

# Zur Anwender-Reklamation „Koagel in Erythrozytenkonzentraten“

## Zusammenfassung

Aus den Untersuchungsergebnissen von reklamierten Erythrozytenkonzentraten mit Koageln ergeben sich wichtige Hinweise zur Transfusionstechnik. Wenn während einer Transfusion Patientenblut in das Transfusionsbesteck und ggf. bis in den Blutbeutel läuft, kann dieses zu einer massiven Koagelbildung führen. Deshalb muss vor dem Abhängen des Blutbeutels vom Infusionsständer für Patiententransporte und Untersuchungen stets die Rollenklemme verschlossen werden.

## Summary

Results of laboratory analysis of red cell concentrates with clots provide important information on transfusion technology. If, during a transfusion, the patient's blood runs into the transfusion set and, possibly into the blood bag, this can lead to a massive formation of clots. Therefore, before the blood bag is taken off the infusion stand for patient transport and examinations, the roller clamp must always be closed.

## EINLEITUNG

Die Untersuchung und Bearbeitung von Blutkomponenten, welche durch den Anwender beim pharmazeutischen Hersteller reklamiert werden, dient in der Regel der Kontrolle der Qualität der Herstellung. Wir möchten hier über Untersuchungsergebnisse berichten, die interessante Rückschlüsse auf Fehler bei der Anwendung zulassen.

Seit Anfang der 2000er Jahre sind in Deutschland leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate mit additiver Lösung und einem Hämatokrit von ~ 60 Prozent Standard.

Eigentlich dürften bei der Anwendung von Erythrozytenkonzentraten keine Koagel in den Blutbeuteln feststellbar sein. Die Entnahme-, Präparations- und Kontrollprozesse bei der Herstellung von Erythrozytenkonzentraten, insbesondere die Überwachung und Begrenzung der Vollblutentnahmezeit, die Leukozytendepletion mittels Filtration und diverse Inprozess-Kontrollen führen zur Aussortierung ungeeigneter Präparate.

Gleichwohl wurden von Januar 2013 bis November 2016 insgesamt 87 Erythrozytenkonzentrate mit dem Reklamationsgrund "Gerinnsel" aus Einrichtungen der Krankenversorgung an uns zurückgegeben.

Präparatereklamationen werden beim DRK-Blutspendedienst West nach vorgegebenen Verfahren untersucht, um möglichst die Ursache der Veränderung zu klären. Dabei geht es um die Frage, ob eine Qualitätsminderung vorliegt, die als berechtigte Reklamation einzuordnen ist

und womöglich zu Verbesserungen im Herstellungsprozess führen kann oder ob, bedingt durch andere Einflüsse, das Präparat nach der Abgabe an den Anwender verändert wurde.

Nachfolgend berichten wir über unsere Erfahrungen bei der Untersuchung von Erythrozytenkonzentraten mit Koageln. Aus den Ergebnissen gehen wichtige Hinweise für die Transfusionsdurchführung hervor.

## Zusammensetzung des Arzneimittels Erythrozytenkonzentrat

Bei der Vollblutspende wird das Vollblut unmittelbar bei der Spende durch den Zusatz von Citrat antikoaguliert. Das Auftreten von Gerinnseln wird dadurch wirkungsvoll unterbunden. Das antikoagulierte Vollblut wird innerhalb weniger Stunden nach der Vollblutspende mittels Zentrifugation in ein therapeutisches Plasma und ein Erythrozytenkonzentrat (EK) aufgetrennt. Der Plasmaanteil im EK beträgt nur noch wenige ml antikoaguliertes Plasma. Der überwiegende Anteil der zellfreien Flüssigkeit im EK besteht aus additiver Lösung. Die Spezifikation des Arzneimittels Erythrozytenkonzentrat ist in der jeweiligen Zulassung beim Paul-Ehrlich-Institut hinterlegt und bewegt sich innerhalb festgelegter Grenzen bezüglich des Volumens (220–335 ml) und des Hämatokrits (0,50–0,70 l/l). Als Additivlösung wird den Erythrozyten in unserem Fall PAGGS-M zugesetzt, das eine Haltbarkeit von 42 Tagen zulässt. Auch andere additive Lösungen mit vergleichbaren Eigenschaften sind zugelassen. Die Leukozytendepletion resultiert in einem Leukozytengehalt weit unterhalb von einer Million pro EK.

## METHODEN BEI DER REKLAMATIONSBEARBEITUNG

Die Bearbeitung von Präparatereklamationen folgt einem in Standardarbeitsanweisungen festgelegten Verfahren. Bei der Reklamation "Gerinnsel" wird mit einer visuellen Überprüfung und anschließender Fotodokumentation begonnen. Nachfolgend werden Laboruntersuchungen vorgenommen.

