

» Therapie mit Erythrozytenkonzentraten bei chronischer Anämie

32

Ausgabe 7
2006
hämotherapie

Prof. emerit. Dr. med. Hermann Heimpel

Ehem. Ärztlicher Direktor der Abteilung
Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm

Dr. med. Britta Höchsmann

Dr. med. Markus Wiesneth

Institut für Klinische Transfusionsmedizin
und Immungenetik Ulm und
Institut für Transfusionsmedizin,
Universitätsklinikum Ulm
DRK-Blutspendedienst
Baden-Württemberg – Hessen gGmbH

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ist ein wesentlicher Bestandteil aller Therapiekonzepte der chronischen Anämie. Die Langzeitsubstitution trägt als Palliativmaßnahme entscheidend zur Erhaltung einer adäquaten Lebensqualität dieser Patienten bei und ist insbesondere in klinisch orientierten transfusionsmedizinischen Einrichtungen ambulant gut durchführbar.

Transfusion of red blood cells is a substantial part of all therapeutic strategies for patients with chronic anaemia. Long term substitution makes a significant contribution to guarantee adequate quality of life also in palliative care situations. Institutes for transfusion medicine with a clinical focus are specially qualified for outpatient transfusions.

Einleitung

Die Behandlung der Anämie durch Substitution allogener Erythrozyten hat sich seit der Beschreibung der wichtigsten Blutgruppen-Antigene durch Karl Landsteiner im Jahr 1901 als ein Standardverfahren etabliert, ohne das die weitere Entwicklung sowohl der chirurgischen als auch der internistischen Therapie nicht möglich gewesen wäre. Die zunächst im Vordergrund stehenden wissenschaftlichen und logistischen Probleme der Verträglichkeit und der Lagerfähigkeit der Blutpräparate sind seit vielen Jahren für die tägliche Praxis zufriedenstellend gelöst. Wesentliche Schritte waren dabei die Entdeckung weiterer Blutgruppen-Systeme, wie beispielsweise 1940 des Rhesus-Systems und die Einführung der „Hämotherapie nach Maß“, das heißt eine Blutkomponententherapie mit Transfusion nur der benötigten Bestandteile in entsprechender Menge und Wirksamkeit. Dieses Konzept wurde Mitte der 70er Jahre in Deutschland, insbesondere von Andreas Ganzoni, dem damaligen Ärztlichen Direktor der DRK-Blutspendezentrale Ulm, vorangetrieben (11). Das damit verbundene Ende der Vollblutära und die gleichzeitige technische Weiterentwicklung mit Blutbeutelssystemen anstelle von Flaschen sowie die Verwendung von Additivilösungen zur Lagerung der Erythrozytenkonzentrate haben den hohen Qualitätsstandard der heutigen Transfusionsmedizin begründet. Die weiteren Anstrengungen konzentrierten sich insbesondere auf die Einführung von Testverfahren zur Vermeidung von mit Blut übertragbaren Infektionskrankheiten, vor allem der Übertragung von HIV und Hepatitisviren.

Aktuelle Fragen der Therapie mit Blutkomponenten und damit der Erythrozyten-substitution betreffen vorwiegend die Indikation und die individuelle Anpassung der Transfusionsdosis, insbesondere seit bei vielen Anämieformen als Alternative zur Transfusion die Stimulation der autologen Erythrozytenbildung durch erythropoetische Wachstumsfaktoren (Erythropoetin) zur Verfügung steht (7).

Diagnose „Chronische Anämie“

Der Begriff einer „Chronischen Anämie“ ist in Hinsicht der dabei auftretenden transfusionsmedizinischen Probleme nur teilweise eindeutig zu definieren. Anämien, bei denen über Monate oder Jahre

regelmäßig Erythrozyten substituiert werden müssen, beruhen überwiegend auf einer verminderten Erythrozytenproduktion im Rahmen eines therapierefraktären Knochenmarkversagens. Dazu gehören die seltene Aplastische Anämie (AA), die noch seltenere isolierte Aplastische

Anämie (PRCA, Pure Red Cell Aplasia) und Formen des Myelodysplastischen Syndroms (MDS) mit zunächst isolierter Insuffizienz der Erythropoese (RA, Refraktäre Anämie) sowie Patienten mit akuter Leukämie, bei denen nach einem Rezidiv nur noch eine inkomplette Remission erreicht wurde und die teilweise sekundär einen MDS-ähnlichen Verlauf zeigen. Eine weitere Gruppe bilden die heute das Erwachsenenalter erreichenden hereditären Anämien, wie die Thalassämiesyn-

drome. Am häufigsten sind Patienten mit soliden Tumoren oder Neoplasien der Lymphohämatopoese unter und nach intensiver zytostatischer Chemotherapie sowie nach autologer oder allogener Blutstammzelltransplantation. Bei diesen Patienten sind in einem begrenzten, allerdings prospektiv oft nicht genau festzulegenden, Zeitraum Erythrozyten, meist gleichzeitig auch Thrombozyten, zu substituieren (**Tabelle 1**). Eine weitere große Gruppe beinhaltet Patienten im höheren Lebensalter

mit Anämie unklarer Genese oder infolge chronischen Blutverlusts.

Die verbesserte Überlebenszeit und der damit längere Substitutionsbedarf der Patienten mit MDS, therapierefraktären Leukämien oder soliden Tumoren haben insgesamt zu einer Zunahme der Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf geführt und den Wegfall der Patienten mit z. B. renaler Anämie, die auf eine Erythropoetinbehandlung ansprechen, mehr als kompensiert. In der Transfusionsmedizinischen Ambulanz des Ulmer Instituts hat sich somit die Zahl der jährlich transfundierten Erythrozytenpräparate im Zeitraum 1995 bis 2005 mehr als verdoppelt. Eine Gliederung der transfundierten Patienten nach der jeweils zugrunde liegenden Erkrankung findet sich in **Abbildung 1**.

