



Unter einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion versteht man den beschleunigten Abbau von Erythrozyten durch Allo-Antikörper gegen erythrozytäre Antigene beginnend während oder innerhalb von 24 Stunden nach einer Bluttransfusion.

Wenngleich die meisten Transfusionsunverträglichkeiten nicht durch eine Hämolyse hervorgerufen werden, sondern durch Unverträglichkeit von Leukozyten, Thrombozyten oder Plasmapbestandteilen des Blutspenders, so sind hämolytische Transfusionszwischenfälle doch wegen ihrer Schwere und möglicher forensischer Konsequenzen besonders gefürchtet.

Ursachen

Major-Inkompatibilität

Bei einer **Major**-Inkompatibilität werden die Erythrozyten der Blutkonserven (d. h. des Spenders) durch Allo-Antikörper des Empfängers zerstört. Erythrozytenhaltige Blutkonserven sind in diesem Zusammenhang insbesondere

- Erythrozytenkonzentrate,
- Granulozytenkonzentrate,
- Vollblutkonserven (heute nicht mehr in Gebrauch).

Bei den Antikörpern des Empfängers kann es sich um

- reguläre Antikörper (Isoantikörper des ABO-Systems) oder um
- irreguläre Antikörper, die der Empfänger beispielsweise infolge früherer Transfusionen oder Schwangerschaften gebildet hat,

handeln.

Wichtigste Ursache einer – u. U. lebensbedrohlichen – Major-Inkompatibilität ist nicht eine technisch bedingte Fehlbestimmung der Blutgruppe oder eines Antikörpers im Labor, sondern eine Verwechslung des Patienten bei der Entnahme der Blutprobe (für die Blutgruppenbestimmung und für die Kreuzprobe) auf der Station, im OP bzw. in der

Ambulanz, eine Vertauschung der zu untersuchenden Proben im Labor oder eine Verwechslung des Patienten oder der Blutkonserven bei der Transfusion (3; 29; 31).

Minor-Inkompatibilität

Bei einer **Minor**-Inkompatibilität werden die Erythrozyten des Empfängers durch transfundierte Antikörper zerstört. Diese Antikörper können enthalten sein in

- Gefrorenen Frischplasmen (GFP) und Serumkonserven (20)
- Thrombozytenkonzentrat (intravenös applizierbaren) Immunglobulinpräparaten (17) und
- Gerinnungsfaktorenkonzentrat (ehemalige Faktor VIII-Konzentrate geringer Reinheit)
- Vollblutkonserven (heute nicht mehr in Gebrauch).

Für eine Minor-Inkompatibilität sind meist Isoantikörper des ABO-Systems verantwortlich, wenn große Mengen ABO-unverträgliches Plasma (z. B. GFP oder Thrombozytenkonzentrate) transfundiert werden. Auch die in Immunglobulinkonzentrat oder in früheren Faktor VIII-Konzentrat niedriger Reinheit enthaltenen Isoagglutinine können bei außergewöhnlich hohen Dosierungen eine hämolytische Reaktion aus-



lösen. Irreguläre Antikörper werden zumeist durch einen Antikörpersuchtest des gespendeten Blutes bei der Konservenherstellung gefunden. Da Plasmen solcher Spender nicht als GFP ausgegeben werden, haben irreguläre Blutgruppenantikörper für Minor-Inkompatibilitäten meist keine Relevanz.

Kleine Mengen von Isoagglutininen, die noch in Erythrozytenkonzentraten enthalten sind, sind in der Regel ebenfalls ohne Bedeutung, da sie

- im Empfängerblut verdünnt werden,
- an ABO-Antigene der Gefäßendothelzellen gebunden werden,
- bei ABH-Sekretoren von löslichen Blutgruppensubstanzen gebunden werden können und da
- bei großen Transfusionsvolumina (schwere Blutung, Austauschtransfusion) die ABO-ungleichen Erythrozyten des Empfängers durch die Blutung bzw. die vorherige Blutentnahme entfernt wurden.

Inter-Donor-Inkompatibilität

Bei einer **Inter-Donor**-Inkompatibilität können transfundierte An-

tikörper einer Blutkonserve mit erythrozytären Antigenen einer weiteren transfundierten Blutkonserve reagieren. Diese Reaktionen betreffen i. d. R. nur die Isoantikörper des ABO-Systems, da die Menge evt. irregulärer Antikörper im Restplasma von Erythrozytenkonzentraten für relevante Reaktionen meist nicht ausreicht.

Wurden jedoch z. B. im Rahmen einer Massivtransfusion bei großen Blutverlusten oder bei einer Austauschtransfusion eines Neugeborenen (zahlreiche) Erythrozytenkonzentrat(e) der Blutgruppe 0 für einen Patienten, dessen eigentliche Blutgruppe A, B oder AB ist, verwendet, so kann gelegentlich bei der nachfolgenden Kreuzprobe eines Erythrozytenkonzentrates der ursprünglichen Patientenblutgruppe eine meist schwache positive Reaktion auftreten. Diese ist dann auf die Reaktion der A-, B- oder AB-Erythrozyten dieser neuen Konserve mit den in den vorher transfundierten 0-Erythrozytenkonzentraten enthaltenen Isoagglutininen zurückzuführen.

