

41. Jahreskongreß der Deutschen Gesellschaft für
Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Düsseldorf:
Fortbildungsveranstaltung für Transfusionsverantwortliche
und Transfusionsbeauftragte am 16.09.2008

Hämolytische Transfusionszwischenfälle

Priv.-Doz. Dr.med. Dr.phil. Erwin Strobel
Städtisches Klinikum München GmbH

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion

- ▼ Bei jeder Verschlechterung des Zustands eines Patienten während oder kurz nach einer Transfusion muß an eine akute Transfusionsunverträglichkeit gedacht werden.
- ▼ Jede unerwünschte Wirkung einer Bluttransfusion macht eine unverzügliche Ursachenklärung erforderlich !
- ▼ Daher Meldung aller Nebenwirkungen von Bluttransfusionen durch den behandelnden Arzt an die zuständige transfusionsmedizin. Stelle im Krankenhaus (z.B. Blutdepot).

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion

- ▼ **Die Ursachenklärung einer unerwünschten Transfusionswirkung dient nicht irgendwelchen Schuldzuweisungen, sondern**
 1. der adäquaten Behandlung des akut von der unerwünschten Wirkung betroffenen Patienten,
 2. der Aufdeckung organisatorischer, technischer oder personeller Schwachstellen mit dem Ziel eine Wiederholung zu vermeiden.

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion

- ▼ Nicht jede Zustandsverschlechterung während einer Transfusion muß auch durch diese verursacht sein (*Koinzidenz von Ereignissen*).
- ▼ Daher sind transfusions-unabhängige Ursachen in die Differentialdiagnose des Transfusionszwischenfalls ebenfalls einzubeziehen !

Beispiel: Fieberanstieg während der Transfusion aufgrund einer beginnenden Sepsis des Patienten bei bakteriologisch einwandfreier Konserve

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion

- ▼ Die Folgen einer inkompatiblen Transfusion können vielgestaltig sein:
 - Neubildung von Alloantikörpern, die bei weiteren Transfusionen oder späteren Schwangerschaften Probleme bereiten können
 - Positiv-werden serologischer Tests (z.B. direkter Coombstest [DCT]) ohne klinische Symptome
 - Fehlende oder zu kurz anhaltende therapeutische Wirkung der Transfusion
 - Klinisch symptomatischer Transfusionszwischenfall: leichter bis letaler Verlauf möglich

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion

- ▼ Einteilung der unerwünschten Wirkungen von Bluttransfusionen nach
 - dem Zeitpunkt des ersten Auftretens der Symptome
 - » Sofortreaktionen (während oder innerhalb von 24 Std. nach Transfusion)
z.B. akuter hämolytischer Transfusionszwischenfall, fieberhafte oder allergische Transfusionsreaktion
 - » verzögerte Reaktionen (nach > 24 Std. post Tr.) und Spätfolgen
z.B. verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion, Übertragung von Infektionskrankheiten

Hämolytische Transfusionsreaktionen (HTR)

- ▼ Risiko ca. 1 : 70 000 (pro Konserve)
(SHOT-Report 2006 für UK)
 - ca. 32 % akute HTR
 - ca. 68 % verzögerte HTR
- ▼ Risiko für tödliche HTR ca. 1 : 550 000
(pro Konserve)
(Reports letaler Ereignisse an die FDA 1976-1985)
 - ca. 83 % akute HTR
 - ca. 14 % verzögerte HTR
 - ca. 3 % nicht-immunologische Hämolysen

Ätiologie

- ▼ Hämolytische Transfusionsunverträglichkeit:
 - Major-Inkompatibilität:
Beschleunigter Abbau der Spender-Erythrozyten durch Antikörper im Empfängerplasma
 - Minor-Inkompatibilität:
Beschleunigter Abbau der Empfänger-Erythrozyten durch Antikörper im Spenderplasma
 - Inter-Donor-Inkompatibilität:
Antikörper im Plasma eines Spenders reagieren mit Erythrozyten eines anderen Spenders im Kreislauf des Empfängers

Ätiologie

- ▼ Akute hämolytische Transfusionsreaktion:
 - Major-Inkompatibilität (häufiger)
 - » Erythrozyten aus EK, GK od. (früher) VB
 - » Antikörper des Empfängers gegen Antigene
 - ▼ des ABO-Systems (Isoantikörper)
 - ▼ anderer Blutgruppensysteme (z.B. Kell, Duffy, Kidd)
 - Minor-Inkompatibilität (seltener)
 - » Antikörper des Spenders
in GFP, TK, Ig-Konz., (FVIII-Konz.) od. (früher) VB
 - » gegen Antigene des ABO-Systems auf den Erythrozyten des Empfängers
(Irreguläre AK des Spenders i.d.R. nicht relevant)