Patientengruppen mit Erythrozytensubstitution

Gruppe 1

Patienten mit langzeitiger Erythrozytensubstitution (Jahre)

- › Aplastische Anämie (AA)
- › Isolierte Aplastische Anämie (PRCA, Pure Red Cell Aplasia)
- › Myelodysplastisches Syndrom (MDS) mit geringer Progressionstendenz
- › Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) mit schwerer Anämie
- › Thalassämia major und intermedia
- › Pyruvatkinasemangel und andere enzymopenische hämolytische Anämien

Gruppe 2

Patienten mit passagerer Erythrozytensubstitution (Monate)

- › Solider oder hämatopoetischer Tumor unter zytostatischer Chemotherapie
- › Solider oder hämatopoetischer Tumor mit Palliativtherapie
- › Chronisch-myeloproliferatives Syndrom / Idiopathische Myelofibrose
- › Nach autologer oder allogener Blutstammzelltransplantation
- › Autoimmunhämolytische Anämie

Gruppe 3

Patienten mit interkurrenter Erythrozytensubstitution

- › Infektion oder Schwangerschaft bei angeborener hämolytischer oder dyserythropoetischer Anämie
- › Erworbene autoimmunhämolytische Anämie in Teilremission
- › Schwere nutritive Anämie (Eisen-, Vitamin B12-, Folsäure-Mangel)
- › Renale Anämie bis zum Wirkungseintritt von Erythropoetin
- › Alle Erkrankungen der Gruppe 1 ohne ständigen Transfusionsbedarf

Ziel der Erythrozytensubstitution

Der vorliegende Beitrag beschränkt sich auf die Indikationen zur Erythrozytentransfusion bei Erwachsenen und Jugendlichen nach Abschluss der Wachstumsperiode, bei denen Erythrozyten zur Erhaltung einer ausreichenden Sauerstoffversorgung der Gewe-



Diagnosehäufigkeit der Patienten in der Transfusionsmedizinischen Ambulanz des Ulmer Instituts im Jahr 2005

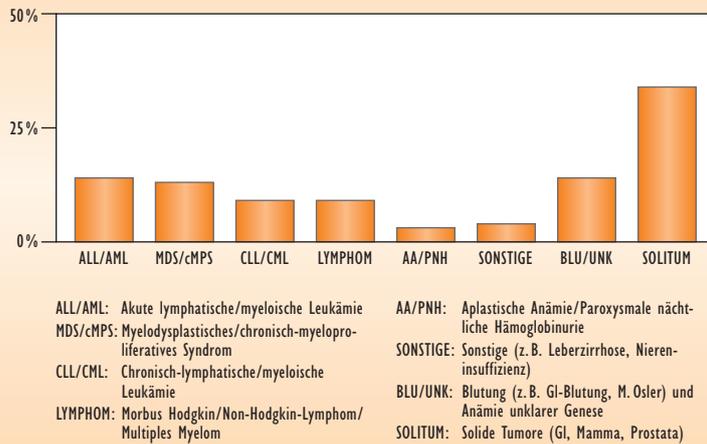


Abbildung 1

be substituiert werden müssen. Dagegen umfasst bei Kindern die Indikation die Gewährleistung eines normalen Wachstums und einer normalen Organentwicklung sowie die Vermeidung von Entwicklungsanomalien des Gesichtschädels und klinisch relevanter extramedullärer Blutbildungsherde. Die pädiatrischen Aspekte der Erythrozytentransfusion werden in einem separaten Beitrag in einer der nächsten Ausgaben der „hämotherapie“ dargestellt.

Ziel der Erythrozytensubstitution bei den hier betrachteten Patientengruppen ist neben der Reduktion einer anämiebedingten Mortalität die Erhaltung einer ausreichenden Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Beide Parameter sind verständlicherweise von den

Erwartungen und subjektiven Perspektiven der Patienten abhängig. Von ärztlicher Seite sind nicht nur die akuten Risiken, sondern bei langfristig zu erwartender Transfusionsbehandlung insbesondere die zwangsläufige Entwicklung einer sekundären Hämochromatose und deren Folgen gegenüber dem Nutzen der Transfusionstherapie abzuwägen (**Abbildung 2**).

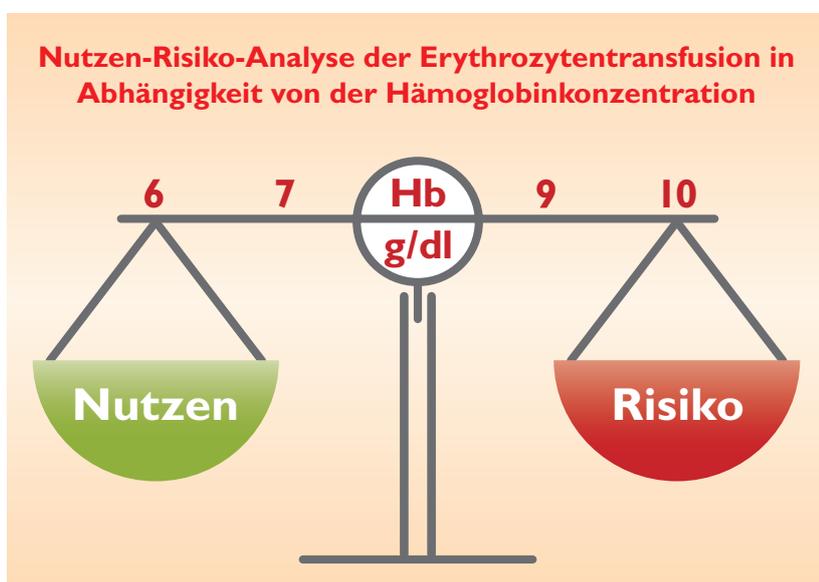
Pathophysiologie chronischer Anämien

Im Gegensatz zu akuten Anämien durch Blutverlust oder infolge akuter Hämolyse ist das Gesamtblutvolumen bei chronischen Anämien normal, da die Verminderung des zirkulierenden Erythrozytenvolumens durch eine

