

Transfusionsmedizinische Versorgung von Früh- und Neugeborenen

Dr. med. Beate Zimmermann

Institut Bremen

DRK-Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige GmbH

Zusammenfassung

Die transfusionsmedizinische Versorgung von Früh- und Neugeborenen erfordert spezielle Verfahrensweisen sowohl bei der Herstellung und Bereitstellung von Blutkomponenten als auch für die Durchführung der transfusionsvorbereitenden blutgruppenserologischen Laboruntersuchungen. Während es in Großbritannien und den USA zu diesen Themen ausführliche Richtlinien und Empfehlungen gibt, sind die entsprechenden Abschnitte der deutschen Hämotherapie-Richtlinien und der Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten sehr knapp gehalten. In diesem Beitrag werden die für die Transfusionsbehandlung Früh- und Neugeborener zur Verfügung stehenden speziellen Blutkonserven vorgestellt und in diesem Zusammenhang die unterschiedlichen innerhalb und außerhalb Deutschlands geltenden Empfehlungen zur Präparate-Auswahl sowie offene Fragen zur Anwendung der Blutkomponenten in der Klinik diskutiert. Ferner wird über eigene Erfahrungen bei der Versorgung einer neonatologischen Klinik eines Perinatalzentrums berichtet.

Summary

The transfusion-medical care for premature infants and newborns requires special procedures both for production and allocation of blood components as well as for the pre-transfusion serological testing in the laboratory. While in the UK and in the U.S. detailed guidelines and recommendations on perinatal haemotherapy exist, the corresponding sections in the German Haemotherapy guidelines and the Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives are rather short.

In this article, we introduce the specific blood products available for transfusion therapy of premature infants and newborns, discuss the national and international recommendations on perinatal haemotherapy and address open questions that arise in daily practise in this field. Furthermore, we report on personal experiences in supplying the neonatal intensive care unit of a perinatal centre.

Einleitung

Die transfusionsmedizinische Versorgung von Früh- und Neugeborenen erfordert spezielle Verfahrensweisen, handelt es sich doch hierbei um eine Patientengruppe, für die Nutzen und Risiken der Fremdbluttransfusion sowohl hinsichtlich der aktuellen Krankheitssituation als auch hinsichtlich der weiteren Lebensperspektive besonders sorgfältig abgewogen werden müssen. Neugeborene sind aufgrund ihres geringen Gesamtblutvolumens, der zum Teil noch nicht voll entwickelten Organfunktionen und des unreifen Immunsystems besonders anfällig für unerwünschte Wirkungen der Transfusion (**Tabelle 1**). Dies gilt umso mehr für Frühgeborene, speziell solche mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1.000 g, die in den ersten

Wochen ihres Lebens oftmals Transfusionen erhalten. Die Fortschritte der perinatalogischen Medizin bringen es mit sich, dass die Zahl der Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht ansteigt, die intensivmedizinisch betreut und transfundiert werden. In dem durch unser Institut direkt versorgten Klinikum Bremen-Mitte, einem Krankenhaus der Maximalversorgung mit Perinatalzentrum, wurden im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2010 1.251 kranke Neugeborene behandelt. 13,6 % dieser Kinder wurden transfundiert. Mehr als die Hälfte der transfundierten Neugeborenen wog bei der Geburt weniger als 1.000 g, knapp 15 % kamen mit einem Gewicht zwischen 1.000 und 1.500 g zur Welt. (**Tabelle 2**).

Risiken der Fremdbluttransfusion in der Neugeborenenperiode

- Transfusionsbedingte Volumenüberladung
- Transfusionsbedingte Hypothermie
- Metabolische Belastungen durch Stabilisatorsubstanzen (Citrat, Glucose)
- Toxizität von Bestandteilen der Additivlösungen (Mannitol, Adenin)
- Transfusionsbedingte Hyperkaliämie
- Hämolyse als Folge minor-inkompatibler Plasmatransfusionen
- Major-Inkompatibilitäten als Folge diaplazentar übertragener mütterlicher erythrozytärer Antikörper
- Infektionsübertragung (speziell CMV)
- Entwicklung einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Reaktion

Tabelle 1



in der Mehrzahl um kleinvolumige Erythrozytentransfusionen (10 - 20 ml / kg KG), die vor allem zum Ausgleich der durch diagnostische Blutentnahmen iatrogen herbeigeführten Anämie notwendig werden.

Die Hämotherapie-Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul Ehrlich-Instituts **(1)** empfehlen im Abschnitt 4.4.2 für Früh- und Neugeborene, die wiederholt transfundiert werden müssen, Erythrozytenkonzentrate von möglichst wenigen Spendern bereitzustellen und zu diesem Zweck ein Erythrozytenkonzentrat in mehrere kleine Erythrozyteneinheiten (sog. Baby-EK-Präparate) aufzuteilen. Die wiederholte Transfusion von Erythrozyten aus der gleichen Ursprungskonserven soll das Risiko der transfusionsbedingten Infektionsübertragung und die Belastung mit Fremdontigenen für die Kinder verringern. Derartige Konzepte werden seit langem auch in anderen Veröffentlichungen propagiert. **(6, 7, 8, 9)**.

Baby-Erythrozytenkonzentrate bieten die Blutspendedienste in Deutschland sowohl als bestrahlte als auch als unbestrahlte Präparate an. Sie werden durch steriles Anschweißen eines Mehrfachbeutel-Systems an ein Erythrozytenkonzentrat in additiver Lösung und nachfolgende Aufteilung des Konserveninhaltes in

Die in der Bundesrepublik Deutschland geltenden Richtlinien und Empfehlungen zur Bereitstellung der Blutkomponenten, zur Transfusionstechnik und zu den transfusionsvorbereitenden Laboruntersuchungen für Neugeborene sind in den Hämotherapie-Richtlinien und den Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, die von der Bundesärztekammer herausgegeben werden, niedergelegt **(1, 2)**. Die Abschnitte, die sich mit der perinatalen Transfusionsthe-

rapie befassen, sind darin sehr knapp gefasst. Britische Guidelines, Empfehlungen der AABB oder auch die Europarats-Richtlinien sind dem gegenüber sehr viel umfangreicher **(3, 4, 5)**.

