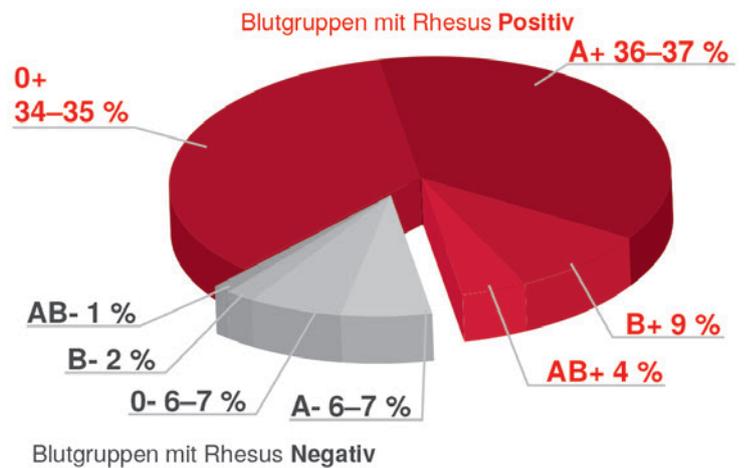
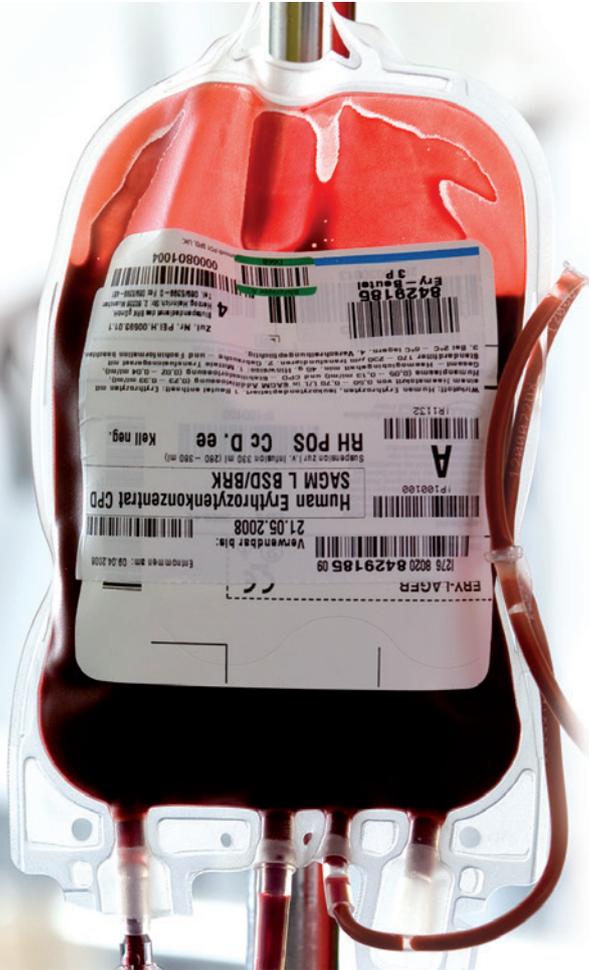


hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

29
2017



- Massivtransfusion – logistische und therapeutische Aspekte
- Die Rolle der Blutgruppen bei der Versorgungssicherung mit Blutkonserven
- „Entdecke die Möglichkeiten“ Dauer der Antikoagulation nach venöser Thromboembolie
- Checkliste für die Transfusion von Blutkomponenten
- Die maschinelle Autotransfusion
- Indikationen zur Gabe von Blutprodukten in der Palliativmedizin (und in der Intensivmedizin)

Deutsches Rotes Kreuz 
DRK-Blutspendedienste

Impressum

Herausgeber:

Die DRK-Blutspendedienste:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –
Hessen, Mannheim

Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes,
München

DRK-Blutspendedienst Mecklenburg-Vorpommern,
Neubrandenburg

Blutspendedienst der Landesverbände des
DRK Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen,
Oldenburg und Bremen, Springe

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost, Dresden

DRK-Blutspendedienst West, Ratingen

(gemeinnützige GmbHs)

Redaktion (verantwortlich):

PD Dr. med. Thomas Zeiler, Breitscheid
Dr. med. Markus M. Müller, Frankfurt/M.

Adresse der Redaktion:

DRK-Blutspendedienst West gGmbH
Feithstraße 182, 58097 Hagen
Tel.: 0 23 31/8 07-0
Fax: 0 23 31/88 13 26
Email: redaktion@drk-haemotherapie.de

Redaktion:

PD Dr. Tamam Bakchoul, Tübingen;
Dr. med. Robert Deitenbeck, Hagen;
Claudia Müller, Münster;
Dr. med. Markus M. Müller, Frankfurt/M.;
Dr. Ernst-Markus Quenzel, München;
Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Ulm;
Prof. Dr. med. Axel Seltsam, Springe;
Prof. Dr. med. Torsten Tonn, Dresden;
PD Dr. med. Thomas Zeiler, Breitscheid.

Mit Autorennamen gekennzeichnete Fachartikel
geben die Meinung des Autors wieder und müssen
nicht unbedingt die Meinung der Redaktion und der
Herausgeber widerspiegeln.

Der Herausgeber der „hämotherapie“ haftet nicht für
die Inhalte der Fachautoren.

Die Fachinformationen entbinden den behandelnden
Arzt nicht, sich weiterführend zu informieren.

Realisation:

deltacity.NET GmbH & Co. KG
SIGMA-DRUCK GmbH
www.deltacity.net

Auflagen:

Gesamtauflage: 17 610 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 29/2017, Seite ...

Inhalt

Editorial 29/2017	3
Massivtransfusion – logistische und therapeutische Aspekte Dr. med. Heiko Lier, Prof. Dr. Birgit S. Gathof	4–8
Die Rolle der Blutgruppen bei der Versorgungssicherung mit Blutkonserven Dr. med. Robert Deitenbeck, Dr. rer. nat. Silke Martin, Dr. med. Markus M. Müller	9–13
„Entdecke die Möglichkeiten“ Dauer der Antikoagulation nach venöser Thromboembolie Prof. Dr. med. Jürgen Ringwald	14–20
Bericht vom internationalen Expertentreffen der Weltgesundheits- organisation zu „emerging infections“ und Blutsicherheit Dr. med. Markus M. Müller, Prof. Dr. med. Michael Schmidt, Dr. rer. nat. Jens Reinhardt	21–28
Checkliste für die Transfusion von Blutkomponenten Dr. med. Wolfgang Engel, Marlies Spirtz	29–34
Die maschinelle Autotransfusion Dr. rer. nat. Christoph Füllenbach, Prof. Dr. Dr. med. Kai Zacharowski, Prof. Dr. med. Patrick Meybohm	35–39
Indikationen zur Gabe von Blutprodukten in der Palliativmedizin (und in der Intensivmedizin) Prof. Dr. med. Marcell U. Heim	40–47
Untersuchungsumfang von blutgruppenserologischen Untersuchungen Dr. med. Andreas Opitz	48–49
Die Autoren	50–52



Prof. Dr. Birgit S. Gathof
Leiterin Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Köln

SEHR GEEHRTE LESERINNEN, SEHR GEEHRTE LESER, LIEBE KOLLEGINNEN UND KOLLEGEN!

Mit dem diesjährigen 50. Kongress unter dem Motto „Sicheres Blut sicher geben“ blickt die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) auf über 60 Jahre zurück. Sowohl der Kongress, wie auch dieses gleichzeitig erscheinende Heft der Zeitschrift „hämotherapie“, sind der Darstellung der verschiedenen Facetten des Fachgebietes in ihrer aktuellen Relevanz für die klinische Anwendung gewidmet. Die gerade erst komplett revidierte Richtlinie Hämotherapie ist hierbei als „aktuellster Stand von Wissenschaft und Technik“ bereits berücksichtigt.

In der Transfusionsmedizin war die optimale, patientenindividualisierte Behandlung bereits seit Jahrzehnten entwickelt. Dies ergab sich u. a. aufgrund der durch die ABO- und Rhesus-Blutgruppen bedingten Besonderheiten der Verträglichkeit. Bluttransfusionen erfolgen seit der Entdeckung einer zunehmenden Anzahl von Blutgruppen wissenschaftlich basierter. In den 1970er Jahren hat die patientenbezogene Produktauswahl mittels Blutkomponenten als „Hämotherapie nach Maß“ die Vollbluttransfusion in Deutschland und den vielen entwickelten Ländern abgelöst.

Im Kontext der patientenindividualisierten Hämotherapie „Patienten Blut Management“ ist die Vermeidung unnötiger Transfusionen durch Minimierung des Fremdblutbedarfes ein wesentlicher Aspekt, hier von Füllenbach, Zacharowski und Meybohm beschrieben. Deitenbeck, Martin und Müller erläutern wie verschiedene Faktoren, wie Blutgruppenverteilung, Demographie, Anwenderverhalten einschließlich angemessener Indikation zur Versorgungssicherheit durch bestmögliche Verfügbarmachung der knappen Ressource „Spenderblut“ beitragen. Strategien für Notfall- bis hin zur Massivtransfusion werden von Lier et al. geschildert. Für den Fall gelegentlicher Nicht-Verfügbarkeit von Blutgruppengleichen Thrombozyten gibt Opitz Tipps.

Blutkomponenten sind in den letzten Jahrzehnten in Mitteleuropa so sicher geworden wie noch nie zuvor: durch verbesserte Spenderauswahl, unterstützt von einem einheitlichen Fragebogen, verbesserten Spendenablauf und

-testung und Verfeinerung von Herstellung, Lagerung und Transport zum Patienten. Dies illustriert der Bericht von Müller vom WHO-Expertentreffen. Damit haben die von den 1980er bis Anfang der 2000er Jahre vermehrt durchgeführten Eigenblutspenden nur noch seltene Indikationen, unter aktuellen Risikoüberlegungen müsste eher die damit verbundene Anämisierung der Patienten als Risiko diskutiert werden.

Ein Hauptrisiko der Bluttransfusion ist die Verwechslung bei der Anwendung. Die Ursache ist nach allen Studien meist bei der Probenentnahme am Patienten und der sicheren Zuordnung der Blutkomponente zum richtigen Patienten. Blutverwechslungen im Labor kommen sehr selten vor und können danach durch den „Bedside-Test der Blutgruppenbestimmung“ am Patienten aufgedeckt werden, bevor es zur Fehltransfusion kommt. Bestmögliches Qualitätsmanagement, z. B. mit einer Checkliste (Engel und Spirtz), unterstützt die Fehlervermeidung, bzw. -erkennung bei einer Transfusion.

In der Palliativ- und Intensivmedizin werden neuerdings vermehrt ethische Aspekte diskutiert; Heim beleuchtet die medizinische und auch psychologische Bedeutung der Bluttransfusion in der Lebenserhaltung und im Sterbeprozess am Lebensende.

Alle in diesem Heft dargestellten Gebiete der Transfusionsmedizin werden auch auf der 50. Jahrestagung der Fachgesellschaft DGTI thematisiert. Technische Neuerungen werden wissenschaftlich in Kooperation mit den industriellen Partnern erläutert, ggf. demonstriert und diskutiert. Das Spektrum wird mit den Aspekten Hämovigilanz, verbesserte immunhämatologische, immungenetische, molekulargenetische Diagnostik, Hämostaseologie, Stammzelltransplantation und innovative Zelltherapien ergänzt. Die aktuelle Hämotherapie wird bis hin zur Vollbluttransfusion bei Massivtransfusionen als eine der verschiedenen Zukunftsperspektiven des Fachs dargestellt.

Stellvertretend für alle an der Kongressorganisation Beteiligten freue ich mich, Sie in Köln begrüßen zu können!

Mit herzlichen Grüßen

Birgit Gathof

Massivtransfusion – logistische und therapeutische Aspekte

Zusammenfassung

Eine Massivtransfusion ist für viele Krankenhäuser kein alltägliches, aber dennoch in unterschiedlicher Häufigkeit immer wieder auftretendes Problem. Für die klinische Definition ist ein persistierender Transfusionsbedarf innerhalb eines eng begrenzten Zeitraumes, die hämodynamische Instabilität und eine problematische Blutungslokalisierung bedeutsam. Therapeutisches Ziel ist der schnellstmögliche Stopp der Blutung mit der grob orientierenden Zielgröße eines tastbaren Radialispulses. Ätiologisch sind eine Koagulopathie (Störung des Organsystems Gerinnung) von einer traumatischen Blutung durch Gewebeerstörung zu unterscheiden; Mischformen sind jedoch häufig. Standardlaborparameter werden weltweit zur Diagnostik benutzt, auch wenn sie nur bedingt aussagekräftig sind. Effektiver und schneller ist die bettseitige Nutzung von sog. viskoelastischen Tests in Kombination mit einer Thrombozytenfunktionsdiagnostik. Jedes Krankenhaus soll ein spezifisches, eskalierendes Massivtransfusions- und Gerinnungsprotokoll mit vordefinierten Interventionstriggern haben. Bei jeder Massivblutung sollte die Anwendung der Prinzipien der „damage control resuscitation“ erwogen werden. Während der anhaltenden Blutung sollte das Konzept der permissiven Hypotension angewandt werden, wenn keine Kontraindikationen vorhanden sind. Für eine suffiziente Gerinnungstherapie sind der Erhalt der Rahmenbedingungen, die Gabe von Tranexamsäure sowie die individuelle Transfusionstherapie mit Blutpräparaten und Faktorenkonzentraten bedeutsam. Innerhalb von 24 Stunden nach Blutungsstopp ist eine Thromboseprophylaxe zu erwägen. Eine suffiziente Dokumentation der transfundierten Gerinnungspräparate ist wichtig.

Summary

For most hospitals, massive transfusion is a rare, but occasionally appearing problem. The clinical definition is characterised by persistent transfusion requirements within a short time, haemodynamic instability and a problematic bleeding localisation. The treatment of bleeding is to stop the bleeding, aiming at a palpable radial pulse. Aetiologically, a coagulopathic (caused by a disturbance of the coagulation system) and a traumatic (caused by tissue injury) bleeding must be differentiated, while mixed forms are common. Standard laboratory parameters are used all over the world, while their effectiveness was never proven. Point of care diagnostics with viscoelastic tests and platelet functional analyses are quicker and more useful. A damage control resuscitation approach with permissive hypotension should be considered for every life-threatening bleeding. Essential are the preservation of preconditions, the application of tranexamic acid together with an individualised transfusion of blood products and coagulation factors. Within 24 h of stopping the bleeding, a thrombosis prophylaxis should be considered. An accurate documentation of transfused compounds is recommended.

EINLEITUNG

Eine Massivtransfusion ist für viele Krankenhäuser kein alltägliches Problem. Jedoch treten starke und lebensbedrohliche Blutungen zwar in unterschiedlicher Häufigkeit, aber dennoch immer wieder, auf. Um den Patienten dabei optimal versorgen zu können, sind sowohl logistisch als auch therapeutisch einige Punkte zu beachten. Der folgende Artikel diskutiert den aktuellen Stand der Wissenschaft für diese Fragestellung.

DEFINITION

Der Begriff „Massivtransfusion“ ist nicht eindeutig. Ältere Definitionen beinhalten die Gabe von mehr als 6–10 Einheiten Blutprodukte oder den Austausch von mindestens dem einmaligen Blutvolumen des Patienten. Bedeutsam

ist dabei jedoch auch der Zeitrahmen. **Tabelle 1** gibt Beispiele für eine mögliche Definition. Unabhängig von einer formellen Definition kann klinisch die folgende Kombination bedeutsam sein (modifiziert nach¹⁷):

- persistierender Transfusionsbedarf (z. B. mehr als 6 EK in 6 h)
- und / oder
- hämodynamische Instabilität (Abfall des systolischen Blutdrucks um 20 % im Vergleich zum Ausgangsblutdruck oder Katecholaminpflichtigkeit)
- sowie
- folgende Blutungslokalisationen:
 - intrazerebrale Blutung,
 - intraspinale Blutung,
 - schwere Blutung in präformierte Körperhöhlen (z. B. Pleura, Abdomen),

- schwere Organblutung mit drohendem Organausfall,
- schwere Kompartimentblutung, besonders im Bereich der Extremitäten,
- schwere Blutung in die Halsweichteile mit drohender Erstickung

Prinzipiell auch außerhalb der Polytraumaversorgung anwendbar, sind zur Vorhersage einer Massivtransfusion verschiedene Scores entwickelt worden (Übersicht bei³⁹).

THERAPEUTISCHES ZIEL

“The treatment of bleeding is to stop the bleeding³¹!” Und das so schnell wie möglich. Außerhalb des OP beruht die Anwendung von manueller Kompression, Druckverband und Tourniquet sowie eventuell Hämostyptika auf der Betonung der Wichtigkeit der frühzeitigen Versorgung stärkster, lebensbedrohlicher Blutungen (modifiziertes <C>-ABCDE-Schema¹¹, wobei das erste C für „catastrophic haemorrhage“ steht). Im OP geht es um die Wiederherstellung einer „normalen“ Gerinnung und einer ausreichenden Perfusion der Endorgane sowie den Ausgleich einer Sauerstoffschuld¹⁵. Als klinische Zielgröße hat sich dabei der Erhalt eines tastbaren Radialispulses etabliert⁴⁰. Diese Zielgröße kann allerdings nur als grobe Orientierung dienen. Das zeigt sich an der Tatsache, dass mehrere Tage vergehen können bis, nach Wiederherstellung der Makrozirkulation (d.h. eines ausreichenden Blutdruckes), auch die Mikrozirkulation (d.h., die Perfusion der Endorgane) stabilisiert ist³⁸.

BLUTUNGSURSACHEN

Prinzipiell gibt es zwei mögliche Ursachen: eine aufgrund einer Gewebeerstörung entstandene, chirurgische Blutung und eine nicht-chirurgische Blutung, d.h. eine Störung des „Organssystems Gerinnung“. Letztere wird unspezifisch als Koagulopathie bezeichnet und kann durch eine Vielzahl von Gründen und oft aus einer Kombination dieser entstehen (Hypothermie, Azidose, Hyperfibrinolyse, Verdünnung, Verlust, nicht erkannte Hämostasestörung, Medikamente, ...). Wichtig ist, jede chirurgische Blutung führt, wenn sie nicht frühzeitig beendet werden kann, zu einer koagulopathischen Blutung. In Verbindung mit einem hämorrhagischen Schock bewirkt jeder ausreichend schwere Gewebeschaden - unabhängig von seiner Ätiologie, eine sogenannte Trauma-induzierte Koagulopathie (TIK)²⁶. Dabei handelt es sich um ein eigenständiges Krankheitsbild mit deutlichem Einfluss auf das Überleben des Patienten¹, welches zwar oft beim Polytrauma auftritt, aber eben nicht auf dieses beschränkt ist. Eine Vielzahl von pathophysiologischen Aspekten (u.a. fibrinolytische Aktivierung, hypoperfusionsbedingte Aktivierung von Protein C, endotheliale und thrombozytäre Dysfunktion, Blutverlust, Verdünnung, Verbrauch, Azidose, Hypothermie, Hypokalzämie) verursachen eine TIK.

DIAGNOSTIK

Zur Verhinderung einer Blutung bietet die präoperative, strukturierte Gerinnungsanamnese das bedeutendste Werkzeug, welches ebenso wirkungsvoll wie kostensparend ist¹⁸. Intraoperativ wird die Bestimmung einer Blutgasanalyse (BGA) und der Standardlaborparameter

Massivtransfusion „traditionelle Definition“	≥ 10 EK/24 h
Massivtransfusion „moderne Definition“	≥ 10 EK/6 h
bedeutsame Blutung („substantial bleeding“) ¹²	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 EK innerhalb von 2 h Plus • ≥ 5 EK oder blutungsbedingter Tod innerhalb von 4 h
Wiederbelebungs-Intensität („resuscitation intensity“) ²⁸	Anzahl an Einheiten innerhalb von 30 Minuten nach Aufnahme: ≥ 3 Einheiten = Mortalität (1 Einheit = 1 l Kristalloid, 0,5 l Kolloid, 1 EK, 1 GFP oder 1 Pool-/Apherese-TK)
CAT („critical administration threshold“) positive ³⁰	≥ 3 EK innerhalb irgendeiner Stunde innerhalb von 24 h

Tabelle 1: Mögliche Definitionen einer Massivtransfusion

1. Stabilisierung der Rahmenbedingungen (Prophylaxe und Therapie!)	Kerntemperatur $\geq 34\text{ }^{\circ}\text{C}$ (möglichst Normothermie) pH-Wert $\geq 7,2$ ionisierte Ca^{++} -Konzentration $> 0,9\text{ mmol/l}$ (möglichst Normokalzämie)
2. frühestmögliche Hemmung einer potentiellen (Hyper-) Fibrinolyse (immer vor Gabe von Fibrinogen!)	Tranexamsäure (Cyklokapron®) initial 1–4 g (15–30 mg/kgKG) oder 1 g in 10 Minuten + ggf. 1 g über 8 h
3. Substitution von Sauerstoffträgern	EK: nach Stabilisierung: Hb auf mindestens 7–9 g/dl [4,4–5,6 mmol/l] anheben
4. Substitution von Gerinnungsfaktoren (bei fortbestehender schwerer Blutungsneigung) Bei Patienten, die Massivtransfusionen benötigen (werden) oder einen blutungsbedingten, lebensbedrohlichen Schock haben und die Gerinnungstherapie bei Massivtransfusionen durch die Gabe von GFP durchgeführt wird, sollte ein Verhältnis von GFP:EK:TK im Bereich von 4:4:1 angestrebt werden. GoR B und (bei V. a. Thrombozytopathie) verstärkte Thrombozytenadhäsion an das Endothel + Freisetzung von „von Willebrand Faktor“ und FVIII aus Lebersinusoiden (→ Agonist für Vasopressin Rezeptor Typ 2)	FFP ≥ 20 (eher 30) ml/kgKG (bei [erwarteter] Massivtransfusion) und Fibrinogen (Haemocomplettan®) 2–4/4–8 g (30–60 mg/kgKG); Ziel: $\geq 1,5$ –2 g/l; ggf. z. B. peripartal höher) und ggf. PPSB initial 1 000–2 500 IE (20–30 IE/kgKG) ggf. 1–2x FXIII (Fibrogammin® P) 1 250 IE (30 IE/kgKG) DDAVP = Desmopressin (Minirin®) 0,3 $\mu\text{g/kgKG}$ über 30 Minuten („1 Ampulle pro 10 kgKG über 30 Minuten“)
5. Substitution von Thrombozyten für die primäre Hämostase	Thrombozytenkonzentrate (Apherese- / Pool-TK): Ziel bei transfusionspflichtigen Blutungen u./o. SHT: $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$
6. ggf. Thrombinburst mit Thrombozyten- und Gerinnungs-aktivierung („Rahmenbedingungen“ beachten!, „off label use“)	im Einzelfall & bei Erfolglosigkeit aller anderen Therapieoptionen ggf. rFVIIa (NovoSeven®) initial 90 $\mu\text{g/kgKG}$
Innerhalb von 24 Stunden nach Blutungsstopp	über Art und Beginn der Thromboseprophylaxe entschieden

Tabelle 2: Eskalierende Therapieoptionen bei Massivtransfusion¹

Quick/INR, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Thrombozytenzahl und Fibrinogenkonzentration empfohlen^{1,2,19}. Die BGA dient u. a. der diagnostisch und therapeutisch wichtigen, wiederholten Messung der Schock- und Perfusionsparameter Basenüberschuß (BE, soll nicht negativer als -6 mEq/l sein³⁴) und Laktat (soll $< 4\text{ mmol/l}$ sein⁴). Beide Parameter sind bei alkoholisierten Patienten mit Vorsicht zu beurteilen⁸. Bezüglich der Nutzung der Standardlaborparameter Quick und aPTT (entwickelt als Monitoringparameter für Heparin bzw. Marcumar) fehlt weiterhin eine positive Datengrundlage; deren Nutzung ist aber besser, als „Nichts“ zu messen⁹. Wichtiger als die absolute Zahl der Thrombozyten ist deren Funktion^{19,29}. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Koagulopathie können sog. „point of care (POC)“ Tests hilfreich sein: viskoelastische Tests (VET), also TEG[®] oder ROTEM[®], sowie die Bestimmung der Thrombozytenfunktion, also Multiplate[®] oder ROTEMplatelet[®]^{1,2,19}. Am einfachsten ist die visuelle Diagnose der Koagulopathie durch nicht-chirurgische, diffuse Blutungen aus Schleimhaut, Serosa und Wundflächen¹. Typisch ist auch das Auftreten von Blutungen aus den Einstichstellen intravasaler Katheter

und Blutungen aus liegenden Blasenkathetern oder Magensonden.

THERAPIE

Jedes Krankenhaus sollte ein, an lokale Gegebenheiten im Detail angepasstes, spezifisches Massivtransfusions- und Gerinnungstherapieprotokoll mit einem eskalierenden Algorithmus und vordefinierten Interventionstrigger anwenden^{1,19}. Die Therapie muss schnellstmöglich beginnen²⁹. Bedeutsam ist der Erhalt der Rahmenbedingungen der Gerinnung, also das Anstreben von Normothermie und Normokalzämie sowie die Vermeidung einer Azidämie²². Während der aktiven Blutung und (nur) bis zur chirurgischen Blutstillung sollte eine permissive Hypotension (mittlerer arterieller Druck [MAP] $\sim 65\text{ mmHg}$, systolischer arterieller Druck $\sim 90\text{ mmHg}$, altersadaptiert bei Kindern) angestrebt werden¹. Als grobe Faustregel kann dabei der erhaltene Radialispuls als Ziel angegeben werden⁴⁰. Obwohl die permissive Hypotension in internationalen Leitlinien^{1,19,29} empfohlen wird und in kleinen Fall-

serien²⁵ sinnvoll erscheint, ist die Evidenz dafür begrenzt. Der MAP sollte eindeutig bei Patienten mit SHT und laut Expertenmeinung auch bei spinalen Trauma höher sein (85–90 mmHg)¹.

Die in den Leitlinien immer erwähnte Normovolämie ist in der Praxis oft schwer zu erzielen. Für die initiale Flüssigkeitstherapie werden ausschließlich gewärmte balancierte Infusionen benutzt. Jegliche Volumentherapie erfolgt ausschließlich über Infusionswärmer wie Level One™, Hotline™ o.ä. mit einer Infusionstemperatur von 40–42 °C; damit können Erythrozytenkonzentrate (EK) direkt aus dem Kühlschrank und gefrorenes Frischplasma (GFP) sobald es flüssig (und nicht erst, wenn es warm) ist angehängt werden. Sowohl die deutschen Daten des Paul-Ehrlich-Institutes⁶ als auch internationale Publikationen zeigen, dass das größte Risiko im Zusammenhang mit Transfusionen durch menschliche Fehler bedingte Zwischenfälle, vorwiegend Prozessfehler oder Fehltransfusionen, sind. Die Nutzung von Cell Saver Systemen ist großzügig zu erwägen^{19,24}.

Jede Indikation zur Transfusion von EK, GFP und Thrombozytenkonzentraten (TK) ist immer eine individuelle Einzelfallentscheidung. Die dabei empfohlene restriktive Transfusionsstrategie mit einem Hb-Ziel von 7–9 g/dl (4,4–5,6 mmol/l) wird oft missverstanden: Möglichst zu keinem Zeitpunkt soll dieser Bereich verlassen werden; es kann also bei einem anhaltend und massiv blutenden Patienten ggf. bei höheren Hb-Werten eine Transfusion erforderlich sein. Bei jahrzehntelanger, flächendeckender und weltweiter Anwendung, gibt es für die Anwendung von Plasma bei blutenden Patienten nur wenig evidenzbasierte Daten²¹. Ein prospektiver randomisierter interoperativer Vergleich bei Transfusion von 4 GFP oder 2 GFP und 2 g Fibrinogen ergab vergleichbare Gerinnungsergebnisse²⁰. Bei lebensbedrohlicher Massivblutung ergibt sich eine Indikation für die Gabe von GFP, die dann aber möglichst frühzeitig und mit hohem Fluss, d.h. mit ~50 ml/min, zu stellen ist^{1,5,19,29}. Die Gabe von ABO-identischen (im Gegensatz zu ABO-kompatiblen) Plasmen wird international empfohlen¹⁶; und ist seit Publikation der Gesamtnovelle 2017 der Richtlinie Hämotherapie auch in Deutschland vorgeschrieben. Obwohl laut aktueller Querschnitleitlinie der Bundesärztekammer der Volumenersatz keine Indikation für die Therapie mit Plasma ist⁵, scheint der das physiologische Kolloid „Plasma“ mit deutlichem Volumeneffekt und den enthaltenden gerinnungsaktiven Substanzen für Massivtransfusionen wesentlich besser geeignet zu sein, als alle bisherigen künstlichen Kristallode und Kolloide. Trotz weiterhin fehlender Evidenz, wird das bereits 2008 von der Bundes-

ärztekammer⁵ genannte Ziel einer Thrombozytenzahl von 100000/μl bei anhaltenden, bedrohlichen Blutungen aktuell auch auf europäischer Ebene²⁹ betont. Als bisher einzige prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie konnte PROPPR durch das Verhältnis von GFP:EK:TK von 1:1:1 (im Vergleich zu 1:1:2) eine Senkung der blutungsbedingten Sterblichkeit innerhalb von 3 Stunden nachweisen; nach 24 Stunden und nach 30 Tagen gab es keinen Überlebensvorteil mehr¹³. Voraussetzung für den Erfolg war, dass aufgetautes GFP innerhalb von 8 Minuten nach Anruf bei der Blutbank anwendbar sowie die Nutzung von Kristalloden und Kolloiden deutlich begrenzt war¹⁰. Bei PROPPR wurden Einzelspender-TK benutzt; übertragen auf deutsche Verhältnisse mit Pool- bzw. Apherese-TK mit 2x10¹¹ Plättchen ergibt sich damit ein Verhältnis von GFP:EK:TK von etwa 4:4:1, d.h. nach 4 bis 6 Paar EK+GFP ein TK. Dieses Verhältnis bezieht sich auf „klassische“ GFP, es gibt keine randomisiert-kontrollierte Daten für pathogen-inaktiviertes (solvent-detergent [SD], Methylblau-Licht) oder lyophilisiertes Plasma. Pathogeninaktivierung bewirkt eine stärkere Reduktion der Gerinnungsaktivität, die sich auf einzelne Gerinnungsfaktoren besonders stark ausprägt³³. Die zum Konzept der „damage control resuscitation“ gehörende 1:1:1-Substitution von GFP:EK:TK versucht die Wirkung von frischem Vollblut zu reproduzieren⁴¹. Dieser Versuch ist nicht erfolgreich; da rund ein Viertel des Volumens auf Additivlösung, Stabilisatoren und Konservierungsstoffe entfällt, kann das Zusammenschütten von EK + GFP + TK nie dieselbe Aktivität enthalten, wie das gleiche Volumen Vollblut²⁷. Die in einigen zivilen Zentren in den USA und Skandinavien angewandt Gabe von sog. „frischem Vollblut (fresh whole blood)“³⁵ wäre derzeit in Deutschland allenfalls im „individuellen Heilversuch“ möglich.