Ätiologie

- ▼ Akute hämolytische Transfusionsreaktion:
 - Minor-Inkompatibilität von EK heute auch bei Massivtransfusion nicht mehr relevant, da
 - » EK mit Additivlösung nur wenig Rest-Plasma enthält (Verdünnung der AK in der Additivlösung und nach Transfusion auch noch im Empfängerplasma)
 - Inter-Donor-Inkompatibilität heute auch bei Rückkehr zur ursprünglichen Patientenblutgruppe nach Massivtransfusion nicht mehr relevant, da
 - » EK mit Additivlösung nur wenig Rest-Plasma enthält
 - » Voraussetzung: GFP und TK wurden stets minor-kompatibel ausgesucht.

Ätiologie

- ▼ Akute hämolytische Transfusionsreaktion:
 - Sonderfall: Transplantation (hämatopoetische Stammzellen, solide Organe)
 - » Übertragung im Rahmen der Transplantation von
 - ▼ Spender-Erythrozyten bzw.
 - ▼ Spender-Plasma
 - kann ggf. durch Herstellungsvorgang vermieden werden.
 - » Übertragung von Spender B-Lymphozyten kann zur Antikörperbildung im Empfänger führen gegen
 - ▼ Empfänger-Erythrozyten (Minor-Inkompatibilität)
 - ▼ transfundierte Erythrozyten (Inter-Donor-Inkompatilität)
- (Passenger Lymphocyte Syndrome)

Ätiologie

- ▼ Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion:
 - Sekundäre Immunantwort gegen ein Antigen auf den Spender-Erythrozyten:
 - » Antikörper vor der Transfusion unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze von Antikörpersuchtest bzw. Kreuzprobe
 - » Nach inkompatibler Transfusion Bildung von AK der IgG-Klasse innerhalb von 3 - 7 Tagen in großen Mengen
 - » Konserven-Erythrozyten nach 1 Woche i.d.R. noch im Kreislauf des Empfängers vorhanden
 - » Stets Major-Inkompatibilität
 - » Geboosterter Antikörper richtet sich oft gegen Antigene des Rhesus, Kell, Kidd, Duffy oder MNSs Systems

Ätiologie

- ▼ Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion:
 - Zusätzliche Bystander-Hämolyse der Patienten-Erythrozyten kann in besonderen Fällen (z.B. bei Patienten mit Sichelzellanämie) auftreten:
 - ▼ DCT des Empfängers bleibt länger positiv, als aufgrund der Überlebenszeit der transfundierten Erythrozyten zu erwarten ist
 - ▼ Abfall des Hb-Wertes stärker als aufgrund der Menge transfundierter Erythrozyten zu erwarten ist
 - » Erklärungsmöglichkeiten:
 - ▼ Kreuzreaktion der Alloantikörper mit autologen Antigenen
 - ▼ Bildung von Autoantikörpern bei der Immunreaktion
 - ▼ Suppression der Erythropoese im Rahmen der Hämolyse

Symptomatik

- ▼ Subjektive Symptome bei akuter HTR (beim wachen Patienten)
 - Unruhe, Unwohlsein, Übelkeit
 - Hitzegefühl, Schweißausbruch
 - Frösteln, Schüttelfrost
 - Rückenschmerzen (v.a. in der Lendengegend), Bauchschmerzen
 - Engegefühl im Brustkorb, Atemnot
 - Kopfschmerzen
 - Schmerzen am Gefäßzugang

Symptomatik

- ▼ Objektive Symptome bei akuter HTR
(auch beim Patienten in Narkose)
 - Hautrötung oder Hautblässe
 - Erbrechen
 - Fieber, Temperaturanstieg ($> 1^{\circ}\text{C}$)
 - Tachypnoe
 - Tachykardie, Arrhythmie
 - Hypotonie, Schock
 - (durchsichtig) roter Urin (Hämoglobinurie)
 - (diffuse) Blutungsneigung (Verbrauchskoagulopathie)
 - Anurie (Nierenversagen)

Symptomatik

- ▼ Symptome bei verzögerter HTR
 - ähnlich denen bei akuter HTR, aber oft leichter:
 - » Unwohlsein
 - » Fieber unklarer Genese
 - » klinische Zeichen der Anämie
 - » unerklärlicher Abfall des Hb-Wertes
 - » leichter Ikterus 1 Woche nach Transfusion
 - » selten Hämoglobinurie
 - » letaler Ausgang sehr selten, aber
 - » bei kritisch Kranken evt. Beitrag zur Dekompensation