Um derartige Inter-Donor-Inkompatibilitäten nicht zu übersehen, soll nach Transfusion einer größeren Zahl von Erythrozytenkonzentraten (ca. 10 beim Erwachsenen) bzw. nach einem Blutaustausch des

einfachen Blutvolumens eines Kindes für weitere Kreuzproben frisch entnommenes Kreuzblut verwendet werden. Das „Zurück-Umstellen“ von Erythrozytenkonzentraten der Blutgruppe 0 auf Erythrozytenkonzentrate der ursprünglichen Patientenblutgruppe kann in der Regel gefahrlos erfolgen, sofern nicht noch andere minorinkompatible Blutprodukte (z. B. Thrombozytenkonzentrate) verabreicht wurden. Zur Sicherheit kann man die Abwesenheit relevanter Mengen von fremden Isoantikörpern des IgM-Typs bzw. des IgG-Typs im Labor überprüfen (Serumkontrolle bei Raumtemperatur oder +4° C bzw. im indirekten Coombstest nach Inkubation bei 37° C).

(19; 21; 23; 25; 30)

Pathophysiologie

Der Abbau der inkompatiblen Erythrozyten kann prinzipiell auf drei Wegen erfolgen:

› **Intravasale Hämolyse durch Aktivierung des Komplementsystems** (klassischer Aktivierungsweg durch Antigen-Antikörper-Komplexe) bis zur Bildung des Membran-Angriffs-Komplexes C5b6789, der die Erythrozytenmembran durchlöchert und zur



Zerstörung der Erythrozyten durch in das Zellinnere eingedrungene Flüssigkeit führt.

› **Extravasale Hämolyse durch unvollständige Aktivierung des Komplementsystems**

(ebenfalls über den klassischen Aktivierungsweg) bis zur Stufe des C3b. Eine vollständige Aktivierung kann in diesem Fall durch gegenregulatorische Vorgänge im Komplementsystem verhindert werden. Die C3b-beladenen Erythrozyten werden durch die Komplementrezeptoren von Makrophagen vorwiegend in der Leber gebunden und von diesen phagozytiert. Der Abbau der phagozytierten Erythrozyten erfolgt intrazellulär.

› **Extravasale Hämolyse durch Bindung von IgG-Antikörpern an Erythrozytenantigene ohne Komplementaktivierung.**

Die mit den Antikörpern beladenen Erythrozyten können von Makrophagen in der Milz über Bindungsstellen (Fc-Rezeptoren), die das Fc-Teil der IgG-Moleküle erkennen, gebunden und phagozytiert werden. Der Abbau der phagozytierten Erythrozyten erfolgt dann intrazellulär. Weiter spielt möglicherweise auch die Zerstörung Antikörper beladener Erythrozyten bei Zell-Zell-Kontakt

mit Makrophagen (durch Freisetzung von lysosomalen Enzymen) oder mit bestimmten (ebenfalls Fc-Rezeptoren tragenden) großen Lymphozyten (sog. K-Zellen) (u. a. durch Freisetzung sog. Perforine) eine Rolle (ADCC = antibody dependent cellular cytotoxicity).

Bei einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion liegt zumeist eine Mischung aller drei Formen der Hämolyse vor, wobei die sehr rasch ablaufende intravasale Hämolyse besonders gefürchtet ist.

(1; 8; 15; 21; 23; 30)

Ausmaß

Das Ausmaß der Hämolyse hängt von mehreren Faktoren ab:

› **Art der beteiligten Antikörper**

Für eine hämolytische Transfusionsreaktion sind im wesentlichen Antikörper der Immunglobulin-klassen IgG und IgM, selten auch IgA wichtig. Antikörper der Immunglobulin-klasse IgE haben hingegen nur für allergische Transfusionsunverträglichkeiten Bedeutung (Freisetzung von Histamin aus Mastzellen).

Die verschiedenen Immunglobulin-klassen und -subklassen kön-

nen nach einer Antigen-Antikörper-Reaktion in unterschiedlicher Weise Folgereaktionen auslösen: Der klassische Weg der Komplementkaskade wird vor allem durch Antikörper der IgM-Klasse und der IgG-Subklassen 3 und 1, in geringem Maße auch der IgG-Subklasse 2, aktiviert. Eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) – vermittelt über die Bindung der Antikörper an Fc-Rezeptoren – wird insbesondere von Antikörpern der IgG-Subklassen 3 und 1 ausgelöst.

› **Spezifität der Antikörper**

Schon seit langem ist bekannt, dass Antikörper gegen verschiedene Blutgruppenmerkmale sich klinisch unterschiedlich verhalten. Dies hängt u. a. ab von der Dichte der Antigene auf der Erythrozytenoberfläche (z. B. beträgt die Zahl der A-Antigene beim Erwachsenen der Blutgruppe A1 etwa 1 Million, beim Erwachsenen der Blutgruppe A2 ca. 250 000, die Zahl der D-Antigene ca. 10 000 - 30 000 pro Erythrozyt.)

Da zur Aktivierung der ersten Komponente des klassischen Aktivierungsweges des Komplementsystems zwei an Antigene gebundene IgG-Moleküle so nahe beieinander stehen müssen, dass das C1q den Abstand zwi-



schen ihnen überbrücken kann, ist eine gewisse Mindestdichte der Antigene auf der Erythrozytenoberfläche für diese Form der Komplementaktivierung notwendig.

› **Temperaturoptimum**

der Antikörper

Einige Blutgruppenantikörper sind typischerweise vorwiegend in der Kälte wirksam (0 bis +4° C) und binden sich bei Körpertemperatur (37° C) nicht an die Erythrozyten. Ihnen kommt daher keine klinische Bedeutung zu, solange die Körpertemperatur des Patienten nicht während der Transfusion durch besondere Maßnahmen (z. B. künstliche Hypothermie bei Herzoperationen) deutlich abgesenkt wird.

