

**BLUTGRUPPENANTIGENE UND -ANTIKÖRPER**

Die Untersuchung erythrozytärer Antigene und Antikörper bildet die Grundlage der Transfusionsmedizin. Zunächst wurden die Antigene nur mit serologischen Methoden charakterisiert. Inzwischen ist jedoch die molekulare Zusammensetzung vieler Antigene aufgeklärt. Die Antigene werden den verschiedenen Blutgruppensystemen anhand von Strukturähnlichkeiten der Epitope zugeordnet. Antigene können aus Kohlenhydraten, die an Eiweiß und/oder Lipide der Zellmembran angeheftet sind, Proteinen oder aus einem Kohlenhydrat-Protein-Komplex bestehen. Andere zelluläre Blutbestandteile und die Plasmaproteine können ebenfalls als Antigene wirken und zu einer *Alloimmunisierung* bzw. Bildung von Antikörpern gegen Antigene anderer Individuen führen. Diese Antikörper werden als *Alloantikörper* bezeichnet.

Erythrozytäre Antikörper können aus einer „natürlichen“ Exposition resultieren, insbesondere gegenüber Kohlenhydraten, die einigen Blutgruppenantigenen ähneln. Diese Antikörper werden gewöhnlich im Rahmen einer T-Zell-unabhängigen Reaktion (ohne die Entstehung eines Immungedächtnisses) gebildet und gehören zur IgM-Klasse. Antikörper, die gegen autologe Blutgruppenantigene gerichtet sind, werden als *Autoantikörper* bezeichnet und können ohne erkennbare oder im Zusammenhang mit einer erkennbaren Ursache (z. B. durch *Mycoplasma pneumoniae*) entstehen. Dabei handelt es sich oft ebenfalls um IgM-Antikörper, die jedoch bei Körpertemperatur nur eine schwache Affinität zum Antigen aufweisen und daher keine klinische Bedeutung haben. Es können jedoch klinisch relevante IgM-Antikörper entstehen, welche die Komplementkaskade aktivieren und zur Hämolyse führen. Durch eine allogene Antigenexposition gebildete Antikörper (Immunantikörper), wie bei einer Bluttransfusion oder Schwangerschaft, gehören in der Regel zur IgG-Klasse. Sie reagieren auch bei Körpertemperatur mit ihren Antigenen und können zur Hämolyse führen. Im Gegensatz zu IgM-Antikörpern können IgG-Antikörper die Plazenta passieren, mit antigenpositiven fetalen Erythrozyten reagieren und zu einer hämolytischen Erkrankung des Kindes führen bzw. intrauterin als weitere Komplikation den *Hydrops fetalis* verursachen.

Auch eine Alloimmunisierung gegen Leukozyten, Thrombozyten und Plasmaproteine kann zu Transfusionskomplikationen, wie Fieber und Urtikaria, führen – jedoch nicht zur Hämolyse. Die ursächlichen Antikörper können gegebenenfalls mit speziellen Testmethoden nachgewiesen werden.

**■ ABO-ANTIGENE UND -ANTIKÖRPER**

Die erstmals im Jahr 1900 entdeckten ABO-Blutgruppenantigene haben die größte klinische und immunhämatologische Relevanz. Die Hauptblutgruppenmerkmale dieses Systems sind A, B, AB und 0. Die Erythrozyten der Blutgruppe 0 tragen weder A- noch B-Antigene. Bei den A- und B-Antigenen handelt es sich um Kohlenhydrate, die an einem Grundgerüst, einem Vorläufermolekül, angeheftet sind. Sie können an der Zelloberfläche als Glykosphingolipide oder Glykoproteine und in Plasma und Körperflüssigkeiten als Glykoproteine vorkommen. Die H-Substanz ist das Vorläufermolekül, an das die A- und B-Antigene angeheftet werden. Sie wird durch die Bindung von Fukose an ein Glykolipid- oder Glykoproteingrundgerüst gebildet. Durch die zusätzliche Anbindung von N-Acetylgalactosamin entsteht das A-Antigen und durch Anbindung von Galaktose das B-Antigen.

Die A- und B-Merkmale werden durch Gene auf Chromosom 9p festgelegt und nach den Mendel-Regeln kodominant vererbt. Die Genprodukte sind Glykosyltransferasen, die eine Anbindung des jeweiligen Zuckers an das Grundgerüst vermitteln. Personen ohne die Glykosyltransferasen A und B haben die Blutgruppe 0 und Personen mit beiden Glykosyltransferasen die Blutgruppe AB. Selten fehlt das H-Gen, das die Fukosyltransferase kodiert. In diesem Fall kann die H-Substanz nicht gebildet werden. Diese Personen besitzen nur das „stille“ h-Allel (homozygot hh) und weisen den so genannten Bombay-Phänotyp auf (Oh).

Das ABO-Blutgruppensystem ist deshalb so bedeutsam, weil alle Individuen natürlicherweise Antikörper gegen das jeweils fehlende ABH-Kohlenhydratantigen bilden. Die so gebildeten Anti-A- und Anti-B-Antikörper werden als *Isoagglutinine* bezeichnet. Individuen mit der Blutgruppe A bilden Anti-B- und Individuen mit der Blutgruppe B Anti-A-Isoagglutinine. Personen mit der Blutgruppe AB bilden keine, während Personen mit der Blutgruppe 0 sowohl Anti-A- als auch Anti-B-Isoagglutinine bilden. Somit sind Personen mit der Blutgruppe AB „Universalempfänger“ für Erythrozyten, da sie keine Isoagglutinine besitzen. Personen mit der Blutgruppe 0 sind Universalspender für Erythrozyten, da ihre Erythrozyten keine A- und B-Antigene tragen. Personen mit dem seltenen Bombay-Phänotyp bilden Antikörper nicht nur gegen die A- und B-Antigene, sondern auch gegen die H-Substanz, die auf allen normalen Erythrozyten vorhanden ist. Das Blut dieser Personen ist nur kompatibel mit dem anderer Bombay-Phänotypträger.

Bei den meisten Menschen werden die A- und B-Antigene von den Zellen sekretiert und befinden sich auch in Zirkulation. Die so genannten Nicht-Blutgruppensekretoren sind möglicherweise für pathogene Keime empfänglich (z. B. *Candida albicans*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). Zahlreiche Organismen können an Polysaccharide auf der Zelloberfläche binden, und diese Bindung soll durch lösliche Blutgruppenantigene blockiert werden.

**■ RHESUSSYSTEM**

Das Rhesussystem ist das zweitwichtigste Blutgruppensystem. Die Rh-Antigene sind ein Membranprotein der Erythrozyten (Molekulargewicht 30–32 kDa) gebunden, für das keine sonstige eigenständige Funktion bekannt ist. Obwohl mehr als 40 verschiedene Antigene des Rh-Systems beschrieben wurden, kommen nur fünf Determinanten bei der überwiegenden Zahl der Phänotypen vor. Das D-Antigen verleiht seinen Trägern die Rh-Positivität und Rh-negative Personen sind keine D-Träger. Auf dem Rh-Membranprotein befinden sich auch die zwei Allelantenpaare E/e und C/c. Die drei Rh-Gene Ee, D und Cc sind nebeneinander auf dem Chromosom 1 angeordnet und werden gemeinsam als ein Haplotyp – cDE oder Cde – vererbt. Die zwei Haplotypen können zu der phänotypischen Expression von zwei bis fünf Rh-Antigenen führen.

Das D-Antigen ist ein stark immunogenes Alloantigen und fehlt bei etwa 15 % der kaukasischen Bevölkerung. Die Transfusion kleiner Mengen Rh-positiver Erythrozyten (durch Bluttransfusion oder Schwangerschaft) kann zur Bildung von Anti-D-Alloantikörpern führen.

**■ ANDERE BLUTGRUPPENSYSTEME UND ALLOANTIKÖRPER**

Bislang wurden 36 Blutgruppensysteme bzw. mehr als 300 Antigene entdeckt. Für eine Vielzahl von Erkrankungen und Zellanomalien wird die Präsenz oder das Fehlen bestimmter Blutgruppenantigene verantwortlich gemacht. Bestimmte Blutgruppenantigene fungieren auch als Rezeptoren für Infektionserreger. Die klinisch relevanten Alloantikörper und ihre Antigene sind in **Tabelle 138e-1** aufgeführt.

Natürliche Kälteantikörper ohne klinische Relevanz, wie die meisten Antikörper gegen *Lewis-Antigene*, sind häufig die Ursache für eine auffällige serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe). Das Lewis-Gen liegt auf Chromosom 19 und sein Genprodukt ist eine Fukosyltransferase. Das Antigen ist kein integraler Membranbestandteil und wird aus dem Plasma an die Erythrozytenmembran adsorbiert. Die Antikörper gegen das Lewis-Antigen gehören in der Regel zur IgM-Klasse und können die Plazenta nicht passieren. Das Lewis-Antigen kann auf Tumorzellen adsorbiert werden und als eine Zielstruktur für Arzneimittel dienen.

