

Akute hämolytische Transfusionsreaktionen außerhalb des AB0-Systems und verzögerte Transfusionen – unerwünschte Ereignisse, die möglichst vermieden werden sollten

Zusammenfassung

Im vergangenen Jahrzehnt spielte sich in der klinischen Medizin eine gravierende Veränderung ab: Der Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten (EK) entwickelte sich in einer vorher völlig unerwarteten Größenordnung rückläufig, obwohl noch 2010 ein deutlicher Verbrauchsanstieg prognostiziert wurde¹. Ausweislich der veröffentlichten Zahlen des Paul-Ehrlich-Instituts nahm der EK-Verbrauch von 2010 bis 2020 in Deutschland um 26,8 % ab². Ursächlich dürften demographische Effekte einerseits und Veränderungen bei der Indikationsstellung andererseits zusammenwirken^{3,4}. Insbesondere in der intra- und perioperativen Patientenversorgung und in der Intensivmedizin erfolgt die Erythrozytentransfusion zunehmend restriktiver⁵⁻⁸.

Summary

In the past decade, a serious change took place in clinical medicine: The consumption of erythrocyte concentrates (ECs) declined in a previously completely unexpected order of magnitude, although a significant increase in consumption was still predicted in 2010¹. According to figures published by the Paul-Ehrlich-Institut, EC consumption in Germany decreased by 26.8 % from 2010 to 2020². Demographic effects on the one hand and changes in the indication on the other hand are likely to be the cause^{3,4}. Especially in intraoperative and perioperative patient care and in intensive care, red blood cell transfusion is becoming increasingly restrictive⁵⁻⁸.

ZUNAHME VERZÖGERTER TRANSFUSIONEN UND AKUTER HÄMOLYTISCHER TRANSFUSIONSREAKTIONEN

Praktisch zeitgleich bilden sich in einigen Hämovigilanzsystemen neue Risiken für die Patienten ab. In den jährlichen Berichten der in Großbritannien tätigen Lenkungsgruppe zur Erfassung schwerwiegender transfusionsassoziiertes Ereignisse und Komplikationen (Serious Hazards of Transfusion, SHOT) weist eine vorher kaum zu beobachtende Fehlerkategorie, für die die Bezeichnung „Delayed Transfusion“ verwendet wird, eine starke Zunahme auf⁹. Hier werden Ereignisse subsummiert, bei denen Patienten erheblich gefährdet wurden oder sogar verstarben, weil bei akutem Transfusionsbedarf nicht rasch genug transfundiert wurde. Zum Teil handelt es sich dabei um Fälle, in denen Massivtransfusionsprotokolle nicht oder zu spät aktiviert wurden, daneben aber auch um Fälle, in denen wegen irregulärer Antikörper, die vorher nicht bekannt waren, Blutkonserven erst zu spät bereitgestellt werden konnten. Im deutschen Hämovigilanzsystem wird dieses Problem teilweise nicht abgebildet, da dieses System arzneimittelrechtlich definiert ist und darauf abzielt, unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Gabe von Arzneimitteln zu erfassen. Klinische Folgen einer gar nicht statt-

findenden Arzneimittelgabe sind nicht im Fokus dieses Systems. Allerdings fällt auch in den Fallsammlungen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zu unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen eine Veränderung auf. Dies ist die Zunahme akuter hämolytischer Transfusionsreaktionen außerhalb des AB0-Blutgruppensystems¹⁰. Während das PEI im Vier-Jahres-Zeitraum von 2008 bis 2011 nur 28 akute hämolytische Transfusionsreaktionen (HTR) durch irreguläre Antikörper registrierte, waren es im Zeitraum 2016 bis 2019 97 Fälle. Die Rate vervielfachte sich von 2,28 auf 11,01 HTR bezogen auf 10⁶ transfundierte Erythrozytenkonzentrate.