Im folgenden Beitrag sollen die für die neonatale Transfusionstherapie verfügbaren speziellen Blutkomponenten vorgestellt sowie die unterschiedlichen Empfehlungen zur Präparate-Auswahl und offene Fragen in der Anwendung dieser Präparate diskutiert werden. Ferner werden eigene Erfahrungen in der hämotherapeutischen Versorgung der neonatologischen Klinik eines Perinatalzentrums berichtet.

Erythrozyten-Transfusion

Verfügbare Präparate

Der weitaus größte Teil der bei Neugeborenen durchgeführten Transfusionen dient der Substitution von Erythrozyten. Dabei handelt es sich

Geburtsgewichte transfundierter Neugeborener in der neonatologischen Klinik eines Perinatalzentrums

Gewicht (g)	Anzahl
380 - 749	37
750 - 999	58
1000 - 1499	25
1500 - 2499	21
2500 - 4800	20

Tabelle 2

Zeitraum 01.01.2006 - 31.12. 2010
Transfundierte Neugeborene: N = 171

Aliquotes hergestellt (**Abbildung 1**). Die Teilportionen, die aus einer Mutterkonzerve stammen, können dann für einen bestimmten Säugling reserviert oder als Einzelportionen für unterschiedliche Patienten verwendet werden.

Deutlich seltener erhalten Früh- und Neugeborene großvolumige (> 25 ml / kg KG) Erythrozytentransfusionen. Sie werden vor allem im Zusammenhang mit speziellen Behandlungsmaßnahmen, wie z. B. Austauschtransfusionen, operativen Eingriffen mit kardiopulmonalem Bypass oder Extracorporaler Membranoxygenierung (ECMO), erforderlich. Für diese Zwecke kommen unportionierte Erythrozytenkonzentrate zur Anwendung; diese sollten nicht länger als 7 Tage gelagert sein (s. unten).

Transfusion frischer versus gelagerter Erythrozyten

Wegen der im Laufe der Lagerung von Erythrozyten auftretenden Veränderungen, insbesondere Abnahme des 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG)-Gehaltes mit Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve sowie Freisetzung von Kalium, wurde frisches (d. h. nicht länger als 7 Tage gelagertes Blut) lange Zeit für Transfusionen in der Neonatologie bevorzugt. Inzwischen gibt es Studien,



Abbildung 1
Aufteilung eines Erythrozytenkonzentrats in Teilportionen mithilfe eines Mehrfach-Beutelsystems

die belegen, dass bei Verwendung von Erythrozytenkonzentraten in aditiver Lösung kleinvolumige Transfusionen länger gelagerter Konservenblutes (bis zu 42 Tage Lagerdauer) auch bei kleinen Frühgeborenen ohne nachteilige Wirkungen möglich sind, sofern diese Präparate keiner ionisierenden Bestrahlung unterzogen wurden (**10, 11**).

Es ist deshalb überraschend, dass sich in den aktuellen Hämotherapie-Richtlinien keine eindeutigen, sondern sogar widersprüchlich erscheinende Aussagen zur Verwendung frischer oder gelagerter Erythrozytenkonzentrate für Früh- und Neugeborene finden und in den Querschnittsleitlinien zu dieser Frage nicht Stellung genommen wird.

Die entsprechende Passage der Hämotherapie-Richtlinien lautet wie folgt:

„Früh- und Neugeborene sollten frische, in der Regel nicht länger als 7, höchstens 28 Tage gelagerte Erythrozytenkonzentrate erhalten. Für die kleinvolumige Substitution (10-20 ml/kg) können Erythrozytenkonzentrate bis zum Ende der Haltbarkeit gemäß Herstellerangaben transfundiert werden.“ (**1**).

Da Austauschtransfusionen und Erythrozytensubstitutionen bei Extrakorporalkreisläufen, für die explizit nur bis 7 Tage gelagerte Erythrozytenkonzentrate verwendet werden sollen, unter einem Extrapunkt der Richtlinien abgehandelt werden, ist davon auszugehen, dass hier nur die

kleinvolumigen Transfusionen gemeint sind. In diesem Fall aber hebt der zweite Satz dieses Abschnitts, der auf die Verwendung von Erythrozytenkonzentraten bis zum Ende der Haltbarkeit gemäß Herstellerangaben verweist, die im vorangegangenen Satz geforderte Begrenzung des Konservalters auf 28 Tage wieder auf. Im Gegensatz zu den widersprüchlichen Aussagen der Hämotherapie-Richtlinien sprechen sich die Europarats-Richtlinien (5), die britischen Guidelines (3) und das Technical Manual der AABB (4) eindeutig für die Verwendung von auch über 28 Tage gelagerten Erythrozytenkonzentraten bei kleinvolumigen Transfusionen in der perinatalen Hämotherapie aus.

Einigkeit besteht in allen Veröffentlichungen bezüglich der Notwendigkeit, für großvolumige Transfusionen wegen des im Verlauf der Lagerung ansteigenden Kalium-Gehaltes der

Präparate relativ frische Erythrozytenkonzentrate zu verwenden. Dies gilt umso mehr bei der Verwendung bestrahlter Erythrozytenkonzentrate. Neben der geringeren Kalium-Belastung ist der höhere Gehalt frischer Konservener erythrozyten an 2,3-DPG von Bedeutung; handelt es sich doch in der Regel um Situationen, in denen die Aufrechterhaltung oder die schnelle Wiederherstellung einer optimalen Gewebeoxygenierung erreicht werden muss (12). In den Hämotherapie-Richtlinien heißt es dazu: „Austauschtransfusionen sowie Erythrozytensubstitutionen bei extrakorporalem Kreislauf sind mit möglichst frischen, nicht länger als 7 Tage gelagerten, mit therapeutischem Plasma zur Verbesserung des Hämostasepotenzials auf einen Hämatokrit von etwa 0,6 l/l eingestellten Erythrozytenkonzentraten durchzuführen. Hierbei sollten bestrahlte Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden.“ (1).