Jeder Patient mit erheblicher, lebensbedrohlicher Blutung soll Tranexamsäure (TxA) in einer Dosierung von 1 g über 10 Minuten, ggf. gefolgt von 1 g über 6 Stunden, erhalten^{1,19,29}. Das soll möglichst frühzeitig, d.h. nach einem Blutverlust von etwa 1 Liter erfolgen. Wird die Gerinnungstherapie bei Massivtransfusionen mit Faktorenkonzentraten durchgeführt, sollte dies mit geeigneten Verfahren gesteuert erfolgen¹. In zunehmendem Maße werden für die sogenannte „zielgerichtete“ Therapie VET empfohlen (Übersicht bei^{23,42}); in prospektiven, randomisierten Studien konnte so wesentlich schneller, nebenwirkungsärmer und effektiver therapiert¹⁴ und sogar ein Überlebensvorteil nachgewiesen⁷ werden. Eindeutige und Evidenz-basierte Grenzwerte für die VET sind nicht bekannt; mögliche Indikationen für das ROTEM® wären für die Fibrinogengabe ein FibA10 < 9 mm oder FibA5 < 7 mm und für Prothrombinkomplex-Präparate (PPSB) eine

ExCT > 90 sec³⁶. Europäische Guidelines sehen die Indikation zur Substitution bei einer Fibrinogenkonzentration von 1,5–2 g/l (150–200 mg/dl)^{19,29}. Aufgrund fehlender randomisierter Multizenterstudien zum Nachweis eines Überlebensvorteils und aus Kostengründen wurde in der deutschen Polytraumaleitlinie¹ nach sehr kontroverser Diskussion ein Wert von < 1,5 g/l festgelegt. Weil unabhängig von der applizierten Menge nach Fibrinogen-Gabe keine erhöhten Spiegel an den folgenden Tagen gemessen werden, ist kein Thromboserisiko zu erwarten³¹. Im Gegensatz dazu bleibt nach PPSB-Gabe das endogene Thrombinpotential für 3 Tage signifikant erhöht und ein Thromboserisiko besteht³².

Bei erworbenem von Willebrand-Syndrom, d.h. einer Thrombozytenfunktionsstörung infolge von Hypothermie, Azidämie u./o. bestimmten Krankheiten (Klappenvitien, myeloproliferativ, autoimmun, ECMO, HLM, ventricular assist devices) bzw. Medikamenten (z.B. ASS, COX-1-Inhibitoren, Antibiotika, Valproat, Clopidogrel, Ticagrelor) kann, mit schwacher Evidenz, Desmopressin / DDAVP (0,3 µg/kgKG als Kurzinfusion) appliziert werden^{1,19,29}. Für die Substitution des Faktor XIII fehlen große Studien, bei starken Blutungen sollte die Konzentration > 60 % betragen³⁷.

Fazit für die Praxis:

- Koagulopathie vermeiden!
- Rahmenbedingungen (pH, Temperatur, ionisiertes Ca⁺⁺) beachten
- an viskoelastische Verfahren (ROTEM®/TEG®) und Thrombozytenfunktionsdiagnostik (Multiplate®, ROTEMplatelet®) denken
- nach 1 000 ml Blutverlust und anhaltender Blutung 1 g Tranexamsäure langsam iv.
- restriktive Transfusionsindikation (Ziel-Hb bei Massiv-Transfusion: 7–9/dl)
- innerhalb von 24 Stunden nach Blutungsstopp Thromboseprophylaxe erwägen

Interessenskonflikte:

Dr. med. Heiko Lier:

Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von Bayer Vital, Blutspendedienst West (DRK), CSL Behring, Ferring, Mitsubishi Pharma, NovoNordisk, Tem International

Prof. Dr. Birgit S. Gathof:

Keine Interessenskonflikte

Insbesondere nach Massivtransfusionen ist ein Intensivpatient einem hohen Thromboembolierisiko ausgesetzt. Jede TIK ist durch eine prothrombotische Phase gekennzeichnet. Innerhalb von 24 Stunden nach Blutungsstopp soll daher über Art und Beginn der Thromboseprophylaxe entschieden werden¹. Wird gegen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe entschieden, sollte an eine intermittierende pneumatische Kompression gedacht werden²⁹.

Die Tabelle 2 zeigt eskalierende, medikamentöse Therapieoptionen zur Massivtransfusion auf.

Eine suffiziente Dokumentation der transfundierten Gerinnungspräparate ist wichtig. Neben EK, GFP und TK sind beispielsweise auch Fibrinogenkonzentrat und PPSB chargendokumentationspflichtig und erlösrelevant. Die Anwendung eines separaten „Massivtransfusionsprotokolls“ zur vereinfachten tabellarischen Dokumentation der transfundierten Präparate zusätzlich zum Narkose- oder Patientenprotokoll ist i. d. R. ab dem 4. EK sinnvoll.

Die Autoren



Dr. med. Heiko Lier

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln (AöR)
heiko.lier@uk-koeln.de



Prof. Dr. Birgit S. Gathof

Zentrale Dienstleistungseinrichtung für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Köln (AöR)
birgit.gathof@uk-koeln.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Die Rolle der Blutgruppen bei der Versorgungssicherung mit Blutkonserven

Wie wirkt sich der Verbrauch auf den Bestand aus?

Zusammenfassung

Engpässe in der Versorgung der Krankenhäuser mit Erythrozytenkonzentrat (EK) der Blutgruppe 0 RhD negativ treten immer wieder auf. Die Autoren diskutieren Ursachen und mögliche Lösungsvorschläge, um der Verknappung dieser EK vorzubeugen. Neben den Blutspendediensten können auch die Krankenhäuser durch vorbeugendes Management dazu beitragen, dass die für die Notfallbehandlung wichtigen EK der Blutgruppe 0 in ausreichender Menge vorhanden sind und der Verfall an EK der Blutgruppen B und AB reduziert wird. Eine enge und vertrauensvolle Zusammenarbeit zwischen transfundierenden Ärzten, Mitarbeitern der Blutdepots und des versorgenden Blutspendedienstes führt zu einer konsequenten Umsetzung der Richtlinie Hämotherapie und dem verantwortungsvollen Einsatz der wertvollen Ressource Blut.

Summary

In Germany shortages in the blood supply of hospitals occur repeatedly, especially for the packed red blood cell concentrates (RBC) of blood group 0 RhD negative. The authors discuss potential reasons and ways to solve this problem. Both, the blood transfusion services and hospitals, are able to help saving these important resources for emergency hemotherapy and to reduce the waste of RBC blood group B and AB by prophylactic measures and preventive management. A close collaboration between medical doctors, colleagues in charge of the blood banks and the supplying blood transfusion service result in a successful implementation of the applicable guidelines and a responsible use of the valuable resource blood.

DIE BLUTGRUPPENVERTEILUNG IN DEUTSCHLAND

Jede MTLA im Blutdepot eines beliebigen Krankenhauses und vermutlich die meisten Ärztinnen und Ärzte kennen die Situation: Mal wieder sind nicht genügend Erythrozytenkonzentrate (EK) der Blutgruppe 0 RhD neg. lieferbar, der Blutspendedienst kürzt die angefragte Bestellung. Aber warum eigentlich? Sind die Blutgruppenverteilung in der Bevölkerung (und damit auch der spendenden Bevölkerung) und der Verbrauch in den Kliniken nicht eigentlich deckungsgleich? Im Prinzip ja. Allerdings gibt es verschiedene medizinische und wirtschaftliche Gründe, die zu einer gewissen Verzerrung im Verbrauch führen und damit Engpässe verursachen können. Wichtig ist, die relative Verteilung der Blutgruppen in Deutschland zu kennen und mit diesem Wissen die Nutzung der verfügbaren Blutkonserven verantwortlich zu steuern. Hierfür bedarf es einer engen Zusammenarbeit zwischen dem Blutdepot (dessen Leiter nach der Richtlinie Hämotherapie bzw. den dort verantwortlichen MTLA), dem versorgenden Blutspendedienst und last but not least natürlich den anwendenden Ärztinnen und Ärzten. Doch wie sieht die Blutgruppenverteilung im ABO- und Rhesus-System in Deutschland aus? Die nachfolgende Grafik stellt die relative Häufigkeit der ABO- und Rhesusfaktor-(RhD-)Konstellationen in der spendenden Bevölkerung in Deutschland dar.

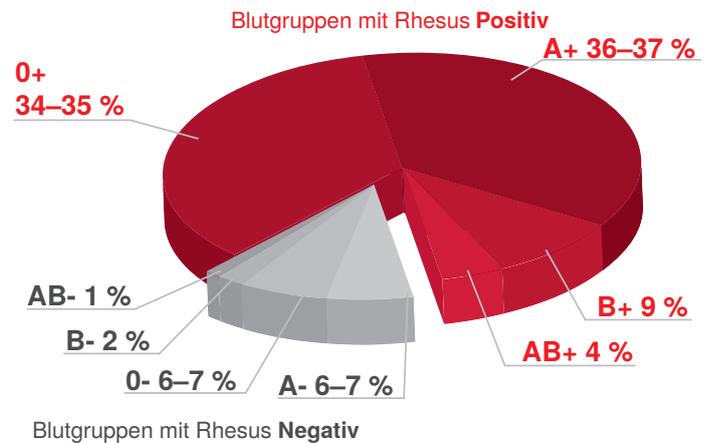


Abbildung 1: ABO- und Rh-Blutgruppenverteilung in Deutschland

Je nach Quelle, untersuchter Population (spendende Bevölkerung? Normalbevölkerung? Region?) und Definition (RhD neg.? ccddee?) liegt die Häufigkeit von 0 RhD neg. und / oder A RhD neg. auch nur bei etwa 6 %^{1,2,3}.

Nun müsste man annehmen, dass die Anzahl von Patienten der Blutgruppe 0 RhD neg. in einem definierten Krankenhaus nicht höher ist als im Querschnitt der Gesamtbevölkerung. Allerdings mag es auch hier lokale Abweichungen geben. So sind z. B. durchaus Regionen bekannt, in denen die Blutgruppenverteilung vom Querschnitt der Gesamtbevölkerung abweicht. Bei 1:1-Verbrauch müsste

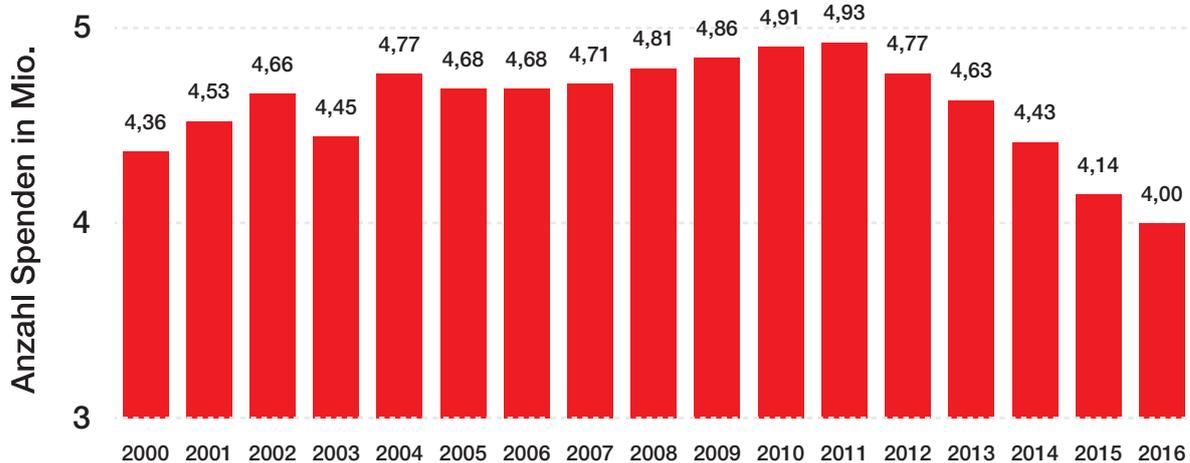


Abbildung 2: Vollblutspendenaufkommen in Deutschland (modifiziert nach⁴)

dies aber durch das regionale Spendenaufkommen problemlos kompensiert werden. Dies ist allerdings leider nicht immer der Fall, da es aus verschiedenen Gründen ein Ungleichgewicht zwischen Aufkommen und Verbrauch gibt. Mit diesen Effekten und möglichen Gegenmaßnahmen möchten wir uns nachfolgend beschäftigen.

AUFKOMMEN UND VERBRAUCH AN BLUTPRODUKTEN IN DEUTSCHLAND

Nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG) müssen sowohl die Träger der Spendeinrichtungen als auch die Einrichtungen der Krankenversorgung jährlich ihre Zahlen zu Umfang von Gewinnung und Verbrauch an das Paul Ehrlich-Institut (PEI) melden. Auf dieser Basis stellt das PEI die gemeldeten Daten anonymisiert in einem Bericht zusammen und macht diesen im Internet bekannt. Nach dem letzten Bericht des PEI wurden im Jahr 2016 rund 4 Millionen Vollblutspenden von etwa 2 Millionen Blutspendern entnommen. Hinzu kamen etwa 770 000 therapeutische Einheiten Plasma aus Plasmapherese und Vollblutspenden⁴. Gut 72 % des bundesweiten Aufkommens wurden 2016 von den DRK/BRK-Blutspendediensten aufgebracht. Diese versorgen neben den Kliniken der Maximalversorgung in den Ballungsgebieten ebenso die Krankenhäuser in den ländlichen Regionen der Republik. Zwischen dem Jahr 2011 und dem Jahr 2016 ist das Aufkommen an Vollblutspenden in Deutschland insgesamt um knapp 19 % zurückgegangen.

Bereits seit 2009 ist auch beim Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten ein Rückgang um insgesamt 21,5 % zu verzeichnen.

Dieser Verbrauchsrückgang im deutschen Gesundheitssystem ist verschiedenen Effekten geschuldet. Zum einen

ist im Jahr 2008 die dritte überarbeitete und erweiterte Auflage der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer erschienen. Hierin wurde bereits eine sehr zurückhaltende Indikationsstellung für die Therapie mit EK formuliert.

Schon bald darauf wurde unter dem Eindruck aktueller Publikationen zur Frage der restriktiven oder liberalen Transfusionsstrategie das Konzept des Patient Blood Management (PBM) in Deutschland eingeführt^{6,7,8}. Insofern waren die Effekte aus diesen beiden Ereignissen durchaus begrüßenswert, denn noch im Jahr 2010 und 2011 wurde für die künftige Versorgung der Bevölkerung in Deutschland mit Blut und Blutprodukten eine bedrohliche Entwicklung erwartet. So wurde noch 2011 durch die Veränderung der Alterspyramide in Deutschland alleine ein Verbrauchsanstieg bis 2013 um zusätzliche 750 000 EK (+15 %) und bis 2015 um zusätzliche 1 000 000 EK (+21 %) erwartet⁹. Auch die Zunahme des Verbrauchs in den älteren (anwachsenden) Bevölkerungsgruppen bedingt durch eine Intensivierung von (z.B.) Chemotherapien oder eine absolute Zunahme von Eingriffen hätte einen Anstieg des Bedarfs erwarten lassen, wie für die Jahre 1996–2006 am Beispiel des Universitätsklinikums Greifswald gezeigt werden konnte¹⁰.

Glücklicherweise hat der tatsächliche, vorläufige Verbrauchsrückgang dazu beigetragen, flächendeckende und kritische Versorgungsentpässe zu vermeiden. Auch ein zunehmendes Benchmarking und steigende Transparenz im Gesundheitswesen führen letztlich aus wirtschaftlichen Gründen zu einem zurückgehenden Verbrauch der wertvollen Ressource Blut. Gleichwohl lässt die Alterung der Gesellschaft erwarten, dass der Verbrauchsrückgang nicht ungebremst weitergeht. Wie sich künftige wissenschaftliche Erkenntnisse zum Nebenwirkungsspektrum

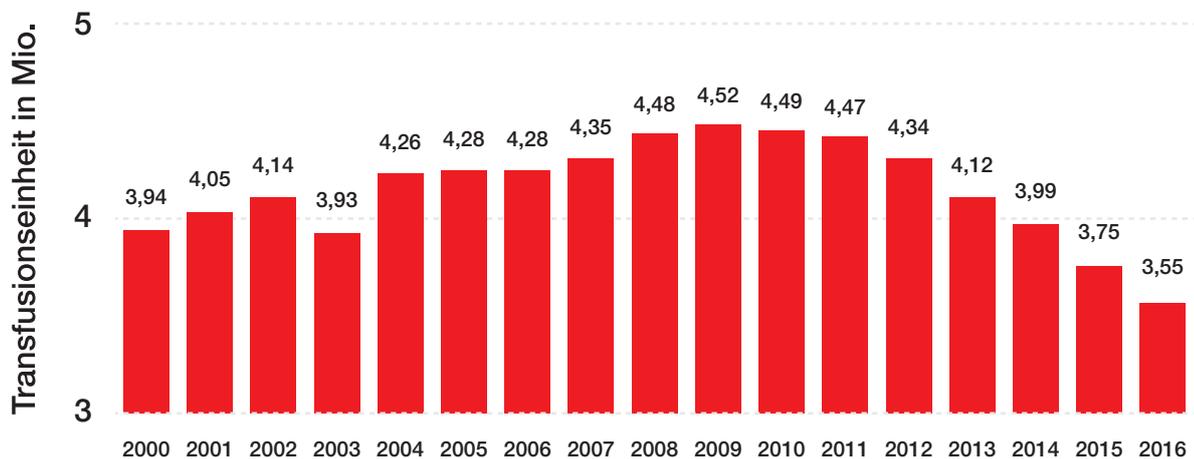


Abbildung 3: Berechneter Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten in Deutschland (modifiziert nach⁴)

und der Immunmodulation durch Transfusionen auf den Verbrauch und damit die Versorgungssituation auswirken werden, kann heute nur gemutmaßt werden.

Warum trotzdem Engpässe?

Würde man annehmen, dass bei einer Haltbarkeit von 42 Tagen EK immer „an den Mann gebracht“ werden könnten, müssten auch die Verfallsraten in den Blutspendeeinrichtungen der Blutgruppennormalverteilung entsprechen. Dies ist allerdings nicht der Fall. In einem großen DRK-Blutspendedienst entfielen auf die Gesamtheit aller verfallenen EK im Jahr 2016 25 % auf die Blutgruppen AB RhD pos. und AB RhD neg., also 5x so hoch wie es dem erwarteten Aufkommen entspricht. Nimmt man die beiden Blutgruppen B RhD pos. und B RhD neg. noch hinzu, liegt der Anteil bereits bei über 41 %! Im Gegensatz hierzu beträgt der Anteil an verfallenen EK 0 RhD neg. nur 4,7 %, der Anteil aller EK der Blutgruppen 0 RhD neg. und 0 RhD pos. mit nur 20 % etwa bei der Hälfte des Erwartungswertes. Nicht überraschend liegt an einem zufällig ausgewählten Tag im Jahr 2016 beim gleichen Blutspendedienst der Anteil an frei verfügbaren EK der Blutgruppe 0 RhD neg. mit 3,47 % nur ungefähr bei der Hälfte des Aufkommens.

Diese Zahlen belegen, dass in den Kliniken, insbesondere in solchen der Maximalversorgung, deutlich mehr EK der Blutgruppe 0 RhD neg. (zu Ungunsten insbesondere der Blutgruppen AB und B) verbraucht werden, als es dem Aufkommen entspricht. Insbesondere in den großen Kliniken der Maximalversorgung verschärft sich dieser Umstand noch durch den Mehrverbrauch im Rahmen von Stammzelltransplantationen mit Blutgruppenwechsel.

Das rare Blut fließt also schneller aus den Blutbanken heraus, als es durch die Spenden aufgebracht wird. Je ausgeprägter diese Effekte, desto problematischer der Eng-

pass. Insbesondere Kliniken der Maximalversorgung haben bei EK der Blutgruppe 0 RhD neg. oftmals einen Verbrauchsanteil von 10 % und mehr. Da diese Kliniken meist in den Ballungsgebieten liegen, verschärft sich die Versorgungssituation auch in den ländlichen Regionen.

Hinzu kommt, dass mit dem oben beschriebenen Verbrauchsrückgang zusätzlich der Verbrauch an EK der Blutgruppe 0 RhD neg. steigt, wie die Gruppe um Yazer und Kollegen unlängst zeigen konnte¹¹. In ihrer Arbeit werteten die Autoren den allgemeinen Verbrauchsrückgang in verschiedenen nationalen Blutspendeeinrichtungen weltweit aus und setzten diesen in Beziehung zur gleichzeitigen Entwicklung des Verbrauchs an EK der Blutgruppe 0 RhD neg., der paradoxerweise gleichzeitig anstieg, insbesondere in Bezug auf die Blutgruppen AB RhD pos. und B RhD pos. (Abbildung 4).

Warum ist das so und was können wir dagegen tun?

Zunächst einmal müssen jedem Anwender von Blut und Blutprodukten die Kompatibilitäten sowie der regulative Rahmen bekannt sein. Ein Patient mit unbekannter Blutgruppe benötigt nicht zwingend EK der Blutgruppe 0 RhD neg.

Erstmals mit der Gesamtnovelle der Hämotherapie-Richtlinien 2005 wurde die Forderung verlassen, in Notfallsituationen bei Patienten mit noch unbekannter Blutgruppe EK der Blutgruppe 0 RhD neg. anzuwenden. Statt dessen wurde formuliert, dass zur Erstversorgung EK der Blutgruppe 0 verwendet werden sollen, solange das Ergebnis der ABO-Blutgruppenbestimmung nicht vorliegt. Diese Haltung wird mit der soeben veröffentlichten Gesamtnovelle 2017 der Richtlinie Hämotherapie in Abschnitt 4.10.5 fortgeschrieben¹². Jenseits dessen wird immer wieder die Forderung aufgestellt, dass Kliniken, die sich als Trau-

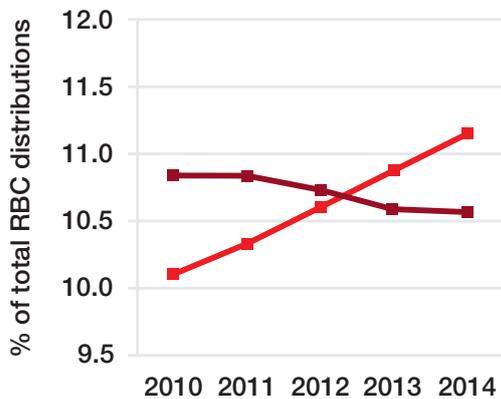


Abbildung 4: Prozentualer Verbrauch an EK der Blutgruppen O RhD negativ (hellrote Linie) gegenüber EK der Blutgruppen AB RhD positiv und B RhD positiv (dunkelrote Linie) (verschiedene nationale Blutspendedienste, modifiziert nach¹¹)

mazentrum zertifizieren lassen wollen, einen definierten Mindestbestand an EK der Blutgruppe O RhD neg. im Depot bevorraten müssten. Diese Forderung kann jedoch weder der in 2016 überarbeiteten S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung¹³ noch dem Weißbuch Schwerverletzten-Versorgung 2012 der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie expressis verbis entnommen werden¹⁴.

Im Ergebnis scheint es so zu sein, dass manche Kliniken, insbesondere solche in ländlichen Regionen und mit weiten Vertriebswegen sowie solche der Maximalversorgung mit Traumazentrum, überproportional hohe Kontingente an EK der Blutgruppen 0, und zwar sowohl RhD neg. als auch RhD pos., bevorraten. Nicht belegen, aber indizieren mag dies eine Beobachtung aus einem QB-Audit eines der Autoren in einem peripher gelegenen großen Haus der Maximalversorgung: Bei der Einsichtnahme in die Dokumentation einer beispielhaften Krankenakte war aufgefallen, dass ein 65-jähriger polymorbider Mann anlässlich einer Dialyse eine elektive Transfusion mit 2 EK der Blutgruppe O RhD neg. erhielt, obwohl er selbst die Blut-

gruppe O RhD pos. aufwies. Auf die Frage, warum man sich für die Gabe der zwei EK O RhD neg. entschieden habe, hieß es, dass die Präparate zu verfallen drohten. Zwar mag es berechtigt gewesen sein, die EK zu transfundieren, statt sie zu verwerfen. Vorab muss jedoch die Frage nach den Grundsätzen der Depothaltung diskutiert werden. Warum kam es überhaupt dazu, dass EK O RhD neg. „zu verfallen drohen“? Dieses Beispiel mag ein Hinweis mehr auf die Notwendigkeit sein, die hausinternen Bedarfslisten regelmäßig anhand der prozessorientierten Transfusionsraten zu überprüfen und zu überarbeiten.

Schließlich bleibt die rein klinisch orientierte Frage zu beantworten, welches Risiko denn einem Patienten droht, dem ich EK der Blutgruppe O RhD pos. gebe, obwohl ich weiß, dass er

- a) selbst Rh neg. ist (elektive Rh-Umstellung) oder
- b) seine Blutgruppe (noch) nicht bekannt ist?

Im Falle des Patienten a) droht kein unmittelbares Risiko, wenn der Antikörpersuchtest durchgeführt wurde und negativ ist. Im schlimmsten Fall droht mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 20–40 % eine Immunisierung gegen das Merkmal D und die Ausbildung eines Anti-D-Antikörpers nach etwa 8–12 Wochen¹⁵. Insbesondere bei männlichen Patienten in höherem Lebensalter mit schweren Erkrankungen und hohem Transfusionsbedarf (z.B. Polytraumata, Oesophagusvarizenblutung oder Bauchortenaneurysma) sollte daher eine Rhesus-Umstellung frühzeitig in Erwägung gezogen werden. Wichtig: Hat man sich einmal für eine Rhesus-Umstellung entschieden, sollte man keinesfalls alle Hebel in Bewegung setzen, um möglichst rasch wieder auf O RhD neg. zurück umzustellen, denn der Immunisierungsreiz ist gesetzt. Im Gegenteil: Bis es im Rahmen einer Primärimmunisierung zu einer Anti-D-Bildung (mit einer Wahrscheinlich-

Hb-Bereich	Kompensationsfähigkeit / Risikofaktoren	Transfusion
≤ 6 g/dl (≤ 3,7 mmol/l)	unabhängig davon, ob kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Zeichen einer anämischen Hypoxie vorhanden sind	ja
> 6 – 8 g/dl (> 3,7 – 5,0 mmol/l)	weder kardiovaskuläre Risikofaktoren noch Zeichen einer anämischen Hypoxie	nein
	es liegen entweder kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Zeichen einer anämischen Hypoxie vor	ja
> 8 – 10 g/dl (> 5,0 – 6,2 mmol/l)	Hinweise auf anämische Hypoxie (physiologische Transfusionstrigger: z. B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktatazidose)	ja (schwache Evidenz)
≥ 10 g/dl (≥ 6,2 mmol/l)	unabhängig davon, ob kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Zeichen einer anämischen Hypoxie vorhanden sind	nein (bis auf Einzelfälle)

Tabelle 1: Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei akuter Anämie (modifiziert nach⁵)

keit von 20–40 %) kommt, vergehen Wochen bis Monate. Selbst wenn man also in den ersten etwa sieben Tagen nach einer Rh-Umstellung bei der Gabe RhD positiver EK bleibt, ist eine klinisch relevante Immunhämolyse im Rahmen der Primärimmunisierung kaum zu erwarten. Sinnvoll ist es dabei, täglich einen Antikörpersuchtest mit neuem Patientenblut zu wiederholen.

Die gleichen Überlegungen gelten natürlich für die Gabe von EK 0 RhD pos. bei Patienten mit noch unbekannter Blutgruppe. Hier kommt noch die Frage hinzu, ob das Merkmal D ggf. auf ein präformiertes Anti-D trifft, wenn nicht nur die Blutgruppe, sondern in vital bedrohlichen Situationen auch der Antikörperstatus nicht bekannt ist.

In dieser Situation ist ganz besonders der betroffene Patient in den Blick zu nehmen: Bei Frauen in gebärfähigem Alter und bei Kindern sollten auch in Notfällen bis zur schnellstmöglichen Klärung der Blutgruppe EK der Blutgruppe 0 RhD negativ transfundiert werden.

Insgesamt ist es absolut wichtig, dass die Bestimmung der Blutgruppe auch im Notfall schnellstmöglich durchgeführt wird. Dazu muss vor der ersten Transfusion auch im Notfall Blut für Blutgruppenbestimmung und Antikörpersuchtest abgenommen und umgehend ans Labor weitergeleitet werden. Sobald die AB0-Blutgruppe bekannt ist, muss die EK-Gabe unbedingt sofort auf die tatsächliche AB0-Blutgruppe des Patienten umgestellt werden, um einen erhöhten Verbrauch von EK der Blutgruppe 0 zu vermeiden. Ist hingegen vor der Bestimmung der AB0-Blutgruppe bereits 0 RhD pos. Blut gegeben worden, kann im Anschluss auch dann mit AB0-gleichem, aber RhD pos. Blut weitertransfundiert werden, wenn der Patient selbst RhD neg. ist.

FAZIT

1. Für eine optimale Balance zwischen Aufkommen und Verbrauch ist eine sorgsame und auf abteilungsbezogenen Bedarfslisten basierende Depotführung unverzichtbar.
2. Eine überproportionale Bevorratung von EK der Blutgruppe 0 RhD neg. als reine Vorsichtsmaßnahme sollte unbedingt unterbleiben, denn der Mangel an EK der Blutgruppe 0 RhD neg. wird durch nicht zwingend notwendige Bevorratung an anderer Stelle verschärft.
3. Bei Patienten mit geplanten Eingriffen oder Therapien, bei denen eine Transfusion nicht sicher ausgeschlossen werden kann, sollte umgehend eine Blutgruppenbestimmung sowie ein Antikörpersuchtest

durchgeführt werden („Type & Screen“-Strategie).

