



Komplikationen der Transfusion

**Transfusionsmedizinische Erkenntnisse für
Medizinstudenten im IV. Jahrgang**

**Zsuzsa Faust MD PhD
Regionale Transfusionszentrale von Pécs**



Themenkreise

- **Transfusionsrichtlinien**
- **Hämovigilanz**
- **Symptome die auf Nebenwirkungen bei Transfusionen verweisen**
- **Arten von Komplikationen** Symptome, Behandlung, Prävention



Transfusionsrichtlinien

Blutkomponenten – Arzneimittel

Herstellung (Blutspendedienst) und Anwendung (Klinik)

geregelt durch

Gesetze

Verordnungen

Richtlinien

**Nebenwirkungen: schwere / bleibende Gesundheitsschädigungen/
fatal**

Über 95% aller Todesfälle - VERWECHSLUNGEN

Blutprobeentnahme

Patient- und Blutproduktidentifizierung vor der Transfusion

Notfälle – besonders hohe Gefahr



Transfusionsrichtlinien

Transfundierender Arzt: durch Gesetze, Verordnungen, Richtlinien bestimmte Verantwortung

Der transfundierende Arzt muß:

Ausreichende Erfahrungen in Transfusion haben und **erforderliche Qualifikation** (Wissenschaft und Technik) **besitzen**

Verantwortlich für die von ihm ausgeführten / beaufsichtigten hämotherapeutischen Tätigkeiten.

Aufklärung und Einwilligung des Patienten

Während und nach der Transfusion ist für eine **geeignete Überwachung des Patienten zu sorgen**

Diese Vorlesungen bedienen nur Grundkenntnisse



Hämovigilanz

Ein System- das Spenderblut von Vene zu Vene folgt

- **Alle Schritte der Entnahme, Herstellung, Transport usw. sind dokumentiert und können zurückverfolgt werden**
- **Transfusionsreaktionen - meldepflichtig**

Nebenwirkungen auswerten

Fehlerquellen identifizieren

Entsprechende Anweisungen erstellen

Häufigkeiten bestimmen

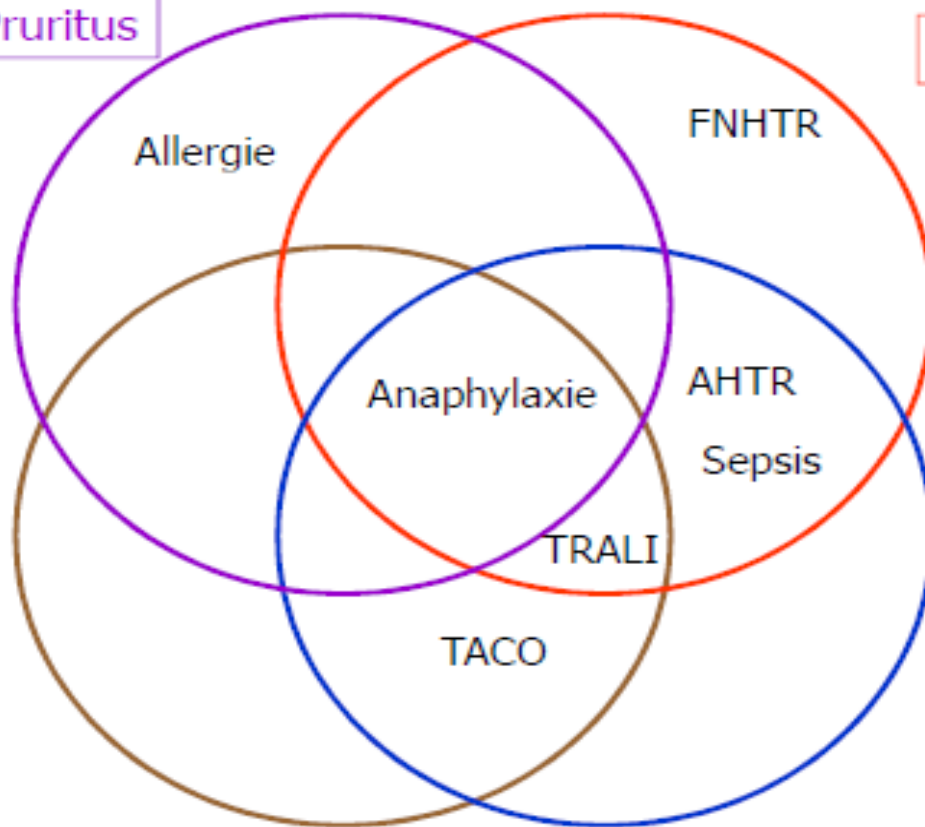
Ziel: die Nebenwirkungen zu vermeiden



Kardinalsymptome

Exanthem/Pruritus

Fieber/Schüttelfrost



Mollison

Klinische Zeichen – abwechslungsreich in ihren zeitlichen Auftritten und in ihren Formen.
Alle Verschlechterungen des Zustandes der Patienten indiziert eine Untersuchung, um eine Transfusionsreaktion auszuschließen oder früh zu erkennen.