Maßnahmen bei akuter Unverträglichkeit

Erstmaßnahmen bei Transfusionszwischenfall

- ▼ Transfusion abbrechen
- ▼ Pflegepersonal verständigt sofort den zuständigen Arzt
- ▼ venösen Zugang nicht entfernen, sondern mit steriler physiologischer Kochsalzlösung offenhalten
- ▼ Lebensrettende Sofortmaßnahmen haben stets Vorrang

Maßnahmen bei akuter Unverträglichkeit

Erstmaßnahmen bei Transfusionszwischenfall

- ▼ Identität des Empfängers überprüfen
- ▼ Korrekte Zuordnung von Blutprodukt und Patient kontrollieren anhand der Blutkonserve und der Begleitpapiere
- ▼ ABO-Bedside-Test von Konserve und Patient
- ▼ Bei Patienten-, Blutproben- oder Konservenverwechslung sofort überprüfen, ob durch eine wechselseitige Verwechslung ein zweiter Patient gefährdet sein könnte

Maßnahmen bei akuter Unverträglichkeit

Erstmaßnahmen bei Transfusionszwischenfall

- ▼ Bis zum Abklingen der Symptome muß der Patient kontinuierlich überwacht werden.
- ▼ Möglichkeit zur Einleitung entsprechender Notfallmedizinischer Maßnahmen muß dabei jederzeit gegeben sein.
- ▼ Bei allen schweren Unverträglichkeitsreaktionen soll der Patient sicherheitshalber auf eine Intensivüberwachungs- und -behandlungseinheit verlegt werden.

Maßnahmen bei akuter Unverträglichkeit

- ▼ Zur Nachuntersuchung ins Labor einsenden:
 - frische EDTA-Blutprobe (nach Transfusion)
(Vorsichtig abnehmen um artifizielle Hämolyse zu vermeiden !)
 - Blutkonserve(n) mit restlichem Inhalt und anhängendem verschlossenem Transfusionsbesteck (Rollenklemme zu; am Ende abstöpseln)
 - Blutkulturen vom Patienten (aerob u. anaerob)
 - Meldebogen für Transfusionszwischenfälle
- ▼ Sofortige Untersuchung auf Hämolyse:
 - Zentrifugation der posttransfusionellen Patientenblutprobe und Inspektion des Plasmas

Therapie der akuten HTR

- ▼ Medikamentöse Erstbehandlung bei akutem Transfusionszwischenfall kann - abhängig von Symptomatik und Schweregrad - folgende Maßnahmen umfassen:
 - Kortikosteroide
 - Antihistaminika (H1-Rezeptor-Antagonisten) i.v.
 - Analgetika (ASS-frei), Sedativa, Antiemetika bei Bedarf
 - ggf. Fortführen der Narkose
 - weitere symptomatische Therapie, z.B. Paracetamol bei fieberhafter Reaktion, β 2-Sympathikomimetika inhalativ bei Asthmaanfall

Therapie der akuten HTR

- ▼ In Abhängigkeit vom Zustand des Patienten sind folgende klin.-chem. Parameter ggf. im Verlauf zu kontrollieren:
 - » Elektrolyte (Na, K) i.S.
 - » Säure-Basen-Haushalt u. arterielle Blutgase (pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻) [Heparin-Blut]
 - » (kleines) Blutbild (Hb, Hk, Erythrozyten-, Leukozyten-, Thrombozytenzahl) [EDTA-Blut]
 - » Gerinnung (Quick, PTT, ATIII, Fibrinmonomere, D-Dimere) [Citrat-Blut]
 - » Kreatinin i.S.