4. Auch vor jeder Notfall-Transfusion muss EDTA-Blut des Patienten zur Blutgruppenbestimmung und zum Antikörpersuchtest ins Labor verschickt werden.
5. Eine möglichst frühzeitige Blutgruppenbestimmung bei allen Notfallpatienten sowie die nach Bekanntwerden der Blutgruppe umgehende und konsequente Umstellung der Versorgung auf die Blutgruppe des Patienten spart die raren EK der Blutgruppe 0 RhD neg. ein.
6. Die Anwendung von EK der Blutgruppe 0 RhD pos. an Stelle von EK der Blutgruppe 0 RhD neg. bei Patienten mit unbekannter Blutgruppe in Notfallsituationen ist durch die Richtlinie Hämotherapie ausdrücklich gedeckt und entspricht somit dem Stand von Wissenschaft und Technik (§ 18 Transfusionsgesetz).
7. Sobald Sie einmal RhD pos. EK bei Patienten mit unbekannter Blutgruppe eingesetzt haben, können Sie den Immunisierungsreiz nicht mehr zurücknehmen. Für die folgenden Tage können Sie daher unter engmaschiger Kontrolle des Antikörperstatus bei der Gabe von RhD pos. EK bleiben. Eine erneute „Rückumstellung“ unmittelbar nach Bestimmung der AB0-Blutgruppe und Rh-Formel macht medizinisch keinen Sinn und trägt unnötig zur Verschärfung des Mangels an RhD negativen EK bei.

Die Autoren



Dr. med. Robert Deitenbeck

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen
r.deitenbeck@bsdwest.de



Dr. rer. nat. Silke Martin

Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes gemeinnützige GmbH
s.martin@blutspendedienst.com



Dr. med. Markus M. Müller

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
m.mueller@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

„Entdecke die Möglichkeiten“ Dauer der Antikoagulation nach venöser Thromboembolie

Umgang mit Leitlinienempfehlungen in der Praxis

Zusammenfassung

Die Entscheidungsfindung über die Dauer einer Antikoagulation nach einer ersten, spontanen venösen Thromboembolie (VTE) ist eine der schwierigsten Aufgaben in der Praxis. Grundsätzlich muss das VTE-Rezidivrisiko gegen das Blutungsrisiko des Patienten abgewogen werden. Dies sollte idealerweise ca. 3–6 Monate nach der VTE erfolgen. Während früher eher kategorisierte Empfehlungen gegeben wurden, steht heute ein patientenfokussiertes, individuelles Vorgehen im Mittelpunkt, das auch der Patientenpräferenz einen großen Stellenwert einräumt. Grundlage für die Entscheidungsfindung ist eine gründliche Anamnese, bei der neben Prädiktoren für ein erhöhtes Blutungs- oder Thromboserisiko detailliert auch nach früheren Auslösern, die im Zeitraum von 4–8 Wochen vor der VTE bestanden haben, oder weiteren präsenten VTE-Triggerern gefragt werden sollte. Zudem sind weitere Parameter wie beispielsweise D-Dimer-Konzentration nach Ende der Antikoagulation, hereditäre oder erworbene Thrombophilien, Größe und Präsenz eines Residualthrombus bzw. die initiale Thrombuslokalisierung und -ausbreitung zu beurteilen. Obwohl die aktuellen Deutschen Leitlinien grundsätzlich keinen Unterschied zwischen einer isolierten Beinvenenthrombose und einer Lungenembolie machen, kann gerade die klinische Schwere des Krankheitsbildes hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen eine weitere Antikoagulation eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen. Die Verfügbarkeit der neuen, direkten oder nicht-Vitamin K-abhängigen Antikoagulanzen mit einem gegenüber den Vitamin K-Antagonisten besseren Risikoprofil durch ein insgesamt geringeres Blutungsrisiko hat aktuell ebenfalls eine zunehmende Bedeutung in der Entscheidungsfindung. Vor diesem Hintergrund ist das Spektrum der Antikoagulationstherapie nach VTE deutlich vielschichtiger geworden und verlangt vom beratenden Arzt, neben Zeit für eine ausführliche Beratungsleistung, ein umfangreiches und aktuelles Wissen. Die Neubewertung einer Therapieempfehlung in regelmäßigen Abständen ist zudem empfehlenswert, da sich neben neuen medizinischen Erkenntnissen auch der Gesundheitszustand des Patienten und somit das individuelle Thrombose- oder Blutungsrisiko verändern kann.

Summary

The decision-making of the duration of anticoagulation therapy after the first and unprovoked venous thromboembolism (VTE) is one of the most difficult tasks in daily practice. Basically, the recurrence risk of the VTE has to be balanced against patient's bleeding risk. This should be done approximately three to six months after the VTE. Whereas former recommendations had been more categorized, an individual approach focused on the patient and his preference is nowadays preferred. The decision should be mainly based on a profound history taking which should concentrate on predictors of patient's bleeding and thrombotic risks as well as on possible triggers that had been present within four to eight weeks prior to clinical manifestation of VTE or that might be still present. Furthermore, parameters such as concentration of d-dimers after termination of anticoagulation, hereditary or acquired thrombophilia, size and presence of a residual thrombus or localization and expansion of the initial thrombus have to be evaluated. Although the current German guidelines do not differentiate between an isolated deep vein thrombosis and pulmonary embolism, the clinical impact of the disease may play a major role in the decision pro or contra an unlimited anticoagulation. Additionally, the availability of the new, direct or non-vitamin K-dependent anticoagulants with an improved risk profile due to an overall decreased bleeding risk has an increasing relevance in this decision making process. Therefore, there are nowadays more options for anticoagulation therapy after VTE. Beside an adequate amount of time for giving a detailed advice to the patient, the consulted physician needs a substantial and updated knowledge in this field. Reevaluation of the recommended therapy should be performed regularly due to new findings in medical science and changes in the health status of the patient with possible impact on his thrombotic and bleeding risk.

EINLEITUNG

Eine der häufigsten Fragestellungen im Alltag einer Gerinnungssprechstunde ist die Frage bezüglich der Dauer einer Antikoagulation nach venöser Thromboembolie (VTE). Bei Vorliegen einer eindeutig getriggerten VTE bzw. einer spontanen **Rezidiv**-VTE, insbesondere bei ausgedehntem Befund und proximaler Lokalisation, kann diese Frage recht leicht aufgrund des geringen bzw. sehr hohen Rezidivrisikos mit einer befristeten (3–6 Monate) bzw.

unbefristeten Antikoagulation beantwortet werden. Vielschichtiger und problematischer gestaltet sich jedoch die Antwort nach einer **ersten** VTE, die nicht eindeutig getriggert aufgetreten ist. Prinzipiell ist in der Entscheidungsfindung, die spätestens ca. 3–6 Monate nach Beginn der Antikoagulation stattfinden sollte, stets das VTE-Rezidivrisiko gegen das Blutungsrisiko einer Gerinnungshemmung abzuwiegen. In den letzten Jahren haben sich die Sichtweise und der Umgang mit dieser Problematik jedoch geändert. Neben Studienergebnissen zur Bedeu-

tung bestimmter erworbener oder angeborener thrombophiler Risikofaktoren hinsichtlich des VTE-Rezidivrisikos spielt hierbei auch die Verfügbarkeit neuer, direkter bzw. nicht Vitamin K-abhängiger oraler Antikoagulantien (NOAK) mit verbessertem Risikoprofil eine wichtige Rolle. Insbesondere mit den neuen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der VTE¹ wurde ein patientenfokussiertes und individuelles über ein früher eher kategorisiertes Vorgehen gestellt. Die Beratung des Patienten zur Berücksichtigung dessen Präferenzen steht neben den klinischen Aspekten bezüglich Auftreten und Ausprägung der VTE im Mittelpunkt. Am Ende der Beratung und des Entscheidungsprozesses mit Abwägen des Für und Wider einer fortgeführten Antikoagulation ist es im Sinne einer guten Therapiecompliance zudem wichtig, dass die getroffene Entscheidung sowohl vom Arzt als auch vom Patienten getragen wird. Im Folgenden werden einige Aspekte des praktischen Vorgehens basierend auf den Vorgaben aktueller Deutscher und Amerikanischer Leitlinien, der Bedeutung einzelner Risikofaktoren und langjähriger klinischer Erfahrung des Autors beschrieben.

ANAMNESE

Trigger? Umstände? Blutungsrisiko? Patientenüberwachung?

Die Basis für die klinische Einordnung eines Falles ist, wie nicht selten in der Medizin, eine detaillierte Anamnese. Viele Erfahrungen aus der Gerinnungssprechstunde zeigen, dass gerade in der Differenzierung zwischen getriggertem und spontaner Thrombose wichtige anamnestiche Angaben nicht erhoben bzw. bestimmte, beispielsweise situationsbedingte Risikofaktoren nicht erkannt werden. Dabei kommt gerade den Umständen des Auftretens einer tiefen Venenthrombose (TVT) bezüglich der Einschätzung des Rezidivrisikos eine zentrale Rolle zu, wie dies in **Tabelle 1** nach den aktuellen US-amerikanischen Empfehlungen² deutlich wird. Eine ähnliche Tabelle fand sich auch in den früheren Deutschen Leitlinien³. In den aktuellen Deutschen Leitlinien¹ ist nun ein differenzierteres Vorgehen abgebildet, in dem ein individuelles Abwägen mehrerer Kriterien in den Vordergrund gestellt wird (**Tabelle 2**).

Prinzipiell wird bzgl. des Vorgehens kein Unterschied zwischen Patienten mit TVT oder LE gemacht. Findet sich ein relevanter Trigger, so kann in den meisten Fällen nach einer **ersten** VTE auf eine Fortführung der Antikoagulation im Sinne einer verlängerten Erhaltungstherapie (über 3–6 Monate hinaus) verzichtet werden. Dies insbesondere dann, wenn sich der Trigger im weiteren Leben des

Patienten vermeiden lässt bzw. bei weiterem, unvermeidbarem Auftreten des Triggers passager eine prophylaktische Antikoagulation konsequent durchgeführt werden kann. Dagegen sprechen eine spontan, „aus heiterem Himmel“ auftretende erste VTE sowie das Fortbestehen des identifizierten auslösenden Triggers grundsätzlich eher für das unbefristete Weiterführen der Antikoagulation. Das Erkennen eines Triggers ist im klinischen Alltag tatsächlich nicht immer einfach. Insbesondere das Feststellen des zeitlichen Zusammenhangs kann Probleme bereiten. Die klinische Manifestation einer VTE kann erst verzögert zur Thrombogenese auftreten, d. h. es sollte ggf. die Anamnese bzgl. eines möglichen Triggers bis zu 4 oder gar 8 Wochen vor dem Zeitpunkt der klinischen Manifestation zurückverfolgt werden (z. B. Fragen nach zurückliegender Immobilisation, Schwangerschaften/Wochenbett, langer Flug- oder Busreise). Dies ist insbesondere bei den Patienten zu beachten, bei denen nur die Embolisation zur

Distale TVT getriggert (chirurgisch/nicht chirurgisch)	
3 Mo eher als < 3 Mo	2C
3 Mo eher als 6, 12 oder 24 Mo oder unbefristet	1B
Proximale TVT/LE OP als Trigger	
3 Mo eher als unbefristet	1B
Proximale TVT/LE Trigger nicht-chirurgisch/transient	
3 Mo eher unbefristet bei niedrigem/moderatem Blutungsrisiko	2B
3 Mo eher unbefristet bei hohem Blutungsrisiko	1B
Erste spontane proximale TVT/LE	
Unbefristet eher als 3 Mo bei niedrigem/moderatem Blutungsrisiko	2B
3 Mo eher als unbefristet bei hohem Blutungsrisiko	1B
Zweite spontane VTE	
Unbefristet eher als 3 Mo bei niedrigem Blutungsrisiko	1B
Unbefristet eher als 3 Mo bei moderatem Blutungsrisiko	2B
3 Mo eher als unbefristet bei hohem Blutungsrisiko	2B
Krebs-assoziierte Thrombose	
Unbefristet eher als 3 Mo bei niedrigem/moderatem oder hohem Blutungsrisiko	2B bzw. 1B

Tabelle 1: Auszug aus ACCP-Empfehlungen 2016²

alleinigen klinischen Symptomatik geführt hat, d.h. Lungenembolie (LE) ohne nachgewiesene TVT!

Zusätzlich zu Triggern und Umständen der VTE steht in der Anamnese die Beurteilung des Blutungsrisikos des Patienten im Mittelpunkt. Neben dem mit einer Antikoagulation einhergehenden erhöhten Blutungsrisiko sind patientenassoziierte Risiken in Betracht zu ziehen, die gerade bei multimorbiden und älteren Patienten oft schwer zu eruieren und einzuschätzen sind. Einige wichtige Aspekte, die in dieser Beurteilung von praktischer Bedeutung sind, sind in **Tabelle 3** basierend auf den Deutschen und US-amerikanischen Leitlinien^{1,2} zusammengestellt. Empfehlenswert sind ergänzend Fragen bzgl. des Risikos gastro-intestinaler Blutungen, die gerade bei einer längerfristigen Antikoagulation von erheblicher klinischer Relevanz sein können. Insbesondere bei positiver Anamnese bzgl. Magen- oder Dünndarmulcera, Gastritiden, Refluxösophagitis oder unterer gastrointestinaler Blutung ist zum einen eine aktuelle Abklärung (Gastroduodenoskopie, Coloskopie) und zum anderen die engmaschige klinische Überwachung (regelmäßige Arztbesuche, gezielte Fragen und Aufklärung des Patienten über Symptomatik) empfehlenswert, um gastrointestinale Blutungskomplikationen zu vermeiden. Dieser Aspekt sollte auch bei der Wahl des Antikoagulans berücksichtigt werden, da das Risiko-

profil der verfügbaren oralen Antikoagulantien diesbezüglich unterschiedlich ist, wie in einem späteren Absatz diskutiert wird. Hilfreich ist in der Praxis, dass der Patient zum Zeitpunkt der Entscheidungsfindung bzgl. der weiteren Gerinnungshemmung bereits eine 3–6-monatige Phase der Antikoagulation hinter sich hat. Typischerweise besteht vor allem in den ersten Wochen bis Monaten einer Antikoagulation das größte Risiko für relevante Blutungsereignisse, insbesondere im Magen-Darm-Trakt. Somit kann bei Patienten, die diese Phase der Erhaltungstherapie ohne relevantes Blutungsereignis überstanden haben, eher eine Empfehlung für eine längere Antikoagulation gegeben werden.

D-DIMERE VON ZUNEHMENDER BEDEUTUNG

D-Dimere sind die kleinsten Fibrinspaltprodukte, die nach einer durch Plasmin induzierten Spaltung von zuvor durch F-XIII-quervernetzten Fibrin entstehen. Erhöhte D-Dimere finden sich darum bei jeglichen Zuständen mit Bildung von Gerinnseln im Körper. Sie sind darum nicht spezifisch für ein bestimmtes thrombotisches Geschehen, jedoch hierfür sehr sensitiv. In den letzten 5–10 Jahren haben mehrere Studien gezeigt, dass erhöhte D-Dimere ab

Kriterium	Für fortgesetzte Therapie	Gegen fortgesetzte Therapie
Risikofaktor	fortbestehend	Passager
Genese	unklar	getriggert
Rezidiv	ja	Nein
Blutungsrisiko	gering	hoch
Bisherige Antikoagulationsqualität	gut	schlecht
D-Dimere (nach Therapieende)	erhöht	normal
Residualthrombus	vorhanden	fehlend
Geschlecht	Mann	Frau
Thrombus-Ausdehnung	langstreckig	kurzstreckig
Thrombus-Lokalisation	proximal	distal
Schwere Thrombophilie	Ja*	Nein**
Patientenpräferenz	dafür	dagegen

Tabelle 2: Kriterien für oder gegen fortgesetzte Antikoagulationstherapie¹

*z. B. Antiphospholipid-Syndrom

**z. B. Heterozygote Faktor V- oder heterozygote Prothrombinmutation

- Alter > 75 (65) Jahre
- Frühere Blutung
- Krebserkrankung
- Niereninsuffizienz
- Leberfunktionsstörungen
- Thrombozytopenie
- Früherer Schlaganfall
- Diabetes mellitus
- Anämie
- Therapie mit Plättchenhemmern
- Schlechte Einstellbarkeit der Antikoagulation
- Häufiges Hinfallen
- Alkoholmissbrauch
- Einnahme von NSAR

Tabelle 3: Prädiktoren für erhöhtes Blutungsrisiko (Dt. und US-LL)^{1,2}

ca. 4 Wochen nach Absetzen der Antikoagulation nach einer VTE mit einem erhöhten VTE-Rezidivrisiko assoziiert sind^{4,5}. Zuletzt konnte auch gezeigt werden, dass erhöhte D-Dimere nicht nur nach 4 Wochen, sondern ggf. mehrmals innerhalb des ersten Jahres nach Beendigung der Gerinnungshemmung bestimmt werden sollten⁶. Auch spätere D-Dimer-Erhöhungen deuten auf ein erhöhtes Rezidivrisiko hin und sollten in der Entscheidung bezüglich der weiteren Antikoagulation berücksichtigt werden. In der Praxis kann dies gerade bei Patienten, bei denen die Entscheidungsfindung schwierig ist oder ein Patient auf das Absetzen der Antikoagulation drängt, von großer Hilfe sein. Mit einem positiven D-Dimer-Test hat man einen „objektiven“ Parameter, der auf das erhöhte Rezidivrisiko hindeutet und somit auch einen zögerlichen Patienten in der Beratung überzeugen kann.

Die große Gefahr im Umgang mit D-Dimer-Werten ist die Unspezifität der Erhöhung. Zur Bewertung des VTE-Rezidivrisikos dürfen D-Dimere nur Verwendung finden, wenn (soweit möglich) sichergestellt ist, dass die eventuell festgestellte D-Dimer-Erhöpfung nicht durch andere passagere Ereignisse (beispielsweise akute Infektionen oder Wundheilungsprozesse, perioperativ) bedingt sein kann. Persistieren bei einem Patienten beispielsweise jedoch chronisch entzündliche Prozesse, so kann die festgestellte D-Dimer-Erhöpfung tatsächlich als relevanter Hinweis auf einen prothrombotischen Zustand, bedingt

durch die Entzündung, hinweisen. Bezüglich der Bestimmung der D-Dimere unter noch laufender Antikoagulation ist die derzeitige Datenlage noch nicht eindeutig.

Die Höhe der D-Dimer-Konzentration nach Ende einer Antikoagulation ist auch ein konstanter Parameter bei sogenannten „clinical scores“, die helfen sollen, das Rezidivrisiko eines Patienten nach einer VTE zu beurteilen⁷. Diese „clinical scores“ haben sich in der aktuellen Praxis aber noch nicht etabliert und werden zum Teil noch validiert. In den aktuellen Leitlinien wird ihr routinemäßiger Einsatz noch nicht empfohlen. Ob ihnen in der Zukunft eine wichtigere Rolle zukommen wird, kann aktuell nicht sicher beurteilt werden.

BEDEUTUNG HEREDITÄRER UND ANGEBORENER THROMBOPHILER RISIKOFAKTOREN THROMBOPHILIE-SCREENING

Thrombophile Risikofaktoren können als fortbestehende Trigger oder als thrombophiles „Grundrauschen“ beim Patienten angesehen werden. Letztendlich ist diese Differenzierung für die tatsächliche Entscheidungsfindung in der Praxis irrelevant. Entscheidend ist vielmehr, dass die thrombophilen Risikofaktoren selbst differenziert betrachtet werden. Hinsichtlich der Bedeutung als relevanter Risikofaktor für ein erhöhtes Rezidivrisiko unterscheiden sich die bekannten hereditären Thrombophilien nicht unerheblich. Die relativ häufig zu findenden thrombophilen Mutationen Faktor-V-Typ-Leiden und Prothrombin-G20210A haben in jeweils heterozygoter Ausprägung (Prävalenz ca. 5–10 bzw. 2–3 %) keine signifikante Assoziation mit einem erhöhten VTE-Rezidivrisiko und gelten nicht als schwere thrombophile Risikofaktoren. In der Praxis findet hier nicht selten eine Überbewertung statt. Dagegen konnten trotz deren Seltenheit für die hereditären Mangelzustände von Protein S, Protein C und Antithrombin jeweils signifikant erhöhte VTE-Rezidivrisiken gefunden werden. Dies gilt in ähnlichem Maße auch für eine jeweilige Homozygotie bzw. Doppelheterozygotie für die beiden o.g. Faktor-II- und Faktor-V-Mutationen. Das Vorliegen einer dieser schweren Thrombophilien kann darum mit dem Ausschlag für das unbefristete Fortführen der Antikoagulation geben.

Nach derzeitigem Kenntnisstand können insbesondere zwei weitere Thrombophilien relevant für die Entscheidung Pro/Con verlängerter Erhaltungstherapie sein. Die konstante Erhöhung der Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII (F-VIII:C) ist mit einem bis zu 6-fach erhöhten VTE-Rezidivrisiko assoziiert. Eine genetische Basis für

die F-VIII:C-Erhöpfung konnte jedoch bislang nicht gefunden werden. In der Praxis ist die korrekte Diagnose einer unabhängigen persistierenden F-VIII:C-Erhöpfung jedoch sehr schwierig, da F-VIII als Akute-Phase-Protein reagiert. Somit finden sich sekundäre (reaktive) Erhöhungen typischerweise im Studium der akuten VTE, bei akuten oder chronischen Entzündungen, Schwangerschaften oder Tumorerkrankungen. Auch im Alter steigt die F-VIII:C an. Diese Punkte müssen bei der Beurteilung einer F-VIII:C im Rahmen der Thrombophiliediagnostik unbedingt beachtet werden, damit das F-VIII-bedingte Risiko nicht überbewertet wird. Ähnlich wie bei der D-Dimer-Konzentration kann aber eine persistierende, sekundäre F-VIII:C-Erhöpfung als Marker für das thrombophile Risiko eines chronisch entzündlichen Prozesses angesehen und bewertet werden.

Antiphospholipid-Antikörper (APL-AK) können isoliert oder im Rahmen einer Autoimmunerkrankung (typischerweise beim systemischen Lupus erythematodes) bzw. passager (meist im Kindesalter) oder permanent (eher im Erwachsenenalter) auftreten. Sie können in den klassischen Gerinnungstests (Lupus antikoagulans) oder nur durch spezifische Antigentests (Cardiolipin- oder β 2-Glykoprotein-Antikörper) nachweisbar sein. Bei eindeutigem Nachweis gilt die Persistenz der APL-AK (Wiederholung der Diagnostik nach 12 Wochen) als signifikanter Risikofaktor für ein VTE-Rezidiv.

SCHWEREGRAD/LOKALISATION/ KONTROLLE DER VTE UND BEDEUTUNG DES RESIDUALTHROMBUS

Bezüglich der Art der VTE sind Lokalisation der TVT und deren Komplikationsrisiko bzw. bereits eingetretene Komplikationen, insbesondere akut als LE oder seltener als paradoxe Embolie (ischämischer Apoplex bei offenem Foramen ovale), zu berücksichtigen. Gegenüber distalen, auf die Unterschenkelvenen begrenzten TVT haben proximale TVT (ab V. poplitea) ein höheres Komplikationsrisiko. Obwohl die Leitlinien grundsätzlich nicht zwischen TVT und/oder LE unterscheiden, kommt insbesondere einer LE aufgrund der lebensbedrohlichen klinischen Symptomatik in der Praxis eine besondere Bedeutung als Entscheidungskriterium für oder gegen eine unbefristete Antikoagulation zu. Zum einen rezidivieren LE zu ca. 80 % als LE und sind mit einer hohen Mortalität belastet⁸; zum anderen drängt der Patient je nach Schwere des bereits erlittenen Ereignisses und dessen subjektivem Erleben bereits eher auf das Fortführen der Antikoagulation, da er ein solches Ereignis nicht mehr erleben möchte. Die-

ser Aspekt wird in aller Regel bereits früh im Patientengespräch deutlich und lenkt oft die Entscheidungsfindung in eine bestimmte Richtung. In dieser Situation kommt der o.g. Beurteilung des Blutungsrisikos unter Antikoagulation eine noch stärkere Bedeutung zu. Der Patientenpräferenz für eine unbefristete Antikoagulation kann bei nicht eindeutig erhöhtem Blutungsrisiko entsprochen werden. Sollten aber relevante Blutungsrisiken vorliegen (siehe **Tabelle 2**), so sollte der Patient eingehend über Nutzen und Risiko der verlängerten Erhaltungstherapie aufgeklärt und das Ergebnis der Beratung dokumentiert werden. Sieht der Patient auch nach eingehender Beratung das VTE-Risiko über dem Blutungsrisiko, dann kann die Antikoagulation weiter fortgeführt werden; ggf. sollte dann ein Antikoagulans mit geringerem Blutungsrisiko (siehe unten) ausgewählt werden.

Nach langjährigen Erfahrungen in der klinischen Praxis erfolgt die empfohlene Kontrolluntersuchung des Lokalbefundes nach ca. 3 Monaten nach Beginn der Antikoagulation nicht in konsequenter Weise. Als Hämostaseologe oder Internist/Allgemeinmediziner ohne bildgebende Möglichkeiten ist man diesbezüglich zudem auf die korrekte Befundbeschreibung des Kollegen angewiesen, der die dopplersonographische Untersuchung durchführt. Oft muss diese Kontrolluntersuchung gerade in unklaren Fällen erst vom konsultierten Hämostaseologen veranlasst werden, was die Entscheidungsfindung in der Praxis ggf. unnötig verzögert. Idealerweise sollte bereits zu Beginn der Therapie bei Diagnosestellung ein Kontrolltermin in ca. 3 Monaten (Aussagekraft zu diesem Zeitpunkt am größten!) vereinbart werden, damit diese für die Entscheidungsfindung wichtige Untersuchung mit hoher Wahrscheinlichkeit durchgeführt wird und zur Entscheidungsfindung im Arzt-Patienten-Gespräch vorliegt (cave: Befundmitgabe!). Tatsächlich haben Patienten ohne Residualthrombus nach 3 Monaten ein sehr niedriges Rezidivrisiko und insbesondere in Kombination mit der o.g. D-Dimer-Bestimmung in der Folge lässt sich das VTE-Rezidivrisiko relativ gut klinisch einschätzen^{6,9}.

GESCHLECHT – MÄNNER IM NACHTEIL!

Während das Risiko für eine Erst-TVT bei Frauen etwas höher ist, wurde für Männer ein signifikant erhöhtes VTE-Rezidivrisiko beschrieben (Douketis et al., 2011)¹⁰. Die Ursachen hierfür sind nicht im Detail geklärt. Angeschuldigt wurde u. a. auch eine geringere Therapiecompliance der Männer im Sinne einer unzuverlässigeren Einnahme der Antikoagulantien. Genauere Erkenntnisse bezüglich der Auswirkungen der hormonellen Unterschiede liegen

nicht vor. Die klinische Konsequenz aus den vorliegenden Daten führt in der Praxis dazu, bei ansonsten ungefähr gleicher Risikokonstellation, bei Männern eher zu einer unbefristeten Antikoagulation zu tendieren.

NOAK – EHER FAKTOR PRO UNBEFRISTETER ANTIKOAGULATION? AUCH STATT ASS 100?

In den US-amerikanischen ACCP-Leitlinien werden NOAK mit einem Empfehlungsgrad 2B gegenüber Vitamin K-Antagonisten (VKA) zur Therapie der TVT und der unkomplizierten LE innerhalb der ersten 3 Monate **primär** empfohlen gegeben². In den aktuellen Deutschen Leitlinien werden die Vorteile der NOAK gegenüber VKA (bei gleicher Effizienz geringeres Risiko für schwere Blutungen, insbesondere intrazerebrale Blutungen) beschrieben, ohne dass eine eindeutige, evidenzbasierte Empfehlung zugunsten des primären Einsatzes der NOAK gegeben wird.¹

In der **verlängerten Erhaltungstherapie** kommt der Beurteilung des Blutungsrisikos des eingesetzten Antikoagulans aufgrund dessen unbefristeter und ggf. jahrelanger Einnahme eine neue und besondere Bedeutung zu. Zum einen kommt hier die ca. 40 %-ige Reduktion schwerer Blutungen unter Antikoagulation mit NOAK gegenüber VKA zu tragen, die in der Praxis bereits dazu beitragen könnte, dass man sich unter NOAK-Therapie eher zu Fortsetzung der Antikoagulation entscheiden könnte. In diesem Zusammenhang sind darum insbesondere die Ergebnisse der in dieser Indikation durchgeführ-

ten Vergleichsstudien NOAK versus Placebo von Interesse. Wie prinzipiell zu erwarten und darum nicht wirklich überraschend ergaben sich für Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban gegenüber Placebo in den Phase III-Studien eine ca. 90 %-ige Reduktion der VTE-Rezidive¹¹⁻¹³. Während aber, auch nicht verwunderlich, für Dabigatran und Rivaroxaban diese Effizienzverbesserung mit einem etwas erhöhten Blutungsrisiko einherging, war dies in beeindruckender Weise für Apixaban in der Prophylaxedosierung (2x 2,5 mg pro Tag) nicht der Fall! Damit ergibt sich auch und gerade im indirekten Vergleich zur alternativen Gabe des Thrombozytenaggregationshemmers ASS 100 ein Vorteil für Apixaban. In zwei Studien konnte zwar gezeigt werden, dass ASS 100 einmal täglich im Vergleich zu Placebo zwar immerhin zu einer 20–30 % VTE-Rezidivreduktion führt, dies jedoch zudem mit einem leicht erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist^{14,15}. Schon vor dem Hintergrund dieser Daten scheint die Einnahme von ASS 100 zur verlängerten Erhaltungstherapie keine gute Alternative zu sein. Noch deutlicher wurde dies nun nach der erst vor wenigen Wochen erfolgten Veröffentlichung von direkten Vergleichsdaten von Rivaroxaban und ASS 100. In der EINSTEIN CHOICE-Studie wurde die Prophylaxedosierung von 10 mg Rivaroxaban einmal täglich gegenüber der bisher empfohlenen Therapiedosis (20 mg einmal täglich) sowie gegenüber ASS 100 mg einmal täglich bzgl. Sicherheit und Effizienz über ein Jahr untersucht¹⁶. Die Daten zeigen, dass bei vergleichbarem Blutungsrisiko beide Rivaroxabandosierungen bezüglich der Reduktion des VTE-Risiko gegenüber ASS 100 hochsignifikant überlegen waren (Risikoreduktion 66 bzw. 74 % für Rivaroxaban 20 bzw. 10 mg). Aus diesen Ergebnissen ergeben sich für die zukünftige Praxis folgende Aspekte.



Die Zahl der Patienten, denen aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos, ASS 100 statt eines oralen Antikoagulans zur unbefristeten Gerinnungshemmung verordnet werden, sollte zukünftig sehr gering sein. Insbesondere den Prophylaxedosierungen von Apixaban und Rivaroxaban (cave: Zulassung für 10 mg Rivaroxaban für diese Indikation ist noch nicht erfolgt!) dürften bei Grenzfällen mit einem erhöhten Blutungsrisiko zukünftig eine besondere Rolle zukommen, da sie bei diesen Patienten eine Entscheidungshilfe pro Antikoagulation sein dürften.

