

Nur so viel wie nötig

von Dr. Hans-Jürgen Kolde

Schon vor zwölf Jahren kritisierte der FDA-Advisor Prof. Bruce D. Spiess unter der Überschrift *Blood transfusion: the silent epidemic* [1] die unzureichende Evidenz beim Einsatz allogener Blutprodukte. Die damaligen Daten erschwerten eine Abschätzung von Nutzen und Risiko, und manche Komplikationen wie *transfusion-associated circulatory overload* (TACO) und *transfusion related acute lung injury* (TRALI) waren noch kaum bekannt.

Wie der Beitrag von Prof. Michael Schmidt zeigt, haben sich Kliniker, Laborfachleute und Institutionen der Sache seither intensiv angenommen, so dass Transfusionsreaktionen durch Fehler bei Blutgruppen- oder Antikörperbestimmungen selten geworden sind – nicht zuletzt dank besserer Tests, Automatisierung und Qualitätskontrolle. Besondere Erwähnung verdient das verbesserte Gerinnungsmanagement durch viskoelastische POC-Tests: Es werden häufiger Antifibrinolytika und Faktorenkonzentrate anstelle von Frischplasma eingesetzt, was auch die Zahl der TACO- und TRALI-Fälle minimiert.

Alle Probleme gelöst? Nein, es geht natürlich auch um Geld: Blutprodukte nehmen in fast jeder Klinik einen Spitzenplatz im Arzneimittelbudget ein. Aktuelle Studien zeigen, dass eine zurückhaltende Transfusionsstrategie nicht nur erhebliche Sparpotenziale erschließt, sondern nebenbei sogar die Langzeitergebnisse verbessert: Patienten, bei denen während der Operation auf Blutprodukte verzichtet wurde, hatten eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate [2].

[1] Spiess BD. Ann Thorac Surg. 2001;72(5):1832-7

[2] Shaw R et al. Transfusion 2013; E-Pub DOI 10.1111/trf.12364



Wie sicher sind unsere Blutprodukte?

Hämovigilanz in Deutschland

Schwere Transfusionsreaktionen sind in Deutschland durch Schulung, Meldepflicht und Einführung neuer Testverfahren sehr selten geworden. Es gibt aber immer noch Optimierungspotenzial.

Wie häufig sind eigentlich Transfusionszwischenfälle? Und wie häufig werden sie gemeldet? Für Deutschland gibt es zumindest auf die zweite Frage eine sehr detaillierte Antwort, da alle unerwünschten Transfusionsreaktionen nach dem Arzneimittelgesetz im Rahmen der sogenannten Hämovigilanz („Blutwachsamkeit“) an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gemeldet werden müssen.

Über einen Zeitraum von 14 Jahren (1997-2010) liegen der Bundesoberbehörde insgesamt 1.042 Meldungen von schweren Fällen vor, deren Ursachen im weiteren Verlauf bestätigt werden konnten. Bei 41 Prozent handelte es sich um akute Transfusionsreaktionen allgemeiner Art (zum Beispiel Fieber, Infektionen); mit 19 Prozent deutlich seltener trat eine akute Lungeninsuffizienz (TRALI = *transfusion related acute lung injury*) und mit 15 Prozent eine hämolytische Transfusionsreaktion, zum Beispiel durch AB0-Inkompatibilität oder Allergien gegen Leukozytenmerkmale, auf (siehe Kasten S. 86).

„Über tausend Fälle“ klingt angesichts der Schwere der Symptome nach einer sehr großen Zahl, aber bei mehr als 60 Millio-

nen Transfusionen im besagten Zeitraum handelt es sich mit weniger als 0,02 Promille dennoch um ausgesprochen seltene Ereignisse.

Zudem kann man aus den statistischen Daten ablesen, dass sowohl die Transfusionsmediziner als auch die transfundierenden Ärzte einen Lern- und Schulungsprozess absolviert haben. So stieg die Melderate für TRALI in den Jahren 2003 bis 2008 gegenüber den fünf Jahren davor auf das Doppelte.