Die Antigene des *I-Systems* bestehen ebenfalls aus Oligosacchariden mit Verwandtschaft zu H, A, B und Lewis-Antigenen. I und i sind keine Allelpaare, sondern Kohlenhydratantigene, die sich nur durch das Ausmaß der Verzweigung unterscheiden. Die Glykosyltransferase als

**TABELLE 138e-1 Erythrozytäre Blutgruppensysteme und Alloantigene**

Blutgruppen-system	Antigen	Alloanti-körper	Klinische Relevanz
Rh (D, C/c, E/e)	E-Protein	IgG	HTR, MHN
Lewis (Le <sup>a</sup> , Le <sup>b</sup> )	Oligosaccharid	IgM/IgG	Selten HTR
Kell (K/k)	E-Protein	IgG	HTR, MHN
Duffy (Fy <sup>a</sup> /Fy <sup>b</sup> )	E-Protein	IgG	HTR, MHN
Kidd (Jk <sup>a</sup> /Jk <sup>b</sup> )	E-Protein	IgG	HTR (häufig verzögert), MHN (mild)
I/i	Kohlenhydrat	IgM	Hämolyse abhängig von Titer und Temperaturamplitude
MNSsU	E-Protein	IgM/IgG	Extrem selten Anti-M MHN, sehr selten Anti-S, -s und -U MHN, HTR

**Abkürzungen:** E = Erythrozyten; HTR = hämolytische Transfusionsreaktion; MHN = Morbus haemolyticus neonatorum.

I-Genprodukt wandelt die unverzweigte Kette des i-Antigens in die verzweigte Kette des I-Antigens um. Durch die Zunahme der Verzweigung aller ABH-Antigene während der ersten beiden Lebensjahre nimmt das Ausmaß der Antigenität zu. Patienten mit der Kälteagglutininrankheit und manche Patienten mit Lymphomen bilden Antikörper, die mit dem I/i-Antigenkomplex reagieren und die Erythrozyten zerstören. Gelegentlich können Patienten mit Mononukleose oder Mycoplasma-pneumoniae-Infektionen Kälteagglutinine mit der Spezifität Anti-I oder Anti-i bilden. Bei den meisten Erwachsenen liegt nur noch eine schwache i-Expression vor oder fehlt ganz. Die Versorgung betroffener Patienten mit Blutkonserven ist unproblematisch. Da auch klinisch relevante Kälteantikörper bei Körpertemperatur nicht oder nur sehr schwach mit Erythrozyten reagieren, wird eine Agglutination bzw. eine Hämolyse der Erythrozyten durch eine Erwärmung (auf 37 °C in geeigneten Vorrichtungen) gekühlt gelagerter Blutkomponenten verhindert. Das P-System ist eine andere Gruppe von Kohlenhydratantigenen, die durch spezifische Glykosyltransferasen kontrolliert wird. Die klinische Relevanz des P-Antigens wird in seltenen Fällen bei der Syphilis- und Virusinfekt-assoziierten paroxysmalen Kältehäoglobinurie (Donath-Landsteiner-Autoimmunhämolyse) reflektiert. In diesen Fällen werden Autoantikörper gegen das P-Antigen gebildet, die bei Kälte mit Erythrozyten reagieren und bei Erwärmung die Komplementkaskade aktivieren. Diese Autoantikörper werden als biphasische oder auch als *Donath-Landsteiner-Autoantikörper* bezeichnet. Das P-Antigen ist der zelluläre Rezeptor für B19 und möglicherweise auch der Rezeptor für die Bindung von Escherichia coli an Urothelzellen.

Das MNSsU-System wird durch Gene auf Chromosom 4 reguliert. MN sind Determinanten des Membranproteins Glykophorin A und Ss des Membranproteins Glykophorin B. IgG-Antikörper gegen S- und s-Antigene werden selten nach Schwangerschaften oder Transfusionen gebildet und können zur Hämolyse führen. Anti-U-Antikörper sind extrem selten und problematisch, da fast alle Menschen U exprimieren.

Das Kell-Protein ist sehr groß (720 Aminosäuren), und seine Sekundärstruktur enthält viele verschiedene Antigenepitope. Die Immunogenität des Kell-Antigens ist hoch und seine klinische Relevanz rangiert nach dem AB0- und dem Rh-System an dritter Stelle. Das Fehlen des Kell-Antigengerüsts, das durch ein Gen auf dem X-Chromosom kontrolliert wird, ist mit einer Akanthozytose, einer verkürzten Überlebenszeit der Erythrozyten und einer progredienten Form der Muskeldystrophie sowie mit kardialen Defekten assoziiert. Diese seltene Konstellation wird als *McLeod-Phänotyp* bezeichnet. Das K<sub>x</sub>-Gen ist auf dem Chromosom X an einer 91-kDa-Komponente der NADPH-Oxidase fixiert, deren Deletion oder Mutation für fast 60 % der chronischen Granulomatosen verantwortlich ist.

Die Duffy-Antigene (Fy<sup>a</sup> und Fy<sup>b</sup>) sind kodominante Allele, die als Rezeptoren für Plasmodium vivax dienen. Bei mehr als 70 % der Bewohner von Malaria-Endemiegebieten (Plasmodium vivax) fehlen diese Antigene, wahrscheinlich als Folge einer selektiven Schutzfunktion gegen diese Infektion. Es ist unbekannt, warum das Fehlen des

Duffy-Antigenrezeptors für Zytokine (DARC) mit einer milden Neutropenie assoziiert ist. Die Kidd-Antigene (Jk<sup>a</sup> und Jk<sup>b</sup>) sind relativ immunogen und können die Bildung von Alloantikörpern bewirken. Verzögert auftretende hämolytische Transfusionsreaktionen werden relativ häufig durch Antikörper gegen Kidd-Antigene verursacht, da diese Antikörper bei niedriger Konzentration nicht mit der Kreuzprobe vor der Transfusion erfasst werden können.

**UNTERSUCHUNGEN VOR EINER TRANSFUSION**

Die serologische Untersuchung potenzieller Empfänger vor der Transfusion besteht aus der Bestimmung der Blutgruppe und einem Antikörpersuchtest. Bei der Blutgruppenbestimmung werden die AB0- und Rh-Merkmale des Empfängers mithilfe von spezifischen Antiseren ermittelt. Durch die Serumgegenprobe werden die Isoagglutinine im Serum des Patienten bestimmt und die Ergebnisse müssen mit dem AB0-Phänotyp Übereinstimmung zeigen.

Der Alloantikörpersuchtest dient zum Nachweis von Antikörpern gegen fremde Erythrozytenantigene. Hierbei wird das Patientenserum nach Standardmethoden gegen Testerythrozyten der Blutgruppe 0 getestet. Diese weisen die klinisch wichtigsten Blutgruppenantigene auf und haben einen bekannten Phänotyp. Die Spezifizierung der Antikörper erfolgt durch die Testung gegen verschiedene antigenpositive und -negative Testerythrozyten.

Die serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzblutprobe) wird durchgeführt, wenn eine Transfusion infrage kommt bzw. vor jeder Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Das durch die Kreuzblutprobe ausgewählte Blut muss AB0-kompatibel sein und darf keine Antigene gegen klinisch relevante Alloantikörper des Patienten aufweisen. Eine negative Kreuzblutprobe spricht gegen das Vorliegen einer klinisch relevanten Inkompatibilität und kann bei Bedarf transfundiert werden.

Um eine Alloimmunisierung gegen das D-Antigen zu vermeiden, sollen Rh-negative Patienten unbedingt mit Rh-negativen zellulären Blutkomponenten versorgt werden. Nur im Notfall darf einem Rh-negativen Patienten ohne D-Antikörper Rh-positives Blut übertragen werden. Ein Rh-negativer Empfänger kann gegen das D-Antigen immunisiert werden und Anti-D bilden. Rh-negative Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, denen Rh-positive zelluläre Blutkomponenten transfundiert wurden, müssen zur Vermeidung der Sensibilisierung gegen D-Antigen mit Anti-D passiv immunisiert werden.

**BLUTKOMPONENTEN**

Die Herstellung und Anwendung von Blutkomponenten unterliegt in Deutschland gesetzlichen Vorschriften (Arzneimittel- und Transfusionsgesetzen, Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutkomponenten, Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten und andere). Deshalb werden nachfolgend nur die zugelassenen Produkte bzw. Anwendungen in Deutschland berücksichtigt (Tab. 138e-2).