› **Menge der Antikörper und der antigenträgenden Erythrozyten**

Bei einer **Major-Inkompatibilität** ist für das Ausmaß der hämolytischen Transfusionsreaktion u. a. der Antikörpertiter im Empfängerserum und die Menge des transfundierten Blutes von wesentlicher Bedeutung. Charakteristisch für eine hämolytische Major-Reaktion im AB0-System ist, dass ein relativ kleines transfundiertes Erythrozytenvolumen einem hohen Antikörperüberschuss des

Empfängerplasmas gegenübersteht, so dass die meisten Antikörperbindungsstellen der transfundierten Erythrozyten besetzt werden. Da die Titer der Isoantikörper des AB0-Systems beim Erwachsenen hoch sind, führen Fehltransfusionen im AB0-System meist zu schweren Transfusionszwischenfällen mit intra-vasaler Hämolyse. Bereits nach Gabe von wenigen (unter 10) ml AB0-unverträglichen Blutes treten erste deutliche Symptome beim wachen Empfänger auf. Mengen über 200 ml fehltransfundierten Vollblutes (entsprechend 1/2 Erythrozytenkonzentrat) führen praktisch immer zu schwersten Transfusionszwischenfällen. Bei einer **Minor-Inkompatibilität** ergibt sich die Menge des zugeführten Antikörpers aus Antikörpertiter und Volumen des transfundierten Plasmas. Dieser Antikörper wird im Empfängerplasma verdünnt und steht einer großen Antigenmenge (der Empfängererythrozyten) gegenüber. Minor-Inkompatibilitäten treten daher nur bei sehr hochtitrigen Antikörpern des Spenders, vor allem im AB0-System, auf.

(8; 19; 21; 23; 30)

Verlauf

Der klinische Verlauf der akuten hämolytischen Transfusionsreaktion wird durch mehrere Mechanismen geprägt:

› **Klassischer Weg**

der Komplementaktivierung

Durch Antigen-Antikörper-Komplexe wird der klassische Aktivierungsweg des Komplementsystems gestartet. Die im Laufe der Komplementkaskade freigesetzten Anaphylatoxine C4a, C3a und C5a führen zur Degranulation von Mastzellen und damit zur Freisetzung von Histamin. Dieser Mediator bewirkt u. a. eine Gefäßdilatation und Permeabilitätssteigerung von Blutgefäßen mit der Folge eines systemischen Blutdruckabfalls bis hin zum Schock.

› **Intravasale Hämolyse**

Durch die Zerstörung von Erythrozyten intravasal wird Erythrozytenstroma (Membranbruchstücke etc.) und Hämoglobin freigesetzt. Dabei ist das freie Hämoglobin – im Gegensatz zu früheren Vorstellungen – für den weiteren Krankheitsverlauf, insbesondere für ein Nierenversagen nicht alleine verantwortlich. Es wird über die Nierenglomeruli nach Überschreiten der Bindungskapazität von Serum-

Haptoglobin, -Hämopexin und -Albumin ausgeschieden und von den Nierentubuli reabsorbiert. Bei Überschreiten der Reabsorptionskapazität der Tubuli kommt es zur Hämoglobinurie.

Bei schwerster intravasaler Hämolyse ist schließlich durch die Freisetzung von Kalium aus den zerstörten Erythrozyten in Verbindung mit einer Störung der Nierenfunktion auch noch an eine Hyperkaliämie zu denken.

› Extravasale Hämolyse

Auch bei einer unvollständigen Aktivierung des Komplementsystems (klassischer Weg) bis zur Stufe des C3b werden die Anaphylatoxine C4a und C3a frei. Die mit Komplement (C3b) oder mit Antikörpern (IgG) beladenen Erythrozyten werden in Leber und Milz phagozytiert und intrazellulär abgebaut. Der erhöhte Anfall von Hämoglobin im retikuloendothelialen System (RES) führt in der Folge (nach wenigen Stunden) zur gesteigerten Bildung von (indirektem) Bilirubin und zum prähepatischen (hämolytischen) Ikterus.

› Aktivierung

des Gerinnungssystems

Das bei der intravasalen Hämolyse freigesetzte Erythrozyten-

stroma (Membranfragmente etc.) kann als „Fremdoberfläche“ die Aktivierung des Hageman-Faktors (F XII) bewirken. Dadurch wird die Kaskade des endogenen Gerinnungssystems aktiviert. In der Folge kann es zur disseminierten intravasalen Gerinnung, zu Mikrozirkulationsstörungen und zur Verbrauchskoagulopathie kommen.

› Aktivierung des Fibrinolyse- systems

Der aktivierte Faktor XII kann in der Folge die Spaltung von Plasminogen in Plasmin bewirken und in der Folge die dem Gerinnungssystem entgegenwirkende Fibrinolyse in Gang setzen (sekundäre Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse). Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse können zur unkontrollierten Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese) des Patienten führen.

› Aktivierung des Kallikrein-Kinin- Systems

Durch den aktivierten Faktor XII wird Präkallikrein zu Kallikrein aktiviert, das seinerseits die Freisetzung der Kinine Bradykinin und Kallidin aus den hoch- und niedermolekularen Kininogenen (HMWK und LMWK) bewirkt. Diese Kinine bewirken eine Erweiterung der präkapillären Arteriolen und eine Verengung der postkapillären Venolen

mit der Folge eines systemischen Blutdruckabfalles und einer Mikrozirkulationsstörung.

