



Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Sachs

Institut für Klinische Immunologie
und Transfusionsmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

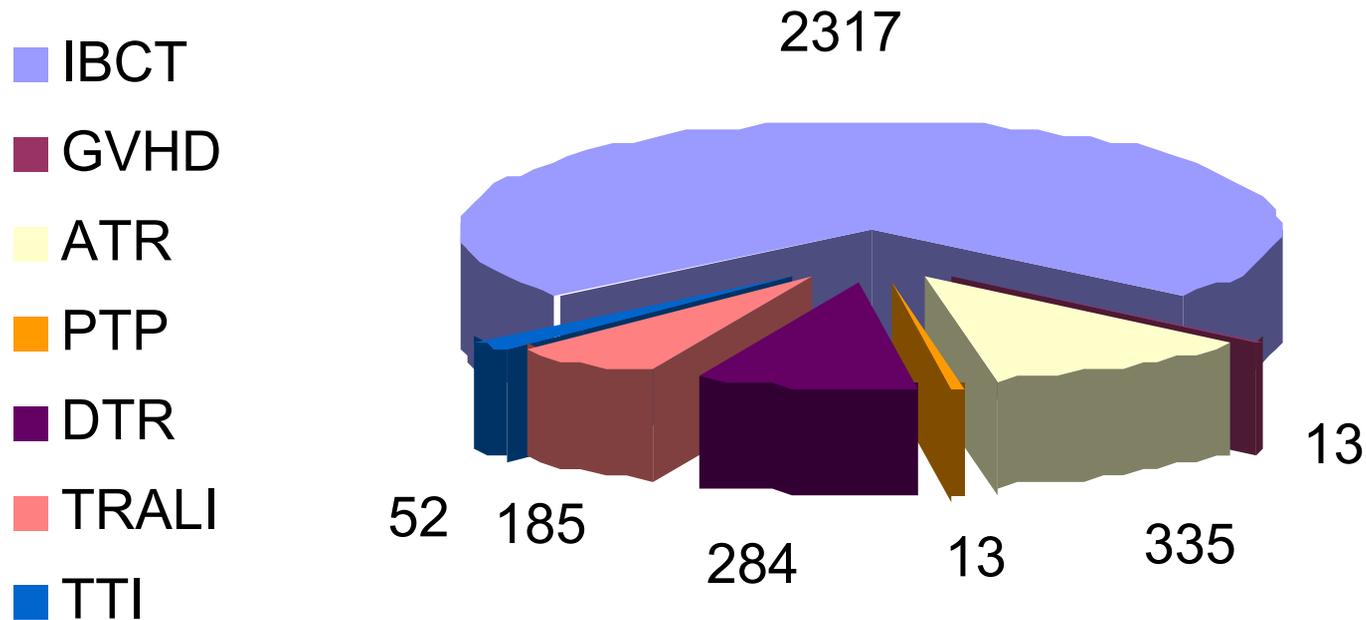
Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

- 1 Klinische Einordnung akuter Nebenwirkungen und Empfehlungen zur Diagnostik
- 2 Besonderheiten in der Einordnung pulmonaler Nebenwirkungen
- 3 Evidenz-basierte Indikationen zur Bestrahlung von Blutkomponenten
- 4 Evidenz-basierte Indikationen zur Berücksichtigung von CMV und Parvovirus B19