Die Herstellung von Blutkomponenten erfolgt nach der Abfolge der Herstellungsschritte. Die Gewinnung ist über eine Vollblutspende oder durch eine maschinelle Apherese möglich. Bei der *Vollblutspende* werden 450 oder 500 ml in ein geschlossenes Blutbeutelssystem abgenommen, mit einem gebräuchlichen, antikoagulanshaltigen Stabilisator gemischt und innerhalb von 24 Stunden durch Zentrifugation in zelluläre Bestandteile und Plasma aufgetrennt. Durch erneute Zentrifugation des Buffy-coats (Leukozyten und Thrombozyten) werden die Thrombozyten angereichert und in einem Teil des autologen Plasmas oder einem Gemisch von Plasma und Additivlösung für Thrombozyten resuspendiert. Zur Herstellung einer therapeutischen Einheit werden vier bis sechs AB0-blutgruppengleiche Buffy-coats zu einem Pool-Thrombozytenkonzentrat zusammengeführt. Anschließend werden die Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate in funktionell geschlossenen Systemen leukozytendepletiert (Inline-Filtration). Das Vollblut kann auch vor der Zentrifugation leukozytendepletiert und in ein Erythrozytenkonzentrat und eine Plasmaeinheit aufgetrennt werden. Apheresepräparate (Thrombozyten, Erythrozyten und Plasma) werden während der Blutgewinnung leukozytendepletiert. Durch maschinelle Apherese können von einem Spender Einzel- (z. B. zwei Thrombozytenkonzentrate) oder Multikomponenten (Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentrate und/oder Plasma) gewonnen werden. Die Apheresethrombozytenkonzentrate und die Pool-Thrombozytenkonzentrate enthalten äquivalente Thrombozytenmengen. Plasmaderivate

**TABELLE 138e-2** Qualitätskriterien verfügbarer Blutkomponenten

Komponente	Volumen, ml	Inhalt	Klinische Wirksamkeit
EK	200–350	Erythrozyten, Leukozyten ( $< 1 \times 10^6$ ) und Plasma $< 25$ ml	Anstieg der Hämoglobinkonzentration um 10 g/l und des Hämatokrits um 3 %
AP-TK in Plasma oder additiver Lösung	200–350	Thrombozyten $> 2,0 \times 10^{11}$ /Einheit Leukozyten $< 1 \times 10^6$	Korrigiertes Inkrement $\geq 10 \times 10^9/l$ nach 1 h und $\geq 7,5 \times 10^9/l$ nach 24 h
Pool-TK in Plasma oder additiver Lösung		Erythrozyten $< 3 \times 10^9$ Humanplasma ca. 150–200 ml TK in additiver Lösung enthalten Additivlösung + ca. 100 ml Plasma	
Fresh-Frozen-Plasma	200–250	Plasmaproteine, Gerinnungsfaktoren, Protein C und S, Antithrombin	Anstieg der Gerinnungsfaktoren um 2 %

**Abkürzungen:** AP-TK = Apherese-Thrombozytenkonzentrat; EK = Erythrozytenkonzentrat; TK = Thrombozytenkonzentrat.

(Albumin, Immunglobuline, Antithrombin und Gerinnungsfaktoren) werden aus großen Plasmapools hergestellt und mindestens zwei verschiedenen Behandlungsverfahren zur pathogenen Anreicherung bzw. Inaktivierung unterzogen.

### ■ VOLLBLUT

In Deutschland kann Eigenblut als Vollblut (nicht allogenes Blut) oder als getrennte Komponente gelagert und verwendet werden. Das Vollblut wird vor der Lagerung leukozytendepletiert. Während der Lagerungszeit bei  $4 \pm 2$  °C behalten die Erythrozyten im Gegensatz zu den Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren ihre Funktionalität. Das Vollblut eignet sich bei Blutverlust sowohl für den Sauerstofftransport als auch für den Volumenersatz. Das Eigenblut muss getrennt von homologen Blutprodukten gelagert und transportiert werden, sodass eine Verwechslung ausgeschlossen werden kann. Allogenes Vollblut wird in Deutschland nicht verwendet.

### ■ LEUKOZYTENDEPLETIERTES ERYTHROZYTENKONZENTRAT

Erythrozyten sind für den Austausch der Atemgase verantwortlich und steigern den Sauerstofftransport bei anämischen Patienten. Für die Indikation zur Erythrozytentransfusion lassen sich keine absoluten und allgemein gültigen kritischen Hämoglobin- oder Hämatokritgrenzwerte festlegen. Bei Herz-Kreislauf-stabilen Patienten mit chronischer Anämie ist eine ausreichende Oxygenierung bis zu einem Hämoglobinwert von 6–7 g/dl (3,7–4,3 mmol/dl) gewährleistet. Bei schwer kranken Patienten ist die Indikation zur Erythrozytentransfusion vom klinischen Zustand abhängig. Bei den meisten transfusionsbedürftigen Patienten ist eine Hämoglobinkonzentration von 10 g/dl in der Regel ausreichend, um eine kritische Sauerstoffunterversorgung zu vermeiden. Die unkritische Transfusion von Erythrozytenkonzentraten mit dem Ziel, den Hämoglobinwert zu normalisieren, kann bei kritisch kranken Patienten die Überlebenschance reduzieren. Dies gilt auch für die Transfusion von Eigenblut.

Durch die Leukozytendepletion (Restleukozyten  $< 1 \times 10^6$ /Einheit) werden die Freisetzung von Zytokinen und die dadurch bedingten febrilen Reaktionen sowie das Risiko einer Immunisierung gegen humane Leukozytenantigene (HLA-Antigene) stark reduziert. Außerdem wird die Übertragung zellständiger Viren (Zytomegalievirus) weitgehend verhindert und es resultieren weniger Immunsuppression und weniger Infekte beim Empfänger. Die Leukozytendepletion kann an verschiedenen Stellen des Herstellungsprozesses im geschlossenen System erfolgen: (1) Vollblut wird zentrifugiert, Plasma und Buffy-coat werden abgetrennt. Anschließend erfolgen die Leukozytendepletion der Erythrozyten und deren Resuspension in Additivlösung. (2) Vollblut wird leukozytendepletiert, anschließend zentrifugiert. Nach Abtrennung des Plasmas erfolgt die Resuspension der Erythrozyten in Additivlösung. (3) Durch Apherese gewonnene Erythrozyten werden leukozytendepletiert und in Additivlösung resuspendiert. Zur Entfernung freier und allergisch wirkender Restproteine und Restleukozyten können die Erythrozyten gegebenenfalls vor Anwendung im funktionell geschlossenen System mit isotonischer Lösung gewaschen werden.

Erythrozytenkonzentrate müssen in geeigneten Kühlschränken oder Kühlräumen mit fortlaufender Temperaturregistrierung bei  $4 \pm 2$  °C gelagert werden. Infolge der Lagerung kommt es zur Abnahme des 2,3-Diphosphoglyceratgehalts und zur Linksverschiebung der

Sauerstoffdissoziationskurve. Diese Veränderung ist in vivo abhängig von der Lagerungsdauer innerhalb von maximal 72 Stunden reversibel.

### ■ THROMBOZYTENKONZENTRAT

Thrombozytopenie stellt ein Blutungsrisiko dar und Thrombozytentransfusionen reduzieren die Inzidenz der Blutung. Die Indikation zur prophylaktischen Gabe von Thrombozyten liegt bei 10.000/ $\mu$ l. Bei Patienten ohne Risikofaktoren (Fieber, Infektionen, Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern) sind 5000/ $\mu$ l möglicherweise ausreichend, um eine spontane Blutung zu verhindern. Bei invasiven Eingriffen mit hoher Blutungsgefahr sollte die Thrombozytenzahl über 50.000/ $\mu$ l liegen. Bei neurochirurgischen Operationen, Eingriffen am Auge und bei Massivtransfusionen sind Thrombozytenzahlen über 100.000/ $\mu$ l erforderlich.

Eine therapeutische Einheit für Erwachsene entspricht einem Apheresekonzentrat oder einem Poolkonzentrat aus sechs bis acht Einzelspender-Thrombozytenkonzentraten und enthält mehr als  $2,0 \times 10^{11}$  Thrombozyten und weniger als  $1 \times 10^6$  Restleukozyten (leukozytendepletiert). Seit kurzem werden zunehmend Thrombozytenkonzentrate in additiver Lösung verwendet. Diese enthalten weniger Plasma (ca. 100 ml) als Standard-Thrombozytenkonzentrate.