Verträglichkeit von Additivlösungen

Die Entwicklung von Additivlösungen für Erythrozyten führte vor ca. 30 Jahren nicht nur zu einer Qualitätsverbesserung der Präparate, sondern trug durch die dadurch ermöglichte längere Lagerung der Erythrozytenkonzentrate auch zu einer optimierten Verwendung des Spenderblutes bei. Bezüglich der Anwendung bei Früh- und Neugeborenen bestanden jedoch zunächst Bedenken, da im Tierversuch nephrotoxische Wirkungen von Adenin und Mannitol in hohen Konzentrationen beobachtet wurden und auch der diuretische Effekt des Mannitol und dessen Auswirkungen auf die Hirndurchblutung mit dem Risiko intracraneller Blutungen nicht unumstritten waren (13).

Für kleinvolumige Transfusionen haben Luban und Co-Autoren 1991 die Mengen an zugeführten Bestandteilen der Additivlösungen und ihre möglichen Wirkungen kalkuliert und als unbedenklich eingestuft (14). Weitere Veröffentlichungen belegten dies (6, 15, 16). Allerdings liegen keine Daten für Neugeborene mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vor, so dass durch die AABB für diese Patienten nach wie vor die Entfernung von Additivlö-



sungen vor der Transfusion empfohlen wird (4). Etwas besser ist die Datenlage bezüglich des Effektes von Additivlösungen bei der großvolumigen Erythrozytentransfusion im Zusammenhang mit kardiochirurgischen Eingriffen, bei denen keine unerwünschten Wirkungen beobachtet wurden (17, 18, 19). Die britischen Guidelines empfehlen die Entfernung der Additivlösung in diesem Zusammenhang seit 2005 nicht mehr (20).

Die Arbeit von Luban und Kollegen führte 1993 zu der in einer deutschen Fachzeitschrift veröffentlichten Emp-



Abbildung 2
Blutbestrahlungsgerät BIOBEAM 8000

fehlung, die Additivlösung nicht generell, sondern nur bei Austauschtransfusionen und im Einzelfall bei unreifen und kritisch kranken Neugeborenen nach Rücksprache mit den Pädiatern zu entfernen (21). In den Querschnittsleitlinien und den Hämotherapie-Richtlinien fand sie keinen Niederschlag. Allerdings bedingt die durch die Hämotherapie-Richtlinien empfohlene Herstellung eines mit Frischplasma rekonstituierten Vollblutes mit einem Hämatokrit von 0,6 l/l die vorherige Entfernung der Additivlösung. Dies ist nach unserer Kenntnis jedoch nur Standard für Austauschkonserven; für Operationen mit kardiopulmonalem Bypass und für ECMO werden inzwischen auch frische Erythrozytenkonzentrate eingesetzt, deren Additivlösung nicht entfernt wurde. Da der Anschluss der Neugeborenen an die ECMO-Apparatur häufig unter hohem Zeitdruck erfolgen muss, verzichten z. B. die von uns versorgten Pädiater zu Gunsten einer schnelleren Bereitstellung der zur Vorfüllung benötigten Erythrozytenkonzentrate auf zusätzliche Präparationsschritte. Nachteilige Effekte wurden bei dieser Vorgehensweise bisher nicht beobachtet.

Kardiochirurgische Einrichtungen, die Früh- und Neugeborene behandeln, verzichten ebenfalls auf die Entfernung der Additivlösung durch den

Hersteller, waschen aber zum Teil unter Einsatz klinikeigener Protokolle die verwendeten Erythrozytenkonzentrate mittels Cell-Saver. Hierbei handelt es sich um eine Arzneimittel-Herstellung, die in Deutschland gemäß Arzneimittelgesetz § 67 durch die Krankenhäuser bei den zuständigen Landesbehörden angezeigt werden muss (22).

Auch außerhalb Deutschlands wird die Entfernung von Additivlösungen vor Massivtransfusionen, die nicht als Austauschtransfusionen durchgeführt werden, variabel gehandhabt (23).

Bestrahlung von Erythrozytenkonzentraten

Die ionisierende Bestrahlung zellulärer Blutpräparate mit einer mittleren Dosis von 30 Gy ist auch nach Einführung der universellen Leukozyten-depletion von Blutkomponenten zur Verhinderung einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Reaktion (TA-GvHD) in immunsupprimierten Empfängern erforderlich. Die Blutspendedienste verfügen dazu über Blutbestrahlungsgeräte, die in der Regel mit einer Caesium 137-Quelle bestückt sind (Abbildung 2). Eine Bestrahlung durch strahlentherapeutische Krankenhaus-Abteilungen, wie sie noch in den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts üblich war, ist

sowohl aus arzneimittelrechtlichen Gründen als auch unter dem Aspekt der Qualitätssicherung nicht mehr zulässig.

Frühgeborene, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, zählten bis zum Erscheinen der Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten im Jahr 2009 wegen ihres unreifen Immunsystems zu den Patientengruppen, für die die Bestrahlung von Blutkomponenten empfohlen wurde. Aktuell verweisen die Querschnittsleitlinien darauf, dass die Literaturliteratur keine ausreichende Evidenz ergibt, um eine diesbezügliche Empfehlung auszusprechen (2). Bei einer umfassenden Analyse der bis zum Jahr 2008 erschienenen Publikationen fand sich kein Bericht über eine TA-GvHD bei nicht immunsupprimierten Neugeborenen nach Transfusion von Blutkomponenten unverwandter Spender, mit Ausnahme von Neugeborenen, die intrauterine Transfusionen oder Austauschtransfusionen erhalten hatten. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Früh- und Neugeborenen in Abwesenheit zusätzlicher Risikofaktoren kein erhöhtes Risiko für TA-GvHD besteht (24).