› Neuroendokrine Gegenregulation

Durch den Hypotonus und evt. verstärkt durch direkte Wirkungen von Immunkomplexen kommt es zu einer neuroendokrinen Gegenregulation mit Stimulation des Sympathikus und Ausschüttung von Katecholaminen (Noradrenalin). Dies führt zu einer Vasokonstriktion der Blutgefäße der Nieren, Lunge, Gastrointestinaltrakt und der Haut mit der Folge einer Minderperfusion dieser Organe.

› Hypoxische Organschäden

Blutdruckabfall, disseminierte intravasale Gerinnung und Vasokonstriktion führen zur Mangeldurchblutung der Niere mit der Folge einer Funktionsstörung („Niere im Schock“) und Schädigung durch Sauerstoffmangel („Schockniere“) bis hin zum Nierenversagen. Auch andere Organe wie Lunge, Leber und Darm können geschädigt werden. Die hypoxische Organschädigung kann noch durch die die Transfusion ursprünglich erforderlich machende Anämie, die durch die Fehltransfusion übrigens nicht beseitigt werden konnte, ver-



schlimmert werden. Bei länger andauernder Minderdurchblutung und Hypoxie können die

Organschäden – auch nach Beseitigung der Störung – dauerhaft bestehen bleiben (z. B. mit der

Folge einer lebenslangen Dialysepflicht).
(1; 6; 8; 13; 22; 23; 30; 32)

Symptomatik

Beim **wachen Patienten** treten bei einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion zuerst uncharakteristische **subjektive Symptome** auf, wie z. B.

- › Unruhe
- › Hitzegefühl
- › Frösteln
- › Rückenschmerzen (v. a. in der Lendengegend)
- › Engegefühl im Brustkorb
- › Atemnot
- › Kopfschmerzen
- › Übelkeit
- › Schmerzen an der Infusionsstelle.

Als **objektive Symptome** (mit zunehmendem Schweregrad des hämolytischen Transfusionszwischenfalls) können sich finden

- › Hautrötung oder Hautblässe
- › Fieber
- › Pulsbeschleunigung
- › Blutdruckabfall
- › (durchsichtig) roter Urin
- › Blutungsneigung (disseminierte intravasale Gerinnung)
- › Fehlende Urinproduktion.

Beim **Patienten in Narkose** fehlen naturgemäß die subjektiven Symptome; als erstes Zeichen werden oftmals ein Hypotonus und eine Tachykardie, eine diffuse Blutung im Operationsgebiet und die Ausscheidung roten Urins bemerkt.

Jede Verschlechterung des Zustandes eines Patienten während oder kurz nach einer Transfusion muss genau untersucht werden, um den Beginn einer akuten Transfusionsunverträglichkeit nicht zu übersehen.

Da der akute hämolytische Transfusionszwischenfall mit uncharakteristischen Symptomen beginnt, die auch bei anderen Formen der Transfusionsunverträglichkeit auftreten (z. B. febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion aufgrund antileukozytärer Antikörper) ist in jedem Fall eine Laboruntersuchung auf Zeichen einer Hämolyse zu veranlassen.

(8; 21; 23; 25; 30; 31)



Differentialdiagnose

Transfusion hämolytischen Blutes

Hämolyse im Konservenbeutel

- › thermisch (Überhitzen oder Einfrieren der Konserve)
- › chemisch (Zugabe von Medikamenten oder Infusionslösungen zur Konserve, z. B. versehentliches Aufschwemmen eines Erythrozytenkonzentrates mit hypotonen Lösungen)
- › mechanisch (Schädigung der Erythrozyten bei fehlerhafter Herstellung der Konserve)
- › mikrobiell (bakterielle Kontamination der Konserve)
- › Überlagerung (Nichtbeachten des Verfallsdatums; mangelhafter/zu wenig Stabilisator/Additivlösung in der Konserve)

Hämolyse im Transfusionsschlauch

- › thermisch (defektes Blutwärmegerät)
- › chemisch (z. B. versehentliche gleichzeitige Infusion hypotoner Lösungen über den gleichen venösen Zugang)

Hämolyse in vivo

Immunologisch

- › akuter Schub einer autoimmunhämolytischen Anämie durch
 - Wärmeautoantikörper
 - Kälteautoantikörper
 - biphasische (Donath-Landsteiner-) Hämolyse
- › medikamenteninduzierte Immnhämolyse vom
 - Hapten-Typ
 - Immunkomplex-Typ (oft foudroyant)
- › Hämolyse in Verbindung mit einer Freilegung des T-Antigens (durch mikrobielle Neuraminidase)
- › beim Neugeborenen: Morbus hämolyticus neonatorum
- › Hämolyse in der Folge von ABO-ungleicher Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation



Korpuskuläre Erythrozytendefekte

› Hereditär

- Membrandefekte (hereditäre Sphärozytose, Akanthozytose, Elliptozytose)
- Enzymdefekte (Defekte des Hexose-Monophosphat-Weges oder der Glykolyse)
Auslösung eines akuten hämolytischen Schubes durch Einnahme von bestimmten Medikamenten oder Nahrungsmitteln
- Hämoglobinopathien (z. B. Sichelzellenanämie)
- Thalassämien (verminderte Synthese der Alpha- oder Betakette des Hämoglobins)
- Erythropoetische kongenitale Porphyrie (Störung der Häm-Synthese)

› Erworben

- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Toxische Hämolyse

- › akute Intoxikationen (Chemikalien, Giftschlangen, Pilze, Seifenabort)
- › chronische Intoxikationen (z. B. Phenacetin, Blei)
- › Süßwasserertrinken