Therapie der akuten HTR

- ▼ Bei schweren Transfusionszwischenfällen intensivmedizinische Behandlung zur Stabilisierung der Vitalfunktionen, z.B.
 - kontinuierliches Monitoring u.a. von Puls, Blutdruck, Atmung, Urinausscheidung
 - Volumensubstitution (unter Überwachung des ZVD)
 - Katecholamin-Gabe bei anhaltender schwerer Hypotonie
 - Sauerstoff-Inhalation, ggf. Intubation und Beatmung
 - vorsichtiger Ausgleich bei metabolischen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes (bei Gabe von NaHCO_3 Gefahr der Hypermatriämie bei Anurie)
 - Transfusion kompatibler EK bei fortbestehender transfusionspflichtiger Anämie

Therapie der akuten HTR

- ▼ Zur Prophylaxe und Behandlung des akuten Nierenversagens bei hämolytischem Transfusionszwischenfall kommen in Betracht:
 - forcierte Diurese durch Gabe von (Schleifen-)Diuretika (z.B. Furosemid) bei gleichzeitiger Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution unter Kontrolle der Urinausscheidung (bei Anurie nicht fortsetzen)
 - Nierenersatztherapie (z.B. Dialyse od. Hämofiltration) bei fortbestehendem Nierenversagen od. schwerer Hyperkaliämie
 - Frühzeitig nephrologisches Konsil !

Therapie der akuten HTR

- ▼ Zur Behandlung einer disseminierten intravasalen Gerinnung (mit Verbrauchskoagulopathie und Verbrauchsthrombozytopenie) in Abhängigkeit vom Stadium und den aktuellen Laborbefunden ggf.:
 - Substitution von Antithrombin nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung
 - bei diffusen Blutungen ggf.:
Substitution plasmatischer Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren (z.B. mit GFP) und von Thrombozyten
 - ggf. hämostaseologisches Konsil

Therapie der akuten HTR

- ▼ Bei sehr schwerem hämolytischen Transfusionszwischenfall kommt u.U. eine Austauschtransfusion mit kompatiblen Blut in Betracht.

Vorteile einer Austauschtransfusion:

- Entfernen der Zerfallsprodukte der zerstörten Erythrozyten (z.B. freies Hämoglobin)
- (passageres) Entfernen der hämolyse-auslösenden Noxe (Antikörper im Patientenserum bei Major-Inkompatibilität)
- Entfernen der antikörper-beladenen Erythrozyten, deren Zerstörung noch bevorsteht
- Zufuhr frischer Sauerstoff-Träger

Therapie der verzögerten HTR

- ▼ Bei verzögerter hämolytischer Transfusionsreaktion oft keine Behandlung erforderlich
- ▼ Ggf. Substitution verträglicher EK
- ▼ Ggf. symptomatische Behandlung (z.B. Antipyretika)

Nicht-immunologische Hämolysen

- ▼ Ursachen für nicht-immunologische Hämolysen
 - Hämolyse im Konservenbeutel
 - » Überhitzen der Konserve
 - » Einfrieren der Konserve
 - » Zufügen von hämolysierend wirkenden Medikamenten in den Konservenbeutel (z.B. osmotische Hämolyse durch hypotone Lösungen)
 - » mechanisch bei fehlerhafter Komponentenpräparation
 - » bakterielle Kontamination der Konserve
 - » Überschreiten der Haltbarkeit

Nicht-immunologische Hämolysen

- ▼ Ursachen für nicht-immunologische Hämolysen
 - Hämolyse im Schlauch des Transfusionsbestecks
 - » defektes Blutwärmegerät
 - » mechanische Hämolyse durch Pumpen, zu kleine Kanüle bei rascher Transfusion
 - » Hämolyse durch in den Schlauch zugefügte Medikamente/Infusionslösungen
- ▼ Maßnahmen bei nicht-immunolog. Hämolyse
 - » Engmaschige Überwachung des Patienten (insbes. Nierenfunktion, Gerinnung),
 - » ggf. symptomatische Behandlung wie bei akutem hämolytischen Transfusionszwischenfall.

Pseudohämolyse

- ▼ Rötlich-braune Verfärbung des Patientenplasmas nach Gabe von dextran-haltigen Eisenpräparaten kann eine intravasale Hämolyse vortäuschen, wenn zeitnah eine Transfusion erfolgte.
- ▼ Diskrepanz zur fehlenden klinischen Symptomatik und zu fehlenden anderen Hämolyseparametern !

Dokumentation unerwünschter Wirkungen

- ▼ Alle unerwünschten Wirkungen der Transfusion sind patientenbezogen (in der Krankenakte) zu dokumentieren:
 - Datum und Uhrzeit
 - auslösendes Blutprodukt (Hersteller, Charge bzw. Konserven-Nummer)
 - mögliche Ursache
 - Symptome, Behandlung, Verlauf
- ▼ Aufzeichnungen mind. 15 Jahre aufbewahren

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit !

Dieses Vortragskript entbindet nicht von der Beachtung der jeweils aktuellen Fassung des Transfusionsgesetzes, der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten der Bundesärztekammer, der Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer und der Fachinformationen der Hersteller der Blutprodukte.