Empfohlen wird die Bestrahlung durch die deutschen Querschnitts-

leitlinien in Übereinstimmung mit den in Großbritannien gültigen Guidelines nunmehr ausschließlich für Intrauterin- und Austauschtransfusionen, Transfusionen Neugeborener nach intrauteriner Transfusion sowie für Patienten mit angeborener Immundefizienz bzw. Empfänger einer Blutkomponente von verwandten Spendern (2, 25). Die Hämotherapie-Richtlinien dehnen die Indikation zusätzlich auf die Erythrozytensubstitution bei Extrakorporalkreisläufen aus (1). Dies wird in den Behandlungseinrichtungen aber ebenso variabel gehandhabt wie die Entfernung von Additivlösungen.

Folgt man den Formulierungen der Querschnittsleitlinien, so ist die Verwendung bestrahlter Präparate nach intrauteriner Transfusion nur bis zum Abschluss der Neugeborenen-Periode, also bis zum Ende der vierten Lebenswoche, erforderlich. In anderen Ländern wird die Transfusion bestrahlter Konserven für längere Zeiträume empfohlen (23).

Die TA-GvHD ist eine schwere Komplikation, die in der Regel tödlich verläuft. Unter diesem Aspekt sollte die Indikation zur Bestrahlung zellulärer Präparate für Frühgeborene trotz fehlender Empfehlungen großzügig gestellt werden. Zu fragen ist, ob die fehlende Evidenz für den

Nutzen der Blutbestrahlung nicht auch darauf zurückzuführen ist, dass Frühgeborene über Jahrzehnte mit bestrahlten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten versorgt wurden und es folglich keine Fallberichte über TA-GvHD speziell bei sehr unreifen Frühgeborenen geben kann. Dass angeborene Immundefekte häufig nicht unmittelbar nach der Geburt erkannt werden, ist ein weiteres Argument für eine großzügige Anwendung bestrahlter Blutkomponenten (6, 23, 26).

Die durch die Bestrahlung hervorgerufenen Veränderungen der Erythrozyten müssen dabei allerdings berücksichtigt werden. Eine Bestrahlung von Erythrozytenkonzentraten mit ionisierenden Strahlen bewirkt nicht nur die erwünschte Inhibition der Lymphozytenproliferation, sie hat auch zur Folge, dass bestrahlte Erythrozytenkonzentrate neben einer – allerdings moderaten – Steigerung der Hämolyse im Vergleich zu unbestrahlten deutlich höhere Werte an extrazellulärem Kalium zeigen (**eigene Daten: Abbildung 3**). Wie hoch das extrazelluläre Kalium ansteigt, hängt wesentlich vom Zeitpunkt der Bestrahlung und der daran anschließenden Lagerdauer der Konserven ab (27, 28). Je älter die Konserven zum Zeitpunkt der Bestrahlung sind und je länger sie danach gelagert

werden, umso höhere Kaliumwerte werden in den Erythrozytenkonzentraten gemessen. Wegen des hohen Risikos der transfusionsbedingten Hyperkaliämie bei Verwendung länger gelagerter bestrahlter Erythrozytenkonzentrate und der damit zusammenhängenden möglichen Komplikationen (29) schreiben alle einschlägigen Richtlinien für Intrauterin- und Austauschtransfusionen die Verwendung frischer (vor der Bestrahlung maximal 5-7 Tage gelagerter) bestrahlter Erythrozytenkonzentrate vor, die im kürzest möglichen Abstand zur Bestrahlung verwendet werden sollten (1, 5, 25). Die Blutspendedienste stellen diese auf spezielle Anforderung innerhalb kurzer Zeit her.

Für die kleinvolumige Transfusion stehen bestrahlte Baby-Erythrozytenkonzentrate zur Verfügung, die in Abhängigkeit von den durch die Blutspendedienste beim Paul-Ehrlich-Institut eingereichten Zulassungsdaten spätestens zwischen dem 7. und 10. Tag, teilweise auch bis zum 14. Tag nach Herstellung bestrahlt werden und nach der Bestrahlung noch einmal 7 - 10 (bis 14) Tage gelagert werden können.

Die unterschiedlichen Vorgaben zur Haltbarkeit bestrahlter Baby-Erythrozytenkonzentrate reflektieren das Fehlen substanzieller klinischer Daten zu maximalen Grenzwerten des extrazellulären Kaliums in diesen Konserven (30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37).

Die aktuellen Hämotherapie-Richtlinien nehmen zur Frage der Lagerung nach Bestrahlung keine Stellung; die Richtlinien des Europarates empfehlen die Transfusion innerhalb von 48 Stunden (5). Im Zweifelsfall sollte zwischen herstellendem Blutspendedienst und behandelnder Klinik unter Berücksichtigung der klinischen Situation und der logistischen Gegebenheiten festgelegt werden, ob für den jeweiligen Patienten gelagerte bestrahlte Erythrozytenkonzentrate verwendet werden können oder die Bestrahlung unmittelbar vor der Transfusion durchgeführt werden muss.

Minimierung der Spenderzahl - ein realistisches Konzept für die Praxis?

Die Reduzierung von Fremdbluttransfusionen wurde innerhalb der letzten Jahre nicht nur in der Erwachsenen-Medizin, sondern auch in der Pädiatrie zu einem wichtigen Thema. Der kritische Umgang mit Blutentnahmen für die Diagnostik, die Adaptation der Labormethoden an geringere Blutprobenmengen sowie die Überprüfung von Transfusionsgrenzwerten haben dazu geführt, dass sich die zeitlichen Abstände zwischen zwei Erythrozytentransfusionen verlängerten. Damit sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Frühge-

Veränderung des extrazellulären Kaliums in Erythrozytenkonzentraten durch ionisierende Bestrahlung

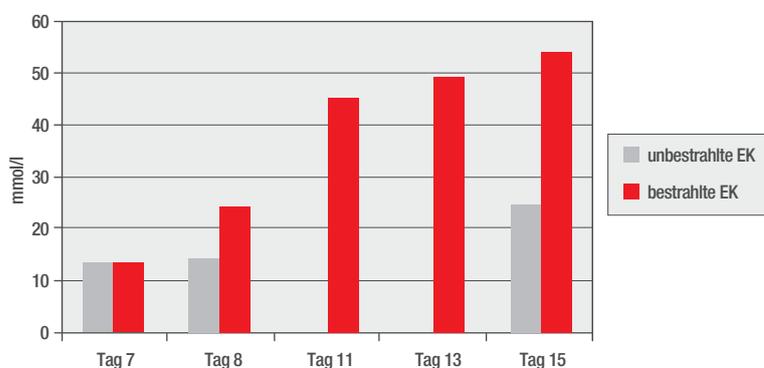


Abbildung 3

(Bestrahlung an Tag 7 nach Entnahme; die Vergleichsuntersuchung der unbestrahlten Präparate erfolgte nur an Tag 7, 8 und 15)

borenes – speziell bei Verwendung bestrahlter Konserven – mehrere Teilportionen aus der gleichen Ursprungskonserven erhalten kann.