Die Thrombozytenzahl steigt bei Patienten, die durch multiple Bluttransfusionen und/oder Schwangerschaft bereits gegen zahlreiche HLA- und Thrombozytenantigene immunisiert sind, nicht oder nur geringfügig an. Der Thrombozytenanstieg (Inkrement) ist vom Blutvolumen des Patienten und der Anzahl der transfundierten Thrombozyten abhängig. Die Wirksamkeit eines Thrombozytenkonzentrates bzw. das Vorliegen einer Refraktärität wird anhand der Berechnung des korrigierten Inkrementes wie folgt bestimmt:

$$\text{Korrigiertes Inkrement} = \text{Thrombozytenanstieg } (/ \mu\text{l}) \times \frac{\text{Körperoberfläche } (\text{m}^2)}{\text{Anzahl transfundierter Thrombozyten } (\times 10^{11})}$$

Das korrigierte Inkrement wird 1 Stunde und 18–24 Stunden nach der Thrombozytentransfusion gemessen und sollte bei  $10 \times 10^9/ml$  bzw.  $7,5 \times 10^9/ml$  liegen. Das Ausbleiben eines adäquaten Anstiegs kommt häufig bei vortransfundierten bzw. immunisierten Patienten vor. Bei wiederholten erfolglosen Thrombozytentransfusionen (korrigiertes Inkrement  $< 5$ ) liegt ein refraktärer Zustand vor. Die Ursachen hierfür können immunologischer und nicht immunologischer Natur sein. Die immunologische Ursache eines Refraktärzustandes ist meistens das Vorhandensein von Alloantikörpern gegen HLA-Klasse-I-Antigene und seltener gegen Thrombozytenantigene. Das Risiko der Alloimmunisierung wird bei multiplen Transfusionen durch die Verwendung von leukozytendepletierten Apheresekonzentraten herabgesetzt. In solchen Fällen ist die Auswahl kompatibler Thrombozyten angezeigt (gematchte Thrombozyten). Allerdings ist die Durchführung eines Thrombozyten-Crossmatches nur in spezialisierten Labors möglich. Auch die Transfusion AB0-inkompatibler Thrombozyten kann in seltenen Fällen als Ursache für das Ausbleiben eines Transfusionserfolges infrage kommen. Der beste Anstieg der Thrombozyten wird durch die Transfusion AB0-identischer und HLA-gematchter Apheresekonzentrate erzielt. Allerdings liegen solche Präparate nicht immer vorrätig vor. Zu den nicht immunologischen Ursachen eines refraktären Zustands zählen Fieber, Blutung, Splenomegalie und bestimmte Medikamente.

**FRESH-FROZEN-PLASMA (FFP)**

Fresh-Frozen-Plasma enthält aktive Gerinnungsfaktoren, Plasmaproteine, Fibrinogen, Antithrombin, Albumin, Protein C und S. Zu den Indikationen für eine FFP-Transfusion gehören die Korrektur von komplexen Gerinnungsstörungen, der Plasmaaustausch und die Therapie der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura. Die notfallmäßige Aufhebung des Effektes oraler Antikoagulanzen oder eines schweren Vitamin-K-Mangels sollte mit dem schneller und besser wirksamen Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) erfolgen. Fresh-Frozen-Plasma darf nicht als Volumenersatz eingesetzt werden. Durch Plasmatransfusion werden keine Infektionen durch intrazelluläre Pathogene übertragen, wie Zytomegalievirus (CMV). Patienten mit IgA-Mangel und nachgewiesenem klinisch relevantem Antikörper gegen IgA-Moleküle sollten gegebenenfalls Fresh-Frozen-Plasma von Spendern mit IgA-Mangel erhalten, um einer Anaphylaxie vorzubeugen (siehe unten).

**KRYOPRÄZIPITATE**

Kryopräzipitate enthalten Fibrinogen, Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor (vWF). Sie sind bei volumenempfindlichen Patienten geeignet, die mit Fibrinogen versorgt werden sollen. Sofern keine Faktor-VIII-Konzentrate zur Verfügung stehen, können Kryopräzipitate gegeben werden. (Jede Einheit enthält etwa 80 Einheiten Faktor VIII.) Außerdem können Patienten mit dysfunktionellem (Typ II) oder fehlendem (Typ III) von-Willebrand-Syndrom mit Kryopräzipitaten versorgt werden. In Deutschland werden Kryopräzipitate nicht eingesetzt.

**PLASMADERIVATE**

Spezifische Proteinkonzentrate werden aus Poolplasmen gewonnen. Zu diesen Produkten gehören Albumin, Immunglobuline, Antithrombin, Gerinnungsfaktorenkonzentrate und Hyperimmunglobuline wie Anti-D, Antisera gegen das Hepatitis-B-Virus, das Varicella-zoster-Virus, CMV und andere.

**NEBENWIRKUNGEN VON BLUTTRANSFUSIONEN**

Alle Transfusionsreaktionen und Zwischenfälle (fehlerhaftes Vorgehen ohne Transfusionsreaktion) werden seit der 16. AMG-Novelle (2012) durch die zuständigen behandelnden Ärzte und die zuständigen Bluttransfusionseinrichtungen genau dokumentiert und zeitnah an das Paul-Ehrlich-Institut zur Auswertung (Hämovigilanz) gemeldet (AMG, Meldeflicht § 63i 6; Transfusionsgesetz § 16 Abs. 1). Aufgrund der gemeldeten Daten werden nur die Meldehäufigkeiten, nicht aber die Inzidenz von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen, ermittelt.

In Deutschland werden ca.  $5,2 \times 10^6$  Blutkomponenten transfundiert (ca.  $3,9 \times 10^6$  Erythrozytenkonzentrate, ca.  $4,5-5 \times 10^5$  Thrombozytenkonzentrate und ca.  $0,83 \times 10^6$  Plasmaeinheiten).

Nebenwirkungen durch die Transfusion von Blutkomponenten lassen sich trotz sorgfältiger Vorbereitungen nicht immer vermeiden. Glücklicherweise sind die meisten Nebenwirkungen nicht lebensbedrohlich. Allerdings können selten schwerwiegende unerwünschte Reaktionen auftreten, die nur leichte Symptome aufweisen. Bestimmte Nebenwirkungen, wie die meist tödlich verlaufende Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD), sind durch die Verwendung bestrahlter zellulärhaltiger Blutkomponenten vermeidbar. Bei Hinweisen auf Transfusionsreaktionen muss der transfundierende Arzt Nutzen und Risiko abwägen und die Transfusion gegebenenfalls abbrechen, wie z. B. bei febriler nicht hämolytischer Transfusionsreaktion. Das Produkt muss zur weiteren Abklärung in diesem Fall an die Blutbank zurückgeschickt werden.

Es gibt immunologisch und nicht immunologisch bedingte Transfusionsreaktionen (Tab. 138e-3). Immunvermittelte Reaktionen sind häufig auf Antikörper des Spenders oder seltener des Empfängers zurückzuführen. Auch Blutzellen, vor allem Leukozyten, können Immunreaktionen auslösen. Nicht immunologisch bedingte Nebenwirkungen sind chemische oder physikalische Reaktionen auf Stoffe in den gelagerten Blutkomponenten.

Infektionen durch Transfusionen sind durch die verbesserten Untersuchungs- und Screeningverfahren sehr selten geworden (Tab. 138e-3). Maßnahmen zur Qualitätssicherung vor einer Transfusion können die Sicherheit der Transfusion erhöhen. Alle unerwünschten Transfusionsreaktionen müssen umgehend gemeldet werden, um schnell die notwendigen, vom Gesetzgeber vorgegebenen Maßnahmen einleiten zu können.

**TABELLE 138e-3 Inzidenz und/oder gemeldete Nebenwirkungen von Bluttransfusionen in Deutschland**

Häufigkeit/Einheit	
<b>Reaktionen</b>	
Febrile (FNHTR)	< 0,01 %
Allergische TR: Juckreiz, Rötung, Urtikaria, Krämpfe, Dyspnoe, Übelkeit (Grad I und II nach IHN-Kriterien)	Nach Einführung der Leukozytendepletion seltener geworden (Inzidenz unbekannt). Im Jahr 2014 wurden insgesamt 130 Fälle gemeldet
Verzögerte HTR	Vermutlich 1 : 1000, genaue Inzidenz ist unbekannt
TRALI	< 1 : $10^6$ , 2014 wurden 7 Fälle gemeldet, aber nicht immer gesichert
Akute HTR	Genaue Inzidenz ist nicht bekannt, im Jahr 2014 wurden 39 Fälle gemeldet
Tödlich verlaufende HTR	Im Zeitraum 2013 und 2014 wurden 2 Fälle gemeldet
Anaphylaxie (Grad I und II nach IHN-Kriterien)	1 : 150.000, im Jahr 2014 wurden 122 Fälle gemeldet
<b>Infektionen<sup>a</sup></b>	
Hepatitis B	< 1 : $10^7$ (seit 2010 eine Infektion im Jahr 2012)
Hepatitis C	< 1 : $10^8$ mit PCR (seit 1999 eine Übertragung)
Hepatitis E	Im Zeitraum 2013 und 2014 wurden 5 Fälle bestätigt
HIV-1, HIV-2	< 1 : $10^7$ (seit 2009 eine Übertragung im Jahr 2010)
HTLV-I und -II	In Deutschland keine Übertragung gemeldet
Bakterien	Im Jahr 2014 wurden durch die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten 7 Fälle gemeldet
Malaria	Seit 1997 eine Übertragung
<b>Andere Komplikationen</b>	
Erythrozyten-Alloimmunisierung	1 : 100
HLA-Alloimmunisierung	Nach der Einführung der Leukozytendepletion unbekannt
Graft-versus-host-Erkrankung	1 : 400.000–1.200.000, seit 1997 drei Fälle, in dem Zeitraum 2013 und 2014 keine Meldung

<sup>a</sup> Seltene und mögliche transfusionsassoziierte Infektionen: West-Nil-Virus, Hepatitis-A-Virus, Parvovirus-B19, Babesia microti (Babesiosis), Borrelia burgdorferi (Lyme-Krankheit), Anaplasma phagocytophilum (humane granulozytische Ehrlichiose), Trypanosoma cruzi (Chagas-Krankheit), Treponema pallidum und humanes Herpesvirus 8.