Vermehrung des Plasmavolumens ausgeglichen wird. Aus Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration kann also bei chronischen Anämien auf den Grad der Verminderung der Erythrozytenmasse geschlossen werden. Eine Ausnahme ist die nicht selten langfristig transfusionsbedürftige Anämie bei stark vergrößerter Milz z. B. bei Patienten mit Myelofibrose. Hier tritt durch reversible Sequestration von Erythrozyten in der roten Pulpa eine Verteilungsanämie bereits bei normalen oder sogar erhöhten Werten der zirkulierenden Erythrozytenmasse auf. Damit ist die Beobachtung erklärt, dass bei diesen Patienten der Anstieg des Hämatokrits und der Hämoglobinkonzentration nach Erythrozytentransfusion geringer ist, als nach Körpergewicht und Menge der transfundierten Erythrozyten zu erwarten wäre.

Die Tatsache, dass bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit chronischer Anämie das Gesamtblutvolumen normal ist, unterstreicht den klinischen Vorteil der heute ausnahmslosen Verwendung von „gepackten“ Erythrozytenkonzentrationen.

Abbildung 2



traten anstelle der früher üblichen Vollbluttransfusionen, unabhängig von den logistischen Vorteilen. Die gefürchtete akute Herzinsuffizienz durch Volumenüberladung nach Transfusion spielt, abgesehen von Ausnahmefällen mit vorbestehender schwerer Herzinsuffizienz, auch bei der üblichen Gabe von zwei Erythrozytenkonzentraten keine Rolle mehr.

Regulation und Kompensation der chronischen Anämie

Ziel aller regulativen Kompensationsvorgänge bei Anämien ist die Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung der Gewebe. Diese bekannten Adaptationsvorgänge betreffen vor allem die Erhöhung des Herzzeitvolumens. Bei chronischen Anämien steht in Ruhe – im Gegensatz zu akuten Anämien – die Erhöhung des Schlagvolumens mit Verminderung des arteriellen Widerstands und Erhöhung der Blutdruckamplitude im Vordergrund. Eine zusätzliche Tachykardie tritt meist nur bei Belastung ein. Die Erhöhung des Herzzeitvolumens ist bei herzgesunden Patienten der Hämoglobinkonzentration etwa um-

gekehrt proportional. Eine weitere Steigerung ist nur noch eingeschränkt möglich. Zudem ist die Sauerstoffbindung des Hämoglobins durch einen Anstieg des erythrozytären 2,3-Diphosphoglycerat verschoben, so dass O₂ in den Kapillaren leichter ans Gewebe abgegeben wird. Trotz der dadurch bedingten besseren Ausschöpfung der arteriellen Sauerstoffsättigung ist aufgrund des erhöhten Flussvolumens die arteriovenöse Sauerstoffkonzentration vermindert. Die Lungenfunktion ist auch bei ausgeprägten chronischen Anämien ohne vorbestehende Lungenerkrankung nicht verändert.

Aus den geschilderten physiologischen Regulations- und Kompensationsvorgängen resultieren drei wesentliche Folgerungen für

die Indikation und Dosisanpassung der Erythrozytentransfusion bei chronischen Anämien:

- Die **Adaptationsbreite**, die bei vorbestehenden kardiopulmonalen Erkrankungen eingeschränkt ist und im Alter abnimmt, bestimmt die Anämiesymptome.
- Die **Anämiesymptome** aufgrund der Erhöhung des Herzzeitvolumens sind weniger bedrohlich als diejenigen infolge einer verminderten Sauerstoffversorgung der Gewebe, insbesondere des Gehirns.
- Die **anamnestische Bewertung** der Anämiesymptome (s. *Tabelle 2*) hat nicht nur den Ruhezustand, sondern ebenso die Symptomatik unter Belastung zu berücksichtigen.



Indikation zur Erythrozytentransfusion

Die Anämie ist bei vielen chronischen Erkrankungen ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität und Morbidität. Dies gilt nicht nur für Anämien durch eine isolierte Insuffizienz der Erythropoese, sondern auch für die ungleich häufigeren Erkrankungen der Hämatopoese insgesamt, sowie für andere Krankheiten, bei denen die Anämie eine von mehreren Folgezuständen ist. Hier ist zunächst nicht zu entscheiden, ob die Anämie lediglich ein die Schwere der Krankheit widerspiegelnder Risikoindikator ist oder ob sie über die oben genannten pathophysiologischen Abläufe das Risiko direkt erhöht. Daten aus einigen prospektiv randomisierten Interventionsstudien bei Patienten mit mäßiger Anämie und Herzinsuffizienz, HIV, entzündlichen Darmerkrankungen und anderen chronischen Krankheiten sprechen dafür, dass eine effektive Behandlung der Anämie zu einer Verminderung der Mortalität und der Morbidität – gemessen z. B. an der Frequenz der Klinikaufenthalte – und zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt (9). Dagegen existieren über den Hämoglobingrenzwert, bei dem eine regelmäßige Substitution begonnen werden soll, und über den Zielwert,

der durch die Substitution bei chronischen Anämien erreicht werden soll, keine experimentellen Daten.