Aufgrund des von uns beobachteten hohen Verfalls an reservierten Babykonserven im Depot des durch unser Institut direkt versorgten Krankenhauses gaben wir vor ca. 3 Jahren die bis dahin geübte Praxis der Reservierung aller Teilkonserven eines Ausgangspräparates für ein Neugeborenes auf und stellten stattdessen für die Versorgung von Kindern nicht immunisierter Mütter auf Teilportionen der Blutgruppe 0 Rhesus negativ um, die einzeln für verschiedene Patienten ausgeliefert werden können. Der Verfall wurde dadurch erheblich reduziert. Das Konzept wurde nachfolgend auf den gesamten Versorgungsbereich des DRK-Blutspendedienstes NSTOB ausgeweitet und von den neonatologischen Einrichtungen sehr positiv aufgenommen. Auf Wunsch können die behandelnden Ärzte weiterhin mehrere Teilkonserven aus der gleichen Ausgangskonserven für einen Säugling erhalten; auch die Herstellung blutgruppengleicher Babykonserven wird auf Wunsch durchgeführt. In letzterem Fall müssen dann aber alle Teilkonserven vom behandelnden Krankenhaus abgenommen werden.

Dass mit diesem Vorgehen die Zahl der Blutspenden, die in die Transfusionsbehandlung eines Kindes eingehen, ggf. wieder ansteigt (wobei die Beschränkung auf die Blutgruppe 0 Rhesus negativ den Kreis der involvierten Spender einschränkt), ist angesichts der hohen Sicherheit, die bei der Testung auf durch Blut übertragbare Infektionen inzwischen erreicht wurde, aus unserer Sicht vertretbar und wird offenbar auch von den behandelnden Ärzten so empfunden. Im Falle einer – glücklicherweise extrem selten auftretenden – bakteriellen Kontamination oder einer Belastung der Ausgangskonserven mit neuen Erregern, auf die nicht getestet werden kann, hätte die Transfusion mehrerer Aliquoten an das gleiche Neugeborene unter Umständen durch die wiederholte Zufuhr sogar nachteilige Effekte.

Auswahl von Erythrozytenkonzentraten unter dem Aspekt der Blutgruppenkompatibilität

Während Blutgruppenantigene auf den fetalen Erythrozyten schon frühzeitig ausgebildet werden, verfügen Neugeborene noch nicht über die bei größeren Kindern und Erwachsenen nachweisbaren Antikörper des AB0-Systems, die sogenannten Isoagglutinine. Diese bilden sich erst zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat, so dass die kindliche AB0-Blutgruppe zum Zeitpunkt der Geburt wegen der fehlenden Bestätigung der Erythrozyteneigenschaften durch die Serumantikörper noch nicht mit absoluter Sicherheit bestimmt werden kann.

Dennoch können in einer Reihe von Fällen blutgruppenspezifische Antikörper in den Blutproben Neugeborener nachgewiesen werden.



Dabei handelt es sich um mütterliche Immunantikörper der Klasse IgG, die durch Einschwemmung fetaler Erythrozyten mit abweichendem Antigen-Muster in das Gefäßsystem der Schwangeren induziert oder geboostert werden und durch diaplazentaren Transfer in den fetalen



Kreislauf gelangen. Am bekanntesten sind in dieser Hinsicht wegen der dadurch entstehenden Gefährdung des Feten bzw. Neugeborenen Rhesus-Antikörper, vor allem Anti-D und Anti-C. Aber auch die Ausbildung von IgG-Antikörpern der Spezifitäten Anti-A oder Anti-B wird bei Frauen der Blutgruppe 0, die Kinder mit abweichenden AB0-Blutgruppen austragen, häufig beobachtet; bei Anwendung entsprechend empfindlicher Untersuchungsmethoden sind sie sogar regelhaft nachweisbar. Seltener finden sich Antikörper, die gegen Antigene anderer Blutgrup-

pensysteme, wie zum Beispiel des Kidd- (Jk-) oder Duffy- (Fy-)Systems, gerichtet sind.

Anti-D-Antikörper, die Rhesus-negativen Schwangeren während der Schwangerschaft zur Vermeidung einer aktiven Immunisierung gegen das Merkmal D injiziert werden, können ebenfalls im kindlichen Kreislauf nachgewiesen werden.

Bei der Auswahl von Erythrozytenkonzentraten für Früh- und Neugeborene müssen die bei der Mutter nachweisbaren erythrozytären Antikörper berücksichtigt und die AB0-Blutgruppen der Konserven kompatibel zur mütterlichen Blutgruppe ausgewählt werden. In den Hämotherapie-Richtlinien heißt es dazu unter Punkt 4.4.1.4: „Bei der Auswahl von Erythrozytenkonzentraten für die intrauterine Substitution des Feten oder postnatale Transfusionen oder Blutaustauschtransfusionen ist darauf zu achten, dass das zu dem Antikörper der Mutter korrespondierende Antigen auf den Spendererythrozyten nicht vorhanden ist und die Spendererythrozyten mit dem Serum der Mutter in der serologischen Verträglichkeitsprobe nicht reagieren.“ (1).