TIPPS ZUR WEITEREN BETREUUNG DES UNBEFRISTET ANTIKOAGULIERTEN PATIENTEN

Bei Entscheid für eine unbegrenzte Antikoagulation zur VTE-Rezidivprophylaxe sollte der **regelmäßige Arzt-Patienten-Kontakt** mit Therapieevaluation sichergestellt werden. Dies ist gerade in der Zeit mit zunehmender Antikoagulation mit NOAK, die keiner Laborüberwachung bedürfen, besonders wichtig. Insbesondere die o.g. gastrointestinalen Blutungen treten meist in den ersten Wochen der Therapie auf. In dieser Zeit sollten kurzfristiger regelmäßige Kontrolltermine beim behandelnden Arzt vereinbart werden (z.B. 1–2x/Monat). Auch später sollte der dauerantikoagulierte Patient nicht alleine gelassen und fixe Termine zur Therapiebesprechung vereinbart werden. Die Frequenz dieser Termine kann abhängig vom bisherigen Verlauf der Antikoagulation und dem Risikoprofil des Patienten gewählt werden. Wie erwähnt, sind zwar unter Therapie mit NOAK keine fixen Gerinnungsuntersuchungen notwendig, jedoch sollten insbesondere bei entsprechenden Risikopatienten Kontrollen des Blutbildes (ggf. Erkennen eines okkulten Blutverlustes) sowie der Nieren- und Leberfunktionsparameter (ggf. Erkennen der Gefahr einer Kumulation) erfolgen. Eine Mindestfrequenz der Kontrollbesuche dauerhaft antikoagulierter Patienten von einmal pro Jahr sollte nach den Erfahrungen des Autors nicht unterschritten werden. Ebenso sollte der Patient darauf hingewiesen werden, bei Veränderungen des Gesundheitszustandes (beispielsweise weitere Erkrankung, neue Komedikation) den behandelnden Arzt zu kontaktieren, falls dieser hierüber keine Information hat.

ABSCHLIESSENDE BEMERKUNGEN

Insgesamt ergibt sich auf der Basis der aktuellen Leitlinien und wissenschaftlichen Erkenntnisse gerade vor

dem Hintergrund der Verfügbarkeit der NOAK mit verbessertem Risikoprofil die Möglichkeit einer sehr individuellen Entscheidungsfindung bei Zustand nach einer einmaligen spontanen VTE oder VTE mit fortbestehendem Trigger. Damit diese patientenzentrierte und individuelle Gestaltungsmöglichkeit der gerinnungshemmenden Therapie auch möglichst optimal umgesetzt werden kann, sind zum einen eine konsequente Bewertung der klinischen Situation nach 3–6 Monaten notwendig. Zum anderen muss der zuständige Arzt über entsprechende Kenntnisse verfügen. Ebenso muss er sich die Zeit nehmen (können), den Patienten entsprechend ausführlich zu beraten, denn es gilt: Je individualisierter die Therapiemöglichkeiten desto aufwändiger sind die notwendigen Beratungsleistungen. Nur wenn diese Vorgaben erfüllt werden, können die Möglichkeiten einer modernen gerinnungshemmenden Therapie zum Wohle des Patienten auch, wie im bekannten Werbeslogan, entdeckt werden. Letztendlich ist es wichtig, dass dem Patienten eine Empfehlung gegeben wird, die dieser idealerweise nachvollziehen und zukünftig mittragen kann. Wichtig ist hierbei, dass die Therapie aufgrund der praktischen Erfahrungen, neuen medizinischen Erkenntnissen oder Veränderungen im Gesundheitszustand regelmäßig, beispielsweise alle 2–3 Jahre, reevaluiert wird. Darum ist es empfehlenswert, dem Patienten gerade in den diskutierten Grenzfällen nicht „lebenslange“ Antikoagulation zu attestieren, sondern den Terminus „zunächst unbefristete“ Antikoagulation zu wählen.

Die Verfügbarkeit von NOAK dürfte aufgrund des mehrfach nachgewiesenen gegenüber VKA günstigeren Risikoprofils zukünftig nicht selten in Grenzfällen die Entscheidung in Richtig pro Antikoagulation lenken und für ASS 100 im Einsatz in der verlängerten Erhaltungstherapie kaum mehr Platz lassen.

Der Autor



Prof. Dr. med. Jürgen Ringwald
DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gemeinnützige GmbH, Institut Lütjensee
j.ringwald@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Bericht vom internationalen Expertentreffen der Weltgesundheitsorganisation zu „emerging infections“ und Blutsicherheit

Zusammenfassung

Mitte Juni 2017 trafen sich auf Einladung der Weltgesundheitsorganisation 28 Experten aus aller Welt für zwei Tage in Genf in der WHO-Zentrale, um einen Überblick über die Lage der (wieder) neu auftretenden Infektionskrankheiten (Englisch: (re-)emerging infectious diseases; kurz: EID) und deren Einfluss auf die weltweite Blutversorgung zu geben. Besonderer Wert wurde dabei auf diejenigen Voraussetzungen gelegt, die weltweit für die Risikoeinschätzung und das Risikomanagement beim Auftreten einer solchen globalen Bedrohung notwendig sind. Neben Berichten zu den einzelnen EID-Ausbrüchen der vergangenen Jahre sowie dem diagnostischen und therapeutischen Vorgehen auf den verschiedenen Kontinenten lag ein Schwerpunkt auf den aus den bisherigen EID-Ausbrüchen gemachten Erfahrungen und deren Nutzen für zukünftige Krisen. Es wurden mehrere unterschiedliche, Internet-basierte Unterstützungsprogramme vorgestellt, die im Vorfeld bzw. bei Auftreten eines EID-Ausbruchs nationale Entscheidungsträger bei der risikobasierten Entscheidungsfindung zum Schutz der Blutversorgung unterstützen können. Dazu diskutierten die versammelten Mikrobiologen, Virologen, Epidemiologen, Transfusionsmediziner, Biomathematiker und Statistiker mit Vertretern der nationalen und internationalen Aufsichtsbehörden.

Mit dem WHO Achilles Project sind seit einigen Jahren Bestrebungen im Gange, die Verfügbarkeit und Sicherheit von zellulären und aus Plasma hergestellten Blutpräparaten weltweit – und vor allem auch in Entwicklungsländern – zu verbessern und global harmonisierte Standards festzulegen. Das aktuelle globale Expertentreffen im WHO Headquarter in Genf wurde gemeinsam von Micha Nübling, WHO Genf, und Mike Bush, San Francisco, eröffnet. Es diente dem weltweiten Update bekannter und neuer „re-emerging pathogens“ sowie einem Abgleich der weltweiten Anstrengungen, diese und altbekannte Infektionserreger aus der Blutversorgung herauszuhalten.

Diane Teo, Singapur, gab einen historischen Überblick über die Infektionserreger, die in den vergangenen fünfzig Jahren die Blutversorgung bedrohten. Mit dem Begriff „(re-)emerging pathogens“ werden solche Erreger bezeichnet, die neu, zum Teil auch „nur“ in neuen Mutanten oder aber einfach wieder auftreten und – zumindest theoretisch – durch Blut und Blutprodukte übertragen werden können. Viele dieser Infektionen sind primär Zoonosen,

Summary

The World Health Organisation (WHO) invited 28 technical experts from all over the world for a two-day global consultation at the WHO headquarters in Geneva from June 14 to June 15, 2017. The topic of this consultation was to give an assessment of the impact of newly or re-emerging infectious diseases (EID) on global blood supply. Influences and requirements for risk estimation and decision making support were the principal discussion topics here. After several reports of different EID outbreaks occurring within the recent years and discussion of the diagnostic and therapeutic approaches on all continents, the experts shared common experiences from these outbreaks and benefits for future occurrences. Several different computer and internet-based supportive programmes were presented assisting national responsible experts in their risk based decision making for blood safety. Microbiologists, virologists, epidemiologists, transfusion medicine specialists, biomathematicians and statisticians discussed these topics during the WHO global technical expert consultation with national and international regulators.

also Erkrankungen, die Tiere befallen und sekundär die Menschheit bedrohen. Mit den Beispielen Dengue-, West-Nil- (WNV)-, Zika- und Chikungunya-Virusinfektion diskutierte sie vier Arbovirus-Infektionen (= Akronym für „arthropod (= Gliederfüßer)-borne (= übertragenes) Virus“). Die weiteren Beispiele Chagas-Erkrankung und Hepatitis E zeigen, dass es sehr schwierig sein kann, eine einfache Strategie zur Elimination des Risikos aus der Spenderpopulation zu erreichen. Sinnvoll wäre hier und an anderen Stellen eine Pathogen-Inaktivierungsmethode („pathogen reduction technology“; PRT) für Vollblut, die derzeit nicht zur Verfügung steht und erhöhte Kosten für Blutprodukte bedingen würde.

Durch das Auftreten von „emerging pathogens“, für die initial keine Testmethode zur Verfügung steht, und daraus folgend durch den Versuch, Blutspender mit möglicher Infektionsexposition temporär vom Blutspenden zurückzustellen, kann es zu einem akuten Mangel an Blutspendern kommen, welcher mit massiven Werbemaßnahmen bekämpft werden muss. Darüber hinaus führen solche

Epidemien auch zu Spenderausfall aus Angst vor Ansteckung, was im Falle von SARS beobachtet werden konnte sowie zu Einschränkungen in der Blutversorgung durch den Ausfall von erkranktem medizinischem Personal.

Mike Busch, San Francisco/USA, stellte neue Ergebnisse seiner U.S.-Studien zu Arbovirus-Infektionen vor. West Nil-Viren traten in den Vereinigten Staaten ab 1999 auf, erste Transfusionsübertragungen wurden 2003 beobachtet. Aber nur einer von 256 WNV-Infizierten in den USA entwickelte eine schwere, neuroinvasive Infektion. In den Hochrisiko-Regionen wie North Dakota, in welchen vier Infektionszyklen über ein Jahrzehnt erfolgt waren, hatten trotzdem nur weniger als 10 % der Blutspender IgG-Antikörper gegen WNV gebildet, was zeigt, dass selbst nach mehreren Infektionszyklen keine Herdimmunität in der dortigen Bevölkerung entstanden war.

Für Dengue-Virus-Infektionen zeigte er, dass in einer Studie in Brasilien 2012 ein klinischer Fall von Dengue pro drei mit Dengue-Viren infizierten Personen auftrat. Damit ergeben sich im Verhältnis zu WNV bei Dengue-Infektionen sowohl biologisch, als auch epidemiologisch signifikante Unterschiede.

Chikungunya-Virus-Infektionen führten bisher bei Erwachsenen nur zu einer geringen Mortalität, womit die Dringlichkeit einer Testung in den USA als geringer im Vergleich zu Dengue-Virus-Infektionen eingeschätzt wird. Für das Zika-Virus gab es 2016 in Mittel- und vor allem in Südamerika einen extremen Ausbruch mit Auftreten von schweren

Mikrozephalie bei intrauterin infizierten Kindern, der sich im aktuellen Jahr 2017 erstaunlicherweise nicht wiederholt hat. In den USA waren 2016 bis auf wenige Ausnahmen praktisch alle Zika-Infektionen im Ausland erworben.

Derzeit wird nach Angaben von Mike Busch in den USA eine Minipool-NAT (= nucleic acid testing; direkter Virusnachweis mittels PCR)-Strategie für die Detektion von Arbovirus-Infektionen präferiert.

Didier Musso, Tahiti, berichtete über den Zika-Ausbruch 2013 und 2014 in Französisch-Polynesien. Zu dieser Zeit war über Zika-Infektionen und den Krankheitsverlauf nur sehr wenig bekannt und in Französisch-Polynesien trat zum gleichen Zeitpunkt ein Dengue-Fieber-Ausbruch auf. Etwa 11,5 % der Bevölkerung in Französisch-Polynesien zeigten im Jahr 2014 zum Höhepunkt des Zika-Ausbruchs klinische Symptome. Bereits im Februar 2014 wurde ein selbstentwickelter PCR-Test für alle Blutspenden in Französisch-Polynesien implementiert, nur 12 Wochen nach dem ersten Auftreten der Zika-Infektionen. Eine „Pathogen Reduction Technology“ (PRT, früher: „Pathogeninaktivierung“) wäre hilfreich gewesen, allerdings gibt es derzeit keine zugelassene Inaktivierungsmethode für Erythrozytenkonzentrate oder für Vollblut.

Dragoslav Domanovic, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Stockholm/Schweden, berichtete über die West-Nil-Virus (WNV)-Ausbreitung in Europa über die letzten Jahre. WNV ist aus europäischer Sicht derzeit das „emerging pathogen“ mit dem prak-



Abbildung 1: Die internationale Gruppe der von der WHO nach Genf eingeladenen Experten

Zum Thema „(wieder/neu) auftretende Infektionskrankheiten (Englisch: (re-)emerging infectious diseases; kurz: EID) und deren Einfluss auf die weltweite Blutversorgung“.

tisch höchsten Einfluss auf die europäische Blutversorgung. Vor 1996 gab es nur sporadische Ausbrüche vor allem in ländlichen Gebieten. 1996 trat ein großer WNV-Ausbruch in Rumänien mit 17 Todesfällen auf. Beginnend ab 2007 und dann extrem ab 2010 fanden seither jährliche WNV-Ausbrüche in Europa, vor allem in Griechenland, Ungarn, Italien und Rumänien statt. Darüber hinaus finden sich starke Ausbrüche in Israel, Serbien und der russischen Föderation. Es sind in Europa bevorzugt ältere Männer klinisch betroffen. Lokal erworbene WNV-Fälle finden sich in Europa von Juni / Juli bis November. Die erste Maßnahme der EU war 2004 die Zurückstellung von Blutspendern, die in von WNV-Übertragungen betroffenen Gebieten unterwegs waren, für 28 Tage nach Rückkehr. Später wurde diese Maßnahme durch die Alternative „PCR negativer-Spender“ ergänzt.

ECDC etablierte 2014 ein europäisches „VectorNet“, in welchem die Überträger-Moskitos europaweit überwacht werden sowie die tierärztliche Überwachung von WNV-Infektionen bei Pferden und Vögeln zusammengetragen und dokumentiert wird. 2016 wurde dann ein Internet-basiertes Risiko-Management-System (EUFRAT = Euro-

pean Up-Front Risk Assessment Tool) zur Abschätzung von EID-Risiken für die regionale Blutproduktversorgung insbesondere durch den internationalen Reiseverkehr eingeführt. EUFRAT ist auf der Homepage der ECDC frei verfügbar (<http://euferratool.ecdc.europa.eu/>).

José Levi, Sao Paulo/Brasilien, stellte die aktuellen Ausbrüche von Gelbfieber in Brasilien vor, die mit einer hohen Letalität der Erkrankten verbunden waren. Die sylvatische Form (= in Wäldern auftretend) des Gelbfiebers ist in Brasilien eine Zoonose, bei der vor allem Affen durch die Moskito-Vektoren infiziert werden. 61 % aller brasilianischen Gelbfieber-Fälle wurden in der Region Minas Gerais beobachtet, in der sich viele Minen in stark bewaldetem Gebiet befinden. Der „Standard-Übertragungsweg“ für sylvatisches Gelbfieber ist von Affen via Moskitos auf den Menschen, wohl weniger von Mensch zu Mensch via Moskitos. Für die sylvatische Form des Gelbfiebers sind bisher auch keine Übertragungen von Mensch zu Mensch über Blutprodukte beobachtet worden. Wichtig war dem Experten der Hinweis, dass Gelbfieber-Geimpfte für vier Wochen vom Blutspenden zurückgestellt werden, da es sich beim Impfstoff um einen Lebendimpfstoff han-

ADDITIONAL FUNCTIONS / HELP
Version 2.2.31

[Show help](#)

Quantification of the risk of infection transmission by blood transfusion in an outbreak-affected region, or the risk from a stream of donors who have visited such a region

Please first select appropriate analysis setting:

?	1. Select the disease for which the recipient risk will be calculated	Not specified
?	2. Do you want to estimate the transmission risk from blood donors who have visited an outbreak-affected region?	No
?	3. Should the risk be calculated using data on infected donors?	No
?	4. Does the infection considered have a chronic phase?	No
?	5. Are there questions in the donor health questionnaire that potentially screen out the infected donors before donation?	No
?	6. Is the donated blood screened for the infection using a diagnostic test?	No
?	7. Do you want estimates for future infections?	No

Calculate

Automatically recalculate results on input value change

Last model run time: 12 ms

Always show results

Disease and outbreak Expand

Donor screening and donation testing Expand

Blood component production and donor exposure Expand

Recipient population Expand

Abbildung 2

Die Startseite des EUFRAT-Tools stellt im oberen Teil einige generelle Fragen zum Erreger und zu den gewünschten Berechnungen, bevor im unteren Bereich der Seite unterschiedliche Aspekte der Risikoabschätzung definiert werden können.

delt und eine Übertragung über Blutprodukte auf immuninkompetente Empfänger nicht ausgeschlossen werden kann. In Deutschland werden alle Blutspendewilligen, die mit Lebendimpfstoffen geimpft wurden (z. B. gegen Gelbfieber), für vier Wochen vom Blutspenden zurückgestellt.



Abbildung 3: Lobby im Hauptgebäude der WHO in Genf



Abbildung 4: Das (alte) Hauptgebäude der WHO in Genf

Hinsichtlich Zika-Virusinfektionen in Brasilien konnte der brasilianische Kollege ebenfalls – wie Mike Busch zuvor schon – für dieses Jahr Entwarnung geben. Was dies für die nächsten Jahre bedeuten könnte, ist nicht vorherzusehen.

Vektorkompetenz ist hier vermutlich ein wichtiger Faktor, der noch zu wenig untersucht ist: Warum gibt es weiterhin kein WNV in Brasilien, obwohl die Vögel aus USA und Kanada das Virus nach Südamerika tragen und die Vektoren vor Ort sind? Chikungunya- und Zika-Viren hingegen wurden in Brasilien verbreitet.

Robert Will, Edinburgh/Großbritannien, berichtete über den aktuellen Stand zu Prionenerkrankungen, insbesondere der (neuen) Variante der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (vCJD). Einer historischen Betrachtung zum ersten Auftreten von vCJD in Großbritannien in den 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts folgten die Empfehlungen der WHO, EU und FDA für Nicht-UK-Länder, Spender mit alimentärem oder medizinischem Expositionsrisiko gegenüber Prionen in Großbritannien nicht mehr zur Blutspende zuzulassen. Wichtig ist vCJD auch, um daraus für die Zukunft zu lernen: Maßnahmen zum Schutz der Blutspende müssen immer auch den Einfluss auf die Blutspender und die Sicherheit der Blutversorgung berücksichtigen, merkte der Experte an.

Marion Vermeulen, Pretoria/Südafrika, teilte ihre aktuellen Erfahrungen in Südafrika mit den HIV-Risiken für die Blutspende mit. Besonders zu beobachten sind in Südafrika diejenigen Blutspender, die früh in ihrer Infektion nur HIV1-PCR positiv, aber noch anti-HIV1-Antikörper negativ sind. Diese HIV-Infizierten profitieren sehr von einer frühen anti-retroviralen Therapie (ART) ihrer Erkrankung und müssen auch deshalb, und nicht nur zum Schutz der Blutsicherheit, früh und sicher identifiziert werden.

Durch die hochaktive anti-retrovirale Therapie (ART) wird die Virusreplikation von HIV effizient unterdrückt, so dass nur eine sehr geringe Viruslast in diesen Patienten vorliegt. Solche HIV-Patienten unter ART könnten in Südafrika unter Missachtung ihrer Erkrankung versuchen, wieder als Blutspender registriert zu werden. In Südafrika wird überlegt, wie solche Patienten beispielsweise durch Testung auf HIV-Medikamente im Serum identifiziert werden könnten. Die neuen prä-expositionellen HIV-Prophylaxe-Strategien könnten sogar zu noch größeren Problemen durch Fehlen der HIV-Serokonversion führen.

Richard Tedder, Colindale/Großbritannien, berichtete über die Hepatitis E-Infektionen in Großbritannien. Die ver-

schiedenen Serotypen des Hepatitis E-Virus (HEV) unterscheiden die endogenen, vermutlich ernährungsbedingten Serotypen vom im Ausland erworbenen Serotyp. Serologisch sind viele Menschen anti-HEV positiv. Genotyp 3 ist der Hauptgenotyp in Großbritannien und ist mit dem in Schweinen gefundenen Genotyp identisch. In einer sehr kleinen Studie bei Standard-Blutprodukten in England und Wales zeigte sich eine Übertragungsrate von 25–40 % in Abhängigkeit vom Blutprodukt, wobei steigende Anteile von Plasma im Produkt erhöhte Übertragungsraten bedingten. Die Infektionsdosis war extrem hoch für HEV. Chronische Hepatitis E-Infektionen waren praktisch immer durch den Verzehr von Schweinefleisch bedingt, während unter den wenigen akuten Hepatitis E-Infektionen auch möglicherweise transfusionsübertragene Infektionen sein könnten. Im Gegensatz dazu treten chronische HEV-Infektionen nach einer Transfusion vor allem bei Patienten nach Organ- und Stammzell-Transplantationen und bei anderen immuninkompetenten hämatologisch-onkologischen Empfängern auf, wobei eine akute HEV-Infektion in Einzelfällen mit einer GvH-Erkrankung verwechselt und mit Immunsuppressiva behandelt werden könnte mit dann letalem Ausgang.

Die anschließende Diskussion befasste sich mit der Frage, ob Blutspender auf HEV untersucht werden sollten, obwohl der Hauptübertragungsweg zumindest in Europa über die Nahrungskette und hier vor allem über Schweinefleisch und daraus hergestellte Produkte verläuft. Möglicherweise ist es sinnvoller, die Schweine auf HEV zu testen oder gegen HEV zu impfen bzw. durch Änderungen in der Schweinehaltung zumindest zu verhindern, dass Schweine zum Schlachtzeitpunkt virämisch sind.

Markus M. Müller, Frankfurt, stellte die Entwicklung der Hochdurchsatz-Testung von Blutspendern auf durch Transfusion von Blutpräparaten übertragbare Infektionen vor. Er führte die Teilnehmer vom vorwiegend händisch in Röhrchentechnologie durchgeführten serologischen Spenderscreening mit Dokumentation auf „Papier mit Bleistift“ im historischen „Laboratory 1.0“ über das von Pipettier-Robotern, PCR-Testungen und Röhrchen-Barcodes dominierten „Laboratory 2.0“ hin zur aktuellen Entwicklung der Laborstrassen, die Serologie, Blutgruppenbestimmung, PCR-Tests und Archivierung in einem Gerät vereinen („Laboratory 3.0“). Sowohl „Laboratory 2.0“, als auch „Laboratory 3.0“ beinhalten die elektronische Dokumentation von Spenderdaten und Laborergebnissen im Labor-Informationssystem (LI(M)S).

Berechnet man die Qualitäts-adjustierten Lebensjahre (QALY), die durch eine verhinderte transfusionsübertragene Infektion gewonnen werden, so ergibt sich für die PCR-Testung kein gutes Verhältnis von Kosten zu Vorteilen für die Patienten. Dies ist dadurch bedingt, dass die moderne serologische Testung heute beinahe alle infizierten Blutpräparate erkennt, so dass die PCR-Testung nur noch sehr geringe zusätzliche Infektionsrisiken vermeiden kann. Verlässt man allerdings diese „historische“ Betrachtung, bei der die Serologie vor den PCR-Tests durchgeführt wurde, und führt man eine eher „biologische“ Betrachtung durch, so würde man heute mit Mini-pool-NAT (= „nucleic acid testing“ = PCR) das Blutspender-Screening beginnen und Serologie nur dort „dosiert“ hinzufügen, wo diese noch benötigt wird. Damit wird Mini-pool-NAT effektiv, wenn man gewonnene QALYs für verhinderte transfusionsübertragene Infektionen berechnet.



Abbildung 5: Eingangsbereich der WHO-Zentrale in Genf

**Chikungunya (CHIK)-Virus-Infektion:**

Erreger: umhülltes Einzelstrang-RNA-Virus aus der Gruppe der Arboviren

Familie: Togaviridae

Überträger: verschiedene Stechmückenarten, u. a. Aedes, z. B. asiatische Tigermücke

Reservoir: Affen und Nagetiere (?)

Vorkommen: u. a. Afrika, Indien, indischer Ozean, Südostasien, Karibik, USA, Mittel- und Teile Süd-Amerikas, Philippinen, französische Übersee-Départements (u. a. Ile de la Réunion), evtl. auch Einzelfälle in Frankreich; Italien (v. a. Ausbruch bei Ravenna 2007).

Dengue-Virus-Infektion:

Erreger: umhülltes Einzelstrang-RNA-Virus aus der Gruppe der Arboviren

Familie: Flaviviridae (wie auch das Gelbfieber-Virus)

Überträger: verschiedene Stechmückenarten, u. a. Aedes, z. B. asiatische Tigermücke

Reservoir: Primaten

Vorkommen: endemisch in tropischen und subtropischen Gebieten der Erde, v. a. Asien und Pazifikregion; Zentralafrika, Indien, Südostasien, Lateinamerika, Südstaaten der USA, Madeira, Einzelfälle in Südfrankreich und Kroatien.

Gelbfieber-Virus-Infektion:

Erreger: umhülltes Einzelstrang-RNA-Virus aus der Gruppe der Arboviren

Familie: Flaviviridae

Überträger: verschiedene Stechmückenarten, hauptsächlich über die Gelbfiebertmücke (*Aedes/ Stegomyia aegypti*)

Reservoir: Primaten

Vorkommen: sowohl in tropischen, als auch in subtropischen Gebieten Südamerikas und Afrikas endemisch.

West-Nil-Virus (WNV)-Infektion:

Erreger: umhülltes Einzelstrang-RNA-Virus aus der Gruppe der Arboviren

Familie: Flaviviridae

Überträger: verschiedene Stechmückenarten, u. a. Aedes, z. B. asiatische Tigermücke

Reservoir: hauptsächlich Vögel, aber auch Pferde und

andere Säugetiere

Vorkommen: sowohl in tropischen, als auch in gemäßigten Klimazonen der Erde; u. a. Afrika (inklusive Mittelmeer-Anrainerstaaten!), Israel, Palästina, Syrien, USA, Kanada, Mexiko, Spanien, Frankreich, Österreich, Italien, Türkei, Russische Föderation, Serbien, Tschechien, Ungarn, Rumänien, Bulgarien, Griechenland, Zypern.

Zika-Virus-Infektion:

Erreger: umhülltes Einzelstrang-RNA-Virus aus der Gruppe der Arboviren

Familie: Flaviviridae

Überträger: verschiedene Stechmückenarten, u. a. Aedes, z. B. asiatische Tigermücke; auch eine sexuelle Übertragung über Sperma sowie die diaplazentare Übertragung (Mutter → Kind) sind möglich

Reservoir: Affen, vermutlich aber auch viele andere Tiere (?)

Vorkommen: endemisch in Afrika und Südostasien, Mikronesien; 2015/2016 großer Ausbruch in Lateinamerika, vor allem in Brasilien.

Babesiose:

Erreger: intrazellulär lebendes Protozoon der Gattung *Babesia*

Überträger: Zecken (wie bei der Borreliose!), eine Übertragung durch Bluttransfusionen ist möglich

Reservoir: verschiedene Wirbeltiere, v. a. Mäuse, aber auch Pferde, Rinder und Hunde

Vorkommen: weltweit in den Regionen, in denen die Vektoren (Überträger) vorkommen, in den hochentwickelten Ländern v. a. USA und Kanada (seltener), auch in Europa (seltener).

Chagas-Krankheit:

Erreger: *Trypanosoma cruzi*

Überträger: Raubwanzen, diaplazentare Übertragung (Mutter → Kind) möglich, kann jedoch auch durch Bluttransfusionen übertragen werden

Reservoir: Ratten, Gürteltiere, Opossum, aber auch Katzen und Hunde

Vorkommen: hauptsächlich Mittel- und Südamerika, geringes Vorkommen durch Einwanderung und/oder importierte infizierte Tiere auch in USA und Europa (Spanien).

Weiterhin wäre die Kombination von PCR mit der Einführung einer „pathogen reduction technology“ (PRT) für Vollblut ein wichtiger Schritt zur weiteren Erhöhung der Sicherheit von Bluttransfusionen in der Zukunft. Leider stehen derzeit noch keine PRT für Vollblut zur Verfügung.

Mike Busch, San Francisco, fasste die derzeitigen globalen Probleme zusammen, die „emerging infectious diseases“ (EID) für die Blutsicherheit und Blutversorgung haben. AABB (American Association of Blood Banks) und WHO starteten mehrere Programme, welche den Status von „emerging pathogens“, die möglicherweise durch Blutprodukte oder Transplantate übertragen werden können, erfassen und sowohl eine Risiko-Einschätzung, als auch ein entsprechendes Risiko-Management erleichtern. Er zeigte ebenfalls, dass Alzheimer-Demenz und andere Demenz-Erkrankungen nicht durch Blut oder Blutprodukte übertragen werden, obwohl die intrazerebralen Plaques bei einigen Demenzen Ähnlichkeiten mit den aus dem CJD-Erkrankungskreis bekannten Veränderungen aufweisen.

Xavier De Lamballerie, Marseille, brachte erneut die Idee ein, für die 20 bis 30 höchst relevanten „(re-)emerging pathogens“ zur schnellen Reaktionsfähigkeit in der Zukunft Pläne („blue prints“) zu Diagnostik, Impfung und Therapie vorzubereiten. Dazu sollte die WHO internationale Standards für „(re-)emerging pathogens“ bei akutem Ausbruch schnellstmöglich allen Referenzlabors weltweit zur Verfügung stellen. Micha Nübling (WHO) stimmte dem zu und wies darauf hin, dass ein solcher internationaler Standard im Falle von Zika in der Tat sehr schnell und unkompliziert von der WHO zur Verfügung gestellt werden konnte.

Mart Janssen, Utrecht/Niederlande, stellte das bereits erwähnte EUFRAT-Online-Risikotool von ECDC im Detail vor. Bei dem EUFRAT-System handelt es sich um ein Risiko-Analyse- und Risiko-Management-System, das für durch Transfusionen übertragbare Infektionen und speziell für „(re-)emerging infectious diseases“ (EID) ausgelegt ist. Das EUFRAT-Tool wurde am Ausbruch von Denguefieber in Surinam und den (früher niederländischen) Karibikinseln validiert. Weiterhin stellte er ein Kosten-Nutzen-Modell der ISBT (International Society of Blood Transfusion) vor (Cost Effectiveness Model; Cost Utility Assessment).

Hong Yang, FDA, Silver Spring/USA, stellte das FDA (Food & Drug Administration; amerikanische Zulassungsbehörde für Arznei- und Lebensmittel) Risiko-Einschätzungs- und Risiko-Management-System vor. Die zwei

Computerprogramme GREAT (GPS-based Risk Evaluation and Assessment Tool) und Brisk (Blood Risk Tool) wurden entwickelt, um Infektionsrisiken zu lokalisieren und betroffene Regionen grafisch darzustellen (GREAT) und dann mittels Brisk das Risiko für eine mögliche Transfusionsübertragung sowie daraus folgende Interventionen einzuschätzen.