**Abkürzungen:** FNHTR = febrile, nicht hämolytische Transfusionsreaktion; HTLV = humanes T-lymphotropes Virus; HTR = hämolytische Transfusionsreaktion; TR = Transfusionsreaktion; TRALI = transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz.

**IMMUNVERMITTELTE REAKTIONEN**

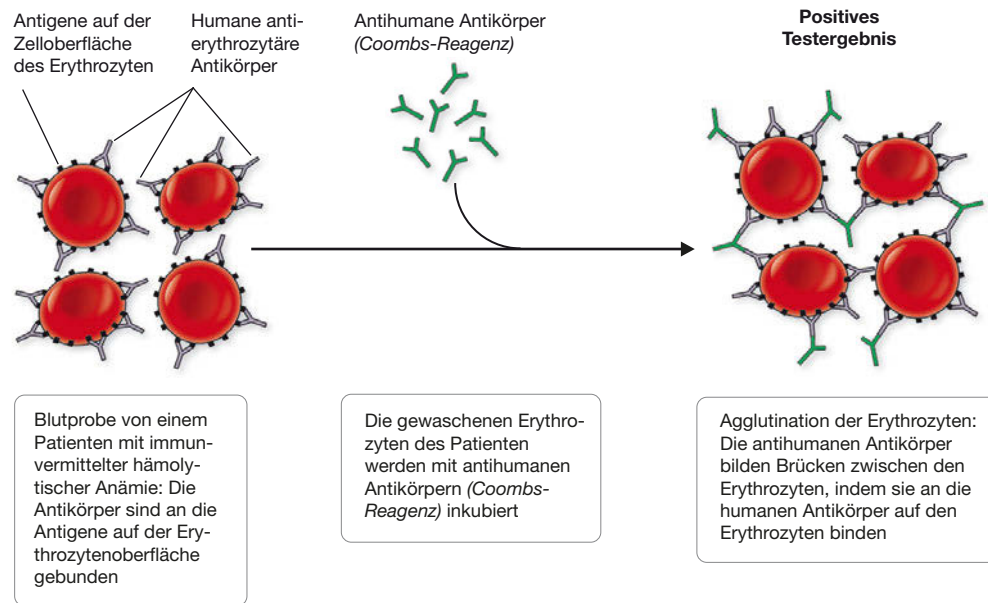
**Akute hämolytische Transfusionsreaktionen**

Diese Reaktionen kommen nur noch selten vor. Die Auswertung der Meldungen im Zeitraum 2013/2014 ergaben insgesamt 47 Fälle in Deutschland (davon 39 im Jahre 2014).

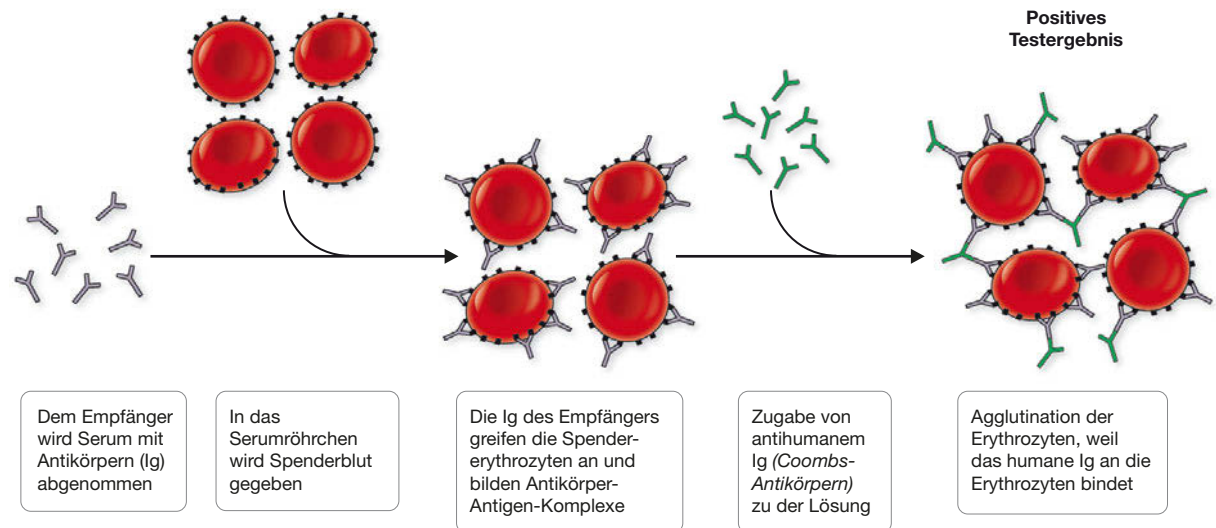
Die immunvermittelte Hämolyse wird durch Antikörper des Empfängers gegen Antigene der Spendererythrozyten verursacht. Für die meisten dieser Reaktionen sind AB0-Isoagglutinine verantwortlich (Fehltransfusionen). Alloantikörper gegen Rhesus, Kell und Duffy führen nur selten zu tödlich verlaufenden hämolytischen Transfusionsreaktionen.

Akute hämolytische Transfusionsreaktionen können sich mit Blutdruckabfall, Tachypnoe, Tachykardie, Fieber, Schüttelfrost, Hämoglobinämie, Hämoglobinurie, Brust- und/oder Flankenschmerzen und Unwohlgefühl manifestieren. Die klinische Überwachung der Patienten während und nach der Transfusion ist notwendig, um diese Reaktionen sofort zu erkennen. Bei Verdacht auf eine akute Hämolyse muss die Transfusion sofort abgebrochen, der venöse Zugang jedoch belassen werden. Eine korrekt gekennzeichnete Blutprobe, die nach der Transfusion entnommen wurde, und das gesamte, noch nicht transfundierte Blut müssen der Blutbank zur Abklärung zugeschickt

**Direkter Coombs-Test/direkter Antiglobulintest**



**Indirekter Coombs-Test/indirekter Antiglobulintest**



**Abbildung 138e-1 Direkter und indirekter Coombs-Test.** Der direkte Coombs-Test (Antiglobulintest) weist Antikörper (oder Komplement) auf der Oberfläche von Erythrozyten nach. Der indirekte Coombs-Test (Antiglobulintest) weist Antikörper im Serum nach, die an die Spendererythrozyten binden könnten. (Nach [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1c/coombs\\_test\\_schematic.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1c/coombs_test_schematic.png))

werden. Zu den Laboruntersuchungen zum Nachweis einer Hämolyse werden Haptoglobin, die Laktatdehydrogenase (LDH), indirektes Bilirubin, freies Hämoglobin und die Retikulozyten im Empfängerblut bestimmt.

Intravasale Immnhämolysen durch Komplementaktivierung können renale Funktionsstörungen, Nierenversagen und Schock verursachen. Die Diurese sollte durch den Einsatz von Furosemid und intravenöser Flüssigkeitszufuhr gesteigert werden. Gewebefaktoren, die von den lysierten Erythrozyten freigesetzt werden, können die disseminierte intravasale Gerinnung auslösen. Bei Patienten mit massiven hämolytischen Reaktionen sollten Gerinnungsparameter wie die Prothrombinzeit (PTZ), die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Fibrinogen und die Thrombozytenzahl kontrolliert werden.

Für die meisten der genannten Reaktionen sind Verwechslungen am Krankenbett verantwortlich wie die Verwechslung der Blutkomponenten oder der Patienten. Folgende Untersuchungen werden in diesem Zusammenhang durchgeführt: die Bestimmung der Hämolyseparameter, die Wiederholung der Blutgruppentestung und der serologischen Verträglichkeitsprobe vor und nach Transfusion, ein direkter Antiglobulintest (Coombs-Test) und eine Prüfung der Dokumentation. Der direkte Coombs-Test dient dem Nachweis von in vivo an Erythrozyten gebundenen Antikörpern und/oder Komplement (Abb. 138e-1).

**Verzögerte hämolytische und serologische Transfusionsreaktionen**

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen sind nicht immer vermeidbar. Sie treten bei Patienten auf, die bereits gegen Erythrozytenantigene sensibilisiert sind, aber wegen sehr niedriger Antikörperkonzentration keine auffällige serologische Verträglichkeitsprobe zeigen. Die Transfusion antigenpositiver Erythrozyten führt zur schnellen Nachbildung dieser Antikörper, die mit dem transfundierten Erythrozyten reagieren und eine Hämolyse verursachen können. Gelegentlich können die Antikörper erst einige Tage nach der Transfusion nachweisbar werden. Der direkte Antihumanglobulintest wird jedoch unmittelbar nach der Transfusion durch die Beladung der Zellen mit Antikörpern und/oder Komplement positiv. Die transfundierten, mit Alloantikörpern beladenen Erythrozyten können von Makrophagen phagozytiert werden. Die meisten Fälle werden klinisch erkannt, und die Reaktionen werden in der Blutbank entdeckt, wenn erneut eine serologische Verträglichkeitsprobe durchgeführt wird.