### Calcium

Der Überlegung folgend, dass die Zufuhr von Calcium aus Patientenblut oder Infusionslösung Voraussetzung für eine Koagelbildung in EK ist, ermittelten wir einen Referenzwert für den Elektrolyten Calcium in Blutbeuteln und zugehörigen Schlauchsegmenten. Wir untersuchten dafür zwölf Erythrozytenkonzentrate aus der regulären Herstellung an den Tagen 3, 12, 23, 32 und 43 gerechnet ab der Vollblutentnahme. Dafür setzten wir das Gerät ABL™ 715 (Radiometer Copenhagen) ein.

Das Messprinzip besteht in einer potentiometrischen Methode mit einer Calcium-Ionen-selektive Elektrode. Insgesamt ermittelten wir 120 Messwerte für die Calcium-Ionen-Konzentration in Proben aus den Erythrozytenkonzentratbeuteln und den zugehörigen Schlauchsegmenten. Der Schlauchsegmentinhalt ist eine Probe des Originalpräparates und ist bei der Anwendung quasi nicht veränderbar, da er vom Beutelinhalt getrennt ist.

Die Messwerte lagen über den Zeitraum von 39 Tagen Lagerungszeit ausnahmslos deutlich unterhalb des für die Methode angegebenen Messbereichs von 0,20–9,99 mmol/L für  $\text{Ca}^{2+}$ .

Im Minimum wurde 0,08 mmol/L, im Maximum 0,14 mmol/L gemessen. Die Ergebnisse der Proben aus Blutbeutelinhalt und zugehörigen Schlauchsegmenten stimmten überein. Für die Reklamationsbearbeitung wurde festgelegt, den  $\text{Ca}^{2+}$ -Gehalt im Transfusionsbesteck, im Restinhalt des Blutbeutels und zum Vergleich in einem Schlauchsegment zu messen. Eine Überschreitung der Grenze von 0,20 mmol/L im Sinne eines Referenzwertes kann unseres Erachtens als Hinweis auf eine Zufuhr von Calcium aus Patientenblut oder Infusionslösung zum EK gewertet werden.

Der Referenzbereich für ionisiertes Calcium bei gesunden Erwachsenen wird mit 1,15–1,35 mmol/L angegeben<sup>1</sup>. Ringer-Lactat-Lösung enthält  $\text{Ca}^{2+}$  in einer Konzentration von 1,8 mmol/L.

### Mischblut

Da Erythrozytenkonzentrate nicht immer Rhesusformel-identisch transfundiert werden, besteht die Möglichkeit, einen Rücklauf von Patientenblut in das Erythrozytenkonzentrat durch die Untersuchung von Mischblut (i. e. Erythrozyten unterschiedlicher Rhesusformeln) im Schlauchsystem und im Erythrozytenkonzentrat zu erkennen. Eine Untersuchung auf Mischblut, verursacht durch Beimengung von Patientenerythrozyten zum EK, erfolgte für die Merkmale C, c, D, E, e, und Kell an insgesamt 36 reklamierten Erythrozytenkonzentraten. Untersuchungsmaterial wurde jeweils aus dem Transfusionsbesteck, dem Blutbeutel und einem Schlauchsegment als Vergleichsprobe gewonnen. Die Untersuchungen erfolgten in der Gelzentrifugationsmethode (Biorad) mit üblicher visueller Ablesung der Ergebnisse.

### Fibrinogen

In einem EK mit einem Volumen von 300 ml befinden sich rund 120 ml flüssige Bestandteile, davon nur etwa 10 ml Citratplasma aus der Vollblutspende. Danach lässt sich der Fibrinogengehalt berechnen, der ausgehend von einem durchschnittlichen Fibrinogenwert eines gesunden Blutspenders von 2,5 g/l bei 25 mg Fibrinogen pro Erythrozytenkonzentrat liegt<sup>1</sup>. Eigene Untersuchungen zum Fibrinogengehalt erfolgten nicht.

## UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Insgesamt untersuchten wir 87 zurückgegebene (reklamierte) Erythrozytenkonzentrate aus Krankenhäusern.

Die EK waren überwiegend aus der laufenden Transfusion heraus von Patienten diskonnektiert worden, weil Gerinnsel im Transfusionsbesteck und/oder Blutbeutel auffielen und die Transfusion nicht fortgesetzt werden konnte, weil „kein Blut mehr lief“. Bei drei EK war ein zweites Transfusionsbesteck eingeführt, um die stockende Transfusion fortzusetzen.