Themen

- **Transfusionsrichtlinien**
- **Hämovigilanz**
- **Symptome die auf Nebenwirkungen bei Transfusionen verweisen**
- **Arten von Komplikationen** Symptome, Behandlung, Prävention
 - **Herz-Kreislauf und Stoffwechselprobleme**
 - **Immunologische Nebenwirkungen**
 - **Infektionen**
 - **Transfusionsfehler und “Near Misses”**



I. Herz-Kreislauf und Stoffwechselprobleme:

Volumenüberlastung (TACO)

(TACO- Transfusion associated circulatory overload)

Auslöser	Symptome	Vorsichts- massnahmen
Zu schnelle Transfusionsrate	Tachycardie Atemnot Husten	Transfusionsrate bei Risiko:1ml/kg/h <i>HKL, Niereninsuff., Neugeborene,ältere Menschen</i>
Zu grosses Volumen (sogar bei langsamer T. rate)	verdickte Halsvenen Hypertonie Lungenödem	<ul style="list-style-type: none">• Position• Diuretika• Sauerstoff



I. Herz-Kreislauf und Stoffwechsel Probleme:

Stoffwechselprobleme:

- **Zitratreaktion** (**Plasma**, Apherese-TK) Zitrat: freie Ca^{++} cc ↓
Parästhesien, Tonuserhöhung der Muskulatur, Arrhythmien
- **Hyperkaliämie** (mehrere ältere **EK**, während der Lagerung : freies K^+ im EK, **frische EK-e empfohlen für Kleinkinder, Nierenkranken**)
- **Hypokaliämie** (Metabolismus von **Zitrat**)
- **Hypothermie** (mehrere ungewärmte **EK**, 50% Blutvolumen 34-32C
Bei Massivtransfusion ist die Anwärmung der EK-e empfohlen
.Entsprechende Geräte müssen regelmäBig überprüft werden, um eine Überwärmung mit Hämolyseschaden auszuschließen.)
- **Hämosiderose** (ab 100 transfundierten **EK**, Desferoxamin Eisenablagerung schädigt: Herz, endokrine Organe, Milz, Leber)