Sheila Ward, Ottawa/Kanada, und Brian Custer, San Francisco/USA, präsentierten die risikobasierte Entscheidungsfindung für Blutsicherheit (Risk Based Decision Making (RBDM)) der Alliance of Blood Operators (ABO). Die Begriffe der Risikotoleranz bzw. Risikoakzeptanz haben unter anderem auch politische Bedeutung; In wie weit akzeptiert die Bevölkerung ein Restrisiko? Denn: „There will never ever be a zero risk in blood transfusion as there will never be a zero risk in life!“

Am Beispiel *Babesia microti* als neu aufgetretenem endemischem Infektionserreger in Kanada erläuterte Sheila Ward den Ablauf der risikobasierten Entscheidungsfindung in fünf Stufen.

Brian Custer, San Francisco, erklärte dazu den Ablauf der wichtigsten Stufen einer risikobasierten Entscheidungsfindung.



Abbildung 6: Plastik vor dem Hauptgebäude der WHO in Genf

Zum Thema „Impfen als erfolgreiches, weltweit wirksames Primärpräventionsmodell der Infektionskrankheiten“.

FAZIT

Die in den letzten Jahrzehnten weltweit gesammelten Erfahrungen mit „Emerging Infectious Diseases“ haben gezeigt, dass gerade in der frühen Phase eines Ausbruchs nur wenige Informationen für eine Risiko-basierte Entscheidungsfindung verfügbar sind. Oft sind auch Daten für eine „re-emerging infectious disease“ (EID) in verschiedenen Teilen der Welt nur auf lokaler Ebene vorhanden und können nicht gebündelt werden. Computerprogramme, die eine risikobasierte Entscheidungsfindung unterstützen könnten, sollten von überall auf der Welt zugänglich sein, beispielsweise auf der WHO-Internet-Seite. Außerdem sollten internationale Laborstandards für alle Referenzlaboratorien weltweit über die WHO verfügbar sein. Diese Infrastrukturen und Simulationen zukünftiger Ausbrüche von EID könnten im Vorfeld helfen, bei Ausbruch einer EID schneller und sicherer zu risikobasierten Entscheidungen zu kommen. Auch sollten diagnostische, weitere epidemiologische und ggf. therapeutische Daten auf globaler Ebene zusammengetragen werden. Ein erstes Tool zum Risikomanagement wäre beispielsweise die EUFRAT-Software, mit dem die Entscheidungsfindung auf nationaler oder regionaler Ebene beginnen könnte.

Die Autoren



Dr. med. Markus M. Müller

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg
– Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für
Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
m.mueller@blutspende.de



Dr. rer. nat. Jens Reinhardt

Paul Ehrlich-Institut, Langen
jens.reinhardt@pei.de



Prof. Dr. med. Michael Schmidt

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg
– Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für
Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
m.schmidt@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum
Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Checkliste für die Transfusion von Blutkomponenten

Zusammenfassung

Verantwortlich für die Durchführung von Transfusionen von Blutkomponenten ist primär der Arzt, jedoch können einige vorbereitende Tätigkeiten an medizinisches Fachpersonal delegiert werden. Insofern kann eine Bluttransfusion ein teamorientierter Prozess sein, bei dem allerdings eindeutig geregelt sein muss, welche Berufsgruppe, Arzt oder medizinisches Fachpersonal, welche Aufgaben nach den gesetzlichen Vorgaben übernehmen darf. Es wird eine Checkliste vorgestellt, die einerseits strukturiert die chronologischen Abläufe einer Transfusion darstellt und zum anderen auf einen Blick die Aufgaben des medizinischen Fachpersonals bzw. die originären Verantwortungsbereiche des Arztes erkennen lässt. Insbesondere für Abteilungen, in denen selten transfundiert wird, könnte diese Checkliste helfen, Fehler zu vermeiden und die Sicherheit einer Transfusion für Patienten zu erhöhen.

Summary

Primarily it is the physician, who is responsible for performing the transfusion of blood components. Certain preparatory tasks however may be delegated to clinical staff. This means that a blood transfusion can be seen as a team-oriented process, in which it must be clearly defined though which tasks may be carried out by which professional group, physician or clinical staff, according to legal regulations. A check list is being presented that structurally outlines the chronological tasks in a blood transfusion on the one hand, and depicts the tasks of the clinical staff as well as the area of responsibility of the physician on the other. The check list may help particularly such departments that only infrequently perform blood transfusions, in order to prevent clinical errors and to increase the safety of patients in the transfusion.

Die Transfusion von Blutkomponenten ist eine verantwortungsvolle Aufgabe mit teamorientiertem und berufsübergreifendem Handeln. Dem Grunde nach obliegt die Verantwortung für eine Transfusion dem transfundierenden Arzt, jedoch können im Verlauf der Vorbereitung und Durchführung von Transfusionen sowie deren Nachkontrollen verschiedene Tätigkeiten an nicht-ärztliches Personal, d.h. vor allem an Pflegepersonal oder an Medizinische Fachangestellte, delegiert werden. Insofern handelt es sich um einen schnittstellenreichen Prozess, in den viele Personen mit unterschiedlichen Berufsbildern eingebunden sind, sowohl in einem Krankenhaus als auch in einer hämatologisch-onkologischen Praxis im Verantwortungsbereich des Arztes mit einer gut überschaubaren Aufgabenverteilung.

BEREITSTELLUNG VON BLUTKOMPONENTEN

Blutkomponenten (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und Therapeutisches Plasma) werden den Einrichtungen der Krankenversorgung durch die Hersteller (Blutspendedienste oder auch Blutspendeeinrichtungen im eigenen Hause) als freigegebene Medikamente zur Verfügung gestellt. Herstellung und Qualität werden behördlich überwacht.

Gemäß § 1 Transfusionsgesetz (TFG) haben Blutspendedienste und behandelnde Ärzte für eine „[...] gesicherte und sichere Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten zu sorgen [...]“.

Unter dieser Prämisse ist es nur konsequent, dass auch die Therapie bzw. die Anwendung der Blutkomponenten dem Sicherheitsgedanken folgt. Mit der Übernahme von Blutkomponenten in das Blutdepot eines Krankenhauses liegt zunächst die Verantwortung in den Händen eines für die Blutdepot-Leitung qualifizierten Arztes (siehe hämotherapie 26/2016, Seite 10–18).

Des Weiteren sind für die Bereitstellung von Blutkomponenten zur Transfusion unter der Verantwortung eines ärztlichen Leiters im Labor immunhämatologische Untersuchungen erforderlich, die von speziell geschulten MTLA durchgeführt werden. Vor jeder Transfusion wird die Verträglichkeit der ausgewählten Blutkomponenten mit dem Blut des Patienten geprüft.

Dass Patienten durch eine nicht vorschriftsmäßige Lagerung von Blutkomponenten im Blutdepot oder durch fehlerhafte immunhämatologische Analysen zu Schaden kommen, kann nach Beobachtungen der letzten Jahrzehnte zwar nicht gänzlich ausgeschlossen, jedoch als sehr wenig wahrscheinlich betrachtet werden.

ORGANISATION UND KOMMUNIKATION

Ganz anders stellt sich die Situation bei der Anwendung von Blutkomponenten dar. Obwohl im Qualitätssicherungssystem von Kliniken und Arztpraxen für hämotherapeutische Maßnahmen oftmals vorbildlich etablierte Organisationsstrukturen vorgehalten werden, kommt es leider immer wieder zu einzelnen Fehlleistungen bei der Vorbereitung und Durchführung von Transfusionen mit Beinahe-Schäden beim Patienten und vermeidbaren kritischen Ereignissen mit Todesfällen. Nach den Erfahrungen des Autors, gestützt durch aktuelle Daten des SHOT Reports und des Hämovigilanzbericht des Paul Ehrlich-Instituts, handelt es sich meistens um fehlerhafte Zuordnungen von Erythrozytenkonzentraten zum Patienten. Im SHOT Report 2015 werden sechs ABO-inkompatible Transfusionen beschrieben, von denen eine den Tod des Patienten zur Folge hatte. Der Hämovigilanz-Bericht publiziert im selben Zeitraum für Deutschland drei (!) dokumentierte Todesfälle durch ABO-verwechelte Erythrozytenkonzentrate. Da der Hämovigilanzbericht auf spontanen Meldungen fußt, ist eine weit höhere Dunkelziffer nicht ausgeschlossen.

Prädestiniert für Fehlleistungen sind beispielsweise Verwechslungen bei der Ausgabe von Blutkomponenten aus dem Blutdepot an den Abholenden oder nicht erkannte Vertauschungen direkt am Bett. Letzteres könnte, insbesondere vor der Gabe von Erythrozytenkonzentraten, durch eine sorgfältige Zuordnung der Präparate zum Patienten in Kombination mit dem einfach durchzuführenden ABO-Identitätstests (Bedside-Test) durch den Arzt vermieden werden.

Aber auch vertauschte Blutproben durch nicht etikettierte Probenröhrchen oder einer mangelhaften Patientenidentifikation bei der primären Blutentnahme für serologische Untersuchungen verursachen Probleme.

Weitere Mängel in der Vorbereitung zur Transfusion zeigen sich regelmäßig in einer unvollständigen Dokumentation des Transfusionsablaufes, weil oftmals nicht klar geregelt ist, ob dem Pflegepersonal oder den Ärzten die Dokumentation obliegt, oder es wird die haftungsrechtlich wichtige Niederschrift von Aufklärungsgesprächen des Arztes mit dem Patienten über geplante Transfusionen vergessen.

Der klinische Alltag erfordert zwingend eine gute Kommunikation zwischen den berufsübergreifenden Personen von Laborpersonal, Pflegepersonal und Ärzten sowie

auch gute und wiederholte Schulungen von allen Beteiligten, um vor allen Dingen eines sicher zu stellen: dass Verwechslungen von Blutkomponenten, insbesondere von Erythrozytenkonzentraten, vermieden werden.

Die Richtlinie Hämotherapie sieht bei Transfusionen Tätigkeiten vor, die dem Arzt vorbehalten sind und solche, die durchaus auf das Pflegepersonal delegiert werden können. In einer Organisationsstruktur müssen daher die Aufgabenverteilungen eindeutig definiert und geregelt sein, und es muss dem transfundierenden Arzt bekannt sein, was er als Durchführungsverantwortlicher einer Blutübertragung delegieren darf und was nicht. Im Schadensfall könnten die Folgen bei Unkenntnis der Rechtslage für Ärzte und Pflegepersonal problematisch werden.

Mit Blick auf die aktuelle Richtlinie Hämotherapie wird von jedem Blutprodukte anwendenden Arzt verlangt, dass er dafür die erforderlichen Kenntnisse und ausreichende Erfahrung besitzt, und dass er von einem Transfusionsbeauftragten in die einrichtungsspezifischen Abläufe und Organisationsstrukturen dokumentiert eingewiesen worden ist.

VORBEREITUNG UND DURCHFÜHRUNG EINER TRANSFUSION

Für die Vorbereitung, Durchführung und Überwachung von Bluttransfusionen und für die Dokumentation können Checklisten gute Dienste leisten, vor allem dort, wo nicht täglich transfundiert wird. Sie bieten Orientierung und Gedächtnisstützen, sodass nichts übersehen wird und können für ein Team mit unterschiedlichen Berufsgruppen Klarheit darüber schaffen, wer welche Aufgaben zu übernehmen hat und dass am Ende die Dokumentation vollständig ist. Voraussetzung ist selbstverständlich die Berücksichtigung der einschlägigen Regelwerke.

Wir haben eine Checkliste erstellt, die zum einen chronologisch die Abläufe einer Transfusion von Blutkomponenten darstellt und zum anderen auf einen Blick erkennen lässt, welche der beteiligten Berufsgruppen – Pflegepersonal bzw. Ärzte – welche Tätigkeiten übernehmen dürfen bzw. welche Aufgaben dem Arzt vorbehalten sind. Berücksichtigt wurden die einschlägigen Regelwerke, als da sind die Vorgaben des Transfusionsgesetzes (TFG), die aktuell gültige Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten, hier kurz Richtlinie Hämotherapie genannt, sowie die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV).

Abbildung 1: Checkliste für Transfusionen von Blutkomponenten.

Der Ablauf einer Transfusion ist chronologisch dargestellt und lässt die Aufgabenverteilung von Pflegepersonal (P) und Arzt (A) erkennen. Einige Tätigkeiten sind dem Arzt vorbehalten, andere können komplett von eingehend geschultem Pflegepersonal übernommen werden.

Checkliste Transfusion von Blutkomponenten		Pflege	Arzt
Vorbereitende Maßnahmen			
Indikation prüfen und dokumentieren			●
Unterschiedliche Aufklärung und Einwilligung des Patienten zur Transfusion liegt vor			●
Laborröhrchen vor der Blutentnahme korrekt beschriftet (Name, Vorname, Geburtsdatum, Pat.-IDNr.)	●		●
Richtiger Patient punktiert	●		●
Blutröhrchen vollständig gefüllt	●		●
Auftragschein vollständig ausgefüllt und unterschrieben	●		●
Organisatorische Maßnahmen			
Abholung der Blutpräparate zeitnah zur Transfusion, Uhrzeit dokumentieren	●		
Patienten- und Konservendaten überprüfen auf Konservenergletschein und Konserve bei der Abholung im Labor/Blutdepot	●		
Arzt über vorbereitete Transfusion informieren	●		
Vorbereitung der Transfusion			
Transfusionsmenge und Zeichen der Unverträglichkeit mit Patient besprechen			
Alle Materialien für die Transfusion bereitstellen			
• Konserve			
• Begleitschein			
• Besondere Zusätze für bei Erythrozyten-Transfusion			
Transfusionsmenge unter Beachtung der Hygienegebot unmittelbar vor der Transfusion in den Filter einfüllen, Uhrzeit protokollieren/Konserven für genaues, wenn Transfusionsdauer			
Durchführung der Transfusion			
Patienten eindeutig identifizieren: Name, Vorname, Geburtsdatum			●
Blutprobe Test bei Erythrozyten-Transfusion durchführen			●
Kontrolle der Reaktionen des Patienten und des Konserven auf Überenergieleistung bzw. Kompatibilität			●
Kontrolle der Konservendaten auf dem Begleitschein und Konserven auf Überenergieleistung			●
Visuelle Kontrolle der Flüssigkeit			●
Erstmalige Transfusion durch den Arzt (Datum und Uhrzeit dokumentieren)			●
Möglichst separater venöser Zugang			●
Keine Klemmung von Metallteilen am Blutkontakt			●
Überwachung der Transfusion			
Regelmäßige und genaue Kontrolle des Patienten			●
Bei Zeichen der Unverträglichkeit über Transfusionsmengen: • Transfusion sofort stoppen – Unverträglichkeit Arzt informieren			●
Nachbereitung der Transfusion			
Transfusion beenden und die Verträglichkeit dokumentieren			●
Rezeptkette ebenfalls vollständig (z.B. im Schichtwechsel) ausfüllen (Blutentnahme schließen, Kappen in Transfusionsbeutel oder mit Stopfen verschließen)			●
Patienten in 30 Minuten nachbeobachten			●
Verträglichkeit der Transfusion feststellen und dokumentieren			●
Dokumentation			
Nach der Transfusionsende in das Labor/Blutdepot schicken zum Nachweis der erfolgten Transfusion und des Verfalls der Flüssigkeit/numerische Regelungen beachten			●
Transfusionsprotokoll in Patientenakte einfügen			●

Im Folgenden werden die einzelnen Abschnitte der Checkliste herausgelöst und kommentiert.



Vorbereitende Maßnahmen	Pflege	Arzt
Indikation prüfen und dokumentieren		●
Unterschiedliche Aufklärung und Einwilligung des Patienten zur Transfusion liegt vor		●
Laborröhrchen vor der Blutentnahme korrekt beschriftet (Name, Vorname, Geburtsdatum, Pat.-IDNr.)	●	●
Richtiger Patient punktiert	●	●
Blutröhrchen vollständig gefüllt	●	●
Auftragschein vollständig ausgefüllt und unterschrieben	●	●

Vorbereitende Maßnahmen

Die **Indikationsstellung ist Arztsache**. Falls die Indikationsstellung von den Vorgaben der Querschnittsleitlinien Hämotherapie abweicht, ist dies zu begründen. Beachtet werden sollte eine Patienten-individualisierte Hämotherapie.

Eine **Aufklärung** wird vom Arzt durchgeführt und dokumentiert. Der Patient ist bereits zum Zeitpunkt der Planung einer Transfusion über die möglichen Risiken aufzuklären. Sie kann formlos erfolgen. Vor der Transfusion ist die **Einwilligung** des Patienten einzuholen. Diese wiederum ist schriftlich zu dokumentieren. Der transfundierende Arzt hat sich über die erfolgte Aufklärung und die vorliegende Einwilligung vor der Einleitung einer Transfusion zu versichern.

Die **Blutentnahme** für die Anforderung von blutgruppen-serologischen Untersuchungen, z. B. Blutgruppenbestimmung oder die Durchführung des serologischen Verträglichkeitstests, kann vom Arzt auf das Pflegepersonal delegiert werden („Blut entnehmende Person“), allerdings ist der anfordernde Arzt für die Richtigkeit der Blutentnahme verantwortlich.

Es ist darauf zu achten, dass Probenröhrchen **vor** der Blutentnahme mit dem Namen, Vornamen, Geburtsdatum des Patienten und dem Entnahmedatum beschriftet/etikettiert worden sind. Um Verwechslungen zu vermeiden, ist eine **eindeutige Patientenidentifikation** vor und/oder während der Blutentnahme unabdingbar.



Organisatorische Maßnahmen	Pflege	Arzt
Abholung der Blutpräparate zeitnah zur Transfusion, Uhrzeit dokumentieren	●	
Patienten- und Konservendaten überprüfen auf Konservenergletschein und Konserve bei der Abholung im Labor/Blutdepot	●	
Arzt über vorbereitete Transfusion informieren	●	

Organisatorische Maßnahmen

Die vorgenannten Maßnahmen können gut von geschultem Pflegepersonal übernommen werden. Bei der **Aus-**

gabe von Blutkomponenten im Blutdepot besteht die Gefahr von Verwechslungen, z. B. durch Namensgleichheit. Daher immer die Patientendaten mit den Daten auf

dem vom Blutdepot ausgehändigten Konservenbegleitschein abgleichen.

Weiter ist zu empfehlen, die Ausgabe der Blutkomponenten aus dem Blutdepot mit Datum und Uhrzeit zu dokumentieren und von Depotmitarbeiter und Abholer abzeichnen zu lassen (z. B. auf dem Konservenbegleitschein).

Der **Transport von Blutkomponenten**, z. B. vom Blutdepot zur Station/Ambulanz, muss durch geschultes Personal erfolgen und ist durch eine schriftliche Anweisung zu regeln. Während des Transports der Blutprodukte bis zur Übergabe in den Verantwortungsbereich des Anwenders ist dafür Sorge zu tragen, dass kein Unbefugter Zugriff zu den Blutprodukten hat (z. B. Transport in geschlossenen, ggf. in verschlossenen Behältnissen).



Vorbereitung der Transfusion	Pflege	Arzt
▶ Verhaltensmaßnahmen und Zeichen der Unverträglichkeit mit Patient besprechen	●	
▶ Alle Materialien für die Transfusion bereitstellen <ul style="list-style-type: none"> • Konserven • Begleitschein • Bedside-Testkarte nur bei Erythrozyten-Transfusion 	●	
▶ Transfusionsbesteck unter Beachtung der Hygieneregeln unmittelbar vor der Transfusion in den Port einführen, Uhrzeit protokollieren/Konserven nur anstechen, wenn Transfusion sicher	●	

Vorbereitung der Transfusion

Die vorgenannten Tätigkeiten können an **geschultes Pflegepersonal** delegiert werden.

Da es sich um die unmittelbaren Vorbereitungen zur Transfusion handelt, hat allerdings der transfundierende

Arzt vor der Durchführung der Transfusion die Richtigkeit der Vorbereitung zu prüfen, z. B. richtige Konserven für den Patienten; sind die Reagenzien für den Bedside-Test laut Haltbarkeitsdatum noch funktionsfähig? Wurde ein Transfusionssystem mit Standardfilter vorbereitet und nicht fälschlicherweise ein Infusionsbesteck?



Durchführung der Transfusion	Pflege	Arzt
▶ Patienten eindeutig identifizieren: Name, Vorname, Geburtsdatum		●
▶ Bedside Test bei Erythrozyten-Transfusion durchführen		●
▶ Kontrolle der Blutgruppe des Patienten und der Konserven auf Übereinstimmung bzw. Kompatibilität		●
▶ Kontrolle der Konservennummern auf dem Begleitschein und Konserven auf Übereinstimmung		●
▶ Visuelle Kontrolle der Präparate		●
▶ Einleitung der Transfusion durch den Arzt (Datum und Uhrzeit dokumentieren)		●
▶ Möglichst separater venöser Zugang		●
▶ Keine Beimengung von Medikamenten zum Blutpräparat	●	●

Durchführung der Transfusion

Die Durchführung einer Transfusion und alle damit verbundenen Maßnahmen zur Sicherstellung einer risikoarmen ärztlichen Behandlung des Patienten obliegen dem **transfundierenden Arzt**. Aufgrund der immer wieder vorkommenden Verwechslungen von Erythrozytenkonzentraten, die zum Teil unmittelbar nach den ersten Millilitern der Blutübertragung entdeckt werden und zu sogenannten Beinahe-Schäden bei Patienten führen, bis hin zu schweren intravasalen Hämolysen bei AB0-Inkompatibilitäten, kommt der sorgfältigen Prüfung einer **korrekten Zuordnung** von bereitgestellten Konserven zum Patienten eine entscheidende Bedeutung zu.

Als letzte Sicherungsstufe zur Vermeidung einer unter Umständen tödlichen AB0-Verwechslung bei der Trans-

fusion von Erythrozytenkonzentraten dient der **AB0-Identitätstest mit Blut des Patienten** (Bedside-Test) und Vergleich des Testergebnisses mit den AB0-Angaben auf dem Erythrozytenkonzentrat. Die Durchführung und das Ergebnis sind schriftlich zu dokumentieren, z. B. auf einem Transfusionsprotokoll.

Wichtiger Hinweis: Der transfundierende Arzt muss in der Lage sein, den **Bedside-Test fachgerecht auszuführen** und das Ergebnis interpretieren zu können.

Um sicher zu stellen, dass das Blut vom richtigen Patienten getestet wird, ist es unabdingbar, den Bedside-Test direkt am Bett des Patienten und vor allem mit einer Blutprobe, die sicher von diesem Patienten stammt, durchzuführen und nicht z. B. im Stationszimmer.

Vor der Anwendung sollte eine **visuelle Kontrolle** des Präparates auf Unversehrtheit, Verfärbung, Flocken oder Gerinnsel erfolgen.

Die **Einleitung der Transfusion** erfolgt durch den Arzt, wobei **Datum und Uhrzeit** der Transfusion zu dokumentieren sind, z. B. auf einem Transfusionsprotokoll.



Überwachung der Transfusion	Pflege	Arzt
▶ Regelmäßige und geeignete Kontrolle des Patienten	●	
▶ Bei Zeichen der Unverträglichkeit oder Transfusionsreaktionen: • Transfusion sofort stoppen – unverzüglich Arzt informieren	●	

Überwachung der Transfusion

Während und nach der Transfusion ist für eine geeignete **Überwachung des Patienten** zu sorgen. Die Überwachung obliegt dem Pflegepersonal und umfasst die Feststellung der Vitalparameter Puls, Blutdruck und Temperatur, Bewusstseinslage und Atmung, Beobachtung der Haut auf Rötung oder Quaddelbildung, sowie die Kontrolle des Transfusionsbestecks, den Füllzustand des Beutels und die Inspektion der Einstichstelle.

Der Blutbeutel muss sich immer oberhalb der Venenverweilkanüle befinden, um einen Rückfluss von Patientenblut in den Beutel und damit eine Gerinnselbildung zu vermeiden.

Eine der Situation angemessene Überwachung durch das Pflegepersonal kann sicherlich am besten durch **Transfusionen während der Kerndienstzeiten** ermöglicht werden.

Symptome von **Unverträglichkeiten** müssen bekannt sein. Das Pflegepersonal sollte auch insoweit geschult sein, bei schweren hämolytischen Sofortreaktionen mit beginnender **Schocksymptomatik** entsprechende Maßnahmen noch vor dem Eintreffen des Arztes einzuleiten, z. B. die Intensivstation zu informieren; ggf. das Reanimationsteam anzufordern. Die Einzelheiten von Schulungsinhalten könnten jeweils die Transfusionsbeauftragten gemeinsam mit dem Pflegepersonal festlegen.



Nachbereitung der Transfusion	Pflege	Arzt
▶ Transfusion beenden und die Verträglichkeit dokumentieren	●	●
▶ Restpräparat keimdicht verschließen und im Kühlschrank 24h aufbewahren (Rollerklemme schließen, Knoten in Transfusionsschlauch oder mit Stopfen verschließen)	●	
▶ Patienten ca. 30 Minuten nachbeobachten	●	
▶ Wirksamkeit der Transfusion feststellen und dokumentieren		●

Nachbereitung der Transfusion

Im Nachgang zur Transfusion muss die **Verträglichkeit**, z. B. auf dem Transfusionsprotokoll dokumentiert werden. Eine Unverträglichkeit kann sich durchaus einige Stunden später, z. B. bei einer verzögerten Hämolyse, bemerkbar machen. Insofern sollte im QS-System der Einrichtung geregelt sein, zu welchem Zeitpunkt die Verträglichkeit routinemäßig zu dokumentieren ist, unmittelbar nach Ende der Transfusion z. B. durch das Pflegepersonal, das die Transfusion beendet oder am nächsten Tag bei der Visite. Entsprechende Angaben können vom Pflegepersonal in ein Transfusionsprotokoll eingetragen werden und müssen nicht zwingend aus der Feder des transfundierenden Arztes stammen.

Mit Blick auf Unverträglichkeiten oder auf eine Sepsis, die sich im zeitlichen Zusammenhang bei einem transfundierten Patienten entwickeln könnte, kann es erforderlich sein, Untersuchungen **des Restblutes** im Beutel zu veranlassen. Insofern ist das Behältnis mit dem Restblut einschließlich des Transfusionsbestecks, keimdicht verschlossen für 24 Stunden bei +1°C bis +10°C aufzubewahren, z. B. im Stationskühlschrank.

Bevor ein **ambulanter Patient** entlassen wird, ist sorgfältig auf Symptome zu achten, die auf ein unerwünschtes Ereignis hinweisen können. Der Patient ist auf mögliche, später auftretende Symptome, durchaus von geschultem Pflegepersonal, hinzuweisen.

Die Beurteilung, ob die **Transfusion wirksam** war, d. h. ob sich Hämoglobingehalt, Hämatokrit, die Thrombozytenzahl oder Gerinnungsparameter wie erwartet entwi-

ckelt bzw. ob sich klinische Symptome bei dem Patienten gebessert haben, ist eine ärztliche Aufgabe. Der Befund ist entsprechend zu dokumentieren.



Dokumentation	Pflege	Arzt
Kopie des Transfusionsprotokolls an das Labor/Blutdepot schicken zum Nachweis der erfolgten Transfusion und des Verbleibs der Präparate/hausinterne Regelungen beachten	●	
Transfusionsprotokoll in Patientenakte einfügen	●	

Dokumentation

Gemäß § 14 TFG (Dokumentation, Datenschutz) heißt es: „Die behandelnde ärztliche Person hat jede Anwendung von Blutprodukten und von gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Hämostasestörungen zu dokumentieren oder dokumentieren zu lassen. [...]“

Zum Zwecke der Rückverfolgung sind folgende Daten zu erfassen und 30 Jahre aufzubewahren:

- Name, Vorname, Geburtsdatum, Adresse des Patienten bzw. Patientenidentifikationsnummer
- Chargenbezeichnung, d. h. bei Blutkomponenten: „Konservenummer“

- Datum und Uhrzeit der Anwendung

Diese Angaben und alle anderen transfusionsrelevanten Daten sollten möglichst kumuliert in einem **Transfusionsprotokoll dokumentiert** sein. Das Transfusionsprotokoll ist Bestandteil der Patientenakte und ist dort vom Pflegepersonal abzuheften. Ebenso ist auch der Verbleib nicht-transfundierter Präparate zu dokumentieren bzw. dem Blutdepot zu melden.

Je nach hausinterner Festlegung wird in manchen Häusern eine Kopie des Transfusionsprotokolls im Labor archiviert, solches ist jedoch nicht vorgeschrieben.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Übertragung von Blut und Blutbestandteilen auf einen Patienten ist bei sachgerechter Durchführung eine erfahrungsgemäß risikoarme ärztliche Maßnahme.

Nicht zuletzt deshalb schwindet nicht selten die Sorgfalt bei der Anwendung solcher Medikamente oder es werden bei Transfusionen in der Hektik des klinischen Alltags bestimmte Sicherheitsaspekte nicht beachtet.

Checklisten können helfen, ritualisierte Abläufe sicherzustellen, sodass nichts übersehen wird und Klarheit bei der Übernahme und Delegation von Aufgaben bei Ärzten und Pflegepersonal besteht.

Keinesfalls können sie die internen Regelungen und Verfahrensanweisungen ersetzen, die der Transfusionsverantwortliche bzw. die Transfusionskommission in der krankenversorgenden Einrichtung erstellt und festgelegt haben. Sie können auch nicht Schulungen, sowohl des ärztlichen als auch des Pflegepersonals zu Vorbereitungen und Durchführung von Transfusionen, ersetzen. Hierfür sind die transfusionsmedizinischen Kenntnisse von

Transfusionsbeauftragten oder eines Transfusionsverantwortlichen heranzuziehen.

Die Autoren



Dr. med. Wolfgang Engel
DRK-Blutspendedienst Ostwestfalen-Lippe
gemeinnützige GmbH,
Zentrum für Transfusionsmedizin Bad Salzuflen
w.engel@bsdwest.de



Marlies Spirtz
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige
GmbH,
Zentrum für Transfusionsmedizin Münster
m.spirtz@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Die maschinelle Autotransfusion

Eine effektive Maßnahme zur Minimierung des Fremdblutbedarfes

Zusammenfassung

Die maschinelle Autotransfusion – das Auffangen, Waschen und Retransfundieren von Wundblut – ist eine effektive Maßnahme, um den Fremdblutbedarf bei größeren Blutverlusten von > 500ml zu reduzieren. Dadurch müssen weniger Patienten den potentiellen Risiken einer Fremdbluttransfusion ausgesetzt werden, was der Patientensicherheit zugutekommt. Bei Patienten mit komplexen Antikörpern oder seltener Blutgruppe, aber auch bei solchen, die allogene Blutprodukte kategorisch, etwa aus religiösen Gründen, ablehnen, sollte die maschinelle Autotransfusion (MAT) immer als eine bluterhaltende Maßnahme Anwendung finden. Vor der Retransfusion müssen Kontraindikationen wie bakterielle oder infektiöse Kontaminationen sicher ausgeschlossen werden. Bei Eingriffen in der Herz- und Gefäßchirurgie sowie in der Orthopädie findet die MAT bereits regelhaft Anwendung. Auch in der Tumorchirurgie und der Geburtshilfe wird nach zusätzlicher Vorbehandlung des Wundblutes bereits teilweise mit autologem Blut gearbeitet, wobei der Einsatz in diesen Fachbereichen noch Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussionen ist.