Über einen klassischen entsprechenden klinischen Fall berichteten wir 2019¹¹. Damals war bei einem 71-jährigen multimorbiden Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, stark reduzierter kardialer Reserve, Z. n. wenige Wochen zurückliegender Trikuspidalklappenersatz-Operation, laufender aPTT-wirksamer Antikoagulation mit Heparin und diagnostizierter Anämie mit Hämoglobinwerten zwischen 7 und 8 g/dl, mehrere Tage lang keine immunhämatologische Diagnostik erfolgt. Als es dann unerwartet zu einem hämorrhagischen Schock infolge einer Forrest-IIb-Blutung aus einem Ulcus duodeni kam, mussten ungekreuzte EK ausgegeben werden. Im Rahmen der Notfalldiagnostik stellte sich heraus, dass die notfallmä-

Big bereitgestellten, ungekreuzten Erythrozytenkonzentrate der Blutgruppe 0 Rhesus negativ für diesen Patienten inkompatibel waren. Grund war ein zum Transfusionszeitpunkt nicht identifizierter irregulärer Antikörper gegen das Blutgruppenmerkmal s aus dem MNSs-Blutgruppensystem. Klinisch ereignete sich infolgedessen eine akute hämolytische Transfusionsreaktion.

Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten ist es sehr plausibel, davon auszugehen, dass zwischen der veränderten klinischen Praxis einer immer restriktiveren Transfusion von EK und dem Anstieg von Notfallsituationen, in denen geeignete Konserven nicht rasch genug bereitgestellt werden können, ein Zusammenhang besteht. Selbstverständlich lassen sich akute Komplikationen, wie plötzliche gastrointestinale Blutungen wie im beschriebenen Fall, nicht vermeiden. Es muss aber ein Bewusstsein dafür vorhanden sein, dass die biologische Reserve für betroffene Patienten umso kleiner wird, je niedriger der Ausgangs-Hämoglobinwert bei Eintreten einer solchen Komplikation ist.

ZUR BEDEUTUNG DER TRANSFUSIONSWAHRSCHEINLICHKEIT IN DER RICHTLINIE HÄMOTHERAPIE

Grundsätzlich könnte zumindest ein Teil dieser unerwünschten Ereignisse und Komplikationen vermieden werden, wenn die Träger irregulärer antierythrozytärer Antikörper frühzeitig identifiziert und zumindest für diese Patientin ausgetestete Erythrozytenkonzentrate vorgehalten würden. In der Praxis steht dem entgegen, dass oftmals gedanklich nicht getrennt wird zwischen der restriktiven Anforderung von Erythrozytenkonzentraten und der restriktiven Anforderung von Blutgruppenbestimmungen und Antikörpersuchtests als transfusionsvorbereitende Basisuntersuchungen.

Eigentlich müsste hier die Hämotherapie-Richtlinie der Bundesärztekammer nach den §§ 12a und 18 TFG ausreichend Orientierung bieten¹². Dort heißt es in Abschnitt 4.4.2: „Im Regelfall müssen vor allen invasiven und operativen Eingriffen, bei denen intra- und perioperativ eine Transfusion ernsthaft in Betracht kommt (z. B. definiert durch hauseigene Daten), ein gültiger Befund der Blutgruppenbestimmung und ein Ergebnis des Antikörpersuchtests des zuständigen Labors vorliegen. Bei positivem Antikörpersuchtest ist die Spezifität der / des Antikörper/s vor der Transfusion zu klären. Für Patienten mit transfusionsrelevanten irregulären Antikörpern gegen Erythrozyten ist die Spezifität der Antikörper zu berück-

sichtigen. Für den bei operativen / invasiven Eingriffen zu erwartenden Transfusionsbedarf ist rechtzeitig eine entsprechende Anzahl – auch unter Berücksichtigung evtl. Komplikationen und Einrichtungs-interner Besonderheiten – kompatibler Blutprodukte bereitzustellen. An dieser Stelle ist der Terminus „ernsthaft in Betracht kommt“ nicht weiter erklärt, wohl aber in Abschnitt 4.3.1, wo es heißt: „Bei planbaren Eingriffen, bei denen bei regelhaftem Operationsverlauf eine Transfusion ernsthaft in Betracht kommt (Transfusionswahrscheinlichkeit von mindestens 10 %, z. B. definiert durch hauseigene Daten), ist der Patient über die mögliche Gabe allogener Bluttransfusionen aufzuklären und rechtzeitig auf die Möglichkeit der Anwendung autologer Hämotherapieverfahren hinzuweisen sowie über den Nutzen und das Risiko der Entnahme und Anwendung von Eigenblut individuell aufzuklären“.