Die Indikation zur Erythrozytentransfusion ist deshalb individuell zu stellen und abhängig von Faktoren wie

- › Ursache der Anämie (Bildungsstörung, Verlust, Hämolyse)
- › Kausale Therapiemöglichkeit (Eisen, Vitamin B12)
- › Ansprechen auf Erythropoetin
- › Prognose und Verlauf der Grunderkrankung
- › Dauer der Anämie (akut, passager, chronisch)
- › Schweregrad und klinische Symptomatik
- › Begleiterkrankung (kardial, pulmonal)
- › Kompensationsmöglichkeit (Alter)
- › Leistungserwartungen des Patienten.

Die folgenden Empfehlungen beruhen auf eigenen Erfahrungen, Beobachtungsstudien, teilweise evidenzbasierten Leitlinien (1,5) und Analogien zu Empfehlungen aus der Intensivmedizin, die sich auf prospektive Studien stützen. Ein Teil dieser Angaben betrifft die Indikation zu einer wirksamen Anämiebehandlung als solche,

schließt also neben der Erythrozytentransfusion die Behandlung mit Erythropoetinpräparaten ein (7).

Welcher Hämoglobinwert soll nicht unterschritten werden?

Hämoglobinwert oder Hämatokrit sind Surrogatmarker für das eigentliche Behandlungsziel, nämlich der Gewährleistung einer ausreichenden Sauerstoffversorgung der Gewebe. Primär richtet sich die Transfusionsindikation deshalb nicht nach der Hämoglobinkonzentration, sondern nach den auf der Anämie beruhenden Symptomen. Unterhalb einer Hb-Konzentration von 8 g/dl treten regelmäßig Symptome der Hyperzirkulation auf, häufig zusätzlich Symptome der Hypoxie (**Tabelle 2**). Darüber hinaus ist bereits bei Belastungen des täglichen Lebens die Leistungsfähigkeit erheblich eingeschränkt. Schwere körperliche Arbeit oder stärkere sportliche Belastung können zur Hypoxie mit möglicherweise lebensbedrohlichen Folgen führen. Der Hämoglobinwert von 8 g/dl wird deswegen allgemein als die Schwelle betrachtet, unterhalb der eine rasch wirksame Behandlung der Anämie erfolgen soll (9). Die Transfusion von Erythrozyten ist allerdings nur indiziert, wenn andere, insbesondere kausale Be-

Klassifikation der Anämiesymptome

Hyperzirkulation	>	Herzzeitvolumen	↑
	>	Schlagvolumen	↑
	>	Herzfrequenz	(↑)
	>	Arterieller Widerstand	↓
Gewebehypoxie	>	Schwindel	↑
	>	Sehstörung	↑
	>	Schlafstörung	↑
	>	Muskelschwäche	↑
	>	Atemfrequenz	↑
Subjektives Empfinden	>	Müdigkeit	↑
	>	Körperliche Belastbarkeit	↓
	>	Zerebrale Leistungsfähigkeit	↓

 ↑
Tabelle 2

handlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind oder die Zeit bis zu ihrem Wirkungseintritt zu überbrücken ist.

Hämoglobingrenzwert und Patientengruppen: Bei einzelnen gut adaptierten jüngeren Patienten der Gruppe 1 in **Tabelle 1** sind auch Hb-Werte um 7 g/dl zu tolerieren. Bei Patienten der Gruppen 2 und 3 sollen dagegen Hb-Werte von 8 g/dl in der Regel nicht unterschritten werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit verminderter Lebenserwartung, bei denen mögliche Organschäden durch eine sekundäre Hämochromatose voraussichtlich keine Rolle spielen werden und die Erhaltung

der Lebensqualität ganz im Vordergrund steht.

Bei Hämoglobinwerten von 8-10 g/dl werden Erythrozyten nur bei Anämiesymptomen und zusätzlichen Risikofaktoren substituiert, wobei Symptome der Hypoxie im Hinblick auf die Risiken wie sekundäre Herzinsuffizienz oder Synkopen stärker zu bewerten sind als Symptome der Hyperzirkulation allein (**Abbildung 3**).

Welche Einflussfaktoren sind zu beachten?

Ältere Patienten: Unabhängig von ihrer Genese werden Anämien im hohen Alter oft erst spät erkannt,

da die wenig spezifischen Anämiesymptome oft auf im Alter häufigere kardiopulmonale Erkrankungen zurückgeführt werden. Tatsächlich werden aber im Alter Anämiesymptome bereits bei höheren Hämoglobinwerten als im mittleren Lebensalter manifest. Objektivierbare Folgen der Gewebehypoxie, vor allem des Herzens, des Gehirns und der Muskulatur können bereits unterhalb eines Hb-Wertes von 11 g/dl auftreten, wie z. B. die Zunahme von Sturzverletzungen und die Manifestation einer vorher nicht bestehenden Herzinsuffizienz bei über 70-jährigen Menschen zeigen (**8**).