Klinische Einordnung akuter Nebenwirkungen und Empfehlungen zur Diagnostik

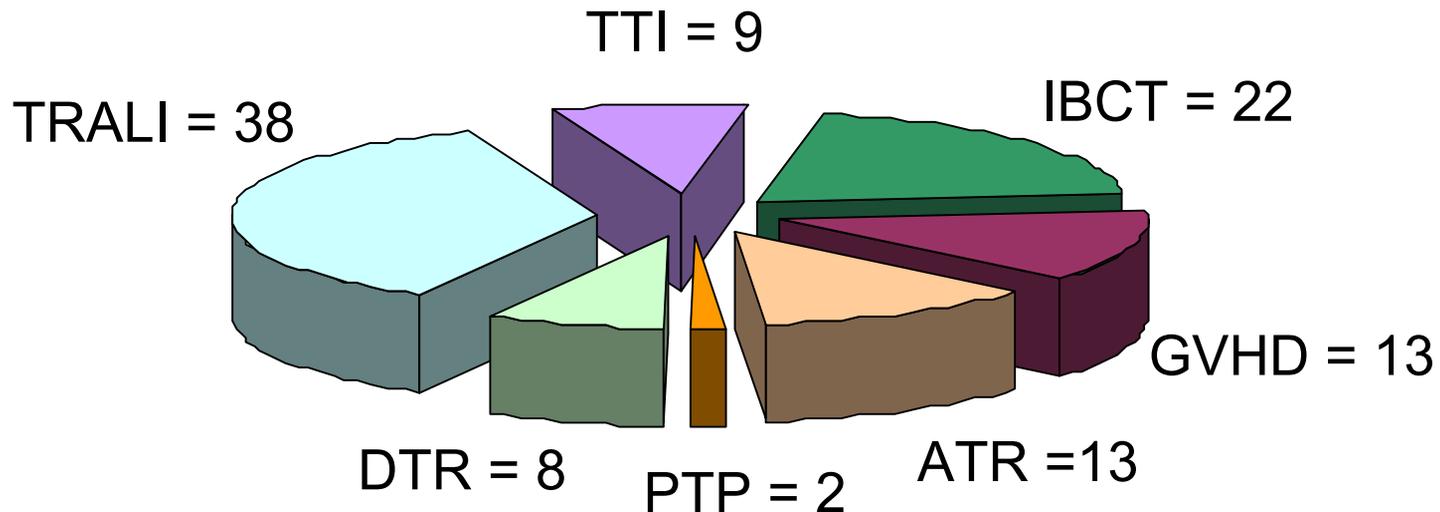
Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Transfusionsassoziierte Risiken Britisches Hämovigilanzregister, Meldungen 1996-2005



Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Transfusionsassoziierte Risiken Britisches Hämovigilanzregister, Todesfälle 1996-2005



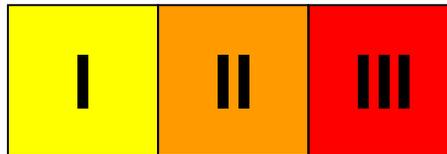
Tödliche Reaktionen durch akute Nebenwirkungen = ca. 70%

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Sobald das Blut anfing, in seine Venen zu strömen,
fühlte er die Hitze entlang seiner Arme und unter den Achseln.
Sein Puls stieg an, und kurz darauf
war sein Gesicht voll Schweiß.
Sein Puls schwankte stark
und er klagte über große Schmerzen in den Nieren,
über Übelkeit,
und er schüttelte am ganzen Körper [...]
Er schlief ein und schlief die ganze Nacht [...]

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Klinische Einordnung akuter Nebenwirkungen*



	klinische Symptomatik	wahrscheinliche Ursachen	unmittelbares Vorgehen		weitere unmittelbare Abklärung
I	Urtikaria und/oder Pruritus	allergische Reaktion	1	Transfusion unterbrechen	keine
			2	klinische Untersuchung	
			3	Antihistaminika erwägen	
			4	Transfusion fortsetzen, wenn keine Verschlechterung	

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

	klinische Symptomatik	wahrscheinliche Ursachen	unmittelbares Vorgehen		weitere unmittelbare Abklärung
II	<p>Urtikaria Pruritus</p> <p>Fieber Rigor Ruhelosigkeit Tachykardie Angst Palpitationen leichte Dyspnoe Kopfschmerzen</p>	<p>allergische Reaktion</p> <p>febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion</p> <p>bakterielle Kontamination der Komponente</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 2 3 4 5 	<p>Transfusion unterbrechen</p> <p>klinische Untersuchung</p> <p>Antihistaminika/ Paracetamol erwägen</p> <p>Patient beobachten</p> <p>falls dringender Transfusionsbedarf, Transfusion weiterer Komponenten (nicht der auslösenden Komponente) unter engmaschiger Kontrolle</p>	<p>Ausschluss einer Hämolyse (11.2.1)</p> <p>Ausschluss bakterieller Kontamination (11.2.4)</p>