Man kann an dieser Stelle durchaus in Erinnerung rufen, dass diese Regelung nur mehr einen Mindeststandard definiert. Bis zur Gesamtnovelle 2005 der Richtlinie Hämotherapie galt in Deutschland eine wesentlich strengere Vorgabe. Damals bedurfte es immer einer prätransfusionellen Diagnostik, wenn auch nur eine geringe Möglichkeit bestand, dass es im Zuge eines diagnostischen oder therapeutischen Eingriffs zu einer transfusionsbedürftigen Blutung hätte kommen können. Schon 2007 wagten wir die Voraussage, dass infolge der Einführung der Transfusionswahrscheinlichkeit von mindestens 10 % als Vorgabe nicht nur für die Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten, sondern auch für die Bestimmung von Blutgruppe und Antikörpersuchtest im Rahmen der OP-Vorbereitung im Ergebnis viel häufiger als vorher Notfallsituationen eintreten würden, in denen ohne irgendeine vorangegangene immunhämatologische Diagnostik transfundiert werden müsse¹³. Die oben zitierte, in den Hämovigilanzsystemen Großbritanniens und Deutschland sich abbildende Zunahme sogenannter „Delayed Transfusions“ sowie akuter hämolytischer Transfusionsreaktionen wirkt wie eine späte Bestätigung dieser Voraussage.

Die Konsequenz muss dementsprechend sein, dass zumindest die heute bestehende Mindestvorgabe eingehalten wird. Dazu eignen sich selbstverständlich keine groben Schätzungen, sondern es bedarf der Absicherung durch die in der Richtlinie Hämotherapie geforderte Feststellung der Transfusionswahrscheinlichkeit durch hauseigene Daten.

ERSTELLUNG ZUVERLÄSSIGER ERYTHROZYTENKONZENTRAT- BEDARFSLISTEN

Wir haben bereits bei verschiedenen Gelegenheiten darauf hingewiesen, dass die Daten zur Ermittlung der Transfusionswahrscheinlichkeit infolge invasiver oder operativer Maßnahmen prinzipiell bei jedem Krankenhausträger vorhanden sein müssen^{11,14}. Zu jedem stationären Behandlungsfall ist nach der Entlassung ein Datensatz nach § 21 Abs. 2 Nr. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) zu erstellen. Dieser Datensatz hat nach dem Gesetz unter anderem Haupt- und Nebendiagnosen sowie die Art der durchgeführten Operationen und Prozeduren nach den jeweils gültigen Fassungen der Schlüssel nach § 301 Abs. 2 Satz 1 und 2 des fünften Buches Sozialgesetzbuch, bei Beatmungsfällen die Beatmungszeit in Stunden sowie die Art aller im einzelnen Behandlungsfall abgerechneten Entgelte zu enthalten. Auf der anderen Seite muss, um der in § 14 Transfusionsgesetz (TFG) vorgeschriebenen Pflicht zur patienten- und produktbezogenen Chargendokumentation zu genügen, eine Dokumentation existieren, die den Behandlungsfällen applizierte Blutkomponenten und Plasmaderivate vollständig und lückenlos zuzuordnen erlaubt. Gelingt es, diese Daten zusammenzuführen, ist die Erstellung von hauseigenen Daten zur Transfusionswahrscheinlichkeit einfach möglich.