Komorbidität: Aus der Pathophysiologie der Kompensationsvorgänge ist es verständlich, dass Patienten mit chronischen Erkrankungen des Herzens und der Lunge niedrige Hämoglobinwerte schlechter tolerieren. Hier können sich die Symptome und Befunde der Grundkrankheit, welche den Anämiesymptomen bei Herzgesunden ähneln, bereits unterhalb eines Hb-Wertes von 11 g/dl verstärken und Komplikationen wie lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen oder einem Myokardinfarkt vorausgehen (**17**). Häufig ist erst unter einer wirksamen Anämiebehandlung zu entscheiden, welchen Anteil die

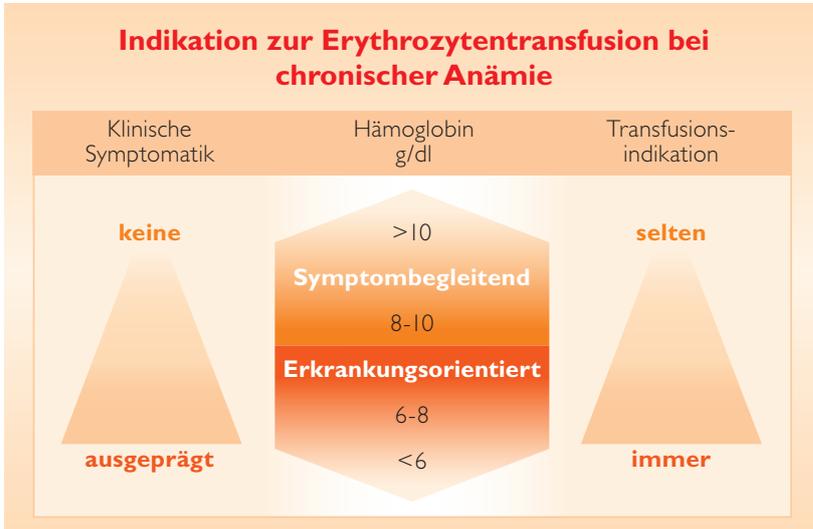


Abbildung 3

Anämie auf die Symptomatik und damit auf die Gefährdung des Betroffenen hat. Die sorgfältige Beobachtung und die Dokumentation der symptomorientierten Anamnese sind unter einer Transfusionstherapie deshalb für deren Fortführung und für die Anpassung der Transfusionsintervalle zur Therapieüberwachung entscheidend.

Berufliche und sportliche Aktivität:

Viele Patienten mit chronischen Anämien, vor allem der Gruppe 1 (Tabelle 1), wollen so lange wie möglich, auch unter regelmäßigen Transfusionen, in ihrem Beruf verbleiben. Eine angepasste sportliche Tätigkeit wird ebenfalls häufig gewünscht und ist von ärztlicher Seite zu unterstützen. Der untere Schwellenwert der Hb-Konzentration und die Transfusi-

onsabstände sollten den Erwartungen des Patienten angepasst werden, wobei vor allem die höheren Langzeitriskien einer gesteigerten Transfusionsfrequenz mit dem Betroffenen in geeigneter Form zu besprechen sind. Eine Möglichkeit hierzu bietet die zwingend vorgeschriebene Aufklärung und schriftliche Einwilligung des Patienten zur Transfusionstherapie, bei der das geplante Vorgehen und die Therapieziele festgelegt werden können.

Risiken und unerwünschte Wirkungen

Bei der Indikation zur Transfusionstherapie sind die erwarteten Vorteile gegenüber den Risiken abzuwägen. Dabei sind nicht vorhersehbare Zwischenfälle und

Komplikationen von der nach vielfachen Erythrozytentransfusionen immer eintretenden Spätwirkung einer Eisenüberladung zu unterscheiden.

Unvorhergesehene Nebenwirkungen wurden durch die Maßnahmen zur Spenderauswahl und Qualitätssicherung (Transfusionsgesetz, Arzneimittelgesetz) und Beachtung der Richt- und Leitlinien (4,5) bei ausschließlicher Verwendung von leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten deutlich reduziert.

- › **Europäisches Hämovigilanz-Netzwerk (EHN)**
- › **Britische SHOT-Meldungen (Serious Hazards of Transfusions)**
- › **Deutsche Hämovigilanz-Daten des Paul-Ehrlich-Instituts**

Im Rahmen eines Europäischen Hämovigilanz-Netzwerks (www.ehn-org.net) zur Verbesserung von Blutprodukten und deren Anwendung in Bezug auf Qualität und Sicherheit sowohl des Spenders als auch des Empfängers, werden alle Zwischenfälle und Komplikationen bei der Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung, Verteilung und Applikation von Blutprodukten dokumentiert. Als Zwischenfälle sind alle Abweichungen vom Verfahren, als Komplikationen alle un-



erwünschten Wirkungen definiert, die in drei Haupt-Kategorien eingeteilt werden: infektiologisch, immunologisch und kardiovaskulär-metabolisch.

Im Vordergrund der unerwünschten Wirkungen standen bisher febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen, die seit Einführung der generellen Leukozytendepletion aller Blutpräparate im Jahre 2001 deutlich abgenommen haben. Durch Bescheid des Paul-Ehrlich-Instituts vom 14.09. 2000 wurde festgelegt, dass alle zellulären Blutprodukte einer Leukozytendepletion zu unterziehen sind und nur noch $< 10^6$ Leukozyten pro Einheit aufweisen dürfen. Durch diese Maßnahme wurden nicht nur die febrilen nichthämolytischen Transfusionsreaktionen, sondern auch andere Risiken wie die Sensibilisierung gegen HLA-Antigene und die Übertragung von zellständigen Viren wie dem Cytomegalievirus deutlich reduziert. Die Übertragung von Virusinfektionen, insbesondere von Hepatitis B, C und HIV, konnte durch entsprechende Spenderauswahlkriterien und die Einführung der PCR-Testung minimiert werden. So wurden dem Paul-Ehrlich-Institut in den Jahren 2000 bis 2004 für Deutschland nur noch zwölf Fälle einer HBV-, ein Fall einer HCV-

und kein Fall einer HIV-Übertragung mit Blutprodukten gemeldet. Dem stehen für den Zeitraum 1995 bis 2004 insgesamt 15 Todesfälle durch bakterielle Kontaminationen gegenüber, die allerdings vorwiegend bei Thrombozytenkonzentraten auftraten (16). Die französischen Hämovigilanzdaten geben für Erythrozytentransfusionen ein bakterielles Kontaminationsrisiko von 1:0,1 Mio. mit einer Letalität von 1:1,4 Mio. an (2), das allerdings durch Einführung des sog. „Predonation Sampling“ im Juli 2003 weiter reduziert wurde. Hierbei wird nach der Venenpunktion zur Blutspende die erste Blutprobe, die möglicherweise mit der Hautstanze kontaminiert ist, für diagnostische Zwecke verwendet und erst danach das Blut in den Sammelbeutel geleitet.