Summary

Cell salvage – collecting, washing and re-transfusing blood lost during surgery – is an effective tool to minimize the need for allogenic red blood cells in the setting of blood loss. Thereby, the number of patients exposed to potential risks of allogenic blood transfusions is reduced and patient safety is increased. For patients presenting with complex antibodies or rare blood types, or for those who refuse transfusion of allogenic RBC for religious beliefs, cell salvage represents an important blood conserving method. Before re-transfusing of salvaged blood, contraindications such as bacterial or infectious contaminations must be excluded. Cell salvaging is commonly used during cardiac and vascular surgery as well as in orthopaedics, whereas its application (with additional cleaning steps) in obstetrics and cancer surgery has been tested but is still discussed by the scientific community.

EINLEITUNG

Zur Korrektur größerer Blutverluste wird im Rahmen operativer Eingriffe häufig direkt zum allogenen Erythrozytenkonzentrat (EK) gegriffen. Eine Fremdbluttransfusion kann jedoch mit allergischen, hämolytischen sowie nicht-hämolytischen Nebenwirkungen assoziiert sein und auch Fehltransfusionen können nicht einhundertprozentig vermieden werden. Entsprechend sollte bei jeder Indikationsstellung immer eine individuelle Risiko-Nutzen-Abschätzung stattfinden und gleichzeitig mögliche Alternativtherapien in Betracht gezogen werden¹. Des Weiteren muss, insbesondere bei chirurgischen Patienten, bedacht werden, dass die Transfusion von Fremdblut immer die Übertragung einer Vielzahl fremder Zellen bedeutet. Da diese im Empfängerorganismus unweigerlich in einer Aktivierung und möglichen Belastung des ohnehin durch die Operation geschwächten Immunsystems resultiert, könnte sich ein eigentlich vermeidbares EK negativ auf die postoperative Rehabilitation auswirken.

In vielen Situationen können starke Blutverluste durch den Einsatz moderner bluterhaltender Maßnahmen „aufgefangen“ werden. Dadurch lässt sich die Transfusionsrate allogener EK senken, was automatisch die Anzahl an Patienten, die den o.g. Risiken einer Fremdbluttrans-

fusion ausgesetzt werden müssen, reduziert. In diesem Zusammenhang hat sich die maschinelle Autotransfusion (MAT), das Auffangen, Waschen und Retransfundieren von patienteneigenem Wundblut in Form eines autologen Erythrozytenkonzentrats, als besonders effektiv herausgestellt. So zeigten Meybohm und Kollegen in einer 2016 publizierten Metaanalyse von 47 prospektiv randomisierten Studien, dass die mittlere Transfusionsrate bei allen analysierten Operationen durch den Einsatz der MAT um 39 % gesenkt werden konnte; wurden nur orthopädische Eingriffe betrachtet, ergab sich sogar eine Reduktion um 57 %²! Allgemein hat die MAT ein äußerst breites Einsatzspektrum und kann sowohl intraoperativ zum Auffangen akuter Blutverluste, als auch postoperativ zum „Recycling“ austretenden Drainagebluts genutzt werden. Für Patienten, die eine schwierige Antikörperkonstellation / seltene Blutgruppe aufweisen oder Fremdblutprodukte aus religiösen Gründen ablehnen (u. a. Zeugen Jehovas), stellt die MAT eine äußerst wichtige und effektive Maßnahme dar, um auch bei größeren Eingriffen eine optimale Versorgung zu gewährleisten. Eine Anwendung der MAT bei Eingriffen mit großen erwarteten Blutverlusten sowie bei intraoperativ akut auftretenden Blutungen, wird durch die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer unter Beachtung möglicher

Kontraindikationen empfohlen (Evidenzgrad: 1C+)³. Auch im Rahmen einer umfassenden Umsetzung eines Patient Blood Management (PBM)-Behandlungskonzepts wird der Einsatz der MAT als fremdblutsparende Maßnahme gefordert⁴. Patient Blood Management steht für ein modernes, multidimensionales sowie interdisziplinäres medizinisches Programm zur Steigerung der Patientensicherheit durch Förderung und Schonung der patienteneigenen Blutressourcen.

Der vorliegende Artikel beschreibt den Prozess der maschinellen Autotransfusion, bespricht unterschiedliche Funktionsweisen, gibt einen Überblick über Indikationen und Kontraindikationen sowie zu beachtende Besonderheiten bei einer Anwendung in bestimmten Fachgebieten.

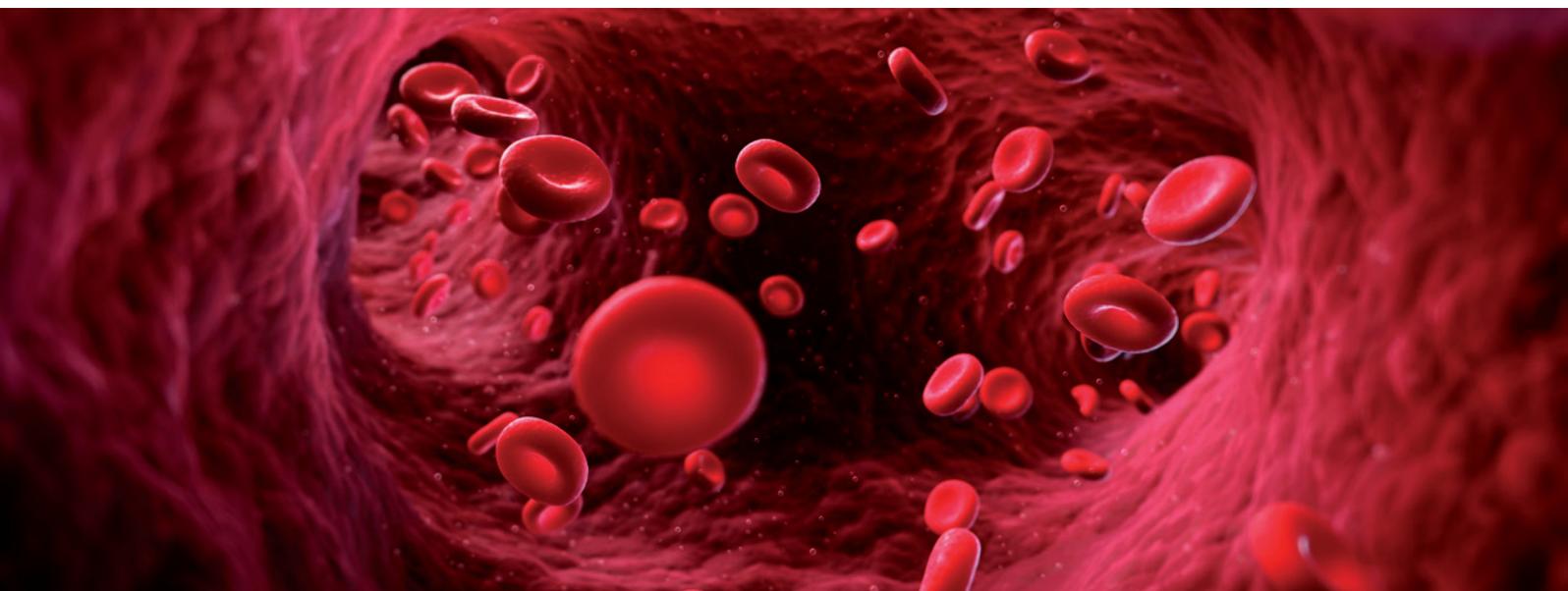
FUNKTIONSWEISE

Der Prozess der maschinellen Autotransfusion untergliedert sich in drei Abschnitte:

Auffangen des Wundbluts

Durch die Verwendung eines Doppel-Lumen-Schlauches ist es gleichzeitig möglich, ein Antikoagulum zur Blutverdünnung in den Absauger zu bringen und das antikoagulierte Blut vom OP-Situs abzusaugen. Für eine Optimierung des Absaugvorgangs durch Antikoagulation des Wundbluts stehen verschiedene Pharmaka zur Verfügung, wobei Heparin die häufigste Anwendung findet (25 000–30 000 E Heparin pro 1 L Kochsalzlösung). Bei Vorliegen bestimmter Komorbiditäten (z. B. heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II), kann stattdessen die Applikation von Zitrat, Danaparoid, Lepirudin oder Argatroban indiziert sein⁵.

Unabhängig vom eingesetzten Antikoagulum muss vor Beginn des Absaugens ein „priming“ – ein erstes Benetzen der Oberfläche des Einmalmaterials mit dem gewählten Blutverdünner in entsprechendem Mischungsverhältnis – stattfinden. Anschließend sollte der Zufluss des Antikoagulum so reguliert werden, dass sich bei Einfließen in das Reservoir ein Verhältnis von 1:5 mit dem abgesaugten Wundblut ergibt. Am Reservoir selbst wird ein Vakuum angelegt, welches für den nötigen Sog am Schlauchende sorgt. Dabei hat sich gezeigt, dass auch ein unbegrenzter Sog (–0,6 Bar) lediglich zu einer Hämolyserate von 0,4 % führt und entsprechend nur ein geringes Risiko für den Patienten birgt⁶. Dem gegenüber liegen die Vorteile eines stärkeren Sogs klar auf der Hand, erlaubt dieser dem Chirurgen doch bessere „Sichtverhältnisse“ und unterstützt ihn so bei der schnellen und exakten Blutstillung. Ein Einschweben größerer Partikel (z. B. Knochensplitter, Koagel oder Gewebereste) wird durch einen dem Reservoir vorgeschalteten Filter (40–170 µm Porengröße) verhindert. Bei vielen Eingriffen genügt zunächst ein „Stand-by“-Sammeln, also das Bereitstellen von Reservoir, Sauger und Antikoagulumslösung, ohne diese direkt mit dem MAT-Gerät zu verbinden. So ermöglicht ein „Stand-by“-Sammeln Kostenersparnisse und hält trotzdem die wertvolle Ressource Blut für den akuten Notfall bereit. Wird hingegen von einem größeren Blutverlust, z. B. > 500 ml, primär ausgegangen oder bestehen akute Blutungen, kann gleich zu Anfang das System vollständig aufgebaut und sofort zur Aufbereitung von Wundblut genutzt werden. Tatsächlich wird eine präoperative Bereitstellung der MAT von einigen Autoren bereits ebenso routinemäßig gefordert, wie das präoperative Kreuzen und Testen von Erythrozytenkonzentraten⁷.



Separieren & Waschen des Wundbluts

Da eine direkte Rückführung von ungewaschenem Wundblut mit hohen Risiken, u.a. Gerinnungsaktivierung oder die Einschwemmung von Zytokinen, Endotoxinen sowie anderer biologisch aktiver Substanzen, assoziiert sein kann, muss das aufgefangene Wundblut vor der Retransfusion aufbereitet werden. Dabei werden die Erythrozyten durch Zentrifugation und anschließendes Zufügen einer Waschlösung von unerwünschten Blutkomponenten (u. a. freies Hämoglobin (Hb), Thrombozyten, Leukozyten, Heparin, prokoagulatorische und fibrinolytische Substanzen sowie Zytokinen) separiert. Die Elimination von Fettbestandteilen kann durch den Einsatz bestimmter Filter (Porengröße 40 µm) oder Waschprogramme optimiert werden^{8,9}. Bei regelrechtem Verlauf der Aufbereitung kann eine Elimination der unerwünschten Bestandteile von circa 95–99 % erwartet werden⁶. Für die Separation stehen unterschiedliche Systeme zu Verfügung:

Latham-Glocke

Bei dieser Separationsmethode wird ein Teil des im Reservoir gesammelten Wundbluts zunächst in ein glockenähnliches Gefäß gepumpt. Durch anschließende Rotation (circa 6000 U/min) sammeln sich die schweren Erythrozyten an der äußeren Gefäßwand, während unerwünschte Blutkomponenten sowie weitere Stoffe aufgrund ihres geringeren Gewichtes durch das Zellsediment und die konisch sich nach oben hin verjüngende Form aufwärts wandern und ausfließen. Überschreitet das Zellsediment eine bestimmte Füllhöhe, wird der Waschvorgang eingeleitet. Dabei wird eine Waschlösung (0,9 % Kochsalzlösung) in die Glocke gepumpt, die noch übriggebliebene Reste unerwünschter Fremdkörper aufnimmt und abtransportiert.

Die Separation mittels Latham-Glocke ist ein diskontinuierlicher Prozess, wobei die Glocke beliebig oft gefüllt werden kann. Dabei muss beachtet werden, dass vor Initiation des Waschvorgangs unbedingt die herstellerseitig angegebene Füllhöhe erreicht werden muss, da Waschlösung sonst am Zellsediment vorbeifließen kann, wodurch sich Auswaschraten und -qualität maßgeblich verschlechtern können. Diese Problematik kann speziell bei der letzten Glockenfüllung auftreten. Um auch hier die benötigte Füllhöhe zu erreichen, kann es helfen, bereits gereinigtes Wundblut zuzuführen oder spezielle Waschprogramme zu nutzen. Zusätzlich sind Latham-Glocken in unterschiedlichen Größen verfügbar, wodurch potentielle Verwürfe möglichst klein gehalten werden können (55–225 ml).

Variable volume disk (dynamic disk)

Die Aufbereitung mittels „dynamic disk“ ähnelt in ihrer Funktionsweise der Latham-Glocke und erfolgt ebenfalls diskontinuierlich. Bei diesem System befindet sich im Inneren einer rotierenden Scheibe ein elastisches Diaphragma aus Silikon, welches seine Form durch das angelegte Vakuum dynamisch der äußeren Form anpasst. Zur Separation wird keine bestimmte Füllhöhe benötigt.

Die „dynamic disk“-Methode kann pro Zyklus maximal 100 ml umsetzen und ist besonders zur Rückgewinnung langsamer Blutverluste über einen längeren Zeitraum, etwa bei postoperativen Drainagen nach orthopädischen Eingriffen, geeignet.

Continuous autotransfusion system (CATS)

Ein kontinuierliches System, dessen Funktion auf einer doppelten, spiralförmig angeordneten, rotierenden Zentrifugationskammer basiert. Nach initialer Füllung (30ml) fließen bei jedem weiteren Zufluss von Wundblut gewaschene Erythrozyten und Verwurf getrennt ab. Das System arbeitet volumenunabhängig und erlaubt dadurch bereits bei kleineren Blutverlusten eine kontinuierliche Aufarbeitung des Wundbluts. Mit Hinblick auf die Fettelemination zeigt sich die CATS-Methode (99,8 % Elimination) gegenüber diskontinuierlich arbeitenden Systemen (69,2–92,8 % Elimination) als überlegen⁸.

Retransfundieren des gewaschenen Wundbluts

Die Retransfusion der gewaschenen Erythrozyten erfolgt in einer Suspension mit Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) und einem Hämatokrit-Wert von 50–80 %¹⁰. Die durch die Bundesärztekammer vorgegebene maximale Lagerungs-

Indikationen	Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none">• Hoher erwarteter Blutverlust (> 500ml / 10–20% des geschätzten Blutvolumens)• Niedrige Hb-Konzentration und/oder hohes Blutungsrisiko• Spezielle Antikörper / seltene Blutgruppe• Ablehnung von Fremdblutprodukten (z. B. aus religiösen Gründen, etwa bei Angehörigen der Zeugen Jehovas)	<ul style="list-style-type: none">• Bakterielle Kontamination• Kontamination durch Urin, Darminhalt• Kurative Tumorchirurgie mit Gefahr der Verschleppung zirkulierender Tumorzellen (ABER: eine bereits ausgeheilte Tumorerkrankung in der Vorgeschichte stellt KEINE Kontraindikation dar)• Akute systemische Infektionen (ABER: HIV, Hepatitis, Leukämie stellen KEINE Kontraindikationen dar)

Tabelle 1: Allgemeine Indikationen sowie Kontraindikationen der maschinellen Autotransfusion

dauer zwischen Absaugen und Retransfusion beträgt 6 Stunden^{3,11}. Da im Vergleich zur Fremdbluttransfusion bei Rückführung von autologem Blut ein völlig anderes Nutzen-Risiko-Verhältnis besteht, muss keine restriktive Transfusionsstrategie Anwendung finden. Können Kontraindikationen sicher ausgeschlossen werden, kann das aufbereitete Wundblut unabhängig der Hb-Konzentration zurückgeführt werden und muss nicht verworfen werden.

ALLGEMEINE INDIKATIONEN, KONTRAINDIKATIONEN UND SPEZIELLE BESONDERHEITEN

Eine Übersicht zu den allgemeinen Indikationen und Kontraindikationen der maschinellen Autotransfusion gibt **Tabelle 1**.

Herz- und Gefäßchirurgie

Aufgrund teils starker Blutungen, hat die MAT im Bereich der Herz- und Gefäßchirurgie großes Potential, den hohen Fremdblutbedarf zu minimieren. Tatsächlich konnte eine aktuelle Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien zeigen, dass durch die Anwendung der MAT der Fremdblutbedarf bei herzchirurgischen Eingriffen um relative 29 % gesenkt werden konnte². So müssen nicht nur weniger Patienten den potentiellen Risiken allogener EK ausgesetzt werden, gleichzeitig wurde im Zusammenhang mit dem Einsatz der MAT auch über geringere Komplikationsraten, geringere systemische Entzündungsreaktionen und weniger postoperative Infektionen berichtet⁶. Allgemein kann die Evidenz für den Einsatz der MAT bei herzchirurgischen Eingriffen, insbesondere bei Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, als hoch beschrieben werden.

Auch bei Eingriffen in der Gefäßchirurgie kann die MAT zum Einsatz kommen. So konnten beispielsweise Takagi und Kollegen in einer Metaanalyse der Daten fünf randomisierter, kontrollierter Studien zeigen, dass der intraoperative Einsatz der MAT bei Eingriffen im Rahmen eines abdominalen Aortenaneurysmas die Wahrscheinlichkeit allogener Bluttransfusionen relevant senken kann¹².

Orthopädie

Während orthopädischer Eingriffe findet die MAT bereits häufig Anwendung. In einer randomisierten, kontrollierten Studie konnte dahingehend gezeigt werden, dass eine Anwendung der MAT, etwa bei Knie-TEP, die Fremdbluttransfusionsrate deutlich verringern (80 auf 16 %) kann¹³. Neben der Knie-TEP findet die MAT ebenfalls bei ande-

ren Eingriffen der Endoprothetik (z.B. Hüft-TEP), aber auch während Wechseloperationen (Knie- und Hüftversionen) sowie bei größeren Wirbelsäulenoperationen verstärkt Anwendung. Neben dem intraoperativen Einsatz kann sich in der Orthopädie auch das Auffangen, Waschen und Retransfundieren von postoperativ austretendem Drainage-Wundblut lohnen. Hier sind insbesondere Geräte, deren Separationsprozess auf Basis der „dynamic disk“-Methode funktioniert, im Einsatz. Anhand der nachgewiesenen Effektivität der MAT bei orthopädischen Eingriffen, spricht sich auch die European Society of Anaesthesiology in ihren aktuellen Leitlinien mit hohem Evidenzgrad (1A) für einen routinemäßigen Einsatz aus¹⁴.

Tumorchirurgie

Trotz anhaltend minimal-invasiver und fortschrittlicher Operationstechniken besteht auch bei einzelnen Tumoreingriffen noch immer ein hoher Fremdblutbedarf. Da aktuelle Studien auf eine potentielle Assoziation zwischen allogenen EK und Tumorzellrezidiven hinweisen¹⁵, wird auch hier der intraoperative Einsatz der MAT „neu“ diskutiert. Die allgemeine Haltung ist jedoch noch immer reserviert, könnte doch bei kurativen Tumoreingriffen auch die Retransfusion von unbehandeltem Eigenblut mit potentiell zirkulierenden Tumorzellen zu Tumorzellrezidiven oder gar Metastasen führen. Um Tumorzellen vor der Retransfusion unschädlich zu machen, eine weitere Zellteilung zu verhindern oder diese aus dem aufgefangenen Blut zu entfernen und so letztendlich den Einsatz der MAT theoretisch zu ermöglichen, stehen folgende zwei Alternativen zur Verfügung:

Bestrahlung

Mittels Bestrahlung des aufbereiteten Wundblutes mit 50 Gy wird die spätere Zellteilung von ggf. transfundierter Tumorzellen zuverlässig verhindert, wohingegen Erythrozyten keine Zerstörung erfahren¹⁶. Die anschließende Retransfusion wird als sicher angesehen. Bei tumorchirurgischen Eingriffen wird die Bestrahlung des autologen gewaschenen Erythrozytenkonzentrats durch die Bundesärztekammer empfohlen^{3,11}. Dabei muss der die Indikation stellende Arzt jedoch unbedingt auch derjenige sein, der für die Retransfusion zuständig ist. Verliert er die Verfügungsgewalt über das gewonnene Eigenblut, spricht er es aus den Augen, wird das Erythrozytenkonzentrat zu einem Arzneimittel mit höheren Anforderungen und eine Herstellungserlaubnis wird benötigt^{11,17}. Dies bedeutet wiederum, dass das EK entweder direkt im OP-Saal bestrahlt werden muss oder der (MAT-verantwortliche) Arzt das EK zur Bestrahlung begleitet.

Leukozytendepletierende Filter

Wurde der Einsatz leukozytendepletierender Filter (LDF) zur Reduktion der Tumorzellenanzahl in aufbereitetem Wundblut in älteren Studien noch äußerst kritisch gesehen, sprechen aktuellere Studien diesen hochspezialisierten Filtern eine hohe Effektivität zu. Beispielsweise zeigt eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit nicht nur, dass LDF die Anzahl an Tumorzellen in autologen Erythrozytenkonzentraten deutlich senken könnten, sie zeigt ebenfalls, dass unter deren Einsatz, die MAT bei Tumorpatienten nicht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Metastasen oder Tumorrezidiven assoziiert ist¹⁸.

Trotz dieser beiden Möglichkeiten ist die Anwendung der MAT in der Tumorchirurgie noch immer Teil wissenschaftlicher Debatten. Um die Kontamination weiter zu reduzieren, sollte es generell vermieden werden, Wundblut aus Bereichen abzusaugen, die direkt durch Tumore betroffen sind.

Geburtshilfe

Eine Anwendung der maschinellen Autotransfusion im Bereich der Geburtshilfe wurde über die letzten Jahre umfassend erörtert. Die Gründe für den kontroversen Diskussionsverlauf sind offensichtlich: So kann es in der Geburtshilfe einerseits, etwa im Rahmen einer Sectio caesarea oder durch postpartale Blutungen, zu größeren (teilweise lebensbedrohlichen) Blutverlusten kommen, die einen hohen Fremdblutbedarf nach sich ziehen und so den Einsatz der MAT rechtfertigen würden. Andererseits ergeben sich durch die besonderen Umstände in der Geburtshilfe jedoch spezielle Risiken, die bei der Indikationsstellung unbedingt Beachtung finden müssen. Beispielsweise wurde durch eine Mischung von mütterlichem Blut und Fruchtwasser die Gefahr einer Fruchtwasserembolie nach Retransfusion diskutiert. Tatsächlich konnte aber bis heute kein Fall einer solchen nachgewiesen werden, bei der mit Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass dieser durch die Retransfusion autologen Blutes hervorgerufen wurde¹⁹. Ein weiteres Risiko geht von einer potentiellen Rh-Alloimmunisierung der Mutter aus, in deren Zusammenhang es zu fetalen Erythroblastose bei weiteren Schwangerschaften kommen könnte. Im Gegensatz dazu konnten Milne und Kollegen in einer retrospektiven Datenanalyse von 884 Fällen, in welchen die MAT im Rahmen starker Blutungen ohne weitere Nebenwirkungen zum Einsatz kam, zeigen, dass in 21 % der Eingriffe genug Eigenblut für eine Retransfusion gesammelt werden konnte und so nachweisen, dass eine Anwendung der MAT in der Geburtshilfe realisierbar ist²⁰. In einer weiteren retrospektiven Studie konnte ermit-

telt werden, dass durch den Einsatz der MAT bei Sectio, das Risiko einer Fremdbluttransfusion um 48 % gesenkt werden kann²¹. Trotzdem wird der Einsatz aktuell häufig nur in speziellen Situationen, wie etwa einem massiven Blutverlust (z.B. schwere intra- oder postpartale Blutungen), spezieller Blutgruppen/Antikörpersituation, spezieller geburtshilflicher Herausforderungen (z.B. Plazenta praevia) oder bei nicht-vorhandenen Alternativmöglichkeiten (z.B. Zeugen Jehovas) in Erwägung gezogen.

Kosteneffizienz

Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass eine Kosteneffizienz für die MAT besteht^{22,23}. Ausgehend von initialen Kosten, die durch die Bereitstellung der benötigten Einmalmaterialien und natürlich der initialen Anschaffung des Geräts entstehen, amortisieren sich diese mit jedem Tropfen retransfundiertem Blut. Demgegenüber summieren sich die Kosten transfundierter Fremdblutkonserven mit jedem weiteren EK.

Wenngleich medizinisch jeder „einzelne gerettete Erythrozyt“ zählt, wird in der aktuellen Literatur ein Einsatz der MAT dann als kosteneffizient erachtet, wenn das Volumen von mindestens einem Erythrozytenkonzentrat wiedergewonnen und retransfundiert werden kann²⁴.

Die Autoren



Dr. rer. nat. Christoph Füllenbach
Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie
und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Frankfurt
christoph.fuellenbach@kgu.de



Prof. Dr. Dr. med. Kai Zacharowski
Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie
und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Frankfurt
kai.zacharowski@kgu.de



Prof. Dr. med. Patrick Meybohm
Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie
und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Frankfurt
patrick.meybohm@kgu.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Indikationen zur Gabe von Blutprodukten in der Palliativmedizin (und in der Intensivmedizin)

Ethische Betrachtungen zur Gabe von Blut

Zusammenfassung

Obwohl bei der Hämotherapie in der Palliativmedizin auch eine „normale“, teils Leitlinien-gerechte Indikationsstellung möglich ist, werden Therapieentscheidungen häufig unter ethischen Gesichtspunkten bewertet. Da es für die Gabe von Blutprodukten keine durch große randomisierte Studien belegte Mindestgrenzwerte für die Indikation zur Transfusion gibt, gehen die meisten Empfehlungen in den Leitlinien auf Expertenmeinungen zurück, die auf jahrzehntelangen, wohlmeinenden Erfahrungen beruhen. Allein aufgrund von Erfahrungsberichten von Ärzten, die vorwiegend Patienten behandeln, die aus vorwiegend religiösen Gründen Bluttransfusionen ablehnen, lassen sich Rückschlüsse auf absolut lebensnotwendige Grenzwerte ziehen. Trotzdem sind die Kriterien für einen absoluten Verzicht auf die Gabe von Blutprodukten als eine der möglichen Therapiebegrenzungen nach wie vor sehr vage; ggf. auch ein Grund dafür, dass in der Palliativmedizin die Bluttransfusionen mit der Hämodialyse und Antibiotikagabe oft zu den ersten Therapiemaßnahmen gehören, die abgesetzt werden. Bei der Indikationsstellung müssen vor allem die palliativen Therapieziele definiert und berücksichtigt werden, wie z.B. die effektive Linderung von Sterbesymptomen nach dem Hospiz-Gedanken: „Menschen helfen, gut zu leben, bis zuletzt“. Dazu gehören auch die Grundgedanken bei der Indikationsstellung: Wohltun (Evidenz-basiert), Selbstbestimmung (Patienten-Autonomie), Schaden vermeiden (ggf. transfusionsbedingte Verschlechterung bei der Mortalität) und Gerechtigkeit (Knappheit der Blutprodukte). Bei einer guten Strukturierung dieser Überlegungen begrenzt man medizinische „futility“ ohne dem „therapeutischen Nihilismus“ zu erliegen (Oudeno-therapie nach Bleuler).

Dafür sind Ethik-Komitees an den Kliniken mit ihren ausgebildeten Ethikberatern eine wertvolle Hilfe, die jedoch nicht nur auf Anfrage bei einzelnen Fallberatungen tätig werden, sondern auch im Rahmen von Ethikvisiten schwierige Krankheitsverläufe interdisziplinär besprechen sollten. Der Sachverstand der Transfusionsmediziner wäre hier sicherlich für eine gerechte Zuteilung der Blutprodukte - letztendlich für alle Patienten - sehr hilfreich. Und das nicht nur auf der Palliativstation, sondern auch für die vielfältigen Transfusionen auf der kurativ konzipierten Intensivstation.

Summary

Despite the fact that even palliative medicine allows for a „normal“ indication for blood transfusion in accordance with official guidelines, therapy decisions are often made from an ethical viewpoint. Since the administration of blood products can only refer to a few big randomised studies on the lowest limit for a transfusion trigger, most of the recommendations in the actual guidelines go back to expert opinions based on decade long well-meant observations. The experience from medical doctors who treat patients who refuse a blood transfusion on religious grounds, allows us to draw conclusions on the absolute vital limits.

The criteria for an absolute refusal of blood transfusion in a palliative situation are still very vague. In fact, this may also be one reason why in palliative medicine blood transfusions, haemodialysis and the administration of antibiotics are the first therapeutic measures that are stopped.

The palliative therapeutic goals in the spirit of the hospice guiding principle: “Help people to live well to the end” have to be defined and considered before making a decision on the treatment. This includes wellbeing (evidence based), self-determination (patient autonomy), prevention of harm (a blood transfusion is not a means of pain therapy) and fair distribution (shortage in blood products). If all these considerations are well structured, the medical “futility” can be limited without submitting to “therapeutic nihilism” (Oudeno-therapy acc. to Bleuler)

Qualified ethical counsellors in hospitals are valuable assets, however they should not only advise on specific cases but also be included in interdisciplinary discussions in the scope of ethics visits in case of severe disease progression. The expertise of transfusion specialists would probably be helpful for all patients with regard to a fair distribution of blood products, not only on the palliative ward but also for the various transfusions that take place on the curatively structured intensive care unit.