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

	klinische Symptomatik	wahrscheinliche Ursachen	unmittelbares Vorgehen	weitere unmittelbare Abklärung
III	<p>Fieber Rigor Ruhelosigkeit Blutdruckabfall</p> <p>Tachykardie dunkler Urin unerklärte Blutung Brustschmerz Lenden/Rückenschmerzen Schmerzen an der Infusionsstelle Kopfschmerzen Atemnot</p>	<p><u>A) ohne führende Lungensymptomatik:</u> akute intravasale Hämolyse; Schock bei bakterieller Kontamination; Anaphylaxie</p> <p><u>B) mit führender Lungensymptomatik:</u> Hypervolämie; transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)</p>	<p>1 Transfusion unterbrechen</p> <p>2 klinische Untersuchung</p> <p>3 unmittelbare Notfallversorgung nach Leitsymptomen (Kreislauf, Atemwege)</p>	<p>Verwechslung ausschließen, ggf. Bedside-Test wiederholen</p> <p>Ausschluss einer Hämolyse (11.2.1)</p> <p>Ausschluss bakterieller Kontamination (11.2.4)</p> <p>bei führender Lungensymptomatik Ausschluss TRALI (Tabelle 11.1.2 + 11.2.5)</p>

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Hämolytische Transfusionsreaktion

- visuelle Inspektion des abzentrifugierten Patientenplasmas
- freies Hämoglobin im Plasma
- freies Hämoglobin im Urin
- Haptoglobin und LDH (Verlauf)
- Immunhämatologie

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Bakterielle Kontamination

- Ausstrich aus der Blutkomponente mit Gramfärbung
- bakteriologische Kultur aus der Komponente
- Blutkultur

Bakteriennachweise in Blutkomponenten:

z. B. 0,1-0,5% aller TK (Munksgaard et al., 2004; Fang et al., 2005)

Häufigkeit klinischer Reaktionen auf kontaminierte Präparate:

Ca. 1:100.000 (Fang et al., 2005; Gilstad et al., 2003)

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Sobald das Blut anfing, in seine Venen zu strömen, fühlte er die Hitze entlang seiner Arme und unter den Achseln. Sein Puls stieg an, und kurz darauf war sein Gesicht voll Schweiß.

Sein Puls schwankte stark und er klagte über große Schmerzen in den Nieren, über Übelkeit,