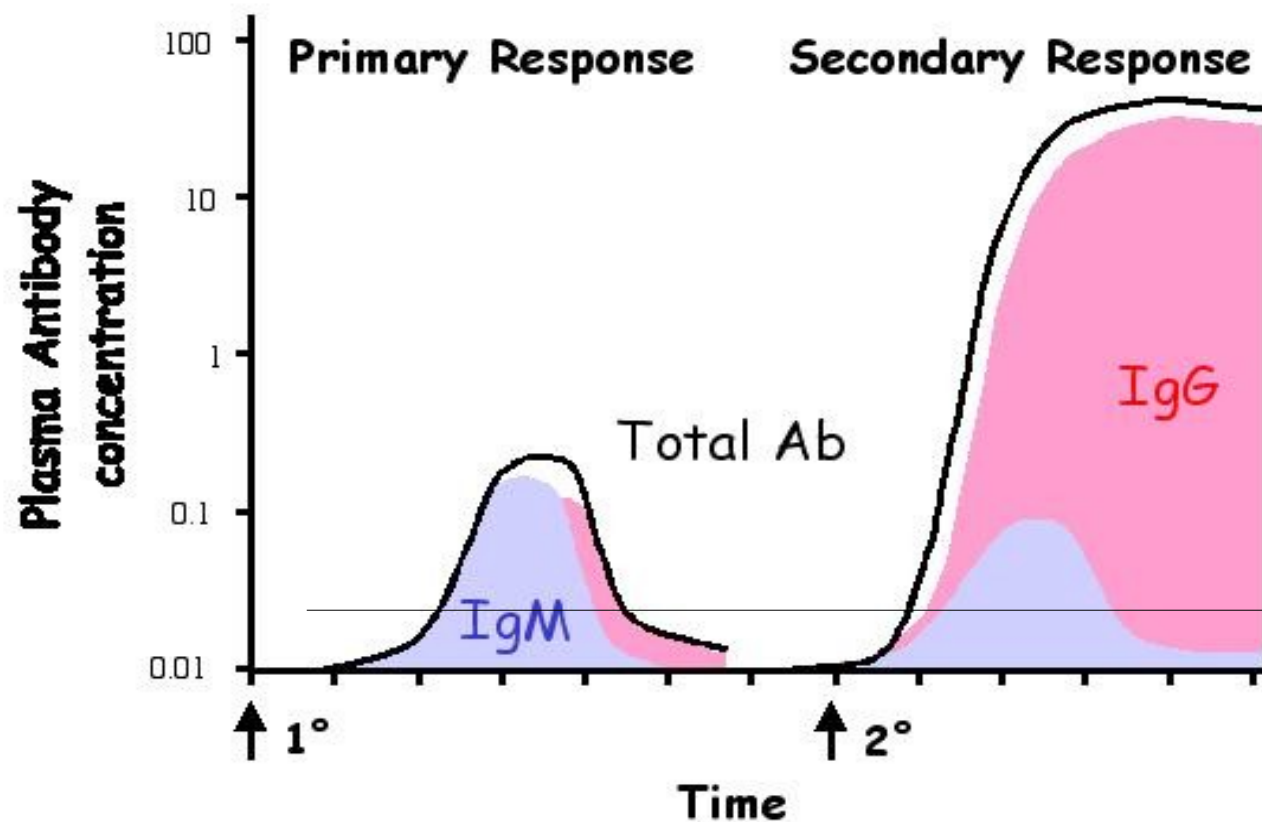


II. Immunologische Nebenwirkungen

Komplikation	Auslöser
Hämolytische Transfusionsreaktion HTR	Antikörper gegen Erythrozytenantigene
Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion NHTR	Antikörper gegen HLA -Antigene
Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz TRALI	Antikörper gegen Granulozytenantigene (anti-HNA / HLA)
Posttransfusionelle Purpura PTP	Antikörper gegen Trombozytenantigene (anti HPA 1a)
Allergische / Anaphylaktische Transfusionsreaktion	Antikörper gegen Plasmaproteinantigene
Graft gegen Wirt Reaktion TA-GVHD	Spenderlymphozyten greifen Empfängergewebe an



Secondary antibody responses



Nachweisbar mit Serologie!!!



II. Immunologische Nebenwirkungen

Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR)