Im Vordergrund der heutigen Transfusionsrisiken stehen bei der Erythrozytensubstitution die Verwechslung, wobei 70 % der Fehler im Klinikbereich und 30 % im Laborbereich liegen (18). Die Häufigkeit hämolytischer Reaktionen beträgt etwa 1:10.000, die in 60 % der Fälle akut und in 40 % verzögert auftreten. Das Risiko einer AB0-Verwechslung wird derzeit mit 1:90.000 beziffert, was für Deutschland bei ca. 4,5 Mio. Erythrozytentransfusionen jährlich 50

schwere Zwischenfälle bzw. drei Todesfälle bedeuten würde (12).

Die Britische Meldestelle für Nebenwirkungen von Bluttransfusionen SHOT (**Serious Hazards of Transfusion www.shot-uk.org**) hat seit Einführung der Leukozytendepletion nur noch einen Fall einer transfusionsassoziierten GvHD (Graft versus Host Disease) und zwei Fälle (1997 und 1999) einer Übertragung von TSE (Transmissible Spongiforme Encephalopathie) dokumentiert. Das Risiko einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI) besteht auch bei plasmaarmen Präparaten wie Erythrozytenkonzentraten, ist jedoch bei diesen sehr gering (6). In der Transfusionsambulanz des Ulmer Instituts wurde bei über 25.000 Erythrozytentransfusionen weder ein Fall von TRALI noch eine akute hämolytische Transfusionsreaktion bzw. eine Verwechslung beobachtet.

Akute Volumenbelastung: Auch bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten steigt das Gesamtblutvolumen zunächst analog der transfundierten Menge an und kehrt nach etwa 48 Stunden wieder auf die Ausgangswerte zurück. Gleichzeitig erhöht sich vorübergehend der zentrale Venendruck (14). Diese Veränderungen bleiben



im Allgemeinen ohne Symptome. Eine durch Volumenüberladung bedingte Verminderung der Vitalkapazität kommt bei der üblichen Begrenzung auf zwei Erythrozytenpräparate pro Transfusionstermin nicht vor. Trotzdem ist bei alten Menschen und solchen mit vorbestehender Herz- und/oder Niereninsuffizienz insbesondere in Bezug auf die Transfusionsgeschwindigkeit Vorsicht geboten und die üblicherweise für ein Erythrozytenpräparat veranschlagte Transfusionsdauer von ca. 45-60 Min. entsprechend zu verlängern (4).

Eisenüberladung und sekundäre Hämochromatose

Die tägliche Eisenaufnahme und Eisenausscheidung des erwachsenen Mannes liegt bei etwa 1 mg, die der Frau im Menstruationsalter bei 2 mg. Die Ausscheidung des Eisens ist nicht reguliert. Die Homöostase des Körpereisens beruht ausschließlich auf der in den vergangenen Jahren gut erforschten Aufnahme von Eisen in den Enterozyten des Dünndarms. Ein Erythrozytenkonzentrat enthält ca. 200-250 mg Eisen. Bei einer Transfusion mit zwei Konzentraten wird also etwa der Jah-

resbedarf eines Gesunden verabreicht. Selbst eine regulative Verminderung der Eisenaufnahme, die aber gerade bei vielen Patienten der Gruppe 1 (**Tabelle 1**) aufgrund der Regulationsstörung nicht eintritt, kann die Zunahme des Eisenbestands nicht verhindern. Anders ist die Situation bei einem Teil der Patienten in Gruppe 2, bei denen chronische Blutverluste aufgrund einer Thrombozytopenie zu einem Eisenverlust führen, aber gleichzeitig zur Transfusionsbedürftigkeit beitragen.

Der gesamte Eisenbestand des Körpers liegt beim Gesunden bei 40-50 mg/kg, entsprechend einem Gesamtkörpereisen von 3-4 g. Bei regelmäßiger Erythrozytengabe steigt das Gesamtkörpereisen unvermeidbar entsprechend der transfundierten Erythrozytenmenge an. Da der an Hämoglobin gebundene Anteil beim Gesunden auf etwa $\frac{2}{3}$ des Eisenbestandes begrenzt ist, führt die wiederholte Transfusion zu einer ständigen Zunahme des Speichereisens in der Leber, zur Sättigung des Transferrins und zum Auftreten von nicht-transferringebundenem Eisen im Serum. Nicht-transferringebundenes Eisen wird auch in Organen abgelagert, die nicht zu den physiologischen Speichergeweben

gehören, und führt dort durch die Bildung von aktiven Radikalen zu schwerwiegenden Funktionsstörungen. Die klinisch relevanten Folgen, vor allem die vor der Anwendung von Eisenchelatoren häufig tödliche Kardiomyopathie, die Leberzirrhose, der Insulinmangeldiabetes und die Hypothyreose, drohen ebenso wie bei nicht durch Transfusionen bedingter Hämochromatose bei einem Speichereisengehalt von 10-30 g (10). Dies entspricht der Eisenmenge, die nach etwa 50 Erythrozytenkonzentrat oder durch Transfusion von zwei Einheiten pro Monat in zwei Jahren erreicht wird. Da bei einem Teil der Patienten aller drei Gruppen der Speichereisengehalt bereits vor dem Beginn regelmäßiger Transfusionen erhöht ist und vorbestehende Gewebeschäden die Toxizität des Eisens erhöhen können, sind Organschäden auch schon nach einer geringeren Transfusionsmenge möglich.