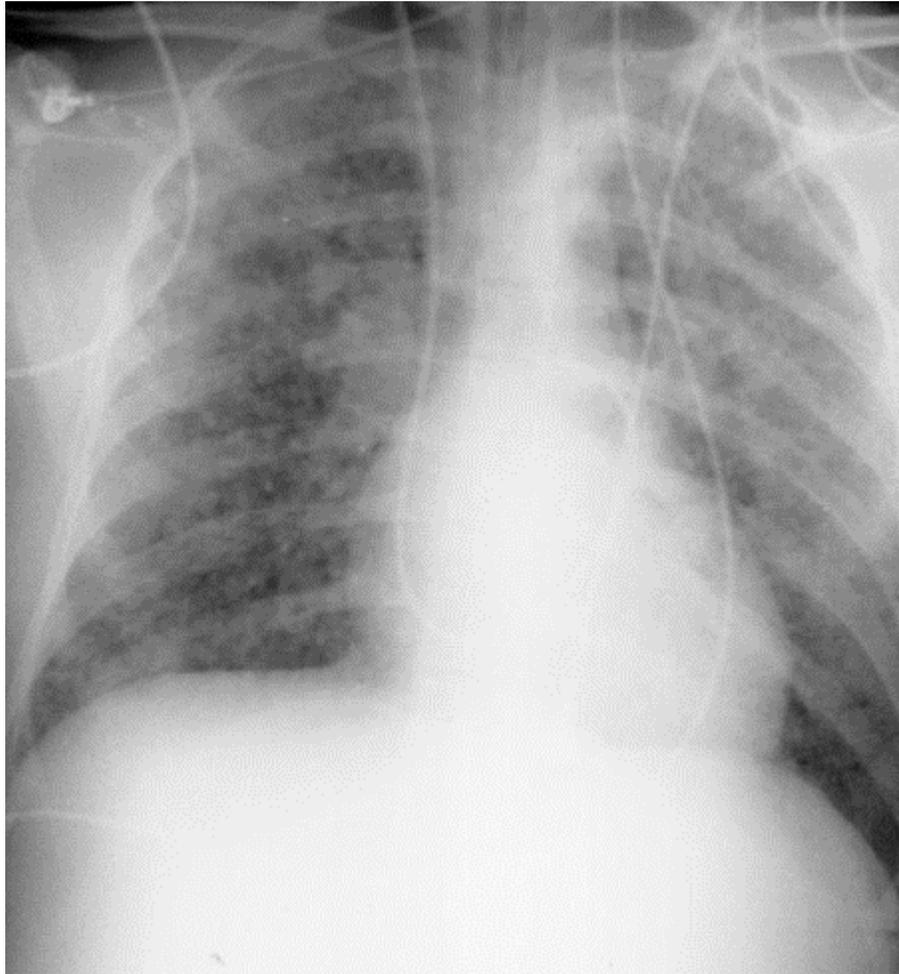
und er schüttelte am ganzen Körper [...]

Er schlief ein und schlief die ganze Nacht [...]

Als er erwachte, machte er ein großes Glas voll Urin, das so schwarz war, als sei es mit dem Ruß eines Kamins vermischt.

Besonderheiten in der Einordnung pulmonaler Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer



Ösophagusvarizenblutung

Hk 23%

PTT 49 sec

Thrombozyten 32 G/l

4 EK, 4 FFP

O₂-Sättigung 72%

Gelbliches Aufschäumen

RR systolisch 60 mmHg

Hf 154/min

3 Tage Beatmung

Exitus letalis im MOF

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

	klinische Symptomatik	wahrscheinliche Ursachen	unmittelbares Vorgehen	weitere unmittelbare Abklärung
III	<p>Fieber Rigor Ruhelosigkeit Blutdruckabfall</p> <p>Tachykardie dunkler Urin unerklärte Blutung Brustschmerz Lenden/Rückenschmerzen Schmerzen an der Infusionsstelle Kopfschmerzen Atemnot</p>	<p><u>B) mit führender Lungensymptomatik:</u> Hypervolämie, transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)</p>	<p>1 Transfusion unterbrechen</p> <p>2 klinische Untersuchung</p> <p>3 unmittelbare Notfallversorgung nach Leitsymptomen (Kreislauf, Atemwege)</p>	<p>Verwechslung ausschließen, ggf. Bedside-Test wiederholen</p> <p>Ausschluss einer Hämolyse (11.2.1)</p> <p>Ausschluss bakterieller Kontamination (11.2.4)</p> <p>bei führender Lungensymptomatik Ausschluss TRALI (Tabelle 11.1.2 + 11.2.5)</p>

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

O2-Sätt.	Röntgenbild (obligatorisch)	weitere wesentliche Befunde	zeitlicher Zusammenhang mit Transfusion	Klinische Verdachts- diagnose
< 90%*	beidseitiges* Lungeninfiltrat; kardial unauffälliger Befund		sofort bis 6h* nach Transfusion	TRALI
	Lungeninfiltrate; Zeichen der kardialen Dekompensation	Tachykardie Hypertension	bis 12h nach Transfusion; ggf. Z. n. Massivtransfusion	TACO
	keine Infiltrate			TAD
	keine Infiltrate	Zyanose Stridor	bis 24h nach Transfusion	allergische Dyspnoe