Die Restfüllvolumina der Blutbeutel lagen zwischen wenigen Millilitern und etwa 250 ml. Koagel fanden sich in unterschiedlicher Größe und Ausprägung in Transfusionsschläuchen, Tropf- und Filterkammern der Transfusionsbestecke und in den Blutbeuteln. Beispiele aus der Fotodokumentation sind beigefügt.

Am Untersuchungsdatum lag das Alter von 24 EK bei < 20 Tagen, bei 55 EK zwischen 21 und 42 Tagen und bei 6 EK durch Verzögerungen in der Logistik bei 43–45 Tagen. Zwei Präparate erhielten wir erst

Anzahl Koagel-Reklamationen: 87 Erythrozytenkonzentrate	Anzahl mit Nachweis erhöhter Ca <sup>2+</sup> -Konzentration: 71	Anzahl nicht untersucht/kein geeignetes Material, Calcium- Konzentration unauffällig: 16
<b>Ca<sup>2+</sup> (mmol/L), Werte &gt; 0,20 mmol/L</b>		
im Transfusionsbesteck	min 0,23–1,16 max Mittelwert 0,63	17 EK
im Präparatebeutel	min 0,28–1,07 max Mittelwert 0,68	15 EK
im Transfusionsbesteck und Präparatebeutel	min 0,23–1,59 max Mittelwert 0,68	39 EK

**Tabelle 1: Calcium-Konzentration in Proben von EK mit Koageln**

an Tag 54 bzw. 62 der Haltbarkeitsfrist zur Untersuchung zugesandt. (Die Transfusionen erfolgten jedoch stets innerhalb der Haltbarkeitsdauer der Erythrozytenkonzentrate.)

Soweit geeignetes Material aus den Transfusionsbestecken und den Blutbeuteln gewonnen werden konnte, führten wir Messungen des ionisierten Calciums durch und verglichen die Ergebnisse mit Werten aus einem der Schlauchsegmente des entsprechenden Beutelsystems. **Tabelle 1** zeigt die Ergebnisse im Überblick. Danach konnte bei 71 der 87 reklamierten EK ein erhöhter Calciumgehalt im Inhalt des Transfusionsbestecks, im Restinhalt des Blutbeutels oder in beiden Proben eines Präparates nachgewiesen werden, nicht aber in den Schlauchsegmenten.

Die zuvor beschriebene Untersuchung auf Mischblut ergab bei 21 der 36 untersuchten Präparate den Nachweis bzw. den Verdacht auf Mischblut. Wir beschränkten uns auf diese einfache Methode. Dabei ist zu bedenken, dass bei einer Merkmalsübereinstimmung von Patient und Spender, durch eine antigenkompatible Konservenauswahl oder zufallsbedingt, der Mischblutnachweis nicht möglich ist.

## DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNG

Beschreibungen zur technischen Durchführung von Erythrozytentransfusionen enthalten ausnahmslos den Hinweis, dass physiologische Kochsalzlösung die einzige Elektrolytlösung ist, die über den gleichen venösen Zugang gegeben werden darf (2, 3, 4, 5). Ringer-Lösung kann demnach aufgrund seines Calciumgehaltes zur Neutralisation des Citrats im antikoagulierten Blut führen und Gerinnselbildung auslösen.

In 1975 publizierten Ryden und Obermann eine Untersuchung zur Kompatibilität von Infusionslösungen mit CPD-Vollblutkonserven<sup>6</sup>. Sie untersuchten verschiedene Mischungsverhältnisse von CPD-Vollblut (CPD-Stabilisator mit Citrat, Natriumhydrogenphosphat und Glucose-Monohydrat): Ringer-Lactat-Lösung. Bei einem Mischungsverhältnis von 1:10 entwickelten sich bereits nach zwei Minuten bei 37 °C deutliche Koagel. Auch bei einem Mischungsverhältnis von CPD-Vollblut: Ringer-Lactat-Lösung von 1:40 kam es bei 37 °C nach zehn Minuten noch zu einer Koagelbildung.

Aus ihren Untersuchungen ziehen die Autoren den Schluss, dass Infusionsschläuche, durch die zuvor Ringer-Lactat-Lösung verabreicht wurde, für die Transfusion ungeeignet sind, weil calciumhaltige Reste der Infusionslösung in Schläuchen zu kleinen Fibringerinnseln führen können, die dann dem Patienten mit der Transfusion verabreicht werden.