Präparate der Blutgruppe 0 Rh negativ (D-negativ) mit der Rhesus-Formel ccddee haben den Vorteil,

dass sie für alle AB0-Konstellationen zwischen Mutter und Kind verwendbar und auch im Falle einer Immunisierung der Mutter gegen den Rhesus-Faktor D oder die Merkmale C bzw. E kompatibel sind. Aus diesem Grund werden 0d-Konserven gelegentlich als universell verträglich für Früh- und Neugeborene angesehen. Dies trifft jedoch nicht zu, wenn es bei der Mutter zu einer Antikörperbildung gegen das Rhesus-Merkmal c (oder, höchst selten, das Merkmal e) gekommen ist. Die Transfusion einer Konserve mit der Rhesusformel ccddee oder Ccddee (bzw. ccddEe) ist dann kontraindiziert und kann zu einem hämolytischen Zwischenfall führen.

Richten sich mütterliche Antikörper gegen Merkmale anderer Blutgruppensysteme, so müssen die Erythrozytenkonzentrate auf die Abwesenheit dieser Antigene ausgetestet werden.

Transfusionsvorbereitende Untersuchungen in der Neugeborenenperiode

Blutgruppenserologische Untersuchungen in der Neugeborenen-Periode sollten – wie alle anderen Laboruntersuchungen – auf das unbedingt Notwendige beschränkt werden. Kindliches Blut ist lediglich zur

Bestimmung von Erythrozytenmerkmalen und zur Durchführung des direkten Antihumanglobulintestes (DAT), der über eine Beladung der kindlichen Erythrozyten mit mütterlichen Antikörpern Auskunft gibt, erforderlich. Lässt sich die Notwendigkeit dieser Untersuchungen schon zum Zeitpunkt der Geburt absehen, so können sie an Nabelschnurblut vorgenommen werden. Eine zusätzliche Untersuchung einer Venenblutprobe des Neugeborenen ist nicht notwendig.

Antikörpersuchteste und serologische Verträglichkeitsproben (SVP) können mit mütterlichen Blutproben durchgeführt werden, da, wie bereits ausgeführt, erythrozytäre Antikörper im Kreislauf des Kindes zum Zeitpunkt der Geburt immer von der Mutter stammen. Eine Übersicht zu den transfusionsvorbereitenden Un-

tersuchungen und den dafür erforderlichen Materialien gibt **Tabelle 3**.

Nicht nur die Bildung der Isoagglutinine des ABO-Systems setzt erst in zeitlichem Abstand zur Geburt ein, auch irreguläre erythrozytäre Antikörper werden bei Säuglingen innerhalb der ersten 3 bis 4 Lebensmonate extrem selten beobachtet (38). Nur vereinzelt wurden Berichte zum frühzeitigen Nachweis von Alloantikörpern veröffentlicht (39, 40, 41, 42, 43). Ursächlich dafür ist die auch bei reifen Neugeborenen noch bestehende Unreife des Immunsystems, die mit reduzierter T-Helfer-Zell-Funktion, gesteigerter T-Suppressor-Zell-Aktivität und verminderter Funktion Antigenpräsentierender Zellen einhergeht (4). Auch die wiederholte Transfusion von Teilkonserven der gleichen Ursprungskonserven erhöhte das Risiko der Alloimmunisierung nicht (44).

Die geringe Bereitschaft zur Antikörperbildung gestattet es, für die Durchführung der SVP bei Früh- und Neugeborenen andere Festlegungen zu treffen, als sie für ältere Kinder oder Erwachsene bestehen. Seit der Gesamtnovellierung im Jahr 2005 findet sich in den Hämotherapie-Richtlinien dazu folgender Text: „Bis zum Abschluss der vierten Lebenswoche nach dem errechneten Geburtstermin des Kindes kann auf die Wiederholung der Kreuzprobe (bei Verwendung sog. Baby-EK-Präparate) verzichtet werden, sofern im Serum der Mutter und des Kindes keine irregulären Antikörper nachweisbar sind und der direkte Antiglobulintest mit den Erythrozyten des Kindes negativ ausfällt.“ (1).

Unklar bleibt hierbei, ob, und wenn ja, wie häufig innerhalb des angegebenen Zeitraums der Antikörpersuchtest mit kindlichem Blut und der DAT des Kindes nach der primären blutgruppenserologischen Untersuchung wiederholt werden müssen. Im eigenen Labor verzichten wir auf die Wiederholung. Serologische Verträglichkeitsproben werden für jede erste Teilkonserven mit mütterlichem Blut durchgeführt, welches uns regelmäßig bei Aufnahme eines Früh- oder kranken Neugeborenen aus der Klinik zugeschickt wird. Weitere Teilkonserven aus der gleichen

Prätransfusionelle blutgruppenserologische Untersuchungen an kindlichem und mütterlichem Blut

Test	Kindliches Blut	Mütterliches Blut
ABO/D	x	x
DAT	x	
Antikörpersuchtest	(x)*	x
Serologische Verträglichkeitsprobe	(x)*	x
Antikörperidentifizierung	(x)*	x
Antikörper-Elution	x**	

Tabelle 3

* nur, wenn mütterliches Blut nicht vorhanden
** nur bei positivem DAT (fakultativ)

Ursprungskonserven werden nicht gekreuzt. Das mütterliche Serum wird nach Durchführung der Blutgruppenbestimmung und des Antikörpersuchtestes aliquotiert und für spätere SVPs eingefroren. Eine erneute Blutentnahme beim Kind wird erst erforderlich, wenn das mütterliche Material aufgebraucht oder das Ende der vierten Woche nach errechnetem Geburtstermin erreicht ist (Frühgeborene, die in der 24. Schwangerschaftswoche geboren wurden, könnten auf diese Weise 20 Wochen versorgt werden). Der Bedside-Test vor Transfusion kann entfallen.

Nach dem Ende der vierten Lebenswoche gelten die gleichen Regeln wie für die Erwachsenentransfusion. Bei der Konservenauswahl für weibliche Neugeborene werden dann auch die Rhesusformel und der Kell-Faktor obligat berücksichtigt.