Antikörper gegen Granulozyten

Für ein immunogenes TRALI sind in der Regel Antikörper gegen Granulozyten verantwortlich, die in den Kapillaren des Lungengewebes eine Entzündungsreaktion mit nachfolgendem Lungenödem verursachen. Als gefährdet gelten vor allem Spender mit einem möglichen Immunisierungsereignis wie Schwangerschaft oder frühere Verabreichung von Blutprodukten; sie können Antikörper gegen Granulozyten bilden, die bei weiteren Spenden von Blutprodukten mit einem relevanten Plasmaanteil zu den beschriebenen schweren Reaktionen führen.

2009 schloss das PEI nach der Auswertung der ersten Hämovigilanzdaten schwangere Spenderinnen für die Herstellung von therapeutischem Frischplasma aus. Diese risikominimierende Maßnahme führte zu einem deutlichen Rückgang der TRALI-Fälle in den folgenden Jahren.

Deutschland als Vorreiter

In den 1980er-Jahren schreckte der „HIV-Skandal“ die Öffentlichkeit auf. Seither wurden zahlreiche Sicherheitsmaßnahmen ergriffen, die transfusionsbedingte Virusinfektionen nahezu ausschließen. Deutschland gehörte zu den ersten Ländern, die sich für ein PCR-Spenderscreening auf Hepatitis B, Hepatitis C und HIV-1 – zusätzlich zur üblichen Serologie – einsetzten. Dieses Screening auf Virusgenome hat mit dazu geführt, dass das diagnostische Fenster gegenwärtig für HCV nur noch vier bis sechs Tage und für HIV-1 acht bis zehn Tage beträgt.

An über 30 Millionen Blutspenderuntersuchungen ließ sich zeigen, dass das Restinfektionsrisiko minimal ist. Für HIV-1 beträgt es 1:4,3 Millionen, für HCV 1:10,8 Millionen und für HBV 1:160.000.

Das Risiko für septische Reaktionen, bedingt durch bakterielle Kontaminationen, liegt mit 1:50.000 vergleichsweise hoch, ist aber absolut gesehen natürlich ebenfalls gering.

Erfolgreiche Virustests

Trotz der Entwicklung leistungsfähiger Vollautomaten werden aktuell nur etwa 30 Prozent aller Blutkonserven zusätzlich mit PCR-Methoden auf ihre Virus-sicherheit getestet. Dies ist bedauerlich, denn immerhin konnten in Deutschland nachweislich über 2.500 Infektionen durch die PCR verhindert werden. Hochsensitive molekularbiologische Methoden erweisen sich also als sehr effiziente Ergänzung des herkömmlichen serologischen Antigen-Antikörper-Screenings.

Bis zur Einführung der Realtime-PCR für das Hepatitis C Virus gab es in Deutschland pro Jahr ca. sechs bis acht Übertragungen. Ab 1999 wurde dagegen lediglich eine einzige HCV-Übertragung im Jahr 2005 gemeldet. Dabei handelte es sich um einen Spender mit einer Viruskonzentration, die mit ca. 10 IU/mL weit unter der geforderten Nachweisgrenze von 5.000 IU/mL lag.

Es ist üblich, die aufwendigen und relativ teuren PCR-Tests auf gepoolte Proben anzuwenden: Ist der Pool negativ, so geht man davon aus, dass sich kein positiver Spender darunter befand. Im Zeitraum von 2007 bis 2010 gab es allerdings mindestens fünf Fälle, bei denen sich ein positiver Spender im negativ getesteten Pool befand. Zweimal kam es dabei zu einer HIV-Infektion.

Die Ursache der falsch negativen Ergebnisse waren Mutationen im Primer- und Sondenbereich der jeweiligen Assays. Deshalb ist jetzt beim Blutspenderscreening die gleichzeitige Anwendung einer Einzelspendertestung auf HIV-Antikörper und die PCR-Pooltestung auf HIV-DNA vorgeschrieben. Zudem dürfen ab 2015 in Deutschland nur noch HIV-1-PCR-Methoden für das Spenderscreening verwendet werden, die HIV in mindestens zwei Genomabschnitten nachweisen können.