Eisendepletionsbehandlung

Durch eine rechtzeitig begonnene und konsequent durchgeführte Behandlung mit Eisenchelatoren lassen sich Organschäden vermeiden und die Lebenserwartung der Patienten aus Gruppe 1 normalisieren (15). Trotz der nur begrenzt verlässlichen Korrelation

zur Menge des Speichereisens hat sich die Bestimmung des Serumferritins als Routinemethode zur Überwachung des Eisenstatus bei chronischer Transfusion bewährt, insbesondere wenn der Verlauf berücksichtigt und aus der Verlaufskurve herausfallende Einzelwerte kritisch gewertet werden. Bei stetigem Anstieg des Serumferritins in einer Situation, in der mit einer Fortführung des Transfusionsprogramms zu rechnen ist, sollte bei Erreichen eines durch Kontrollen bestätigten Wertes von 1.000 ng/ml mit einer Eisendepletionsbehandlung begonnen werden.

Die meisten Erfahrungen liegen für Deferoxamin (Desferal®) vor. Wegen der kurzen Halbwertszeit und der Notwendigkeit des Myokardschutzes ist ein Wirkspiegel langfristig aufrechtzuerhalten, so dass Deferoxamin als Dauerinfusion gegeben werden muss. Üblich ist eine Anfangsdosis von 40 mg/kg täglich in Form einer mindestens 8-stündigen subkutanen Infusion an 5-7 Tagen in der Woche. Wegen der damit verbundenen Umstände und gelegentlich auftretender Lokalreaktionen ist die Compliance allerdings nicht befriedigend. Aufgrund der Gefahr irreversibler Schädigung des Hör- und Sehvermögens bei absinkenden Serumferritinkonzentrationen sind diese

unter Therapie regelmäßig zu kontrollieren. Ebenso ist die vor Beginn erforderliche Audiometrie in jährlichen Abständen zu wiederholen.

Eine Alternative ist Deferiprone (Deferiprox®) in einer Standarddosis von täglich 3 x 25 mg/kg (13) oder einmal pro Tag die Gabe von 20 mg/kg Deferasirox (Exjade®). Letzteres scheint in Hinsicht auf Wirksamkeit und Nebenwirkungsspektrum Vorteile zu bieten. Die Zulassung für die Behandlung der transfusionsbedingten Eisenüberladung soll in der EU in Kürze erfolgen.

Transfusionsmenge und Transfusionsintervalle

Transfundierte allogene Erythrozyten werden ebenso wie autologe Erythrozyten mit einer Rate von etwa 1 % abgebaut, da eine altersgemischte Zellpopulation transfundiert wird. Allerdings liegt die Wiederfindungsrate nach Transfusionsende („recovery“) bei etwa 90 % des theoretisch anzunehmenden Wertes und sinkt nach 4-wöchiger Lagerungszeit auf etwa 80 % ab. In einem theoretischen Modell steigt das zirkulierende Erythrozytenvolumen bei einem normalgewichtigen Erwachsenen mit ei-

ner Anämie von 8g/dl von einem Ausgangswert von 1.000 ml nach Transfusion einer Einheit mit 200 ml um 8 % an. Der Hämoglobinvwert steigt nach Normalisierung des zunächst erhöhten Gesamtblutvolumens um etwa 1 g/dl bzw. der Hämatokrit um 3 % (14). Eine Halbierung dieses Transfusions-effektes ist nach etwa 50 Tagen zu erwarten. Auch wenn man die Verminderung einer noch vorhandenen autologen Restproduktion berücksichtigt, sollte die übliche Gabe von zwei Einheiten in 4-wöchigen Abständen ausreichen, um die Hämoglobinkonzentration zwischen dem Grenzwert von 8 g/dl und einem Posttransfusionswert von 10-11 g/dl zu halten. Die Praxis zeigt allerdings, dass der tatsächliche Transfusionsbedarf bei manchen Patienten fast doppelt so hoch ist, wie das Beispiel der in **Abbildung 4** dargestellten 82-jährigen Patientin mit MDS belegt, die in ca. 2-wöchigen Abständen Erythrozytentransfusionen erhält. Ein geringerer Anstieg findet sich insbesondere bei Patienten mit deutlich vergrößerter Milz oder immunologisch bedingter Hämolyse. In Fällen mit rascherem Abfall in den Tagen und Wochen nach Transfusion ist an unbemerkte Blutverluste oder beschleunigten Abbau durch anti-erythrozytäre Antikörper zu denken, die durch die Transfusion



primär oder sekundär gebildet wurden. Hierbei kommt es zu anti-erythrozytären Antikörpern insbesondere gegen Rh-Untergruppen, Kell, Duffy oder Kidd, d. h. Blutgruppensysteme, die bei Vortransfusionen nicht berücksichtigt wurden (14,18). Bei chronischen Transfusionsempfängern sollten deshalb Rh-Untergruppen und Kell grundsätzlich bereits im Vorfeld beachtet werden.