Häufigkeit der HTR pro transfundierte Einheit

1 : 25 000 80% vermeidbare Fehler

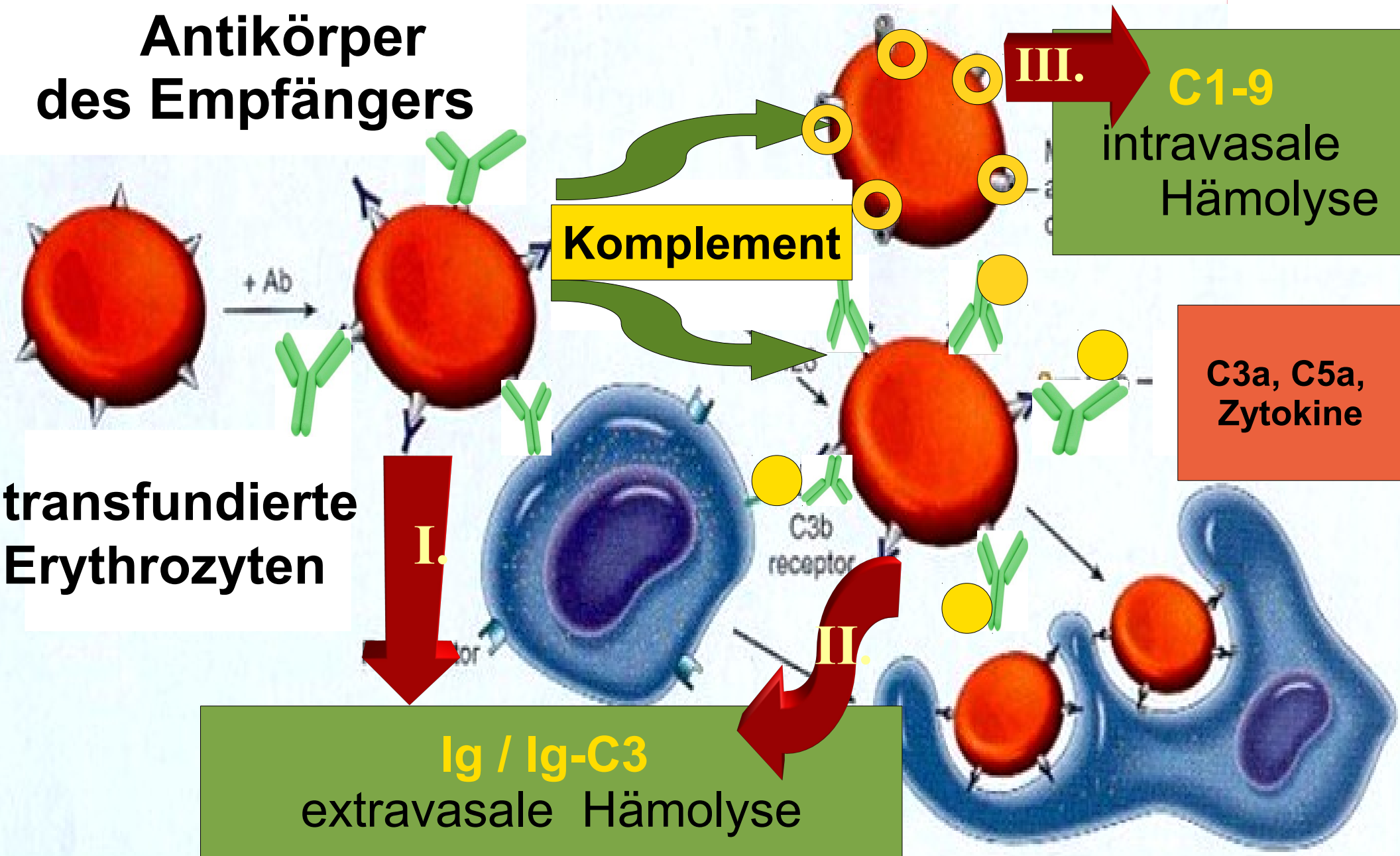
1 : 160 000 mit tödlichem Ausgang !!!!!

- **Akute Hämolytische Transfusionsreaktion (AHTR) ~ 30%**
während oder kurz nach der Transfusion
(zB. ABO-Fehltransfusion)
präformierte Antikörper
- **Verzögerte Hämolytische Transfusionsreaktion (DHTR) ~ 70%**
24 Stunden bis Tage nach der Transfusion (zB. Kell, RhD)
neugebildete Antikörper



II. Immunologische Nebenwirkungen

Hämolytische Transfusionsreaktion



II. Immunologische Nebenwirkungen

Hämolytische Transfusionsreaktion

In vivo Antigen-Antikörper Reaktion

1. Komplementaktivierung

C3a, C4a, C5a → Mastzellen Degranulation → Histamin →
Gefäßdilatation, Permeabilitätserhöhung → **Blutdruckabfall**
C9 → Hämolyse → Erythrozytenstroma



2. Neuroendokrine Regulation

F XII Aktivation → Bradykinin → **Blutdruckabfall** →
Katecholaminen → Vasokonstriktion → Sauerstoffmangel
Niere, Gastrointestinaltrakt, Lungen, Haut → hypoxische Organschädigungen
→ **Shock, Nierenversagen**

3. Gerinnungssystem

Aktivierung der Gerinnungskaskade und Plasmin → **DIC**
Verbrauchskoagulopathie mit Hyperfibrinolyse, **Blutung**



II. Immunologische Nebenwirkungen

Hämolytische Transfusionsreaktion

Subjektive Symptome:

Unruhe, Übelkeit, Hitzegefühl, Frösteln, Schmerzen (Thorax, Lenden, Arm), Kopfschmerzen, Atemnot, Angst - früheste Symptome können fehlen

Objektive Symptome:

Hautrötung oder Hautblässe, Tachycardie, Fieber, **Blutdruckabfall**, roter Urin, fehlende Urinproduktion, **Blutung**

Sorgfältige Beobachtung!!!