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Hypervolämie (TACO)

- akutes hydrostatisches Lungenödem
- Neugeborene und Patienten >60 Jahre
- Inzidenz 1-8% (Popovsky et al., 2004)
- Letalität 3-4%
- BNP nicht allgemein zu empfehlen (Gajic et al., 2006)

Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion

- seit Einführung der Leukozytendepletion Reduktion auf <0,1%
(Paglino et al., 2004; King et al., 2004; Yazer et al., 2004)

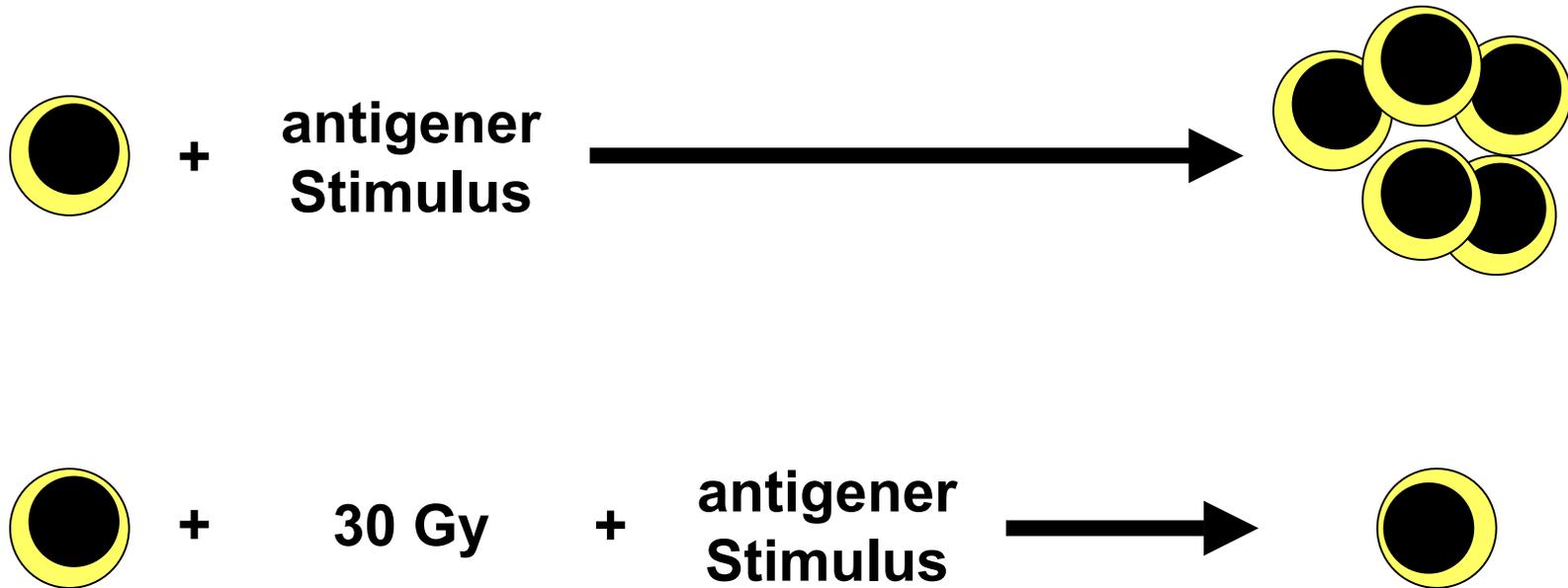
Evidenz-basierte Indikationen zur Bestrahlung von Blutkomponenten