Hämolyse bei Infekten

- › bakterielle Sepsis mit Bildung hämolysierender Toxine
- › Malaria, Babesiose
- › Bartonellose
- › hämolytisch-urämisches Syndrom

Mechanische Schädigung

- › z. B. künstliche Herzklappen, extrakorporaler Kreislauf

Andere Ursachen

- › u. a. schwere Verbrennungen, Moschowitz-Syndrom (thrombotische Mikroangiopathie), HELLP-Syndrom (bei Präeklampsie)
(5; 11)



Labor

Sofortuntersuchungen

- › Zentrifugation einer antikoagulierten Blutprobe (z. B. EDTA-Blut) und Inspektion des Plasmas auf Hämolyse (14):

Freies Hämoglobin im Plasma	Sichtbarkeit
< 10 mg/dl	Referenzbereich (Normalwert)
ab 20 mg/dl	frühestmögliche Wahrnehmung
ab 50 mg/dl	eindeutig erkennbar gelb-rötlich
ab 200 mg/dl	kräftig rot

- › Zentrifugation einer Urinprobe bei Verdacht auf Hämoglobinurie und Inspektion des Überstandes auf Rotfärbung

Nachweis der Hämolyse

› freies Hämoglobin im Plasma

Vorsichtige Blutentnahme (nicht zu kräftig mit der Spritze aspirieren!), damit keine artefizielle Hämolyse eintritt

› Hämoglobin im Urin

- Zentrifugation frischen Urins zur Sedimentation der Erythrozyten (Unterscheidung von Hämaturie und Hämoglobinurie)
- Ggf. Unterscheidung von Myoglobin und Hämoglobin im Urinüberstand durch Molekulfilter bzw. Hämoglobinelektrophorese

› Haptoglobin im Serum

Haptoglobin-Verminderung als sensitivster Parameter für intravasale Hämolyse; bei schwerem akuten hämolytischen Transfusionszwischenfall Abfall auf nicht mehr messbare Werte (Vorsicht: Haptoglobin ist ein Akute-Phase-Protein, d. h. es ist bei akuten Entzündungen erhöht, so dass eine leichte Hämolyse verschleiert werden kann; Haptoglobin wird in der Leber gebildet, daher evt. erniedrigt bei Lebererkrankungen).

› Hämopexin im Serum

Hämopexin-Verminderung ist etwas weniger sensitiv als Haptoglo-

bin, aber immer noch sensitiver als das freie Hämoglobin im Serum (Hämopexin ist kein Akute-Phase-Protein; es wird ebenfalls in der Leber synthetisiert.)

› Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum

(Die Isoenzyme 1 und 2 der LDH kommen im Erythrozyten vor; die LDH-Konzentration im Erythrozyten ist ca. 360fach höher als im Serum, daher bei Hämolyse Erhöhung der LDH i. S. Ferner kommen die Isoenzyme 1 und 2 auch im Herzmuskel (vgl. Herzinfarkt-diagnostik) und in der Niere vor, die Isoenzyme 4 und 5 in der Leber und im Skelettmuskel, das Isoenzym 3 vorwiegend im lymphatischen Gewebe und in Thrombozyten.)

› Bilirubin im Serum

Erhöhung des indirekten (unkonjugierten) Bilirubins i. S. (sog. prähepatischer oder „hämolytischer“ Ikterus). Beginn des Bilirubinanstiegs frühestens 1 Stunde nach der intravasalen Hämolyse, Maximum nach ca. 5-7 Stunden, Normalisierung bei normaler Leberfunktion nach ca. 1 Tag; langsamster Schritt des Bilirubin-Metabolismus ist die Ausscheidung des konjugierten Bilirubins in die Galle.

**› Erhöhung des****Urobilinogens im Urin**

Pathophysiologie: erhöhte Ausscheidung von Bilirubin über die Galle, Abbau des Bilirubins im Darm zu Urobilinogen, teilweise Reabsorption des Urobilinogens aus dem Darm ins Blut, Ausscheidung des Urobilinogens über die Niere)

› Kein Nachweis**von Bilirubin im Urin**

(Bilirubin im Urin nur bei intra- und posthepatischer Cholestase erhöht)

› Kontrolle weiterer wichtiger**klinisch-chemischer Parameter**

- Elektrolyte (Kalium und Natrium i. S.) (Kalium erhöht bei massiver Hämolyse und evt. Niereninsuffizienz)
- Säure-Basen-Haushalt und arterielle Blutgase (pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻) (respiratorische Insuffizienz, schockbedingte Azidose)
- Blutbild (Hämoglobin des Vollblutes – ggf. freies Hb im Plasma berücksichtigen! –, Hämatokrit, Erythrozytenzahl) (fortbestehende Anämie bei mangelhafter therapeutischer Wirkung des transfundierten Erythrozytenkonzentrates)
- Gerinnung (Quick, PTT, AT III, Thrombozytenzahl, ggf. Fibrinmonomere, D-Dimere) zur Diag-

nostik einer Verbrauchskoagulopathie

- Kreatinin i. S. (Nierenfunktion)

› Immunhämatologische**Untersuchungen**

Die immunhämatologischen Untersuchungen dienen vor allem der Ursachenabklärung des akuten Transfusionszwischenfalles. Benötigt werden

- Kreuzblut des Patienten vor Transfusion (Rückstellprobe im Labor)
- Nativblut des Patienten nach Transfusion
- Restblut aus dem Konservenbeutel
- Schlauchsegment oder Pilotröhrchen, mit dem die Kreuzprobe durchgeführt wurde
- ggf. EDTA-Blut des Patienten nach Transfusion zur Elution.