EINFÜHRUNG

Blut zieht sich wie ein roter Faden durch die Geschichte der Menschheit und durch das Leben eines jeden Menschen. Dabei war das Blut nicht immer wie heute überwiegend Lebenssaft, sondern häufig auch der Träger von Krankheiten, die man durch Aderlässe zu entfernen suchte. Über viele Jahrhunderte war die Gabe von Blut auch nicht, wie heutzutage ein Ersatz von Blutbe-

standteilen, die zum (Über-)Leben fehlen, sondern es sollte auf dem Boden der vorherrschenden Humoralpathologie als Heilkraft dienen, indem der augenscheinlich gesunde und ausgewogene Lebenssaft von meist jungen Spendern (tierisch oder menschlich) das „Gleichgewicht“ der Gesundheit im Patienten wieder herstellen sollte (Abbildung 1).

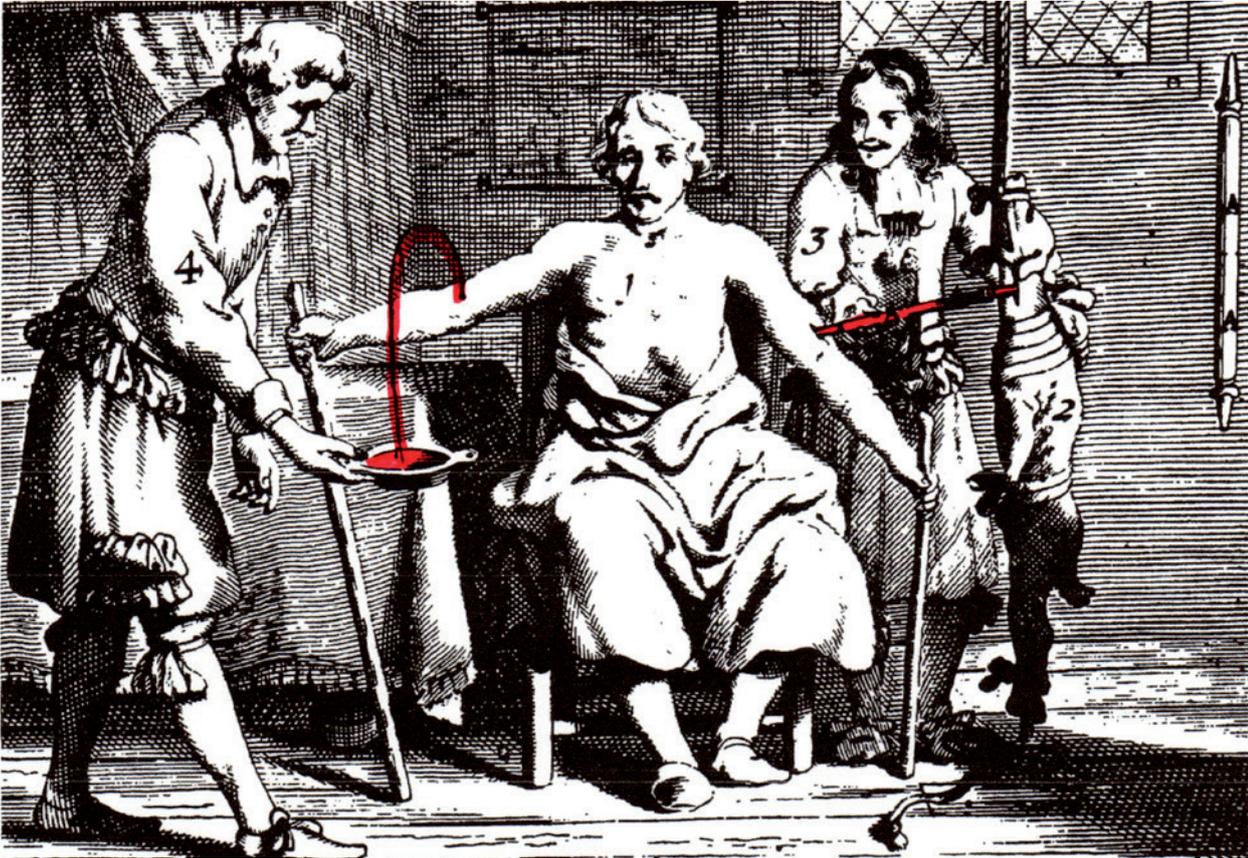


Abbildung 1: Historische „Austauschtransfusion“ mit vermeintlich gesundem Tierblut

In Abhängigkeit vom jeweiligen Entwicklungsstand eines Landes sind allerdings die Gewinnung von Blutspendern, wie auch die Gabe von Blut und Blutbestandteilen sehr unterschiedlich, so dass man Publikationen aus anderen Ländern oder gar Kontinenten über die Notwendigkeit von Bluttransfusionen nicht auf unsere Verhältnisse übertragen und verallgemeinern kann. Nicht zuletzt sind dafür auch unterschiedliche Traditionen, Moralvorstellungen und religiöse Anschauungen verantwortlich, da gerade bei der Gabe von Blut viele Individuen eine Spende leisten („müssen“), die überwiegend unbekanntes Mitmenschen in einer ggf. sehr heterogenen Gemeinschaft zugutekommt.

Viele Berichte über das Blutspende- und Transfusionswesen in multikulturellen Vielvölkerstaaten setzen einen oft in Erstaunen, inwieweit die Blutspendebereitschaft (ABER auch die Bereitschaft oder Zurückhaltung bei der Annahme einer Blutübertragung) selbst viele Jahre, d.h. Generationen nach der Einwanderung wegen ganz unterschiedlicher Ausprägungen des jeweils vorherrschenden, meist religiös geprägten Gemeinnsinns gegenüber Menschen in und außerhalb der eigenen Familie variiert. Nicht zuletzt werden dadurch auch die Einstellungen zu den unterschiedlichen lebensverlängernden Maßnahmen nicht unerheblich beeinflusst.

DIE BLUTTRANSFUSION AUF DEM WEG VOM MYTHOS ZUM ARZNEIMITTEL

Will man verstehen, warum sich selbst in Europa die Transfusionskonzepte von Land zu Land so massiv unterscheiden, – z.B. verbraucht Deutschland nahezu doppelt so viele Erythrozytenkonzentrate pro Einwohner wie Frankreich oder England – sollte man auch wissen, warum keines der in Deutschland gängigen Blutprodukte, wie bei Arzneimitteln eigentlich gesetzlich geregelt, mit Hilfe von großen vergleichenden Wirksamkeitsstudien „ordnungsgemäß“ zugelassen werden konnte. Unter dem Zwang zur europäischen Vereinheitlichung wurden nämlich zu Beginn dieses Jahrhunderts nach ca. 60 Jahren stetig steigender Fremdblutübertragungen die Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentrate sowie die gerinnungsaktiven Frischplasmen (EK, TK und GFP) nachgelassen, in dem man nur anhand von vielfältigen Erfahrungsberichten klinische Gutachten über deren mögliches Nutzen-Risiko-Verhältnis erstellte. Diese wurden dann für alle antragsstellenden Blutspendedienste zum Verweisen darauf bei der Zulassungsbehörde hinterlegt. Interessanterweise gab es in fast allen anderen Ländern kein solches Problem, da die Blutprodukte dort (für uns kurioserweise) nicht dem Arzneimittelrecht unterliegen, sondern meist eine eigene Heilmittelgruppe darstellen.

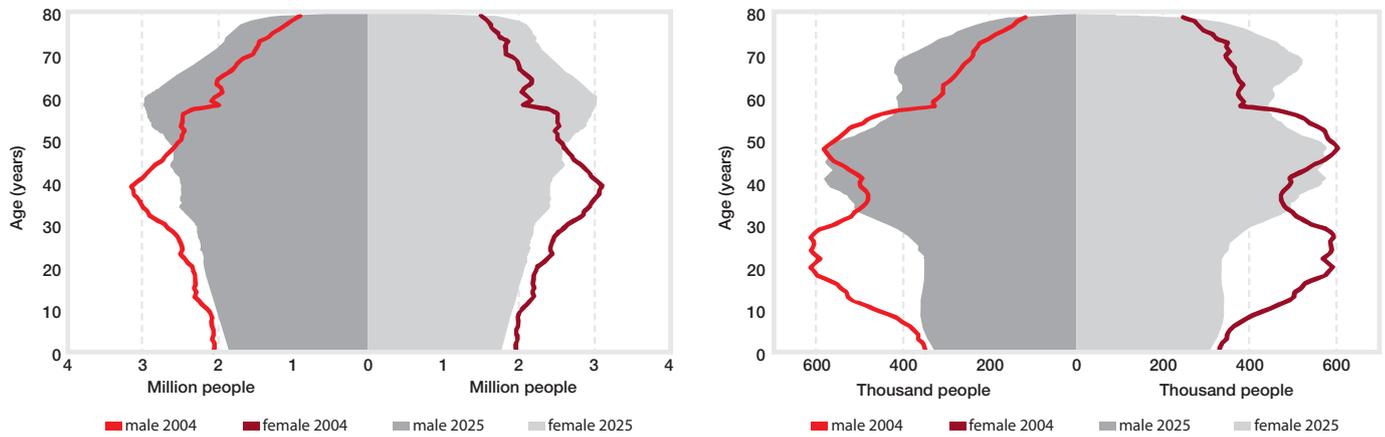


Abbildung 2: Demographie in den alten versus neuen EU-Ländern

Demographie in den alten versus neuen EU-Ländern mit einem dramatischen Geburtenrückgang von mehr als 50 % nach dem Fall der Mauer und des Eisernen Vorhangs in Ost-Europa. **Quelle:** Greinacher, A. et. al.: Impact of demographic changes on the blood supply: Mecklenburg-West Pomerania as a model region for Europe. *Transfusion* 47 (2007), S. 395-401.

Diese Historie erklärt auch, warum es bis vor wenigen Jahren nur vereinzelt größere randomisierte Studien gab, die abklären sollten, inwieweit der Einsatz von Blutprodukten für den Patienten klinisch dringlich erforderlich sein könnte, wobei vorwiegend Untersuchungen zur Notwendigkeit einer prophylaktischen Thrombozytensubstitution bei hämatologischen Patienten unter Chemotherapie mit und ohne Stammzelltherapie publiziert worden waren (Riou-Massé B 2013, Slichter SJ 2013, Wandt H 2012). Dazu kamen noch einige Veröffentlichungen über Neuerungen bei den Thrombozytenpräparationen für eine langfristig verbesserte Verträglichkeit, wie z.B. die Leukozytendepletion, der Plasmaersatz durch Stabilisatorlösungen, gasdurchlässigere Lagerbeutel u. a. m. (Thiele Th 2011, Williamson LM 2007). Größere vergleichende Studien über Unterschiede bei der Mortalität sowie für immunologische und infektiologische Nebenwirkungen im Rahmen einer liberalen oder restriktiven Erythrozyten-Substitution kamen vereinzelt in den letzten 10–15 Jahren hinzu (Hebert PC 1999, Vamvacas EC 2007, Carson JL 2011 und 2015).

Interessanterweise gibt es bis dato überhaupt keine größeren klinisch relevanten Studien zur akuten Gabe von Thrombozyten beim akut blutenden chirurgischen Patienten. Ebenso fehlen jegliche Daten zur Vergleichbarkeit von Wirkungen und Nebenwirkungen bei der Gabe von Thrombozyten-Konzentraten (TK) mit unterschiedlichen Herstellungsverfahren (Pool-TK/PTK versus Apherese-TK/ATK). Für viele Kliniker wenig überraschend, zeigen allerdings die meisten neueren Studien, dass sowohl bei der Gabe von Erythrozyten, Thrombozyten und Frischplasma die bislang als üblich angesehenen Grenzwerte für eine klinisch notwendige Substitution nach unten korrigiert werden können. Dabei ergaben sich sogar Hinweise,

dass eine liberalere Transfusionspraxis für anämische Patienten auf der Intensivstation sogar oft eine schädliche Auswirkung auf die Mortalität haben kann (Marik PE 2008). Weitere Untersuchungen legen auch den Schluss nahe, dass die Bluttransfusionen möglicherweise bei Patienten mit einem hohen Letalitätsrisiko die Mortalität zwar zu senken vermögen, bei weniger gefährdeten Patienten gegebenenfalls die Mortalität gar erhöhen (Perel et al. 2014).

DIE BESONDERE STUDIENPROBLEMATIK BEI TRANSFUSIONEN

Absolut kritische, d. h. lebensnotwendige Grenzwerte lassen sich allein aus Erfahrungsberichten von Ärzten und Krankenhäusern gewinnen, die vorwiegend Patienten behandeln, die die Gabe von Blutprodukten aus religiösen Gründen ablehnen (z. B. Zeugen Jehovas), da eine Randomisierung in Patientengruppen mit oder ohne Bluttransfusionen vor allem auch in Studien der Unfallchirurgie keine Zustimmung in der Ethikkommission finden würde. Diese Problematik sehen auch die Autoren der Leitlinienkommission der Bundesärztekammer (BÄK), die aus retrospektiven Erhebungen (einschl. Metaanalysen und Analysen zwischen gematchten Patientengruppen) keine gesicherten absoluten Grenzwerte zur Transfusionsindikation benennen konnten. Eine der wenigen „1A“ Empfehlungen, keine EK mehr zu verabreichen, betrifft den oberen „Soll-Grenzwert“ bei der akuten Anämie von $> 10 \text{ g/dl}$ ($> 6,2 \text{ mmol/L}$), wobei schon beim unteren „Sollte-Grenzwert“ bei der chronischen Anämie von $< 8\text{--}7 \text{ g/dl}$ ($< 5,0\text{--}4,3 \text{ mmol/L}$) für die Gabe von Blut nur eine mittelstarke Empfehlung (1C) möglich schien (BÄK Q-Leili 2009).

Dieser Besonderheit bei der Bluttransfusion tragen die Querschnitts-Leitlinien der BÄK zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten bei der Beurteilung von Grenzwerten Rechnung, indem allgemein übliche und über Jahrzehnte generell akzeptierte Hämoglobin- und Thrombozytenwerte sehr häufig mit dem Evidenzgrad „1C+“ („könnte“) gewichtet werden (BÄK Q-LeiLi 2009). „So trifft z. B. eine Klassifizierung als ‚1C+‘ Empfehlung auf medizinische Maßnahmen zu, die fester Bestandteil der ärztlichen Routineversorgung sind, ohne dass entsprechende Studien vorliegen und diese, z. B. aus ethischen Gründen, auch zukünftig nicht möglich sein werden“ (Zitat aus den Querschnitts-Leitlinien der BÄK unter „Allgem. Erläuterungen“).

LÄNDERSPEZIFISCHES BLUTSPENDE- UND TRANSFUSIONSVERHALTEN

Für viele Ärzte in Deutschland ist es sicher befremdlich, dass die Indikationsstellung bei der Gabe von Blutprodukten von Land zu Land auch innerhalb der Europäischen Union sehr unterschiedlich ist, und zwar nicht nur abhängig von den in anderen Ländern teils unterschiedlichen Gefahren bei der Blutübertragung (je nach Durchseuchung der Bevölkerung mit transfusionsrelevanten Erregern), sondern auch je nach der Verfügbarkeit von Blutprodukten und nicht zuletzt deren Preis (in vielen Ländern mehr als dreimal teurer als in Deutschland). Zudem scheidet in vielen süd- und osteuropäischen Ländern die Gabe von Blut schon allein daran, dass für dessen Beschaffung sowie für die teils auch nötige Blutspende die Familie des Patienten selbst oder dessen Freunde verpflichtet werden (müssen), da eine der Allgemeinheit zugutekommende Blutspende in vielen Ländern nahezu unbekannt ist oder gerade mal nur für die akute Notversorgung ausreicht. Zum Teil erhalten die Patienten für einen planbaren operativen Eingriff überhaupt nur dann einen OP-Termin, wenn die notwendige Anzahl an Blutkonserven mit Hilfe von Freunden und Verwandten herangeschafft wurden („Ansparen“ für die Blutbank) und zum Teil sind diese auch verpflichtet, die verbrauchten Blutkonserven auszugleichen, wenn eine Notfallversorgung erforderlich war („Rückzahlung“ an die Blutbank). In manchen Ländern erhält man in solchen Fällen vom Krankenhaus auch Listen mit Adressen von Menschen, die bekanntermaßen des Öfteren bereit sind, Blut zu spenden.

DEMOGRAPHISCHE VERÄNDERUNGEN, TEILS DRAMATISCH FÜR DIE BLUTVERSORGUNG

Aber auch in Mitteleuropa ist die Blutspendebereitschaft seit einigen Jahren stark rückläufig und zudem nimmt aufgrund des Demographiewandels die Anzahl der gesunden, jungen Blutspenderinnen und Blutspender (vor allem in den sogenannten neuen Bundesländern und östl. EU-Ländern) teils dramatisch ab (**Abbildung 2**). Das Missverhältnis der Verfügbarkeit von Blutprodukten zum absolut notwendigen Bedarf scheint aber möglicherweise durch das überall propagierte „patient blood management“ zumindest teilweise mittelfristig ausgleichbar, wobei größere Einsparungen an Transfusionen nur bei planbaren Operationen zu erreichen sind, indem man betroffene Patienten mit einer Anämie präoperativ so behandelt (z. B. mit Eisenpräparaten i. v.), damit sich der Hämoglobinwert hochnormal stabilisiert.

Die länderabhängigen transfusionsmedizinischen Probleme betreffen allerdings die Indikationsstellung innerhalb wie außerhalb der Palliativmedizin in gleicher Weise und wurden hier nur deshalb näher ausgeführt, damit man auch in der Transfusionsmedizin gewahr wird, dass man Publikationen aus anderen Ländern und Kulturkreisen über hämotherapeutische Maßnahmen mit eigenen Erfahrungen kaum vergleichen kann. Dazu gehört auch das Abwägen zwischen dem transfusionsbedingten Benefit für die Patienten gegenüber möglichen unerwünschten (Neben-)Wirkungen, da in einigen Ländern in Europa durch das generelle Leukozytendepletieren der Blutkonserven nicht nur die Verträglichkeit älterer Konserven verbessert ist, sondern auch einige Infektionsübertragungen, wie z. B. CMV vermieden werden, sowie auch

Fazit:

Die Auswahl der therapeutischen Maßnahmen ist gerade auch bei der Gabe von Blutprodukten vorwiegend vom generellen Entwicklungsstand des jeweiligen Landes und der dortigen Medizin abhängig, zumal sich dadurch auch die hohe Qualität der Blutprodukte sowie die der davon abhängigen transfusionsbedingten Nebenwirkungsraten unterscheiden. Beim jeweiligen Bluttransfusionswesen beeinflussen zudem religiöse und traditionelle sowie davon abhängige Moralvorstellungen die Blutspendebereitschaft und damit auch die generelle Verfügbarkeit von Blutprodukten.

febrile Reaktionen und möglicherweise auch immunmodulatorische Auswirkungen, wie z. B. bei Tumorpatienten die Rezidiv- und Metastasierungsraten (Thiele Th 2011, Williamson LM 2007).

BESONDERHEITEN IN DER PALLIATIV-MEDIZIN (UND INTENSIVMEDIZIN)

Auch wenn die Gabe von Blutprodukten am Lebensende genauso wie andere medizinische Maßnahmen durch die Indikation und den Patientenwillen legitimiert sein muss, kommt hier vor allem noch die Beurteilung der Sinnhaftigkeit in Hinblick auf ein bestimmtes palliatives Therapieziel hinzu, wenn z. B. dadurch Blutungen im Nasen-Rachenbereich oder gar Sterbesymptome effektiv gelindert werden können, ohne dass dafür eine gleichwertige Alternative bestünde. Wenn also ein Verzicht auf lebensverlängernde Maßnahmen beschlossen worden ist, sollten die Blutprodukte keinesfalls anhand von leitliniengerechten Laborwerten, sondern ausschließlich für das nunmehr rein palliative Therapieziel eingesetzt werden. Dabei muss nicht parallel die Gabe von den diversen Blutprodukten gänzlich eingestellt werden, sondern je nach Indikationsstellung können auch unterschiedliche Blutprodukte noch weiter eingesetzt, resp. früher als andere weggelassen werden.

Während die Gabe von Frischplasma in der Palliativmedizin überhaupt keine (wie auch in der internistischen Intensivmedizin kaum eine) Indikation hat, kann die Thrombozyten-Substitution in bestimmten Situationen angebracht sein, um z. B. Blutungen im Rachenbereich zu stoppen versuchen oder palliative Maßnahmen zu unterstützen, wie z. B. das Legen einer percutanen Magensonde bei schwerer Thrombozytopenie. Dabei wäre allerdings vorher ganz dringlich noch zu klären, ob diese „künstliche“ Ernährung vom Patientenwillen abgedeckt ist, zumal ein letzthin ergangenes BGH Urteil unter der Meinung, dass diese Ernährungsweise nicht zu den lebensverlängernden Maßnahmen gehört, deren Nichtdurchführung nicht als aktive Sterbehilfe ansah (BGH: AZ XII ZB 604/15).

Eine vergleichbare Einschätzung wäre sicher auch bei der rein prophylaktischen Gabe von TKs gegeben, wenn damit nicht ein geplanter blutungsgeneigter Eingriff verbunden ist. Wiederholte prophylaktische TK-Gaben ohne Aussicht auf eine patienteneigene Erholung der Thrombozytenproduktion sind nicht nur „vergeblich“, da dadurch die Ansprechraten der weiteren TK-Gaben immer schlechter werden und im Blutungsfall dann oft der Erfolg ausbleibt, sodass das eigentliche Therapieziel (Beherr-

schung einer Blutung) nicht erreicht wird (~medizinische „futility“). Dafür spricht auch eine Untersuchung bei ambulanten Patienten, die beim letzten stationären Aufenthalt bei Blutungen oder nur prophylaktisch TK erhalten hatten, dass die thrombozytopenischen Patienten, die keine TK erhielten, keineswegs, wie befürchtet, an Blutungskomplikationen verstorben sind (Goksu SS 2014).

ALTERNATIVE THERAPEUTIKA ZU DEN BLUTPRODUKTEN

Je nach Krankheitsentwicklung und Einschränkung unterschiedlicher Organfunktionen kann auch die Gabe von Antifibrinolytika (Cyklokapron®, z. B. auch als Lösung zur Mundspülung bei Schleimhautblutungen) oder Desmopressin-Analoga (Minirin®) hilfreich sein. Gerade in der Palliativversorgung sollte man sich auch mal bei diffusen Blutungen über den Sinn der Fortführung einer Thromboseprophylaxe oder auch Thrombozytenaggregationshemmung, insbesondere bei einer Doppelhemmung, Gedanken machen. In einigen Untersuchungen über medizinische Maßnahmen in der Palliativ-Versorgung gehören allerdings die Gabe von Blutkonserven und die Hämodialyse sowie die Verabreichung von Kreislauf-stützenden Medikamenten meist zu den ersten medizinischen Maßnahmen, die ausgesetzt werden (Asch DA 1999).

SPEZIELLE BELANGE IN DER HÄMATO-ONKOLOGIE BEI DER BLUTTRANSFUSION

Als eine Besonderheit bei hämato-onkologischen Patienten (und teils auch deren Ärzten), die im Rahmen von wiederholten Chemotherapiezyklen immer wieder Bluttransfusionen benötigten (oder angeordnet haben), kommt noch als wichtiger, teils komplizierender Bestandteil der Indikationsstellung die Patienteneinwilligung hinzu. Dieser Autonomie-Aspekt kommt hier bei diesen Patienten besonders zum Tragen und erschwert die Akzeptanz zur Beendigung hämotherapeutischer Maßnahmen, da während der wiederholten Chemotherapiezyklen die Transfusionen als selbstverständliche, zum gesamten Krankheitsverlauf gehörige und somit als gewohnheitsrechtlich legitimierte Supportivtherapie erlebt worden sind. Die Gabe von Blutprodukten wird daher als anscheinend einfache Substitution fehlender, aber lebenswichtiger körpereigener Stoffe und weniger als eine interventionelle (zustimmungspflichtige) medizinische Behandlung empfunden (Alt-Epping 2010). Hier fällt es wohl sehr oft allen Beteiligten schwer, bei dem vereinbarten Verzicht auf lebensver-

längernde Maßnahmen die von den Leitlinien vorgegebenen Grenzwerte zur Transfusion „beiseite“ zu lassen.

In einer Untersuchung bei anämischen Patienten (nach WHO $< 10,0$ g/dl) wird gar die Lebensverlängerung um eine Woche bei den onkologischen Patienten, die bei ihrer letzten stationären Aufnahme EK erhielten, als dringlicher Beleg für die Effektivität von Transfusionen beschrieben, wobei die „Lebensverlängerung“ solcher Art in einem Palliative Care Symposium auch als „Verlängerung des Sterbens“ kritisiert wird (Goksu SS 2014, Hinshow DB 2003).

Fazit in der Hämatologie:

Die Assoziation der Blutkonserven mit dem Begriff „Lebenssaft“ erschwert gerade in der Palliativmedizin eine emotionsfreie Bewertung von Transfusionskriterien, insbesondere bei hämato-onkologischen Patienten, da deren teils über Jahre vorausgehenden (Chemo-)Therapien meist nur durch die Gabe von Blutprodukten möglich gewesen sind und dadurch oft eine besondere Bindung an die Hämotherapie entstanden ist.

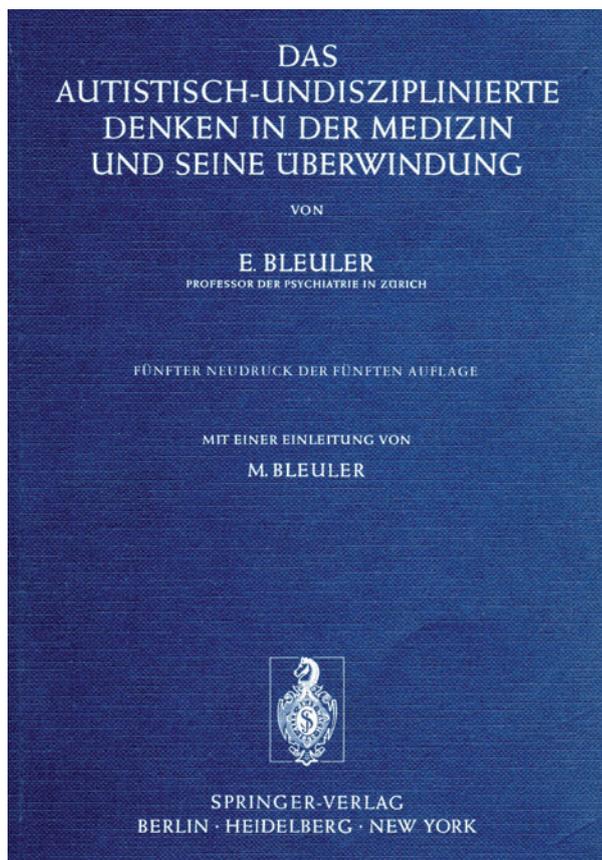


Abbildung 3: Die Beschreibungen von dem Psychiater Bleuler

Das häufig zu beobachtende ärztliche Verhalten bei Therapieentscheidungen wird heute vor allem in der Intensiv- und Palliativ-Medizin als medizinische „futility“ bezeichnet.

GERECHTE VERTEILUNG KNAPPER THERAPIERESOURCEN

Auch hinsichtlich der immer knapper werdenden Blutprodukte erscheint aus Gerechtigkeitsgründen eine sehr strenge Indikationsstellung bei der Bluttransfusion zwingend geboten, wobei die Kriterien für einen absoluten Verzicht auf die Gabe von Blutprodukten als eine der möglichen Therapiebegrenzungen noch sehr vage sind. Um für diese Abwägungen eine gesetzlich geförderte Grundlage zu schaffen, wurde 1998 das Transfusionsgesetz in Kraft gesetzt, dessen Zweck es ist (TFG § 1), „... für eine sichere Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und für eine gesicherte und sichere Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten zu sorgen“. Im § 15 TFG wird ein System der Qualitätssicherung für die Anwendung von Blutprodukten vorgeschrieben und im § 18 TFG wird die BÄK aufgefordert, den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik insbesondere für (1.) die Anwendung von Blutprodukten, (2.) die Qualitätssicherung der Anwendung von Blutprodukten, (3.) die Qualifikation der damit tätigen Personen und (4.) für den Umgang mit nicht angewendeten Blutprodukten festzustellen.

Die Verfügbarkeit von Blutprodukten (und/oder Spendern) sowie der zeitliche und personelle Aufwand zur Testung der Blutkonserven (Transportwege für Kreuzblutproben und getesteten Blutkonserven) und nicht zuletzt auch der Preis beeinflussen natürlich in ganz anderer Weise die Entscheidung zur Weiterführung von hämotherapeutischen Maßnahmen im Gegensatz zur Gabe von vor Ort vorrätigen Kreislauf-unterstützenden Medikamenten, von „kostengünstigen“ Antibiotika bei beginnendem Fieber und Infusionen für die Ernährung und/oder für den Flüssigkeitshaushalt, Hämofiltration und/oder Dialyse und schlussendlich die maschinelle Beatmung.

Inwieweit in der individuellen Palliativsituation sich die Symptome, wie z. B. Schwindel, Sehstörungen und Schlafstörungen im Einzelfall durch Transfusionen bessern lassen, sollte mit dem Patienten besprochen werden, ehe weitere Erythrozytenkonzentrate wegen eines subnormalen Hb-Wertes geordert werden. Dabei muss allerdings auch berücksichtigt werden, dass sehr oft eine transfusionsbedingte Symptombesserung erst ab dem 2. Tag danach zu beobachten ist, da die Sauerstoff-Transportkapazität sich erst nach mehr als 24 Stunden regeneriert.

Interessanterweise sind die Entscheidungen der Ärzte dabei auch abhängig von den unterschiedlichen Lebenserfahrungen, d. h. vom Alter und auch vom Facharztstan-

dard und nicht zuletzt auch vom Geschlecht, wobei sich laut Umfragen wohl Ärztinnen und auch junge Ärzte am meisten von den Einwendungen der Angehörigen beeinflussen zu lassen scheinen (Hinkka 2002). Sicherlich werden dadurch auch nicht nur die Placebo-, sondern auch die Nocebo-Effekte beeinflusst (**Abbildung 3**).

DIE BLUTTRANSFUSION IN DER PALLIATIVVERSORGUNG

Die oft zu hörende Aussage „wir können ihn/sie ja nicht verbluten lassen“, ist daher kein Argument für die Gabe von Blut. In der Palliativmedizin muss immer wieder ein Mittelweg gesucht werden, der sowohl medizinische „Futility“ als auch „Therapeutischen Nihilismus“ vermeidet (Alt-Epping B. 2010). Der berühmte Psychiater E. Bleuler schrieb schon 1929 in seinem vielfach wiederaufgelegten Buch nieder, dass „wir viel zu wenig wissen, wie manche Krankheiten ohne ärztliche Eingriffe verlaufen und dass wir diese Kenntnisse, sowie wir es wissen, in autistischer Weise von unseren medizinischen Überlegungen ausschließen, statt sie zur Basis unserer therapeutischen Handlungen und Forschungen zu machen“. Und weiter: „Auch in der Medizin ist der Trieb zu helfen noch zu prompt und ungehemmt; die Überlegung, wie und wo zu helfen, noch zu langsam und zu zurückhaltend (Bleuler 1929).