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Empfehlung und Evidenzgrad	Nutzen/ Risiko-Verhältnis	Datenbewertung	Bedeutung
1A	eindeutig	randomisierte, kontrollierte Studien	starke Empfehlung für die meisten Patienten („soll“)
1C+	eindeutig	keine randomisierten, kontrollierten Studien, aber eindeutige Datenlage	starke Empfehlung für die meisten Patienten („soll“)
1B	klar	randomisierte, kontrollierte Studien mit gravierenden Schwächen	starke Empfehlung, gilt wahrscheinlich für die meisten Patienten („soll“)
1C	klar	Beobachtungsstudien	mittelstarke Empfehlung, kann sich nach Datenlage ändern („sollte“)
2A	unklar	randomisierte, kontrollierte Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen	mittelstarke Empfehlung, abhängig vom Patienten kann ein anderes Vorgehen besser sein („sollte“)
2C+	unklar	keine randomisierten, kontrollierten Studien, aber eindeutige Datenlage	schwache Empfehlung („kann“)
2B	unklar	randomisierte, kontrollierte Studie mit gravierenden Schwächen	schwache Empfehlung („kann“)
2C	unklar	klinische Beobachtungen	sehr schwache Empfehlung („könnte“)

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Indikationen zur Transfusion bestrahlter Blutprodukte



Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer



ta-GvDH
Hauptdiagnose: SCID

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Welche Blutkomponenten müssen bestrahlt werden?

Alle beschriebenen Fälle einer GvHD wurden nach Transfusion zellhaltiger Blutkomponenten beschrieben.

Wir empfehlen **nicht**, gefrorenes Frischplasma zu bestrahlen.
Grad der Empfehlung/Evidenz: 1C+

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Empfehlungen zur Bestrahlung zellulärer Blutkomponenten: besondere Komponenten

- gerichtete Blutspenden von Blutsverwandten (1C+); mindestens 14 tödliche Fälle beschrieben
- HLA-ausgewählte zelluläre Blutkomponenten (1C+); Risiko für einen one-way-HLA-Match bei ausgewählten TK ca. 5%
- Granulozytenkonzentrate (1C+); mindestens 16 Fälle einer ta-GvHD beschrieben

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Empfehlungen zur Bestrahlung zellulärer Blutkomponenten: Pädiatrie

- bei intrauterinen Transfusionen und nach intrauterinen Transfusionen (1C+); mindestens 3 Fälle eine ta-GvHD beschrieben
- bei Austauschtransfusionen (1C+); mindestens 2 Fälle tödlicher ta-GvHD
- Patienten mit angeborener Immundefizienz: SCID (1C+); PNP-Defizienz, Wiskott-Aldrich-Syndrom, DiGeorge-Syndrom (2C)

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Empfehlungen zur Bestrahlung zellulärer Blutkomponenten: Blutstammzell-/ Knochenmarktransplantation

- vor autologer Blutstammzellentnahme (14 Tage) und während und nach autologer Blutstammzell- oder Knochenmark-Transplantation (3 Monate) (1C+, Zeitangaben: 2C)
- alle Patienten mit allogener Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation (1C+), mindestens für 6 Monate nach Transplantation (2C)

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Empfehlungen zur Bestrahlung zellulärer Blutkomponenten: besondere Erkrankungen

- Morbus Hodgkin (1C+); mindestens 12 tödliche Fälle, prospektive Analyse mit 2/53 ta-GvHD
- Non-Hodgkin-Lymphome (alle Stadien) (1C+); mindestens 17 Fälle einer ta-GvHD [**Neue Indikation**]
- Patienten mit Purin-Analoga (1C+); mindestens 9 Fälle unter Fludarabin und 1 Fall mit Cladribin

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Keine ausreichende Evidenz zur Bestrahlung

- Frühgeborene
- Patienten mit AIDS
- Patienten mit Leukämie
- Patienten nach Transplantation solider Organe (einschl. Herz)
- Patienten mit soliden Tumoren (einschl. Neuroblastom und Rhabdomyosarkom)

In diesen Fällen wird keine Empfehlung zur Bestrahlung (mehr) ausgesprochen.