Erwähnt werden sollte an dieser Stelle, dass die amerikanischen Standards einen großzügigeren Umgang mit serologischen Verträglichkeitsuntersuchungen zulassen (**38, 45**). Sie propagieren bei initial negativem Antikörpersuchtest und DAT den Wegfall der SVP bis zum Ende des vierten Lebensmonats, sofern ausschließlich Erythrozyten der Blutgruppe 0 transfundiert werden. Be-

vor die oben zitierten Festlegungen in die deutschen Hämotherapie-Richtlinien aufgenommen wurden, folgten wir in unserem Labor den amerikanischen Empfehlungen. In mehr als 15 Jahren beobachteten wir bei diesem Verfahren keine durch Alloimmunisierungen hervorgerufenen hämolytischen Reaktionen.

Thrombozyten-Transfusion

Im Vergleich zu Erythrozyten werden Thrombozyten für Früh- und Neugeborene seltener benötigt. Während in der Zeit vom 01.01.2006 - 31.12.2010 in der von uns direkt versorgten Klinik für Neonatologie 456 Erythrozytentransfusionen durchgeführt wurden, lag die Zahl der Thrombozytentransfusionen bei nur 79. Nur 5 Neugeborene erhielten ausschließlich Thrombozyten.

Verfügbare Präparate

Gegenwärtig stehen zwei unterschiedliche Thrombozytenpräparate zur Verfügung: Das Apherese-Thrombozytenkonzentrat wird durch maschinelle Zellseparation von einem einzelnen Spender gewonnen, während das Pool-Thrombozytenkonzentrat (Pool-TK) durch Poolen der Buffy-Coats aus 4-6 Vollblutspenden, Zentrifugation des Pools und nachfol-

gende Abtrennung des thrombozytenreichen Überstands hergestellt wird. Die Präparate enthalten durchschnittlich $1,1 - 1,2 \times 10^9$ Thrombozyten pro Milliliter (**2**), so dass bei einer empfohlenen Dosierung von 5-10 ml/kg KG ein Anstieg der Thrombozyten um $50 - 100 \times 10^9/L$ pro Transfusion zu erwarten ist (**13**). Während die Thrombozyten, die durch Apherese gewonnen werden, in der Regel in Plasma suspendiert sind, werden Pool-TKs häufig in additiver Lösung hergestellt. Diese Präparate enthalten dann im Gesamtvolumen nur noch 30 % Plasma.

Beide Präparate können als bestrahlte Thrombozytenkonzentrate hergestellt werden. Da die γ -Bestrahlung keine nachteiligen Effekte auf die Funktion der Thrombozyten hat, sind bestrahlte Thrombozytenkonzentrate unabhängig vom Zeitpunkt der Bestrahlung bis zum Ende der ursprünglichen Haltbarkeit des Präparates verwendbar (**46**). Die Indikationen zur Transfusion bestrahlter Thrombozyten entsprechen denen, die auch für Erythrozyten gelten.

Der therapeutische Effekt von Apherese-Thrombozytenkonzentraten und Pool-TK ist gleichwertig; die Transfusion von Pool-TK erhöht allerdings die Zahl der involvierten Spender. In älteren Untersuchungen waren



Thrombozytenkonzentrate, die aus der Vollblutspende stammten, gegenüber Apheresekonzentraten häufiger mit Bakterien kontaminiert (47). Die kontinuierliche Verbesserung der Verfahren der Vollblutentnahme und -verarbeitung führte inzwischen zu einer drastischen Senkung der Kontaminationsrate, so dass zwischen Apherese-Thrombozytenkonzentraten und Pool-TK in Deutschland in dieser Hinsicht gegenwärtig kein Unterschied mehr besteht (48).

Wegen der kurzen Haltbarkeit von Thrombozytenkonzentraten – sie beträgt 4 Tage (4 x 24 Stunden), gerechnet ab 24.00 Uhr des Entnahmetages – lässt sich die wiederholte Transfusion aus einem Ursprungspräparat an das gleiche Kind nur selten realisieren. Grundsätzlich lassen sich aber auch Thrombozytenkonzentrate in Aliquotes aufteilen. Für Behandlungssituationen, in denen

sich absehen lässt, dass die Kinder in kurzen Abständen wiederholt Thrombozyten benötigen werden, bieten wir in unserem Versorgungsbereich die Teilung von Apherese-Thrombozytenkonzentraten an.

Auswahl von Thrombozytenkonzentraten unter dem Aspekt der Blutgruppenkompatibilität

Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten sollte gemäß Hämotherapie-Richtlinien für alle Patienten grundsätzlich unter Beachtung der AB0-Blutgruppe erfolgen. Wörtlich heißt es unter Punkt 4.3.6: „Thrombozytenkonzentrate sind AB0-kompatibel, bevorzugt AB0-gleich zu übertragen“. Da die AB0-gleiche Thrombozytentransfusion aus logistischen Gründen speziell für Patienten der Blutgruppen B und AB nur schwer zu realisieren ist, erhalten er-

wachsene Patienten häufig Präparate der Blutgruppe 0. Die mit dem inkompatiblen Plasma zugeführten Isoagglutinine des AB0-Systems werden im Empfängerkreislauf in der Regel so weit verdünnt, dass sie unschädlich sind. In regelmäßigen Abständen werden aber auch Berichte über hämolytische Transfusionsreaktionen veröffentlicht, die durch minor-inkompatible Apherese-Thrombozytenkonzentrate mit überdurchschnittlich hohen Isoagglutinititern ausgelöst wurden (49). Um dies zu vermeiden, bestimmen Blutspendedienste die Isoagglutinititer speziell der Thrombozytapheresespender der Blutgruppe 0 und geben Präparate mit hohen Titern nur für Empfänger mit gleicher AB0-Blutgruppe aus (50, 51).

Wegen ihres geringen Gesamtblutvolumens sind Früh- und Neugeborene sowie kleine Kinder durch die Transfusion inkompatiblen Plasmas deutlich stärker gefährdet als Erwachsene. Die Hämotherapie-Richtlinien verweisen deshalb darauf, dass bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 25 kg eine Transfusion von Plasma(minor)-inkompatiblen Thrombozyten (z. B. 0 → A) vermieden werden sollte. Dies gilt auch für Präparate mit durchschnittlichen Isoagglutinititern (1).