ETHISCHE STRUKTURIERUNG MEDIZINISCHER THERAPIEENTSCHEIDUNGEN

Neben der Beachtung von Leitlinien, Erstellung von Algorithmen sowie Besuch von Fort- und Weiterbildungen ist die strikte Einhaltung der vier Prinzipien zur ethischen Strukturierung medizinischer Entscheidungen von grundlegender Bedeutung:

Wohltun - Selbstbestimmung - Schaden vermeiden - Gerechtigkeit

Vier Prinzipien zur ethischen Strukturierung

Sicherlich steht erst einmal die Entscheidung für eine „wohltuende“ Therapie im Vordergrund, wobei auch der Umfang der diagnostischen Maßnahmen diesem Vorgehen entsprechen sollte. Hierfür sind sicher fachspezifische Leitlinien sehr hilfreich, deren Empfehlungen ggf. schon in den hauseigenen Standard Operation Procedures (SOP) aktuell eingearbeitet worden sind (Smith LB 2013). Gleichzeitig gilt es, den Patienten vor einem möglichen (individuellen) Schaden zu bewahren, insbesondere wenn dieser die Lebensqualität des Patienten über die Maßen beeinträchtigen könnte.

Ursache von Atemnot	Ursächliche Therapie
Anämie	Transfusion
Atemwegsobstruktion, COPD als Begleiterkrankung	Antiobstruktive Therapie, Kortikosteroide
Hämoptysen	Antifibrinolytika, bronchoskopische oder operative Intervention (Stent, Laser, Argon-Beamer), Strahlentherapie
Infektionen, z. B. Pneumonie	Antibiotika, Antimykotika
Obere Einflusstauung	Antikoagulantien, Cava-Stent, Kortikosteroide, Strahlentherapie
Obstruktion der Atemwege durch Tumor	Bronchoskopische oder operative Intervention (Stent, Laser, Argon-Beamer), Strahlentherapie
Perikarderguss	Perikardpunktion, Perikardiodesese
Pleuraerguss	Pleurapunktion, Pleuradrainage, Pleurodesese
Pulmonale Stauung	Diuretika, andere adäquate, medikamentöse Therapien

Tabelle 1: Mögliche Ursachen von Atemnot und Therapieoptionen

(Nach S3-Leitlinie Palliativmedizin – Evidenztabellen [Tab. 3] Version 1.0; Mai 2015)

Während es in größeren medizinischen Einrichtungen sicher eher selten zu Engpässen bei der Bereitstellung von Blutprodukten kommt, ist andernorts ein gerechtes Abwägen (Alter, Krankheitsstadium u.a.m.) bei der Dringlichkeit zur notwendigen Versorgung kein allzu seltenes Ereignis, bzw. machen sich in den Einrichtungen gewohnheitsmäßige Bereitstellungsengpässe „standardisiert“ breit. Erst nach Klärung all dieser Fragen ist es möglich, den Patienten umfassend aufzuklären und mündig seine Entscheidung treffen zu lassen, einschließlich Einwilligungsschrift. Inwieweit durch Transfusionen das Leben von palliativ versorgten hämato-onkologischen Patienten verlängert wird und die Mortalität zum Guten oder Schlechten beeinflusst wird, scheint bislang allerdings noch durch keine ausreichenden Studien endgültig zu klären gewesen sein (Hopewell S. 2013, Walsh TS 2013, Wang T 2014).

Der Bedeutung für das Leben des Patienten entsprechend wird man den Umfang der vorbeschriebenen Vorgehensweisen anpassen (müssen), da bei der zunehmenden Personalknappheit, nicht alle wünschenswerten Vorhaben ausgiebig genug zu realisieren sind. Sehr hilfreich sind dafür sicher auch die Palliativ-Leitlinien sowie die Etablierung des Hospiz- und Palliativgesetzes (HPG), so dass die Vorgehensweisen in Zukunft weniger intuitiv entschieden werden, so wie es mittlerweile immer häufiger auch auf den hämatologischen Kongressen diskutiert wird.

Aber auch anhand von Palliativ-Leitlinien bleibt die Entscheidung, ob z.B. eine Atemnot aufgrund einer Anämie besteht oder andere Ursachen wahrscheinlicher sind, recht schwierig (**Tabelle 1**). Diese Problematik sahen auch die Autoren der Metaanalyse im BMJ bei der Auswertung der Häufigkeit von Mortalitätsraten bei transfundierten versus nicht-transfundierten Patienten, da möglicherweise doch „einfach“ die kränker erscheinenden Patienten eher eine Transfusion erhalten haben (Hopewell S. 2013). Damit die Therapiemaßnahmen, einschließlich die Gabe von Blutprodukten strukturierter und emotionsfreier getroffen werden, sind in den Deutschen Kliniken zunehmend Klinische Ethikkomitees etabliert worden, die in Form von moderierten Ethikfallberatungen schwierige Krankheitsverläufe interdisziplinär besprechen. Es bleibt zu hoffen, dass die wenigen bislang tätigen Ethikberater zumindest in den Krankenhäusern der Maximalversorgung flächendeckend und besser ausgestattet zurate gezogen werden können, z.B. auch bei regelmäßigen Ethikvisiten, wie es ganz aktuell im Deutschen Ärzteblatt (Jg. 114; Juni 2017) angemahnt und ausgiebig diskutiert worden ist. Der Sachverstand der Transfusionsmediziner wäre hier sicherlich bei einer gerechten Zuteilung der Blutprodukte letztendlich für alle Patienten eine große Hilfe.

Der Autor



Prof. Dr. med. Marcell U. Heim

Stammzellspenderdatei der Otto-von-Guericke Universität am Institut für Transfusionsmedizin im Universitätsklinikum Magdeburg
marcell.heim@med.ovgu.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Neues aus der Rubrik „Was tun wir bei ...?“

Gelegentlich kommt es vor, dass wir bei akuten Blutungen keine ABO-identen Thrombozytenkonzentrate erhalten können. Welche Strategie empfehlen Sie zur Transfusion von TK, wenn die gewünschte Blutgruppe nicht vorhanden ist?

Die Auswahl eines Thrombozytenkonzentrates ist in den Richtlinien im Kapitel 4.10.3.2 recht eindeutig geregelt:

„Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK) erfolgt unverzüglich nach Auslieferung. Thrombozytenkonzentrate sind ABO-kompatibel, bevorzugt ABO-gleich zu übertragen. Bei ABO-kompatibler (minor-inkompatibel) Auswahl ist je nach Plasmagehalt des Präparates ggf. die Menge an mittransfundierten Isoagglutininen zu beachten. Das Merkmal RhD soll wegen der Möglichkeit einer Immunisierung berücksichtigt werden. Bei RhD-negativen Mädchen sowie RhD-negativen gebärfähigen Frauen sollte, wenn die Gabe von RhD-positiven Thrombozytenpräparaten unvermeidlich ist, eine Prophylaxe mit Anti-D i.v. oder s.c. nach den Anwendungshinweisen in der entsprechenden Gebrauchsinformation durchgeführt werden (Blutungsgefahr bei intramuskulärer Injektion). Die Wirkung von passiv übertragenen Alloantikörpern im Plasma ist in Einzelfällen (z.B. bei Kindern) zu bedenken. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 25 kg sollte eine Transfusion von Plasma(minor)-inkompatiblen Thrombozyten (z. B. 0 auf A) vermieden werden.“

Die optimale Versorgung mit Thrombozytenkonzentraten ist auf Grund der kurzen Haltbarkeit eine ständige Herausforderung. Entsprechend der Blutgruppenverteilung werden Thrombozytenkonzentrate der Blutgruppen B und AB in geringerer Menge hergestellt, so dass im klinischen Alltag die Anforderungen der Richtlinien aufgrund des Mangels an bestimmten Blutgruppen nicht immer erfüllt werden können. In transfusionsmedizinischen Einrichtungen und Krankenhäusern der Maximalversorgung werden Thrombozytenkonzentrate auf Vorrat gelagert, was in den meisten anderen Krankenhäusern nicht der Fall ist, so dass auch die vorhandene Logistik bei der Auswahl eine wichtige Rolle spielt.

Deshalb kann eine generelle Antwort, wie in solchen Fällen vorzugehen ist, nicht gegeben werden, da es sich immer um eine Einzelfallentscheidung handeln wird. Eine vorgeschlagene Priorisierung der verschiedenen gefor-

dernten Kriterien im Sinne einer Checkliste soll die Entscheidung erleichtern.

Faktor Zeit und Transportweg: Ein wesentliches Kriterium für die Auswahl des Präparates ist die Dringlichkeit der Transfusion und die vorhandene Logistik der zuständigen transfusionsmedizinischen Einrichtung. Wenn mit einer deutlich zeitlichen Verzögerung (z.B. zahlreiche Telefonate notwendig, längerer Transportweg etc.) und somit einem unverhältnismäßigen Mehraufwand (z.B. Ergänzung der Laborsoftware zur Erfassung des Thrombozytenkonzentrates eines anderen Blutspendedienstes notwendig) zu rechnen ist, kann auf ein ABO-inkompatibles Thrombozytenkonzentrat ausgewichen werden. Im Vorfeld sollten diese Punkte mit Ihrem Labor geklärt worden sein.

Welche Inkompatibilität sollte bei Nichtverfügbarkeit bevorzugt werden: Bei einer minor-inkompatiblen bzw. ABO-inkompatiblen Plasmatransfusion besteht die Gefahr, dass durch die Übertragung der Isoagglutinine im Plasma des Thrombozytenkonzentrates, z.B. Spender Blutgruppe 0 auf Empfänger Blutgruppe A, es zu einer hämolytischen Transfusionsreaktion des Empfängers kommen kann. Dieses Risiko ist am höchsten bei Thrombozytenkonzentraten, welche im Plasma hergestellt werden und bei Spendern der Blutgruppe 0, da diese bekanntlich höhere Iso-Agglutinin-Titer haben als Spender der Blutgruppen A oder B. Dieses Risiko ist abgeschwächt bei plasmareduzierten Thrombozytenkonzentraten in Additivlösung. Des Weiteren sollte den Richtlinien entsprechend die minorinkompatible Transfusion bei Kindern unter 25 kg vermieden werden.

Auf den Thrombozyten werden ABH-Antigene exprimiert und in der Literatur wird beschrieben, dass bei einer majorinkompatiblen Transfusion (z.B. A auf 0) das Thrombozyten-Inkrement niedriger ist, als bei einer identischen oder minorinkompatiblen Transfusion. Bei einer akuten Blutung kann durch Erhöhung der Dosis eine ausreichende Substitution erreicht werden.

Rhesus Faktor: Falls Sie mitten in der Nacht eine junge Patientin mit der Blutgruppe AB Rhesus negativ wegen akuter massiver Blutung und Thrombopenie mit Thrombozytenkonzentraten versorgen müssen, wird es sehr unwahrscheinlich sein, ein ABO-identen und Rh negatives Präparat zu erhalten. Um eine Immunisierung gegen das D-Antigen bei Frauen im gebärfähigen Alter zu vermeiden, sollte versucht werden, den Rhesus-Faktor zu berücksichtigen und eine ABO inkompatible Transfusion durchführen.

FAZIT

Sollten Sie keine ABO-identen Thrombozytenkonzentrate bekommen, wählen Sie Thrombozytenkonzentrate der Blutgruppe A aus, meist sind diese auch vorhanden. Bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter sollte das Merkmal RhD, wenn möglich, beachtet werden. Wenn die akute Situation unter Kontrolle ist und weiterer Transfusionsbedarf besteht, sollte unverzüglich über das Labor ABO-identen und Rh-identen Thrombozytenkonzentrate bestellt werden.

Der Autor



Dr. med. Andreas Opitz

DRK-Blutspendedienst Rheinland-Pfalz und Saarland gGmbH, Bad Kreuznach
a.opitz@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Die Autoren



Dr. med. Robert Deitenbeck

Dr. med. Robert Deitenbeck ist Facharzt für Transfusionsmedizin mit Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Nach dem Studium absolvierte er seine klinische Zeit an der Chirurgischen Klinik am Kantonalen Spital Walenstadt (SG) in der Schweiz. In den Jahren 1995–1998 absolvierte er seine transfusionsmedizinische Facharztweiterbildung am Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Universität Düsseldorf. Seit 1998 ist er im DRK-Blutspendedienst West tätig. Hier war er zunächst bis Ende 2005 als Leiter der Abteilung Entnahme am Standort Ratingen-Breitscheid tätig, bis er Anfang 2006 die ärztliche Leitung des Zentrums für Transfusionsmedizin Hagen übernahm. Der Standort Hagen beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der z.T. überregionalen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen erythrozytären Antigen- / Antikörperkonstellationen und betreibt für diese Zwecke eines von drei in Deutschland verbliebenen Depots mit kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten mit seltenen Blutgruppenmerkmalen.

*DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH,
Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen, r.deitenbeck@bsdwest.de*



Dr. med. Wolfgang Engel

Dr. med. Wolfgang Engel ist Facharzt für Innere Medizin und Facharzt für Transfusionsmedizin und leitet seit dem 01.01.2003 als Ärztlicher Direktor und seit 2006 als Ärztlicher Geschäftsführer den DRK-Blutspendedienst Ostwestfalen-Lippe.

Nach dem Studium der Humanmedizin in Köln und Kiel begann er 1988 seine Weiterbildung am Zentralinstitut für Transfusionsmedizin in Hamburg bei Prof. Dr. Alois Poschmann. Am 01.01.1992 wechselte er zur Inneren Medizin an die Städtischen Kliniken Oldenburg zu Prof. Dr. J. Illiger in die Abteilung Hämatologie/Onkologie (Hochdosis-Chemotherapie/PBSC) und setzte 1994 am Klinikum Lippe seine internistische Facharztweiterbildung mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie bei Prof. Dr. P. Lohrmann fort. Gleichzeitig wurde ihm die Leitung des Blutspendedienstes Lippe mit Etablierung der autologen PBSC übertragen. W. Engel war von 1994 bis Ende 2002 und ist fortgesetzt seit 2015 Transfusionsverantwortlicher des Klinikums Lippe sowie Qualitätsbeauftragter Hämotherapie an verschiedenen Krankenhäusern in Ostwestfalen-Lippe. W. Engel promovierte 1989 unter PD Dr. R. Dörner, Abteilung Transfusionsmedizin der CA-Universität Kiel.

*DRK-Blutspendedienst Ostwestfalen-Lippe gemeinnützige GmbH,
Zentrum für Transfusionsmedizin Bad Salzungen, w.engel@bsdwest.de*



Dr. rer. nat. Christoph Füllenbach

Dr. rer. nat. Christoph Füllenbach ist wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen in den Bereichen Anämie und Patient Blood Management.

*Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin,
Universitätsklinikum Frankfurt, christoph.fuellenbach@kgu.de*



Prof. Dr. Birgit S. Gathof

Prof. Birgit Gathof leitet seit 1998 die Transfusionsmedizin an der Uniklinik Köln. Sie ist Fachärztin für Innere Medizin und Transfusionsmedizin, Angiologin und Hämostaseologin. Nach Studium in Leuven und München absolvierte sie ihre Facharztausbildungen beim Blutspendedienst des BRK und an der Medizinischen Poliklinik der LMU-München.

*Zentrale Dienstleistungseinrichtung für Transfusionsmedizin,
Universitätsklinikum Köln (AöR), birgit.gathof@uk-koeln.de*



Prof. Dr. med. Marcell U. Heim

Prof. Dr. med. Marcell U. Heim war über 23 Jahre bis 10/2016 Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin am UNI-Klinikum Magdeburg. Seine internistisch-hämatologische und transfusionsmedizinische Ausbildung erhielt er am UNI-Klinikum Großhadern in München. 12 Jahre führte er den Vorstand der ARGE Plasmapherese e.V. und war 20 Jahre Mitglied der Leitlinienkommission der Bundesärztekammer für die Gabe von Blutprodukten und Plasmapräparaten sowie auch beteiligt im Arbeitskreis BLUT, ein Beratergremium des Bundesgesundheitsministeriums. Er hielt mehr als 350 Vorträge zur Gabe von Blut bei Unfall- und Intensivpatienten insbesondere zur Behandlung von Gerinnungsstörungen. Da er auch im Rahmen seiner Vorstandstätigkeit in der Stiftung NETZWERK LEBEN des Bistums Magdeburg über viele Jahre mit ethischen Fragestellungen konfrontiert ist, lag es nahe, bei den Fortbildungen in der Transfusions- und Palliativmedizin die ethischen Fragestellungen bei der Gabe von Blut durch Artikel und Vorträge mehr in den klinischen Alltag einzubringen.

*Institut für Transfusionsmedizin im Universitätsklinikum Magdeburg,
marcell.heim@med.ovgu.de*

Dr. med. Heiko Lier



Dr. med. Heiko Lier ist seit 2006 an der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Köln beschäftigt. Vorher arbeitete er 12 Jahre in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Universität Bonn und davor 14 Monate an der Paracelsusklinik in Bad Ems. Er ist seit 1998 Facharzt für Anästhesiologie, seit 2000 Oberarzt und beschäftigt sich seit 1996 mit der klinischen Hämostaseologie. Als Mitautor vor allem der Gerinnungskapitel war er an der Entstehung mehrerer Leitlinien (Polytrauma / Schwerverletztenversorgung, peripartale Hämorrhagie) beteiligt. Herr Dr. Lier ist Jahrgang 1965, verheiratet und wohnt in Bonn.

*Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Köln, heiko.lier@uk-koeln.de*



Dr. rer. nat. Silke Martin

Dr. Silke Martin verfügt über langjährige Forschungserfahrung im akademischen und industriellen Umfeld.

Sie promovierte 1997 am Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik der Universität Innsbruck.

Nach Post-Doc Anstellungen in Innsbruck und am Institute for Molecular Medicine am Medical Center der Boston University wechselte Frau Dr. Martin im Jahr 2000 in die pharmazeutische Industrie. Ihr Interesse galt dabei stets der Medikamentenentwicklung. Als Clinical Research Associate bei der Fa. Genetics Institute GmbH und Manager Clinical Operations bei der Morphosys AG begleitete sie Klinische Studien vorwiegend im Bereich der Onkologie. Beim Blutspendedienst des BRK ist Frau Dr. Martin seit 2002 tätig. Als Abteilungsleiterin Biobank verantwortet sie die Proben- und Datensammlung der „BIOBANK der Blutspender“ und deren Verwendung nach datenschutzrechtlichen und ethischen Vorgaben. Seit 2009 leitet Frau Dr. Martin zudem den Vertrieb beim BRK Blutspendedienst.

*Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes gemeinnützige GmbH,
s.martin@blutspendedienst.com*



Prof. Dr. med. Patrick Meybohm

Herr Prof. Dr. med. Patrick Meybohm, MHBA ist leitender Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Er studierte und promovierte an der Georg-August-Universität Göttingen bevor er

seine Weiterbildung als Anästhesist/Intensivmediziner im Jahr 2003 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, startete. Im Jahr 2009 folgte die Habilitation und 2012 der Wechsel nach Frankfurt/Main. Seine klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen in den Bereichen Intensivmedizin, perioperatives Outcome, präoperative Vorbereitung von Hochrisikopatienten sowie Patient Blood Management. Er ist leitender Prüfer verschiedener klinischer Studien und ist (Co-)Autor von mehr als 100 Original- und Übersichtsarbeiten. Viele seiner Arbeiten wurden mit wissenschaftlichen Preisen ausgezeichnet.

*Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin,
Universitätsklinikum Frankfurt, Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin,
patrick.meybohm@kgu.de*



Dr. med. Markus M. Müller

Dr. med. Markus M. Müller ist Facharzt für Transfusionsmedizin mit der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt. Nach dem Studium der Humanmedizin und Promotion an der Universität

Ulm im Fachbereich Innere Medizin – Hämostaseologie/Hämatologie und internistische Onkologie begann er seine klinische Ausbildung in der Inneren Medizin mit den Schwerpunkten Hämostaseologie und Hämatologie an der Universitätsklinik Ulm unter Prof. Dr. med. Hermann Heimpel. Er wechselte dann als Projektleiter für klinische Forschung zu einem global tätig forschenden Arzneimittelunternehmen und leitete dort zwei Forschungsbereiche.

Seit 2001 ist er am Institut in Frankfurt beschäftigt. Das Fortbildungs- und Schulungsangebot „Transfusionsmedizin“ für externe Kliniken wurde von ihm aufgebaut und geleitet. Als leitender Arzt ist er auch für die immunhämatologische Diagnostik an externen Kliniken verantwortlich und betreut Krankenhäuser als Qualitätsbeauftragter für die Hämotherapie und als Transfusionsverantwortlicher. Er war darüber hinaus Studienleiter einer Langzeitstudie zur Sicherheit freiwilliger gesunder Stammzellspender, beschäftigt sich wissenschaftlich mit Patient Blood Management (PBM) und Methoden zur Pathogeninaktivierung von Blutpräparaten und publizierte zusammen mit Kollegen Buchbeiträge und wissenschaftliche Übersichtsarbeiten auf den Gebieten der Hämostaseologie und der Transfusionsmedizin.

Seit 2011 leitet der Oberarzt die Abteilung Blutentnahme am Institut Frankfurt.

*DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH,
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie,
m.mueller@blutspende.de*



Dr. med. Andreas Opitz

Herr Dr. med. Andreas Opitz wechselte 1994 nach seiner Weiterbildung zum Facharzt für Anästhesie am Klinikum Fulda in das Fachgebiet Transfusionsmedizin. Nach Stationen in Kassel und Würzburg legte er 1999 in München seine Prüfung zum Facharzt für Transfusionsmedizin ab. Es folgten diverse Zusatzqualifikationen, u.a. „Ärztliches Qualitätsmanagement“.

Nach insgesamt 13 Jahren am Universitätsklinikum Würzburg übernahm Herr Dr. Opitz von 2010 bis 2013 die Funktion des stellvertretenden Institutsleiters im Institut Kassel des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg-Hessen. Seit 2014 ist er ärztlicher Geschäftsführer der DRK-Blutspendedienst Rheinland-Pfalz und Saarland gGmbH in Bad Kreuznach. Des Weiteren nimmt er für mehrere Krankenhäuser im Versorgungsbereich die Funktion des Qualitätsbeauftragten Hämotherapie bzw. die Leitung des immunhämatologischen Labores wahr.

Herr Dr. Opitz ist Bereichsleiter Apherese der Muttergesellschaft DRK-Blutspendedienst West.

*DRK-Blutspendedienst Rheinland-Pfalz und Saarland gGmbH, Bad Kreuznach,
a.opitz@bsdwest.de*



Dr. rer. nat. Jens Reinhardt

Dr. rer. nat. Reinhardt studierte Biologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Seit 2008 ist Jens Reinhardt im Paul-Ehrlich-Institut in Langen tätig, zunächst im Bereich Neuartige Therapien und Gewebeprodukte und seit 2015 in der Abteilung Bereich Hämatologie und Transfusionsmedizin. Jens Reinhardt ist außerdem als Experte für die WHO tätig.

Paul-Ehrlich-Institut, Langen, jens.reinhardt@pei.de



Prof. Dr. med. Jürgen Ringwald

leitet seit 01.10.2016 die Institute für Transfusionsmedizin des DRK-Blutspendedienstes Nord-Ost in Lütjensee und Schleswig. Er betreibt dort zudem eine Praxis für Transfusionsmedizin mit immunhämatologischem und hämostaseologischem Labor sowie einer Spezialgerinnungssprechstunde.

Prof. Ringwald studierte von 1986 bis 1993 Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Brsg. Bevor er 1996 promovierte und in die Transfusionsmedizin (Institut Baden-Baden, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg) wechselte, arbeitete er in der Inneren Medizin und Notfallmedizin. Ende 2000 führte ihn sein weiterer beruflicher Weg in die Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen (Leitung Prof. Dr. med. Reinhold Eckstein), wo er 2006 über Plättchenadditivlösungen und die Herstellung plasmareduzierter Thrombozytapheresekonzentrate habilitierte. 2007 wurde er zum Oberarzt und 2012 zum außerplanmäßigen Professor ernannt. Neben der Transfusionsmedizin liegen seine wissenschaftlichen und praktischen Schwerpunkte auf der klinischen Hämostaseologie und der Reise- und Tropenmedizin. In beiden Bereichen war Prof. Ringwald bereits in Erlangen neben seiner Tätigkeit an der Universitätsklinik im ambulanten und niedergelassenen Bereich in Spezialsprechstunden tätig. Prof. Ringwald ist Facharzt für Transfusionsmedizin mit den Zusatzbezeichnungen Hämostaseologie und Ärztliches Qualitätsmanagement sowie dem Diplom für medizinische Parasitologie und Tropenmedizin.

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gemeinnützige GmbH, Institut Lütjensee, j.ringwald@blutspende.de

PD Dr. med. Dr. med. habil. Michael Schmidt

PD Dr. med. Dr. med. habil. Michael Schmidt ist Facharzt für Transfusionsmedizin und Arbeitsmedizin und arbeitet seit 2003 im Blutspendedienst im



Institut Frankfurt, gegenwärtig als Bereichsleiter und Abteilungsleiter für das Spenderscreening. Für seine wissenschaftliche Tätigkeit im Bereich „Sicherheit der Blutprodukte“ wurde er 2004 mit dem Fritz-Schiff-Preis ausgezeichnet. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt stellt die Entwicklung und Optimierung von Methoden zum Nachweis von viralen und bakteriellen Pathogenen dar.

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, m.schmidt@blutspende.de



Marlies Spirtz

Marlies Spirtz ist seit 2005 als Fachreferentin für Transfusionsmedizin, Fortbildungskordinatorin des Bildungsforums sowie als Dozentin in der Erwachsenenbildung beim DRK-Blutspendedienst West GmbH tätig.

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster, m.spirtz@bsdwest.de



Prof. Dr. Dr. med. Kai Zacharowski

Herr Prof. Dr. Dr. med. Kai Zacharowski, FRCA ist Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Er studierte Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz und promovierte zum Dr. med. in der Pathophysiologie und am St. Bartholomeus Hospital zum Doctor of Philosophy. 2002 wechselte er nach Düsseldorf als Juniorprofessur. 2006 folgte er dem Ruf an der Universität Bristol in England. Wissenschaftlich beschäftigt er sich mit der Sepsis, der angeborenen Immunität, dem Ischämie-Reperfusion-Syndrom und der translationalen Medizin. Viele seiner Arbeiten wurden mit wissenschaftlichen Preisen ausgezeichnet. Prof. Zacharowski ist Landesvorsitzender der DGAI in Hessen und Vorstandsvorsitzender der Lohfert Stiftung.

Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, kai.zacharowski@kgu.de

**Leser fragen –
Experten antworten!**

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

Ihre Fragen leitet das Redaktionsteam an die Experten weiter.
Veröffentlichte Anfragen werden anonymisiert.

● Ihre Frage: _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

**hämotherapie-
Abonnement/
Adressänderung**

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

**Ich möchte die Zeitschrift „hämotherapie“ abonnieren!
Bitte senden Sie zukünftig ein Exemplar kostenlos
an die folgende Adresse:**



Name: _____
Vorname: _____
Straße, Hausnummer: _____
PLZ/Ort: _____
Telefon: _____
Fax: _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

Themenvorschläge

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

● Dieses Thema/diese Themen würde(n) mich interessieren. Bitte berichten Sie darüber!*

● Der Artikel _____ in Ausgabe _____
hat mir sehr gut gefallen, bitte mehr zu diesem Thema!

● Platz für Verbesserungsvorschläge!

**Bitte haben Sie Verständnis, dass bei der Fülle an Rückmeldungen die geäußerten Wünsche kanalisiert werden müssen! Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.*

Meine Adresse:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

58097 Hagen

Nehmen Sie Kontakt mit uns auf

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

Leser fragen – Experten antworten!

Bitte streichen Sie folgende Adresse aus Ihrem Verteiler:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

und ersetzen Sie diese durch:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

58097 Hagen

**hämotherapie-
Abonnement/
Adressänderung**

Meine Adresse:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

58097 Hagen

Themenvorschläge

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken



Abo- und Redaktionservice

Die Zeitschrift „hämotherapie – Beiträge zur Transfusionsmedizin“ ist das Fachmagazin der DRK-Blutspendedienste mit aktuellen Fachbeiträgen rund um die Themen Blut, Blutpräparate und deren Anwendung.



Service-Postkarten

Nutzen Sie unsere heraustrennbaren Service-Postkarten für Ihre Fragen oder Themenvorschläge an unser Experten-Team, für ein **kostenloses Abo** der Zeitschrift „hämotherapie“ oder für eine Änderung Ihrer Adresse, an die wir die „hämotherapie“ versenden.

Die „hämotherapie“ im Internet

Sie finden alle bisher erschienenen Ausgaben der „hämotherapie“ und weitere wichtige Informationen rund um die Fachzeitschrift online unter www.drk-haemotherapie.de



Redaktionservice

Auf die Fragen, die sich in Ihrer alltäglichen Arbeit ergeben, erhalten Sie von uns eine Antwort!

Wir legen jede Frage unseren transfusionsmedizinischen Experten vor

und räumen Ihnen – je nach Bedarf – in einer der nächsten Ausgaben der „hämotherapie“ ausreichend Platz für die Beantwortung ein. Vorab erhalten Sie persönlich eine schriftliche Antwort unserer Experten.

Senden Sie uns Ihre Fragen mit der Service-Postkarte oder über unser Leserservice-Formular im Internet:

www.drk-haemotherapie.de/leserservice

ISSN 1612-5592	(Ausz. Baden-Württemberg, Hessen)
ISSN 1612-5584	(Ausz. Bayern)
ISSN 1612-5614	(Ausz. Bremen, Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen)
ISSN 1612-5622	(Ausz. Hamburg, Schleswig-Holstein)
ISSN 1612-5630	(Ausz. Mecklenburg-Vorpommern)
ISSN 1612-5606	(Ausz. Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland)
ISSN 1612-5657	(Ausz. Berlin, Brandenburg, Sachsen)

Abonnieren Sie die hämotherapie als digitale Ausgabe!

So verpassen Sie keine Ausgabe mehr!

Und so geht's: Einfach auf www.drk-haemotherapie.de Ihre E-Mail-Adresse für das digitale Abonnement eintragen und Sie erhalten direkt und kostenlos die neue Ausgabe der hämotherapie per E-Mail!

Die hämotherapie erscheint als ebook und als PDF-Version.



www.drk-haemotherapie.de

Alle Ausgaben auch online als PDF & ebook