Evidenz-basierte Indikationen zur Berücksichtigung von CMV und Parvovirus B19

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Zytomegalievirus (CMV)

CMV-gefährdete Patienten:

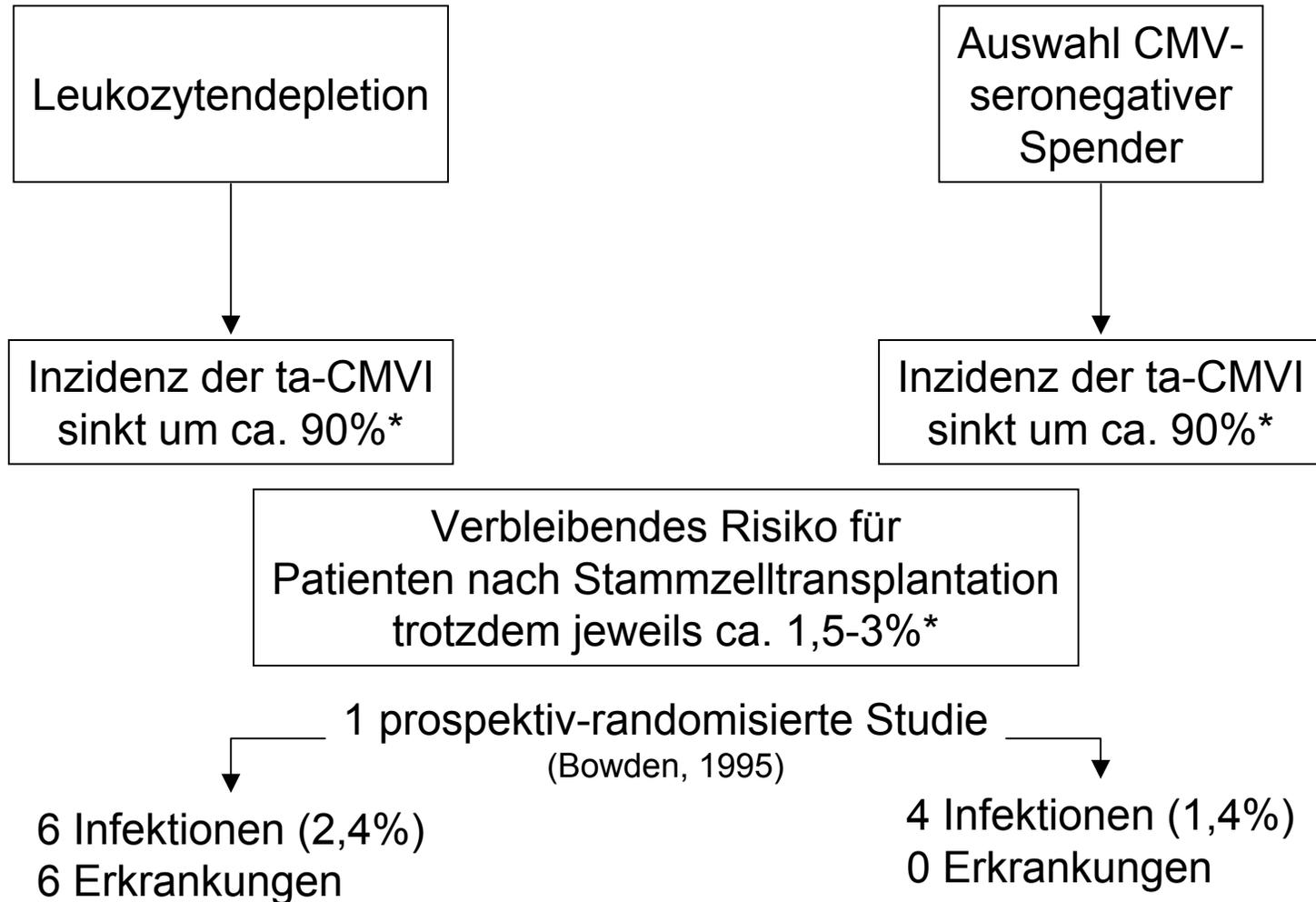
- Feten
- Frühgeborene
- Patienten mit angeborenen Immundefekten
- Patienten mit erworbenen Immundefekten (AIDS)
- Patienten nach Organtransplantation
- Patienten nach Blutstammzell-/Knochenmarktransplantation