Folgende Untersuchungen sollten nach einem hämolytischen Transfusionszwischenfall durchgeführt werden:**› (polyspezifischer) direkter****Coombstest der/des**

- posttransfusionellen Blutprobe des Patienten (Vorsicht: Bei vollständiger Hämolyse der transfundierten Erythrozyten kann der direkte Coombstest negativ sein.)
- prätransfusionellen Blutprobe

des Patienten (Ausschluss einer vorbestehenden immunhämolytischen Anämie)

- Konservenblutes

› zur Identitätskontrolle Blutgruppenbestimmung des

- Patienten nach Transfusion (evt. Mischfeldagglutinationen)
- Patienten vor Transfusion
- Konserveninhalts
- Schlauchsegments oder Pilotröhrchens, mit dem die Kreuzprobe durchgeführt wurde

› Antikörpersuchtest beim

- Patienten vor Transfusion
- Patienten nach Transfusion
- Konserveninhalt, sofern vorhanden auch beim Pilotröhrchen

› Kreuzproben

- Major-Teste
 - Patientenserum vor Transfusion + Konservenerythrozyten;
 - Patientenserum nach Transfusion + Konservenerythrozyten
- ggf. Minor-Teste (insbes. bei Transfusion von Gefrorenem Frischplasma bzw. Thrombozytenkonzentrat)
 - Patientenerothrozyten vor Transfusion + Konservenüberstand
 - Patientenerothrozyten nach Transfusion + Konservenüberstand

› **Bei positivem (polyspezifischen) direkten Coombstest nach Transfusion**

- monospezifische direkte Coombsteste
- bei Nachweis von Immunglobulin auf den Erythrozyten: Elution der Antikörper von den beladenen Erythrozyten und Differenzierung des Eluates

› **Bei positivem Antikörpersuchtest bzw. positiver Kreuzprobe:**

- Differenzierung des Antikörpers im Patientenserum
- Überprüfung des Fehlens des korrespondierenden Antigens in der Patientenblutprobe vor Transfusion
- Nachweis des entsprechenden Antigens auf den Konservenerythrozyten

› **Bei fortbestehendem Verdacht auf hämolytische Transfusionsreaktion ohne positiven direkten Coombstest im Patientenblut nach Transfusion und ohne Antikörpernachweis bei der ersten Nachuntersuchung:**

(Ggf. täglich oder zweitäglich) Kontrolle mit weiteren Patientenblutproben für 1-2 Wochen der/des

- Kreuzprobe mit verdächtiger Konserve
- direkten Coombstestes

(da Boosterung des Antikörpers durch transfundierte Konserve)

› **Sonstige Untersuchungen**

- Bakteriologische Untersuchung der Blutkonserve (bei bakterieller Kontamination der Konserve kann auch eine Hämolyse des Konserveninhaltes auftreten, wenngleich für die Klinik der Endotoxinschock und die Transfusionssepsis im Vordergrund stehen)
- Blutkulturen vom Patienten (Hämolyse in Zusammenhang mit transfusionsunabhängiger Sepsis beim Patienten)
- Untersuchung des Überstandes des Konservenbeutels auf freies Hämoglobin (Hämolyse des Beutelinhaltes bei unsachgemäßem Umgang mit der Konserve)
- Untersuchung von Restblut aus dem Schlauch des Transfusionsbestecks auf Hämolyse (Hämolyse des Transfusionsblutes auf dem Weg zwischen Konservenbeutel und venösem Zugang) (4; 7; 9; 19; 21; 23; 25; 28; 29; 30; 31)

Die **Nachuntersuchung** eines Transfusionszwischenfalles sollte **nicht** von derjenigen MTA durchgeführt werden, die die Kreuzprobe vor der Transfusion gemacht hat (Ausschluss eines Wiederholungsfehlers).

Liegt dem Transfusionszwischenfall eine **Patienten- oder Probenverwechslung** zugrunde, so muss **sofort** nachgeprüft werden, ob nicht ein zweiter Patient beteiligt ist (Verwechslung „über Kreuz“), damit nicht noch ein weiterer eine falsche Konserve bekommt.

Falsche Befunde, die im Zusammenhang mit einer Patientenverwechslung oder Fehlbestimmung dem Einsender mitgeteilt wurden, sind unverzüglich zu berichtigen, damit der Fehler nicht weiter fortgeschrieben/weitergegeben wird. Dem Einsender ist schriftlich der richtige Befund und ein Bericht über die Ursache des Transfusionszwischenfalles zuzustellen.



Therapie

Sofortmaßnahmen

Unabhängig von der Ursache eines Transfusionszwischenfalles sind bei einer ernstesten akuten Transfusionsreaktion **sofort folgende**

Maßnahmen zu ergreifen:

- Abbruch der Transfusion
 - Offenhalten des venösen Zugangs durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung
 - Überprüfung der Identität des Patienten und der Blutkonserve (Ausschluss von Verwechslungen)
 - Wiederholung des AB0-Bedside-Tests von Patient und Konserve
 - Benachrichtigung der zuständigen transfusionsmedizinischen Einrichtung (Blutdepot/Blutspendedienst)
 - Sofortuntersuchung auf Hämolyse beim Patienten veranlassen bzw. durchführen
 - Sichtprüfung des Plasmas oder Serums einer frisch entnommenen Blutprobe
 - Sichtprüfung des Überstandes von zentrifugiertem Urin
 - Veranlassen der erforderlichen immunhämatologischen Untersuchungen
- Benötigt werden in jedem Fall:
- Nativblut des Patienten (nach Transfusion)
 - Blutkonserve mit Restblut (muss nach Beendigung jeder Transfu-

sion noch 24 Stunden auf Station im Kühlschrank bei +4 °C steril abgeklemmt mit Transfusionsbesteck aufbewahrt werden)