Sonderpräparate

Zur Risiko-Minimierung sind für spezielle Patientengruppen Sonderpräparate erforderlich, die z. B. die Auswahl Anti-CMV negativer Spender oder die Bestrahlung der Blutpräparate zur Prophylaxe einer Spender gegen Wirt-Reaktion (GvH) erfordern. Die Indikationen hierfür



Abbildung 4

82-jährige Patientin mit Diagnose MDS vor 2 Jahren und seither 101 Erythrozyten- und 114 Thrombozytentransfusionen
(Veröffentlichung mit Einverständnis der Patientin)

werden jeweils aktuell in den Leit- und Richtlinien (4,5) zur Therapie mit Blutprodukten festgelegt. Eine Indikation für gewaschene Erythrozytenkonzentrate besteht aufgrund des minimalen Restgehaltes an Plasma in den heutigen Erythrozytenkonzentraten nicht mehr. Im Gegensatz zur früheren Forderung gilt dies auch für Patienten mit PNH (3). Lediglich bei relevanten Antikörpern gegen Plasmaproteine wie z. B. IgA ist eine Entfernung des Rest-Plasmagehalts durch Waschung der Erythrozytenkonzentrate indiziert. Das Gleiche gilt für die Anwärmung der bei +4 °C gelagerten Erythrozytenkonzentrate, die nur bei klinisch relevanten Kälteantikörpern erforderlich ist.

Zusammenfassung

Die Erythrozytentransfusion bei chronischer Anämie ist eine effektive und sichere Behandlungsform, die einen wesentlichen Bestandteil der immer wichtiger werdenden Palliativmedizin darstellt. Während die Thrombozytentrans-

fusion Blutungsrisiken vermindert, trägt die Langzeitsubstitution mit Erythrozyten vorwiegend zur Verbesserung und Erhaltung einer erstrebenswerten Lebensqualität bei. Dabei richtet sich die Indikation nicht allein nach dem Hämoglobinwert, sondern nach den durch Alter und Komorbidität modifizierten Folgeerscheinungen der Anämie und den Leistungserwartungen des Patienten. Klinisch orientierte transfusionsmedizinische Einrichtungen sind aufgrund ihrer labortechnischen Voraussetzungen besonders geeignet, solche Transfusionsstrategien ambulant anzubieten. Nicht zuletzt ein geringes Verwechslungsrisiko durch Testung und Anwendung der Präparate in einer Hand und konsequentes immunhämatologisches Screening tragen dazu bei, dass die Erythrozytensubstitution auch bei chronisch transfundierten Patienten eine hohe Sicherheit gewährleistet. Unverändert gilt jedoch für jede einzelne Transfusion:

**Das richtige Blut –
Die richtige Zeit –
Der richtige Patient.**

Kasuistik einer Langzeitsubstitution bei Aplastischer Anämie

Die hohen Standards und die Möglichkeit einer Langzeitsubstitution mit Blutprodukten belegt das Beispiel eines 50-jährigen Patienten, bei dem im August 1991 eine erworbene Aplastische Anämie mit schwerer Leukopenie und substitutionsbedürftiger Thrombozytopenie sowie Anämie diagnostiziert wurde, der auf verschiedene Therapieansätze mit Steroiden, Cyclosporin, ATG und Interleukin-6 nicht ansprach und keine Option für eine Knochenmarktransplantation hatte.

Der Patient erhielt allein in der ambulanten Betreuung bis zum Mai 1999 insgesamt 444 Erythrozytenkonzentrate, 1003 Pool-Thrombozytenkonzentrate und 197 HLA-kompatible Apherese-Thrombozytenkonzentrate. Dazwischen lagen mehrere stationäre Aufenthalte wegen chirurgischen Eingriffen wie einer infektabedingten Kniegelenksarthrodese mit weiteren Transfusionen.

Durch eine konsequente palliative Substitutionsstrategie einschließlich Desferaltherapie konnte eine unter diesen Umständen für den Patienten befriedigende Lebensqualität erreicht werden, die im Wesentlichen durch die schwere Granulozytopenie und die dadurch bedingten, zum Teil lebensbedrohlichen Infektkomplikationen beeinträchtigt war. Der Patient verstarb nach 8-jährigem Krankheitsverlauf mit kontinuierlichem Transfusionsbedarf im Mai 1999 an einer fulminanten Oberlappenpneumonie.

Die anfangs nicht konsequent verfolgte Leukozytendepletion der Erythrozyten- und Thrombozytenpräparate führte bei dem Patienten zur Bildung von Anti-HLA-Antikörpern und dadurch bedingten einzelnen, leichten allergischen Reaktionen, die HLA-kompatible Thrombozytenkonzentrate erforderlich machten. Anti-erythrozytäre Antikörper manifestierten sich in einem positiven Coombs-Test und passager nachweisbaren Antikörpern, die bei Nachfolgetransfusionen berücksichtigt wurden, so dass es zu keiner hämolytischen Transfusionsreaktion kam.

Die regelmäßige Kontrolle der klassischen Infektmarker ergab bis zum Schluss keinen Hinweis auf eine transfusionsassoziierte Infektion. Die Eisendepletionstherapie mit Desferal® wurde anfangs mit der Messung der Eisenausscheidung im Urin, später allein durch den Verlauf des Serumferritin-Wertes überwacht und gesteuert.

Dieses Beispiel eines Patienten mit Langzeitsubstitution von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten ohne schwerwiegende transfusionsassoziierte Nebenwirkungen zeigt, dass insbesondere klinisch orientierte Transfusionsmedizinische Einrichtungen mit den entsprechenden labortechnischen Voraussetzungen für diese Art der Palliativmedizin qualifiziert sind.