Bakterielle Kontaminationen

Nachdem transfusionsbedingte Virus-erkrankungen extrem selten geworden sind, rückten Bakterien in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus des Interesses. Neben der Übertragung von Erregern

Monat/Jahr	Angeordnete Maßnahmen
April 1998	Screening der Erythrozytenkonzentrate und Thrombozytenkonzentrate mit einer HCV-PCR mit einer Empfindlichkeit von mindestens 5.000 IU/mL bezogen auf die Einzelspende vorgeschrieben.
Oktober 1999	Gefrorenes Frischplasma (FFP) von Spendern muss ebenfalls mit einer empfindlichen HCV-PCR untersucht werden (analytische Sensitivität 5.000 IU/mL).
August 2000	Leukozytendepletion ist für Erythrozyten- und Plättchenkonzentrate vorgeschrieben (Restkonzentration der Leukozyten < 1*10 ⁶ /U).
Februar 2001	Es kommt zum Ausschluss von Blutspendern, die in Ländern mit einer erhöhten Anzahl von Varianten der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung gelebt haben (vCJD).
Juni 2003	Die Einführung des <i>pre-donation samplings</i> wird für Thrombozytenkonzentrate vorgeschrieben (AK Blut Votum 27).
Mai 2004	Die Untersuchung auf HIV mit einer PCR ist für alle Spender von zellulären Blutkomponenten sowie gefrorenem Frischplasma von einer Sensitivität von 10.000 U/L vorgeschrieben.
Oktober 2006	Ein Spenderscreening für zelluläre Blutkomponenten und gefrorenes Frischplasma auf Anti-HBc vorgeschrieben.
Juni 2008	Die maximale Haltbarkeit von Thrombozytenkonzentraten wurde auf vier Tage mit Beginn von Mitternacht der Blutspende festgeschrieben.
September 2009	Ein Spenderscreening auf Granulozyten-Antikörper wird für plasmahaltige Blutprodukte bei Spendern mit einem Immunisierungsereignis (Schwangerschaft oder selber Empfänger von Blutprodukten) vorgeschrieben.

Historie der vom PEI und AK Blut veranlassten Maßnahmen, um die Sicherheit der Blutprodukte deutlich zu verbessern.

durch Blutkomponenten müssen hier allerdings auch andere Infektionsquellen wie unsterile Katheter und zentrale Zugänge in Betracht gezogen werden. Eine weitere Schwierigkeit bei der Erfassung von bakteriellen Transfusionsreaktionen besteht in der Gefahr des *underreportings*, da bei antibiotisch vorbehandelten bzw. immunsupprimierten Patienten die klinische Symptomatik schwer zu interpretieren ist.

Zur Verbesserung der Blutsicherheit in diesem Bereich wird neben allgemeinen Maßnahmen, etwa standardisierter Hautdesinfektion oder Beschränkung der Haltbarkeit von Thrombozytenkonzentraten auf maximal vier Tage, derzeit auch ein bakterielles Screening mit Kultur- und Schnellmethoden (BacT/Alert, Bacti-flow) oder mittels Realtime-PCR evaluiert.

Inkorrekte Bluttransfusion

Trotz der vorgeschriebenen *bedside*-Tests kommt es auch in Deutschland immer wieder zu Fehltransfusionen mit ABO-inkompatiblen Blutkomponenten. In den vergangenen Jahren wurden dem Paul-Ehrlich-Institut nur sechs Todesfälle gemeldet, aber aufgrund von Hämo-
vigilanzdaten anderer Länder muss man

von einer deutlich größeren Anzahl nicht gemeldeter Fälle ausgehen.

Dehnt man den Begriff der inkorrekten Anwendung von Blutkomponenten auf die Gabe abgelaufener Präparate oder eine falsche Dosierung aus, so zeigen die Daten der *SHOT-Reports* (freiwilliges Meldesystem in Großbritannien), dass in dieser letzten Kategorie das größte Risiko liegt. Dank lückenloser Nachverfolgbarkeit wissen wir, dass es nicht bei den Spende-
einrichtungen, sondern bei der Transfusion der Blutprodukte am Krankenbett zu suchen ist. Um dieses Risiko zu minimieren, sind weitere technische Maßnahmen möglich, zum Beispiel die Ausstattung von Patienten und Blutkonserven mit RFID-Chips (*Radiofrequency Identification Detection*), um falsche Zuordnungen zu vermeiden.