- Veranlassen der erforderlichen klinisch-chemischen und mikrobiologischen Untersuchungen
- Benötigt werden:
- Blutprobe(n) für Serumchemie
 - EDTA-Blut für Blutbild (mit Thrombozytenzahl)
 - Citratblut für Gerinnung
 - Heparinblut (arteriell) für Blutgase/Säure-Basen-Status
 - Urin für Nachweis von freiem Hämoglobin
 - Blutkulturen (aerob/anaerob)

Medikamentöse Erstbehandlung

Die medikamentöse Erstbehandlung umfasst meist die Verabreichung von

- Kortikosteroiden (bis zu 1 g Prednisolon i.v.)
- Antihistaminika bei allergischer Symptomatik: H1-Rezeptoren-Blocker wie beispielsweise Clemastin (Tavegil®) oder Dimetinden (Fenistil®)
- Analgesierung, Sedierung und Antiemetika bei Bedarf (bzw. Fortführung der Narkose bei Eintritt des Transfusionszwischenfalles während einer Narkose)

Weitere Behandlung

Die weitere Behandlung richtet sich nach dem Schweregrad des hämolytischen Transfusionszwischenfalles und der jeweiligen Symptomatik. Grundsätzlich sollte jeder Patient mit einer ernstesten Transfusionsreaktion auf eine entsprechend eingerichtete Intensivüberwachungs- oder -behandlungsstation verlegt werden. Sofern es der Zustand des Patienten erlaubt, sollten weitere Blutkomponenten erst dann verabreicht werden, wenn die Ursache des (hämolytischen) Transfusionszwischenfalles geklärt wurde.

› Im Vordergrund der Behandlung steht die Stabilisierung der Vitalfunktionen:

- Kontinuierliches Monitoring der Vitalfunktionen (Blutdruck, Puls, Atmung), sowie der Urinausscheidung (möglichst > 100ml/h)
- Volumensubstitution (unter Überwachung des zentralvenösen Drucks)
- bei schwerer anhaltender Hypotonie Aufrechterhaltung eines ausreichenden arteriellen Blutdrucks mittels Katecholaminen entsprechend den Regeln der Intensivmedizin
- Sauerstoffinhalation, falls erforderlich Intubation und Beatmung
- Ausgleich bei Störungen des Säure-Basen-Haushaltes (bei



metabolischer Azidose ggf. Verabreichung von NaHCO_3 , jedoch Vorsicht bei Anurie wegen der Gefahr einer Hypernatriämie)

- Ausgleich einer (fortbestehenden) Anämie mit kompatiblen Blut.

Bei schwerem hämolytischen Transfusionszwischenfall kann eine Austauschtransfusion mit compatiblen Blut als lebensrettende Maßnahme versucht werden.

› **Vorteile der**

Austauschtransfusion:

- Entfernen der Zerfallsprodukte der Erythrozyten (freies Hämoglobin usw.),
- Entfernen der Hämolyse-auslösenden Noxe (Antikörper),
- Entfernen der antikörperbeladenen Erythrozyten (deren Zerstörung noch bevorsteht) und
- Zufuhr frischer Sauerstoffträger.

› **Zur Prophylaxe bzw. Behandlung des Nierenversagens können folgende Maßnahmen in Betracht gezogen werden:**

- forcierte Diurese durch Gabe von „Schleifen-Diuretika“ (Furosemid = z. B. Lasix®) bei gleichzeitiger Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution unter Kontrolle

der Urinausscheidung

- evt. probeweise einmalige Verabreichung von Osmodiuretika (Mannit 20%) (Vorsicht bei Anurie wegen der Gefahr einer Hypervolämie)
- Nierenersatztherapie (z. B. Dialysebehandlung) bei fortbestehendem Nierenversagen oder schwerer Hyperkaliämie.

› **Die Behandlung einer Verbrauchskoagulopathie erfolgt in Abhängigkeit vom Stadium und den hämostaseologischen Laborbefunden, u. a. durch:**

- Substitution von AT III (Cave: eine gleichzeitige Heparin-gabe wäre wegen der erhöhten Blutungsgefahr sehr gefährlich und wird daher meist nicht empfohlen)
- Substitution von plasmatischen Gerinnungsfaktoren (z. B. durch GFP) und Thrombozyten, möglichst erst nach Unterbrechung der zugrundeliegenden disseminierten intravasalen Gerinnung.

(13; 18; 21; 23; 30; 31)

Meldepflichten und Dokumentation

Unerwünschte Ereignisse, die bei der Anwendung von Blutprodukten auftreten, müssen vom transfundierenden Arzt den in der Einrichtung der Krankenversorgung (z. B. Krankenhaus) zuständigen Personen gemeldet werden (TFG § 16 (1)). Dies sind in den meisten Krankenhäusern – neben den jeweiligen ärztlichen Vorgesetzten – der Transfusionsbeauftragte der betroffenen Abteilung und der Transfusionsverantwortliche des Krankenhauses, sowie das Blutdepot/blutgruppenserologische Labor, das die entsprechenden blutgruppenserologischen Untersuchungen durchgeführt und die Konserve(n) ausgegeben hat.