Das Universitätsklinikum Erlangen ist ein Krankenhaus der Tertiärversorgung mit 1.400 Betten. Am hiesigen Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie mit dem Lehrstuhl für Medizinische Informatik wird seit Jahren an der Implementierung von Software zur Aufgabenverfolgung für klinisches IT-Management und an der Integration von Daten aus den verschiedenen Datenbanken eines Universitätsklinikums geforscht¹⁵⁻¹⁷. Dank einer fruchtbaren Zusammenarbeit zwischen dem Transfusionsverantwortlichen, dem Qualitätsbeauftragten Hämotherapie sowie der Medizininformatik werden seit 2010 die o. g. Daten zur Erstellung des Datensatzes nach § 21 KHEntgG und die Hämotherapie-Daten in einem Datawarehouse zusammengeführt und für Abfragen und Berichte verwendet. Statistische Analysen können sowohl im gesamten Krankenhaus als auch in Bezug auf bestimmte Abteilungen durchgeführt werden.

Durch die Transparenz, die mit diesem Verfahren in das Hämotherapie-Geschehen an unserem Klinikum zu bringen ist, ergaben sich wichtige Erkenntnisse¹⁸. Der in Erlangen in etwa gleicher Größenordnung wie bundesweit zu beobachtende Rückgang im Verbrauch von Ery-

throzytenkonzentraten ist interessanterweise in erheblichem Maße durch restriktivere Erythrozyten-Transfusion in der Inneren Medizin verursacht¹⁹. Hier hat sich der Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch noch stärker verringert als in den operativen Fächern. Berücksichtigt man, dass nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft restriktive Transfusionsstrategien bei den sogenannten „Critically Ill“ gleich gute Ergebnisse bringen wie liberale Transfusionsstrategien, dass dies aber wahrscheinlich für die Patienten der operativen Fächer intra- und unmittelbar postoperativ nicht der Fall ist, zeigt sich, dass die zu beobachtenden Veränderungen im Erythrozytenkonzentrat-Verbrauch an diesem Klinikum sehr gut zur wissenschaftlichen Datenlage passen⁵⁻⁸.

Im hier zu besprechenden Zusammenhang entscheidend ist, dass wir in der Lage sind, den operativen Fächern sowie der Anästhesiologie präzise hauseigene Daten zur Transfusionswahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit Operationen zur Verfügung zu stellen. Diese Statistiken stellen nichts anderes dar als die einrichtungseigenen Bedarfslisten bezogen auf „Standardoperationen / Standardprozeduren“, die nach Punkt 6.4.2.2.2.i) der Hämotherapie-Richtlinie erforderlich sind¹². Gelegentlich sind Diskussionen zu führen, ob die nach Entlassung für den gesamten Behandlungsfall addierten verabreichten Blutkomponenten geeignet seien zur Berechnung der operationsassoziierten Transfusionswahrscheinlichkeit. Aus unserer Sicht ist diese Frage in den meisten Fällen eindeutig zu bejahen, da diese Vorgehensweise gleichermaßen Verläufe ohne und Verläufe mit Komplikationen abbildet. Für die Frage, wann prätransfusionelle Diagnostik erforderlich ist, ist genau diese Herangehensweise entscheidend und zu empfehlen.

AUSBLICK

Die Untersuchungen der Arbeitsgruppen von Prof. Greinacher in Greifswald und Prof. Eichler in Homburg zu den Auswirkungen der demographischen Entwicklung im nächsten Jahrzehnt zeigen überzeugend, dass die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Versorgung der Bevölkerung mit Blutkomponenten schwierig werden wird^{3,4}. Durch den Übergang der sogenannten Baby-Boomer-Jahrgänge vom blutspendegeeigneten Alter in die erfahrungsgemäß häufiger transfusionsbedürftigen Altersgruppen einerseits und die dünnere Besetzung nachrückender jüngerer Bevölkerungsgruppen im blutspendegeeigneten Alter andererseits, droht eine erhebliche Diskrepanz zwischen dem Bedarf und der Verfügbarkeit von Blutkomponenten, insbesondere von Ery-

throzytenkonzentraten. Interessanterweise zeigen die landesweiten Datenerhebungen zur Zahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate sowohl in Deutschland als auch in Großbritannien und den USA in gleicher Weise, dass sich der Rückgang im Konservenbedarf nicht mehr weiter fortsetzt, sondern dass die Periode steigenden Konservenbedarfs der Medizin bereits begonnen haben dürfte^{2,9,20,21}.