Vergleichsdaten aus UK

Vergleicht man nun die deutschen Hämo-
vigilanzdaten mit denen aus UK (*serious hazard of transfusion 2011 report*), so zeigt sich, dass transfusionsbedingte Infektionen in beiden Ländern etwa gleich häufig auftreten. In Großbritannien wurden über einen Zeitraum von 14 Jahren 69 schwerwiegende transfusionsbedingte virale und bakterielle

Infektionen gemeldet. In einem vergleichbaren Zeitintervall waren es in Deutschland 131 Fälle, so dass – bezogen auf die Menge der transfundierten Einheiten – eine vergleichbare Melderate und ein äquivalentes Restinfektionsrisiko vorliegen.

Wie gut steht Deutschland da?

In Deutschland kann der gegenwärtige Sicherheitsstandard sowohl bei der Herstellung als auch bei der Anwendung von Blutkomponenten als hoch eingeschätzt werden. Aufgrund neuer Herausforderungen (neue Erreger, neue Herstellungsverfahren etc.) sind jedoch weitere Anstrengungen notwendig, um das Sicherheitsniveau zu halten und im internationalen Vergleich weiterzuentwickeln. Der Kampf um die Sicherheit der Blutprodukte muss täglich neu gewonnen werden. 🌸



Prof. Dr. med. Michael Schmidt

Vorstand der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik, Leitung der Geschäftsstelle der DGKL e. V., stiftungsvorstand@dgkl.de

Kategorien transfusionsbedingter Nebenwirkungen

1	Akute Transfusionsreaktion (ATR): Allergiesymptomatik, Puls- und Blutdruckanstieg, Schock, Bewusstseinsverlust. Normalisierung innerhalb von 24 Stunden nach der Transfusion.
2	Transfusionsbedingte akute Lungeninsuffizienz (TRALI): innerhalb von sechs Stunden nach Abschluss der Transfusion einsetzende Atemnot, Hypoxämie, bilaterale Lungeninfiltration.
3	Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR): Atemnot, Hypotension, Tachykardie, Flanken- und Rückenschmerzen, Hämaturie, Anstieg von freiem Hb, LDH und Bilirubin. Bestätigung durch positiven direkten Antiglobintest und/oder durch einen positiven Erythrozytencrossmatch. Akute HTR: innerhalb von 24 Stunden nach Transfusion. Verzögerte HTR: 1-28 Tage nach Transfusion.
4	Transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TTBI): Fieber > 39°C oder Anstieg von mehr als 2°C, Rötung der Haut, Tachykardie. Bestätigung durch den Nachweis von Bakterien im Blutprodukt sowie im Empfängerblut.
5	Transfusionsbedingte Virusinfektion (TTVI: HBV, HCV, HIV): hochwahrscheinlich, wenn beim Empfänger eine Serokonversion beobachtet wird. Ein phylogenetischer Nachweis zwischen den Viren des Empfängers und des Spenders wird durchgeführt, um die Kausalkette zu beweisen.
6	Transfusionsbedingte Volumenüberladung (TACO): Atemnot, Tachykardie, Hypertonie. Kardiogenes Lungenödem in der Thoraxaufnahme, positive Flüssigkeitsbilanz und/oder Herzinsuffizienz innerhalb von 12 Stunden nach Transfusion.
7	Febrile, nicht hämolytische Transfusionsreaktionen (FNHTR): Mehrere der nachfolgenden Symptome innerhalb von 4 Stunden nach der Transfusion: Fieber > 38°C oder Anstieg der Körpertemperatur um mehr als 1°C, Rötung, vermehrtes Kälteempfinden, Übelkeit. Kein Hinweis auf HTR oder TTBI.
8	Inkorrekte Bluttransfusion (IBCT): Transfusion von ABO-inkompatiblen Blutkomponenten.