Durch die im Qualitätssicherungshandbuch der transfundierenden Einrichtung festgelegten Personen (meist der Transfusionsverantwortliche) müssen Nebenwirkungen der Anwendung von Blutprodukten (auch schon Verdachtsfälle) dem pharmazeutischen Unternehmer (z. B. dem Blutspendedienst, von dem die Blutkonserve bezogen wurde) weitergemeldet werden (TFG § 16 (2)). Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen muss zusätzlich eine Meldung an die zuständige Bundesoberbehörde erfolgen



(TFG § 16 (2)). Diese Meldungen müssen alle erforderlichen Angaben enthalten (insbes. Bezeichnung, Hersteller, und Chargen- bzw. Konservennummer des Blutprodukts, Art und mögliche Ursache der Nebenwirkung), wobei die Angaben zum betroffenen Patienten aus Gründen des Datenschutzes auf das Geburtsdatum und das Geschlecht zu beschränken sind (TFG § 16 (2)).

Neben den Meldepflichten des Transfusionsgesetzes können noch weitere Meldepflichten (z. B. Infektionsschutzgesetz bei meldepflichtigen Infektionen, Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte) bestehen.

Alle unerwünschten Ereignisse bei der Verabreichung von Blutprodukten müssen patientenbezogen (z. B. in der Krankenakte) vollständig (auch mit Datum und Uhrzeit) dokumentiert werden. Die Aufbewahrungsfrist für die Aufzeichnungen beträgt mindestens 15 Jahre. (Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), Fassung 2000, aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul-Ehrlich-Institut [Bundesoberbehörde], Ziffer 4.5.8).

(12; 29; 31)

Prävention

Die häufigste Ursache eines schweren hämolytischen Transfusionszwischenfalls ist die **Verwechslung von Patient, Blutprobe oder Blutkonserve**. Daher ist die Identität des Patienten bzw. der Konserve an mehreren Stellen zu sichern:

- bei der Blutentnahme (für Blutgruppenbestimmung und für die Kreuzprobe) auf Station/OP/Ambulanz
- bei Probeneingang im Labor (Vergleich Blutröhrchen mit Begleitpapieren)
- bei der Durchführung der Kreuzprobe im Labor (Mitführen einer verkürzten Blutgruppenbestimmung (mind. ABO) aus dem eingesandten Röhrchen und Vergleich mit den Vorbefunden)
- bei Ausgabe der Konserve aus dem Blutdepot (Vergleich der Begleitpapiere und der Konserve)
- bei Einleitung der Transfusion (bei Transfusion erythrozytenhaltiger Blutprodukte Bedside-Test (ABO-Bestimmung) von Patient und fakulativ zusätzlich auch vom Erythrozytenkonzentrat; nochmalige Überprüfung der Personalien des Patienten).

Bei der Verabreichung **autologer Erythrozytenkonzentrate**

besteht ebenfalls die Gefahr einer Verwechslung des Präparates bzw. des Empfängers. Somit ist auch hier das Risiko einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion infolge einer ABO-Major-Inkompatibilität gegeben. Da vor Retransfusion von Eigenblut keine Kreuzprobe durchgeführt werden muss, ist neben der Identitätssicherung von Präparat und Patient der ABO-Bedside-Test sowohl vom Empfänger wie auch von der Konserve vorgeschrieben.

Bei der Durchführung der Transfusion empfiehlt sich eine

- Überwachung des Patienten in den ersten Minuten nach Beginn der Transfusion durch einen Arzt (sog. „biologische Vorprobe“, bei der Unverträglichkeitserscheinungen – auch gegen andere Bestandteile der Blutkonserve als die Erythrozyten – sogleich erkannt und behandelt werden können)
- Fortsetzung der Überwachung des Patienten in regelmäßigen Zeitabständen während der Transfusion und ausreichend lange danach durch das Pflegepersonal
- bei ambulanten Patienten vor Entlassung nochmalige klinische Überprüfung auf Zeichen einer Unverträglichkeit und Belehrung des Patienten über mögliche verzögert eintretende Nebenwirkungen der Transfusion



› **Weitere Hinweise zur Vermeidung von hämolytischen Transfusionszwischenfällen:**

- Getrennte Blutentnahmen für Blutgruppenerstbestimmung und Kreuzprobe zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten
- Sichtprüfung der Konserve auf Hämolyse, Unversehrtheit etc. bei Ausgabe aus dem Blutdepot und unmittelbar vor Transfusion
- Festlegung aller organisatorischen Abläufe in einer schriftlichen Dienstanweisung
- Beschränkung von Notfalltransfusionen auf wirklich vitale Indikationen
- Lückenlose Dokumentation aller Untersuchungsergebnisse im Labor
- Dokumentation des Resultats des Bedside-Tests, der klinischen Verträglichkeit und des therapeutischen Erfolges (z. B. Hb-Anstieg) der Transfusion in der Krankenakte
- Sichere Identifikation bei nicht-ansprechbaren Patienten (z. B. im OP, auf Intensivstation)
- Im Labor keine Verwendung unvollständig beschrifteter Blutproben, sondern Anforderung einer neuen Blutprobe im Zweifelsfall

- Festlegung des Vorgehens bei einem Massenanfall von Verletzten (Sicherstellung der Patientenidentifikation)
- Regelmäßige Unterweisung/Fortbildung aller an der Durchführung von Bluttransfusionen beteiligten Mitarbeiter.

(23; 29; 31)