Es bedarf keiner prophetischen Gaben, um vorauszusagen, dass dies den Druck zu immer noch restriktiver Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion weiter verstärken dürfte. Wirtschaftliche Nöte der Krankenhäuser werden dazu ebenfalls beitragen. Trotzdem ist aufgrund der oben zitierten Vorgaben der Richtlinie Hämotherapie klar, dass präoperativ bzw. präinterventionell eine Blutgruppenbestimmung mit Antikörpersuchtest und die Bereitstellung mindestens der Median bei transfundierten Patienten benötigten Menge kompatibler Erythrozytenkonzentrate erfolgen müssen, wenn bei einem geplanten Eingriff oder einer Intervention nach hauseigenen Daten eine die Grenze von 10 % übersteigende Transfusionswahrscheinlichkeit besteht. Die für die Organisation der klinischen Hämotherapie bestimmten Verantwortungsträger müssen sich ganz besonders mit dem Sinn und dem Nutzen der rechtzeitigen Vornahme der grundlegenden transfusionsvorbereitenden Untersuchungen, also der Blutgruppenbestimmung und der Bestimmung eines aktuellen Antikörpersuchtests befassen. Das absolute Minimalziel muss sein, die Träger irregulärer Antikörper frühzeitig genug zu identifizieren, um wenigstens bei ihnen ausgetestete Erythrozytenkonzentrate vorzuhalten.

Die Verantwortung für die Organisation der Hämotherapie und für die Überwachung der Einhaltung der einheitlichen

Organisationsvorgaben sind der Transfusionsverantwortlichen Person nach § 15 Abs. 1 TFG und dem Qualitätsbeauftragten Hämotherapie nach Abschnitt 6.4.2.2 der Richtlinie Hämotherapie in Verbindung mit § 15 Abs. 2 TFG übertragen. Zu den Aufgaben der genannten Verantwortungsträger gehört es unseres Erachtens auch, die Regelungen der Abschnitte 4.3.1 und 4.4.2 der Richtlinie Hämotherapie umzusetzen. Den unerwünschten Ereignissen „verzögerter Transfusionen“ und akuter hämolytischer Transfusionsreaktionen durch feststellbare, tatsächlich aber nicht festgestellte irreguläre Antikörper entgegenzuwirken, wird zu einer immer wichtigeren Aufgabe. In diesem Zusammenhang sind zuverlässige Erythrozytenkonzentrat-Bedarfslisten für Operationen und Interventionen wertvolle didaktische Instrumente für klinik- und fachspezifische Fortbildungen und Audits. Dass der Kenntnisstand auch in Fächern, deren Mitglieder häufig transfundieren, lückenhaft ist und der regelmäßigen Schulung bedarf, wurde erst jüngst wieder eindrücklich gezeigt²².

Mit der Gesamtnovelle 2017 der Richtlinie Hämotherapie wurde das Konzept einer Patienten-individualisierten Hämotherapie (Patient Blood Management) bindende Vorgabe¹². Dabei wird ein Schwerpunkt auf die frühzeitige Erkennung einer präoperativen Anämie und von Gerinnungsstörungen und deren Behandlung gelegt. Es sind aber gleichzeitig eben diese Faktoren, die Patienten-individualisiert das Transfusionsrisiko erhöhen. Insofern gilt, dass die kritische und restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion und die angemessene und rechtzeitige Vorbereitung auf den Fall, dass trotzdem transfundiert werden muss, die zwei Seiten ein und derselben Medaille sein müssen. Wer nur Ersteres im Blick hat, das Zweite aber unterlässt, gefährdet Patienten.

Der Autor



Prof. Dr. Robert Zimmermann

Leitender Oberarzt
Universitätsklinikum Erlangen
Transfusionsmedizinische und
Hämostaseologische Abteilung
robert.zimmermann@uk-erlangen.de

Autorenerklärung:

Es bestehen keine finanziellen Interessenskonflikte in Bezug auf dieses Manuskript.

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