Übertragungen nach Transfusion von GFP bisher nicht beobachtet (Bowden, 1990)

Vermutetes Übertragungsprinzip: CMV als latentes Virus in Blutleukozyten

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Zytomegalievirus (CMV)



Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Zytomegalievirus (CMV)

Kombinationseffekt?

- Vorberechnete Größe der Studienpopulation: 6500
(Vamvakas, 2005)
- CMV-DNA ist 6-8 Wochen vor CMV-IgG nachweisbar, es existiert eine serologische Fensterphase
- Die Auswahl seronegativer Spender führt bei einer Seroprävalenz von 50% theoretisch zu einer Verdoppelung des Infektionsrisikos

In der Literatur findet sich derzeit keine ausreichende Evidenz, um eine Empfehlung für die Transfusion leukozytendepletierter Blutkomponenten von CMV-seronegativen Spendern aussprechen zu können.

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Zytomegalievirus (CMV)

Wir empfehlen, Granulozytenkonzentrate für CMV-seronegative Empfänger ausschließlich von CMV-seronegativen Blutspendern zu gewinnen.

Grad der Empfehlung/Evidenz: 1C+

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Parvovirus B19

CMV-gefährdete Patienten:

- Patienten mit hämolytischen Erkrankungen
- Feten

Häufigkeit von Parvovirus B19-DNA in Blutspendern:
ca. 1:100 bis 1:50.000 (Methode, Epidemiologie)

Transfusionsassoziierte Infektionen sind eine Rarität!

1 prospektive Kohortenstudie an 114 Patienten,
Prävalenz von 1% (DNA) bei den transfundierten Einheiten,
keine symptomatische Infektion

(Plentz, 2005)

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Parvovirus B19

Parvovirus B19 DNA ist Jahre nach Serokonversion im Blut nachweisbar (Lefrere, Blood 2005)

Die minimale infektiöse Dosis ist nicht bekannt.

Aufgrund der fehlenden Hinweise auf transfusionsassoziierte Parvovirus B19-Infektionen in Deutschland können derzeit evidenzbasierte Empfehlungen zur Indikation für Blutkomponenten mit reduziertem Risiko für eine Parvovirus B19-Übertragung nicht gegeben werden.

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Leitlinien der Bundesärztekammer

Neuerungen 2008

Empfehlungen zum Umgang mit unerwünschten Wirkungen, insbesondere Verzicht auf unnötige Diagnostik bei milden Transfusionsreaktionen.

Empfehlungen zum Umgang mit pulmonalen Nebenwirkungen unter besonderer Berücksichtigung von TRALI und Hypervolämie (TACO).

Eingliederung der Bestrahlungsempfehlungen: *neue Indikation* für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen, *keine Indikation* mehr für Patienten mit AIDS, Leukämie, Transplantation und soliden Tumoren sowie für Frühgeborene. Grundsätzlich keine Indikation zur Bestrahlung von therapeutischem Frischplasma.

Empfehlungen zur CMV- und ParvoB19-Prophylaxe: keine ausreichende Evidenz für CMV-seronegative Spender (außer Granulozytapherese) und keine ausreichende Evidenz für Parvovirus B19-Testung.



Ständige Kommission Leitlinien für Hämotherapie der Bundesärztekammer (Federführer: Prof. Dr. H. Klüter)

Abschnitt 11

Unerwünschte Wirkungen

Prof. Dr. G. Bein, Priv.-Doz. Dr. U. Sachs
Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin
der Justus Liebig-Universität
Langhansstraße 7
35392 Gießen

ulrich.sachs@med.uni-giessen.de