Meistens ist keine spezifische Therapie erforderlich. Bei klinisch relevanter Anämie können jedoch Erythrozytentransfusionen notwendig werden. Verzögerte serologische Transfusionsreaktionen ähneln serologisch der verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion und der direkte Coombs-Test wird positiv. Eine klinisch relevante Hämolyse lässt sich jedoch nicht feststellen.

### Febriile nicht hämolytische Transfusionsreaktionen

Die häufigste mit der Transfusion zellulärer Blutkomponenten assoziierte Reaktion ist eine febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR) mit Schüttelfrost und einem Anstieg der Körpertemperatur um mindestens 1 °C. Die FNHTR ist primär eine Ausschlussdiagnose. Daher sollten bei den betroffenen Patienten andere Ursachen einer Fieberreaktion ausgeschlossen werden. Die Reaktionen können durch Antikörper gegen Spenderleukozytenantigene und Plasmaproteine vermittelt werden, beispielsweise bei mehrfach transfundierten Patienten sowie Multipara. Da die meisten FNHTR einen leichten klinischen Verlauf zeigen, werden routinemäßig keine Antikörperbestimmungen durchgeführt, um die ursächlichen Antikörper nachzuweisen. Durch den Einsatz von leukozytendepletierten Blutkomponenten ist diese Nebenwirkung ebenso wie die Sensibilisierung gegen Leukozytenantigene selten geworden. Zytokine in gelagerten zellulären Blutkomponenten können eine FNHTR verursachen. Diese Reaktionen werden weitgehend durch eine Leukozytendepletion vor der Einlagerung vermieden.

### Allergische Reaktionen

Die Entwicklung einer Urtikaria wird durch Plasmaproteine mit allergischer Wirkung hervorgerufen. Leichte Reaktionen können durch eine kurze Unterbrechung der Transfusion und die Gabe von Antihistaminika (Diphenhydramin 50 mg p.o. oder i.v.) symptomatisch behandelt werden. Die Transfusion kann nach dem Verschwinden der Symptome fortgeführt werden. Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen können vor der Transfusion mit einem Antihistaminikum behandelt werden. Gegebenenfalls können zelluläre Blutprodukte bei hochimmunisierten Empfängern vorgewaschen werden, um Plasmareste zu eliminieren.

### Anaphylaktische Reaktion

Diese schwerwiegenden Reaktionen können sogar nach der Transfusion von nur wenigen Millilitern der Blutkomponenten auftreten. Zu den Symptomen gehören Atemnot, Husten, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bronchospasmus, Bewusstlosigkeit, Ateminsuffizienz und Schock. Die Transfusion muss unter Beibehaltung des venösen Zuganges sofort beendet werden. Zu den Therapiemaßnahmen gehört die intravenöse Flüssigkeitszufuhr (NaCl, Plasmaexpander) und die Gabe von Adrenalin (0,5–1,0 ml einer 1 : 10.000 verdünnten Lösung). In schweren Fällen können Glukokortikoide notwendig werden.

Patienten mit IgA-Mangel (< 1 % der Bevölkerung) sind gelegentlich gegen das IgA-Molekül immunisiert, sodass eine Plasmatransfusion bei ihnen mit dem Risiko der Anaphylaxie verbunden ist. Deshalb sollten Patienten mit IgA-Mangel und nachgewiesenen klinisch relevanten Antikörpern gegen IgA keine IgA-haltigen Blutkomponenten ohne sorgfältige Vorbereitung erhalten. Gegebenenfalls sollten zelluläre Blutkomponenten vor Anwendung gewaschen werden. Patienten mit anaphylaktischen oder wiederholten allergischen Reaktionen sollten auf einen IgA-Mangel untersucht werden.

### Graft-versus-host-Erkrankung

Die Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD) ist eine häufige und schwerwiegende Nebenwirkung der allogenen Knochenmark- und Stammzelltransplantation. Verantwortlich sind vermehrungsfähige Spenderlymphozyten, die vom geschwächten Immunsystem des Empfängers nicht beseitigt werden können und sich vermehren. Die transfusionsassoziierte GvHD ist sehr selten und wird durch T-Lymphozyten des Spenders vermittelt. Das klinische Bild der GvHD geht mit Fieber, einem charakteristischen Hautausschlag, Diarrhö und Leberfunktionsstörungen einher. Empfänger mit identischen HLA-Antigenen der Spender können durch die Transfusion lebensfähiger Lymphozyten, vor allem von Blutsverwandten, eine GvHD entwickeln. Neben den bereits erwähnten Komplikationen der GvHD ist die transfusionsassoziierte GvHD durch Knochenmarkaplasie und Pancytopenie charakterisiert. Außerdem ist diese Form bekanntermaßen gegenüber immunsuppressiven Therapien resistent, wie Glukokortikoiden, Ciclosporin, Antilymphozytenglobulinen und Knochenmark bzw. peripheren Stammzelltransplantationen nach myeloablativer Therapie. Die Erkrankung manifestiert sich 8–10 Tage nach der Transfusion, der Tod kann nach 2–4 Wochen eintreten.

Die transfusionsassoziierte GvHD kann durch die Bestrahlung von zellulären Blutkomponenten (mindestens 2500 cGy) vor der Transfusion vermieden werden. Gegenwärtig gelten folgende Indikationen

für bestrahlte zelluläre Blutkomponenten: alle Blutkomponenten aus gerichteten Blutspenden von Blutsverwandten, alle HLA-ausgewählten Blutkomponenten, alle Granulozytenpräparate, intrauterine Transfusionen, postpartal nach intrauteriner Transfusion, postpartale Austauschtransfusion, Transfusionen von Neugeborenen mit angeborener Immundefizienz oder Verdacht auf Immundefizienz, Transfusion bei allogener Stammzell-/Knochenmarktransplantation, Transfusion (7–14 Tage) vor autologer Blutstammzellentnahme, Transfusion bei autologer Stammzell-/Knochenmarktransplantation (ca. 3 Monate nach Transplantation), Transfusion bei schwerem Immundefektsyndrom, Patienten mit Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphom (alle Stadien), Therapie mit Purinanaloga (Fludarabin, Cladrabin, Deoxycoformycin).

### Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) ist seit der Einführung der Testung auf HLA- und neutrophile Antikörper in Deutschland sehr selten geworden. Verantwortliche Spender waren früher oft Multipara-Frauen. Daher müssen Frauen mit Schwangerschaftsanamnese vor einer Plasma- oder Vollblutspende auf das Vorliegen von HLA- bzw. neutrophilen Antikörpern getestet werden. Die Herstellung therapeutischer Plasmen von solchen ungetesteten Frauen ist in Deutschland nicht mehr erlaubt. Der Empfänger entwickelt während oder innerhalb der ersten 6 Stunden nach einer Transfusion die Symptome einer Hypoxie ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ ) und eines nicht kardialen Lungenödems, einschließlich bilateraler interstitieller Infiltrate im Röntgenbild des Thorax. Die Behandlung erfolgt adjuvant, und die Patienten erholen sich meistens ohne Folgeschäden. Eine TRALI entsteht meistens durch die Infusion von Spenderplasma, das hohe Titer von HLA-Antikörpern enthält, welche an die Leukozyten des Empfängers binden. Die Leukozyten aggregieren in den Lungengefäßen und setzen Mediatoren frei, welche die Kapillarpermeabilität erhöhen. Eine Testung von Spenderplasma auf HLA-Antikörper stützt die Diagnose. Risikofaktoren seitens des Empfängers sind Rauchen, chronischer Alkoholkonsum, Schock, Leberoperation (Transplantation), maschinelle Beatmung mit  $> 30 \text{ cmH}_2\text{O}$  und eine positive Flüssigkeitsbilanz.

### Posttransfusionspurpura

Diese Reaktion manifestiert sich überwiegend bei Frauen 7–10 Tage nach einer Erythrozyten- oder Thrombozytentransfusion als Thrombozytopenie. Es lassen sich plättchenspezifische Antikörper im Serum des Empfängers nachweisen. Der am häufigsten nachgewiesene Antikörper ist Anti-HPA-1A (PLA1), der sich auf dem Glykoprotein-IIIa-Rezeptor der Thrombozyten befindet. Die verzögerte Thrombozytopenie ist auf die Bildung von Antikörpern zurückzuführen, die in der akuten Phase sowohl mit den Thrombozyten des Spenders als auch mit denen des Empfängers reagieren. Zusätzliche Thrombozytentransfusionen können die Thrombozytopenie verstärken und sollten vermieden werden. Die hoch dosierte Gabe von Immunglobulinen ist therapeutisch sehr wirksam. Die Plasmapherese wird nicht mehr angewendet.