In 2008 erschien die bis dato einzige Publikation über Blutkoagel in EK während der Transfusion<sup>7</sup>. Wagner et al. berichteten über vier Fälle, in denen der Rücklauf von Patientenblut zu einer Bildung von Koageln in Erythrozytenkonzentraten führte. Sie belegten die Beimengung von Patientenblut über Mischfeldagglutinationen bei der Bestimmung erythrozytärer Blutgruppenmerkmale und HLA-Merkmalbestimmungen. Als mögliche Ursache für den retrograden Zulauf von Patientenblut über das Transfusionsbesteck in den Blutbeutel identifizierten die Autoren das Ablegen des Erythrozytenkonzentratbeutels neben dem Patienten, ohne die Rollenklammer des Transfusionsbestecks zuvor zu schließen.

Bei der Betrachtung unserer Untersuchungsergebnisse kommen wir zu der Schlussfolgerung, dass in den meisten, wenn nicht in allen hier berichteten Fällen, der Rück-

fluss von Patientenblut oder calciumhaltiger Lösungen in das Transfusionssystem die Koagelbildung ausgelöst hat.

Die Rekalzifizierung und Aufhebung der Antikoagulation sehen wir als hauptsächliche Ursache. Auch der Kontakt von nicht antikoaguliertem Patientenblut mit Plastikoberflächen kann eine Rolle spielen.

Über das mit der Koagelbildung einhergehende Risiko für Patienten liegen keine Erkenntnisse vor. Weder sind dazu Berichte publiziert, noch erhielten wir Meldungen über Ereignisse bei Patienten. Aktive Nachfragen bei den reklamierten Erythrozytenkonzentraten erfolgten allerdings unsererseits nicht.

Zumindest denkbar ist die Einschwemmung von Koageln aus dem Transfusionsbesteck unterhalb der Filterkammer in den kleinen Kreislauf, insbesondere bei Manipulationen, um eine stockende Transfusion zu beschleunigen.

Die Einweisung von Ärzten und medizinischem Fachpersonal in die Technik der Bluttransfusion muss daher aus unserer Sicht auch beinhalten, dass bei laufender Transfusion vor dem Abhängen des Blutbeutels vom Infusionsständer prinzipiell die Rollenklemme des Transfusionsbestecks zu schließen ist, da es ansonsten zum Rückfluss von Patientenblut in das Transfusionssystem kommen kann. Dieses muss bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und therapeutischem Plasma strikt beachtet werden.

Während des Patiententransports und technischer Untersuchungen des Patienten sollte nur im Notfall transfundiert werden. Manipulationen an Blutbeuteln und Transfusionsbestecken bei "stockenden" oder "schlecht laufenden" Präparaten müssen zur Sicherheit der Patienten unterbleiben. Präparate, die Koagel enthalten, müssen einschließlich Transfusionsbesteck unverzüglich vom Patienten diskonnektiert werden.



Abbildung 1: Koagel im Blutbeutel



Abbildung 3: Koagel im Transfusionsschlauch



Abbildung 4: Koagel im Transfusionsschlauch



Abbildung 2: EK mit Koageln und zwei Transfusionsbestecken



Abbildung 5: Koagel im Transfusionsschlauch



Abbildung 6: Koagel in Transfusionsfilter und Tropfkammer



Abbildung 7: Koagel im Transfusionsfilter



Abbildung 8: EK mit Koageln und zwei Transfusionsbestecken



Abbildung 9: Koagel im Blutbeutel

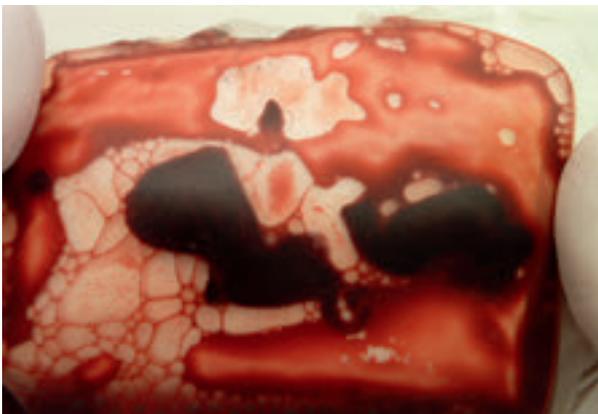


Abbildung 10: Blutbeutel mit Koageln



Abbildung 11: Blutbeutel mit Koageln

## Die Autoren



**Dr. med. Gabriele Walther-Wenke**  
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster  
g.walther-wenke@bsdwest.de



**Brigitte Unnerstall**  
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster  
b.unnerstall@bsdwest.de



**Dr. rer. nat. Edgar Scheel**  
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster  
e.scheel@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)