Ist die Bereitstellung AB0-gleicher oder Plasma-kompatibler Thrombozytenkonzentrate nicht möglich und muss minor-inkompatibel transfundiert werden, so sollten Pool-TK in additiver Lösung wegen ihres geringeren Plasmagehalts gegenüber Apherese-Thrombozytenkonzentrat bevorzugt werden. Alternativ kann das Plasmavolumen vor der Transfusion reduziert werden.

Da Thrombozytenkonzentrate geringe Mengen an Resterythrozyten enthalten, können sie Immunisierungen gegen Erythrozytenmerkmale auslösen. Aus diesem Grund empfehlen alle einschlägigen Richtlinien und Leitlinien, D-negative Empfänger mit D-negativen Thrombozyten-Präparaten zu versorgen. Falls eine D-positive Thrombozytentransfusion unvermeidlich ist, sollten Rhesus-

negative Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter eine Anti-D-Prophylaxe erhalten. Ob die Rhesus-Prophylaxe angesichts der fehlenden Bereitschaft zur Bildung erythrozytärer Antikörper auch bei früh- und neugeborenen Mädchen sinnvoll ist, ist unklar und muss vermutlich von Fall zu Fall individuell entschieden werden (13).

Sonderfall Fetale bzw. Neonatale Immunthrombozytopenie (FNAIT)

Bei der FNAIT handelt es sich um eine Thrombozytopenie des Feten bzw. Neugeborenen, die auf einer Immunisierung der Mutter gegen fetale Thrombozytenantigene beruht. Die mütterlichen Antikörper gelangen über einen diaplazentaren Transfer in den Kreislauf des Feten. In der Mehrzahl der Fälle richten sich die Antikörper gegen das humane Thrombozytenantigen HPA-1a; Anti-HPA-5b ist der zweithäufigste verursachende Antikörper (52). Für diese Fälle halten einige Blutspendedienste inzwischen speziell ausgetestete HPA-1a bzw. HPA-5b negative Apherese-Thrombozytenkonzentrate vorrätig, so dass kompatible Präparate für die Transfusion schnell zur Verfügung stehen. Falls derartige Thrombozytenkonzentrate ohne Zeitverzögerung nicht erhältlich sind, empfehlen die Quer-

schnittsleitlinien die Verwendung un- ausgewählter Thrombozytenpräparate (2). Dass sich auch mit Antigen-positiven Thrombozytenkonzentrat ein ausreichender Anstieg der Thrombozytenwerte bei Kindern mit FNAIT erreichen lässt, wurde kürzlich veröffentlicht (53). Die Verwendung mütterlicher Thrombozyten wird wegen der Schwierigkeit der Bereitstellung und der zusätzlichen Präparations-schritte, die zur Entfernung der mütterlichen Antikörper aus dem Präparat notwendig sind, nicht mehr empfohlen.

Reduktion der Volumenbelastung

Frühgeborenen müssen während einer intensivmedizinischen Behandlung eine Vielzahl von Ernährungs- und Medikamenten-Lösungen parenteral zugeführt werden. Wiederholte Thrombozytentransfusionen bedeuten eine zusätzliche Volumenbelastung der Kinder, so dass seitens der behandelnden Ärzte die Bereitstellung möglichst hoher Thrombozytenmengen in möglichst wenig Volumen gewünscht wird. Die früher häufig praktizierte Zentrifugation der Präparate mit nachfolgender Abtrennung des Plasmaüberstandes kann zu einer Aktivierung der Thrombozyten führen und ist deshalb nicht empfehlenswert (9, 13). Das Transfu-



sionsvolumen lässt sich aber relativ leicht vermindern, indem man das Thrombozytenkonzentrat vor der Transfusion für ca. 1-2 Stunden an einen Infusionsständer hängt und die Thrombozyten sedimentieren lässt (**Abbildung 4**). Die sedimentierten Thrombozyten werden dann aus dem immer noch hängenden Beutel in eine Perfusorspritze aufgezogen. Diese sollte nicht waagrecht, sondern senkrecht in den Perfusor eingespannt werden, da die Thrombozyten bei waagerechter Positionierung während der Transfusion auf

den Spritzenboden unterhalb des Konus absinken und nur der thrombozytenarme Überstand zum Kind gelangt.

Plasma-Transfusion

Plasmapräparate für Früh- und Neugeborene unterscheiden sich nicht von denen, die für Erwachsene verwendet werden. Plasma muss AB0-ident bzw. -kompatibel transfundiert werden. Eine Berücksichtigung des Rhesusfaktors ist nicht erforderlich.

Versorgungsstrategien zu entwickeln, die gegebenenfalls speziell auf das einzelne Früh- oder Neugeborene zugeschnitten sind, sollten Neonatologen und Transfusionsmediziner intensiv miteinander kommunizieren. Unabhängig davon ist eine Konkretisierung des Abschnitts 4.4.2 („Besonderheiten der perinatalen Hämotherapie“) der Hämotherapie-Richtlinien wünschenswert.



Abbildung 4
Apherese-Thrombozytenkonzentrat, zum Sedimentieren aufgehängt

Schlussbemerkung

Da kontrollierte Studien zur Transfusionstherapie bei Früh- und Neugeborenen nur eingeschränkt durchgeführt werden können, sind die aktuell vorhandenen Richtlinien und Empfehlungen für die transfusionsmedizinische Versorgung dieser Patientengruppe nur teilweise evidenz-basiert. Dementsprechend unterscheiden sich nicht nur die Festlegungen der Hämotherapie-Richtlinien in einigen Punkten von Verfahrensweisen in anderen Ländern, sondern auch das praktische Vorgehen in den Behandlungseinrichtungen und den versorgenden Blutspendediensten variiert in Abhängigkeit von den örtlichen Gegebenheiten und den vorhandenen Erfahrungen. Um optimale

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