### Alloimmunisierung

Die Empfänger von Blutkomponenten können gegen eine Vielzahl von zellulären Antigenen sowie seltener gegen Plasmaproteine alloimmunisiert werden. Durch den Antikörpersuchtest vor der Transfusion können erythrozytäre Antikörper festgestellt und berücksichtigt werden. Der Nachweis bestimmter erythrozytärer Antikörper, beispielsweise gegen häufige Antigene, kann die Bereitstellung kompatibler Erythrozyten verzögern. Kinder von Schwangeren, die gegen D, c, Kell und andere Antigene Antikörper entwickelt haben, können einen Morbus haemolyticus neonatorum entwickeln. Die schwersten Hämolysen bei den betroffenen Kindern werden durch Anti-D und seltener durch Anti-c oder Anti-Kell verursacht. Deshalb muss bei Mädchen und gebärfähigen Frauen die Immunisierung gegen das D-Antigen sowie möglichst gegen andere Rhesus-Antigene und das Kell-Antigen durch Transfusionen vermieden werden.

Durch die Einführung der Leukozytendepletion kommen Alloimmunisierungen gegen Antigen auf Leukozyten und Thrombozyten selten vor. Da Alloimmunisierungen häufig zu einer Therapierefraktärität führen können und die Versorgung mit kompatiblen Thrombozytenkonzentraten schwierig ist, sollte eine Sensibilisierung möglichst vermieden werden. Die Antigenexposition sollte durch den differen-

zierten Einsatz von Bluttransfusionen und die Verwendung von Apheresekonzentraten von Einzelspendern begrenzt bleiben.

## ■ NICHT IMMUNOLOGISCHE REAKTIONEN

### Volumenüberlastung

Die Transfusion von Blutkomponenten kann zu einer transfusionsassoziierten Volumenüberlastung (TACO) führen, die mit einer Dyspnoe mit einem  $\text{PaO}_2 < 90\%$  bei Raumluftatmung, bilateralen Lungeninfiltraten im Röntgen und einer systolischen Hypertonie einhergeht. Das Brain Natriuretic Peptide (BNP) ist oft gegenüber dem Prätransfusionsspiegel erhöht ( $> 1,5$ ). Diese Nebenwirkung kann durch eine isovolämische Transfusion und gleichzeitige Anwendung eines Diuretikums vermieden werden.

### Hypothermie

Die Gabe gekühlter ( $4\text{ }^\circ\text{C}$ ) oder gefrorener ( $-18\text{ }^\circ\text{C}$ ) Blutkomponenten kann vor allem bei Massivtransfusionen und unterkühlten Patienten zu einer Hypothermie und Gerinnungsstörung führen. Die Kälteexposition der sinoarterialen Knoten kann zu Herzrhythmusstörungen führen. Die Hypothermie sollte durch die Verwendung von zugelassenen Blutwärmern vermieden werden.

### Elektrolyttoxizität

Die Konzentration des freien Kaliums steigt mit zunehmender Lagerungsdauer, vor allem nach der Bestrahlung von Erythrozytenkonzentraten, an. Daher sollten Neugeborene und Patienten mit Niereninsuffizienz möglichst frische Erythrozytenkonzentrate erhalten.

Zitrat wird gewöhnlich als Antikoagulum bei der Herstellung von Blutkomponenten verwendet. Es bindet mit Kalzium Chelate und hemmt dadurch die Gerinnungskaskade. Bei rascher Transfusion ( $> 50\text{ ml/min}$ ) besteht das Risiko einer Zitratintoxikation bzw. Hypokalzämie mit Taubheitsgefühl und/oder Parästhesien perioral, in den Fingern und Zehen. Da das Zitrat schnell zu Bikarbonat verstoffwechselt wird, ist nur selten eine Kalziuminfusion erforderlich. Sollte eine Infusion von Kalzium oder anderen Substanzen unumgänglich sein, muss sie über einen separaten intravenösen Zugang verabreicht werden.

### Eisenüberladung

Jedes Erythrozytenkonzentrat enthält 200–250 mg Eisen. Die endokrinen, hepatischen und kardialen Symptome der Eisenüberladung treten meist nach der Gabe von 100 Erythrozytenkonzentraten auf (totaler Eisengehalt des Körpers von 20 g). Die Vermeidung dieser Komplikationen durch alternative Therapien (z. B. Erythropoetin) und die sorgfältige Abwägung der Indikationen für Transfusionen ist kostengünstig und in jedem Fall zu empfehlen. Der therapeutische Einsatz von Chelatbildnern wie Deferoxamin oder Deferasirox ist häufig nur von geringem Nutzen.

### Hypotensive Reaktion

Eine vorübergehende Hypotonie kann bei Patienten vorkommen, die Angiotensin-converting-Enzym (ACE)-Hemmer einnehmen. Da Blutprodukte Bradykinin enthalten, welches durch ACE abgebaut wird, können solche Patienten bereits durch die ACE-Hemmung einen erhöhten Bradykininspiegel aufweisen. Der Blutdruck normalisiert sich in der Regel ohne Interventionen.

### Immunmodulation

Die Transfusion allogener zellulärer Blutkomponenten kann vermutlich eine Immunsuppression bewirken. Nach dem neuen Kenntnisstand ist die Ursache für dieses Phänomen unklar und die früher vermuteten höheren Infektionsrisiken und die schlechteren Ausgangsergebnisse transfundierter Patienten lassen sich bisher nicht bestätigen.

## ■ INFEKTIÖSE KOMPLIKATIONEN

Bei der Blutspende werden initial gesunde Spender selektiert, die keine Risikofaktoren hinsichtlich Lebensstil, Erkrankungen oder Exposition gegenüber übertragbaren Krankheitserregern (i.v. Drogenabusus oder Einreise aus Malaria-Endemiegebieten) aufweisen. Das gespendete Blut wird mittels Nukleinsäure-Amplifikation und Antikörpernachweis (gegen Erreger vorangegangener Infektionen) mehrfach untersucht. Dadurch und durch die Sterilität der Thrombozytenkonzentrate kann das Risiko einer Infektion durch die Transfusion weiter reduziert werden.

Die Nukleinsäure-Amplifikationstestung (NAT) ist in Deutschland seit 2000 für HCV und seit 2004 für HIV vorgeschrieben. Eine Testung auf West-Nil-Virus wird in Deutschland zurzeit geprüft. Das humane T-lymphotrope Virus (HTLV) Typ I kommt in Deutschland bisher nicht vor, daher ist eine Testung nicht erforderlich.

### Virale Infektionen

**Hepatitis-C-Virus** Vor Freigabe der Spende werden Antikörper gegen HCV und HCV-RNS untersucht. Zahlreiche seronegative Spender konnten als HCV-RNS-Träger identifiziert werden. Das Restrisiko einer HCV-Übertragung ist  $< 1 : 10^8$ . Seit 1999 wurde in Deutschland eine Übertragung gemeldet. HCV-Infektionen können asymptomatisch bleiben oder zu einer chronisch aktiven Hepatitis, Zirrhose und Leberversagen führen.

**HIV Typ 1** Durch intensive Screening-Untersuchungen von Spendern und die Testung auf HIV-1-Genom (NAT) wurde das Risiko einer HIV-1-Infektion durch Bluttransfusionen erheblich reduziert. Vor Freigabe der Spende (Erythrozyten, Thrombozyten, Plasma oder Granulozyten) werden Antikörper gegen HIV-1/-2 und HIV-1-Genom (NAT) untersucht. Nur wenige seronegative Spender wurden als HIV-RNA-Träger gefunden. Das Restrisiko für eine HIV-1-Infektion beträgt weniger als  $1 : 10^7$  (Tab. 138e-3) und mit PCR  $< 1 : 4^6$ . Seit 2004 wurden in Deutschland nur zwei Übertragungen gemeldet.

**Hepatitis-B-Virus** Das Spenderblut wird mittels Nachweis des Hepatitis-B-Oberflächen-Antigens (HbsAg), des Hepatitis-core-Antigens (HbcAg) und meistens einer NAT-Testung auf HBV untersucht. Das Risiko einer transfusionsassoziierten HBV-Infektion liegt bei weniger als  $1 : 10^7$  Konzentraten. Seit 2009 wurde nur eine Übertragung im Jahr 2012 gemeldet (Tab. 138e-3). Diese Komplikation lässt sich verhindern, indem Patienten, die über längere Zeit Transfusionen erhalten müssen, gegen HBV geimpft werden.

**Andere Hepatitisviren** In den Jahren 2013 und 2014 wurden insgesamt fünf Hepatitis-E-Übertragungen bestätigt. Es kam im Verlauf nur bei einer Übertragung zu Komplikationen.

Das Hepatitis-A-Virus wird nur selten per transfusionem übertragen. Die Erkrankung verläuft meistens asymptomatisch und chronifiziert nicht. Das Hepatitis-G-Virus, das inzwischen als GBV-C bezeichnet wird, sowie zwei weitere bei Transfusionen übertragene Viren, TTV und SEN-V, verursachen weder eine chronische Hepatitis noch andere Krankheitsstadien. Daher sind Routineuntersuchungen nicht erforderlich.

**West-Nil-Virus** Im Jahr 2002 wurde von Infektionen mit dem West-Nil-Virus nach Transfusion berichtet. Dieses RNS-Virus lässt sich mittels NAT nachweisen. In den USA wurde daher in der Mitte des Jahres 2003 mit einem Routinescreening begonnen. Der Schweregrad der West-Nil-Virusinfektionen reicht von asymptomatischen bis zu tödlichen Verläufen mit einem höheren Risiko für ältere Patienten. In Deutschland wird Spenderblut bisher nicht auf das West-Nil-Virus untersucht.

**Zytomegalievirus** Dieses ubiquitär vorkommende Virus infiziert mindestens 50 % der Allgemeinbevölkerung und wird durch infizierte „Passagier“-Leukozyten in transfundierten Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten übertragen. Ein besonderes Risiko für CMV-Infektionen besteht bei immunsupprimierten Patienten, CMV-negativen Transplantatempfängern und Neugeborenen. Leukozytendepletierte Blutkomponenten gelten als CMV-negativ.

In den USA wird Spenderblut grundsätzlich auf HTLV-I und -II gescreent. HTLV-I ist bei einem kleinen Teil der infizierten Personen mit einer T-Zell-Leukämie/Lymphom des Erwachsenen sowie mit der tropischen spastischen Paraparese assoziiert (Kap. 225e). Das Risiko für eine HTLV-I-Infektion via transfusionem beträgt in den USA  $1 : 641.000$  Transfusionen. Für HTLV-II wurde kein deutlicher Zusammenhang mit einer Erkrankung nachgewiesen. In Deutschland wird Spenderblut nicht auf HTLV-I untersucht.

**Parvovirus B19** Dieses Virus kann durch Blutkomponenten und Blutprodukte aus gepooltem Plasma, wahrscheinlich jedoch nicht durch die virusinaktivierten Plasmaderivate (2 Stufenverfahren) übertragen werden. Es handelt sich um das ätiologische Agens des Erythe-

ma infectiousum (Ringelröteln) bei Kindern. Parvovirus B19 zeigt einen Tropismus für erythropoetische Vorläuferzellen und inhibiert sowohl die Erythrozytenproduktion als auch die Reifung. Bei Patienten mit einer vorbestehenden hämatologischen Erkrankung wie Sichelzellanämie oder Thalassämie (Kap. 130) kann eine Erythroblastopenie auftreten, die sich entweder als akute aplastische Krise oder als chronische Anämie mit verkürzter Erythrozytenüberlebenszeit manifestiert. Feten seronegativer Frauen tragen das Risiko der Entwicklung eines Hydrops durch die Übertragung dieser Infektion in der Schwangerschaft.

### Bakterielle Kontamination

Das relative Risiko der Übertragung durch bakteriell kontaminiertes Blut besteht fort.

Bei den vorgeschriebenen Lagerungstemperaturen von Fresh-Frozen-Plasma und Erythrozytenkonzentraten sterben die meisten Bakterien ab oder vermehren sich kaum. Daher ist die Übertragung bakterieller Infektionen durch diese Blutkomponenten extrem selten. Einige gramnegative Bakterien können jedoch bei 1–6 °C wachsen. Im Zusammenhang einer transfusionsassoziierten Infektion wurden *Yersinien*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter* und *Escherichia* spp. beschrieben. Nach der Gabe von Thrombozytenkonzentraten, die bei Zimmertemperatur gelagert werden, ist die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung von Hautkeimen wie grampositiver Organismen einschließlich koagulasenegativer Staphylokokken eher gegeben. Man schätzt, dass in den USA 1 : 1.000–2.000 der Thrombozytenkonzentrate mit Bakterien kontaminiert ist. Das Todesrisiko einer transfusionsassoziierten Sepsis liegt in den USA bei 1 : 17.000 für plättchenreiches Plasma vom Vollblut und bei 1 : 61.000 für Apherese-Präparate. Daher werden seit 2004 Methoden zum Nachweis kontaminierter Thrombozytenkonzentrate initiiert. In Deutschland lag die Rate der bakteriellen Übertragung für den Zeitraum 2009–2012 bei 5,8 und für den Zeitraum 2013–2014 bei 6,2 pro 10<sup>6</sup> transfundierte Einheiten. Empfänger von bakteriell kontaminierten Blutprodukten können Fieber und Schüttelfrost bis hin zu einem septischen Schock und einer disseminierten intravasalen Gerinnung entwickeln. Diese Reaktionen können innerhalb von Minuten nach Transfusionsbeginn oder erst nach mehreren Stunden auftreten. Im klassischen Fall sind die Symptome fulminant. Dieser Verlauf ist für eine bakterielle Kontamination typisch und unterscheidet diese von der febrilen nicht hämolytischen Transfusionsreaktion. Insbesondere die von gramnegativen Erregern ausgelösten Reaktionen werden durch transfundierte Endotoxine verursacht, welche während der Lagerung von den Bakterien gebildet wurden.

Bei Verdacht auf kontaminierte Blutkomponenten muss die Transfusion sofort beendet werden. Ziel der Therapie ist es, den Blutdruck, die kardiale Auswurfleistung, die Sauerstoffversorgung und die Nierenfunktion des Empfängers zu unterstützen. Es müssen bakterielle Kulturen vom Patienten angelegt werden. Eine Behandlung mit Breitpektrumantibiotika sollte gegebenenfalls sofort beginnen und nach Kultur und Resistenzbestimmungen angepasst werden. Die Blutbeutel müssen an die Blutbank zurückgeschickt werden. Aus dem Rest der transfundierten Blutkomponenten müssen auch Kulturen angelegt werden, und serologische Fehler müssen ausgeschlossen werden.

### Andere infektiöse Agenzien

Jede Spende muss vor der Freigabe auf Antikörper gegen *Treponema pallidum* getestet werden. Verschiedene Parasiten, einschließlich der Erreger von Malaria, Babesiose und Chagas-Krankheit, können durch Bluttransfusionen übertragen werden. Diese Infektionen können

durch Reisen an Orte bei Spendern auftreten, wo sie in der Regel nicht vorkommen. Bei immer mehr weiteren Krankheiten wird eine transfusionsassoziierte Übertragung vermutet. Dazu zählen Dengue-Fieber, Chikungunya-Virusinfektion, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit sowie Infektionen durch *Anaplasma phagocytophilum* und das Gelbfieber-Impfvirus. Bei manchen Erregern wie *Trypanosoma cruzi* stehen Tests zur Verfügung, die aber nicht generell indiziert sind, für andere Erreger werden sie noch entwickelt (*B. microti*). Diese Erkrankungen können tödlich verlaufen und sollten bei entsprechenden Hinweisen des Patienten in Erwägung gezogen werden.

### ALTERNATIVEN ZUR TRANSFUSION

Es sollten Alternativen zur allogenen Bluttransfusion Berücksichtigung finden, um die Risiken der homologen Spenderexposition zu vermeiden. Bei elektiven Operationen kann Eigenblut transfundiert werden. Das Kosten-Nutzen-Verhältnis der autologen Transfusion ist jedoch schlechter als das der homologen Transfusion. Außerdem bleibt bei autologen Transfusionen das potenzielle Risiko einer falschen Beschriftung von Proben und einer bakteriellen Kontamination bestehen. Zu den weiteren Verfahren der autologen Bluttransfusion bei chirurgischen Patienten gehören die präoperative normovolämische Hämodilution und die Aufbereitung von intra- und/oder postoperativ gewonnenem Wund-/Drainageblut. Die gerichtete Blutspende von Freunden oder Familienmitgliedern ist sicherer als die freiwillige Fremdblutspende. Solche gezielten Spenden können den Patienten in Wirklichkeit einem höheren Risiko von Komplikationen wie Infektionen, GVHD und Alloimmunisierungen aussetzen.

Granulozyten- und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktoren (G- oder GM-CSF) können bei Patienten mit Leukopenie als Folge einer Hochdosis-Chemotherapie zur Steigerung der Leukozytenzahl eingesetzt werden. Erythropoetin stimuliert bei einer Anämie die Erythrozytenbildung, beispielsweise bei Patienten mit chronischem Nierenversagen. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann Erythropoetin bei Patienten mit malignen Erkrankungen negative Wirkungen zeigen, daher sollte die Anwendung auf Patienten unter Chemotherapie beschränkt bleiben. Beim adäquaten Anstieg der Hämoglobinwerte durch Erythropoetin kann eine homologe Transfusion vermieden werden. Dieses Hormon kann auch bei autologen Spendern die Erythropoese stimulieren und die Gewinnung von mehr Erythrozytenkonzentraten ermöglichen.

### WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- BUNDESÄRZTEKAMMER: Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der BÄK, 4. Auflage: [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/QLL\\_Haemotherapie\\_2014.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf), 2014
- FUNK MB et al: Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2013/2014: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen nach § 63i AMG. <http://www.pei.de/haemovigilanzbericht>, Paul-Ehrlich-Institut, 2015
- KIEFFEL V: Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, 4. Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2010
- LACROIX J et al, ABLE INVESTIGATORS, CANADIAN CRITICAL CARE TRIALS GROUP: Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med* 372(15):1410–8, 2015
- SALAMA A, KARADASHI R, ARBACH O: Long-Term Treatment and Transfusion on Normal Blood Components Following Tolerance Induction in Patients with Anti-IgA Anaphylactic Reactions. *Transfus Med Hemother* 41(5):381–7, 2014