Laboruntersuchung auf Zeichen einer Hämolyse in jedem Fall

Hämoglobin im Plasma und Urin

Haptoglobin ↓

LDH 1,2 ↑

Bilirubin indirekte ↑



II. Immunologische Nebenwirkungen

Hämolytische Transfusionsreaktion

Typische Ursachen:

Fehltransfusionen im ABO System

präformierte IgM Antikörper – wirksame Komplementaktivierung
- fulminante, intravaskuläre Hämolyse

Ungekreuzte Transfusionen

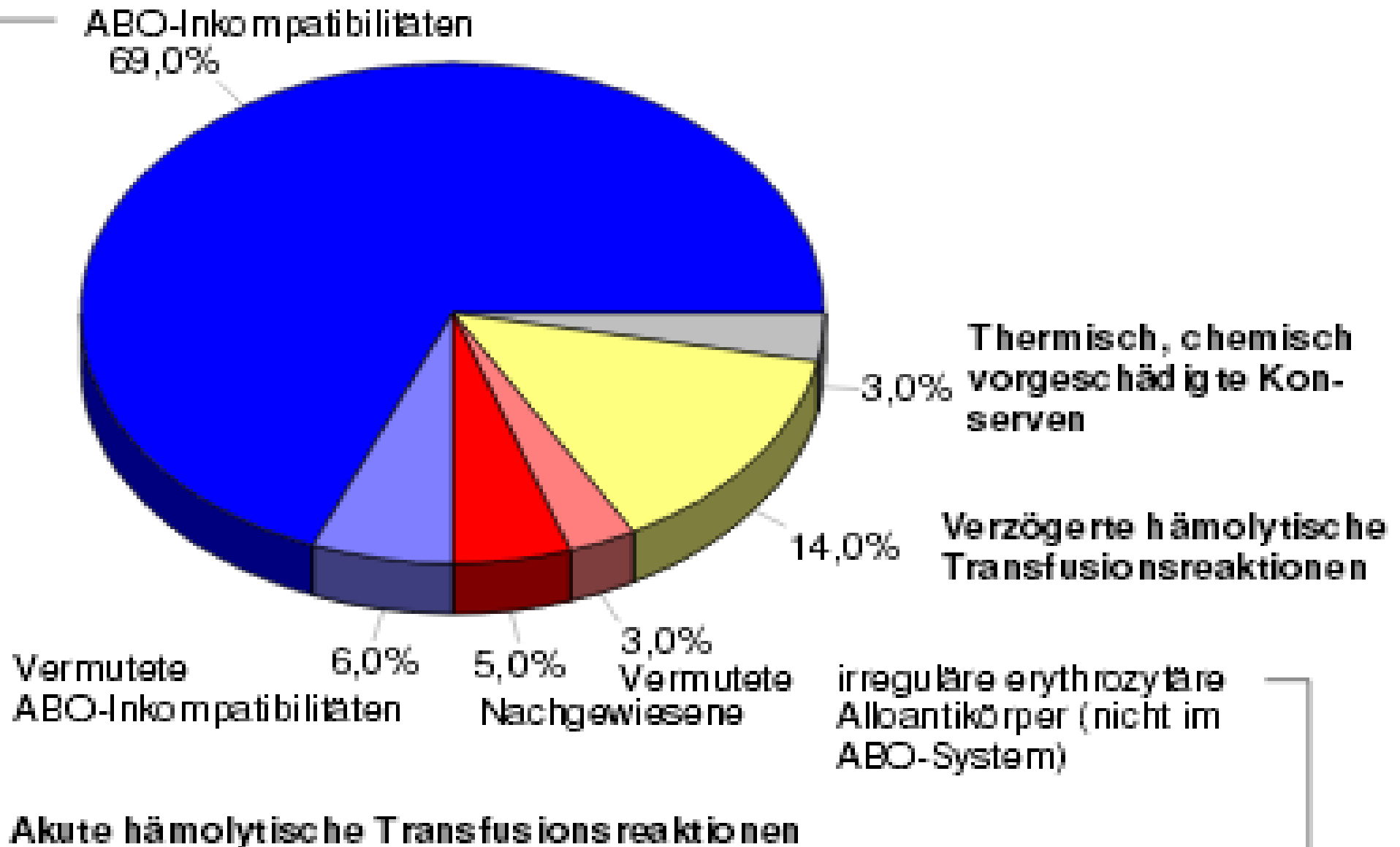
Notfall – mehrere Blutgruppenantigene - keine Zeit für
Antikörperuntersuchung - **präformierte Antikörper** gegen
nicht-ABO Erythrozytenantigene

Antikörper Boosterung

- Der Patient ist mit Blutgruppenantigenen sensibilisiert
- Die Antikörper sind nicht mehr nachweisbar
- Die transfundierten Erythrozyten tragen die korrespondierenden Antigene
- neugebildete Antikörper, meist extravasale Hämolyse, verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion



Ursachen tödlicher hämolytischer Transfusionsreaktionen



II. Immunologische Nebenwirkungen

Hämolytische Transfusionsreaktion

Therapie:

Abbruch der Transfusion (Schwere - Menge)

Vene offen halten, Kontrolle: Kreislauf, Atmung

**Überprüfung der Identität des Patienten und ob er die
entsprechende Blutkonserve bekommt**

Wiederholung der ABO Bestimmungen

Laboruntersuchungen (Diagnose, Veränderungen)

Diurese forcieren, Kortikosteroide

Schock/DIC-Behandlung

Sofortige Rückmeldung an das Blutspendezentrum!

Meldung an die Hämovigilanz



II. Immunologische Nebenwirkungen

Hämolytische Transfusionsreaktion

Differentialdiagnose:

AIHA Autoantikörper gegen Erythrozytenantigene+Alloantikörper?

Nicht immunologische Hämolyse :

Chemische Hämolyse (Hypotonische Flüssigkeit, Medikamente)

Thermische Hämolyse (Transport mit GFP, Blutwärmergerät)

Toxische Hämolyse (Bakterielle Kontamination)

Überschreiten der Haltbarkeit

Mechanische Hämolyse (Pumpe, zu kleine Kanüle)



II. Immunologische Nebenwirkungen

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion

Häufigkeit: 1:1000-4000

Symptome / Befunde:

subklinischer Ablauf oder 2-14 Tage nach der Transfusion:

- **Fieber**
- **Hämoglobinabfall**
- **Gelbsucht**
- **Hämoglobinuria**
- **Positiver DCT**

DIC, Nierenversagen – sehr selten

Prophylaxe: 3 Monate nach der Transfusion → Antikörpersuchtest

Nachgewiesene Antikörper lebenslang beachten!!

Kompatible Erythrozytenkonzentrate sichern!!



II. Immunologische Nebenwirkungen

Nicht-hämolytische febrile Transfusionsreaktion

Symptome:

Temperaturanstieg um mindestens 1°C innerhalb von **4 Stunden** nach Beginn einer Transfusion

Keine Hämolysezeichen!

Schüttelfrost, Blutdruckanstieg, Angstgefühl
(bei Narkose, Kleinkinder, Säuglingen: kein Schüttelfrost !!)

Pathogenese:

HLA Antikörper der Patienten

Schwangerschaft, Transfusion, Transplantation

$5 \cdot 10^6$ Leukozyten pro Blutkonserve – primäre Immunisation

Zytokine in den Blutkomponenten

Je ältere Blutprodukte, umso mehr IL-1,6,8, $\text{TNF}\alpha$



II. Immunologische Nebenwirkungen

Nicht-hämolytische febrile Transfusionsreaktion

Therapie:

sofortiger Abbruch der Transfusion

antipyretische Substanzen

Narkoanalgetika (z. B. Pethidin i.v.). -

unterbinden den unangenehmen **Schüttelfrost** meist sehr rasch, nehmen dem Patienten dadurch die **Angst** und führen über diesen Umweg zu einer Reduktion des meist deutlich erhöhten **Blutdrucks**.

Prophylaxe:

Leukozytendepletierte Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate bei vorsensibilisierten Patienten

In einigen Staaten in Europa bekommen die Patienten nur leukozytendepletierte Blutkomponente.



II. Immunologische Nebenwirkungen

Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz

/TRALI/

Wahrscheinlichkeit: viel häufiger als vermutet ca 1:5000

Häufigste zum Tode führende Nebenwirkung der Transfusion,
Letalität bis zu 20%

Symptome:

Während oder innerhalb von 6 Stunden nach der Transfusion

Plötzliche Atemnot – intubationspflichtige Ateminsuffizienz

Bilaterale Lungeninfiltration

Blutdruckabfall, Fieber



II. Immunologische Nebenwirkungen

Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz

Pathogenese:

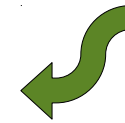
Anti HLA/HNA
Antikörper des Spenders

ODER

Biologisch aktive Lipide
in gelagerten EK/TK



**Aktivierung der Granulozyten
der Patienten**



Adhäsion am Endothel der Lungenkapillare

Sauerstoffradikale, toxische Enzyme

Kapillarpermeabilität



II. Immunologische Nebenwirkungen

Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz

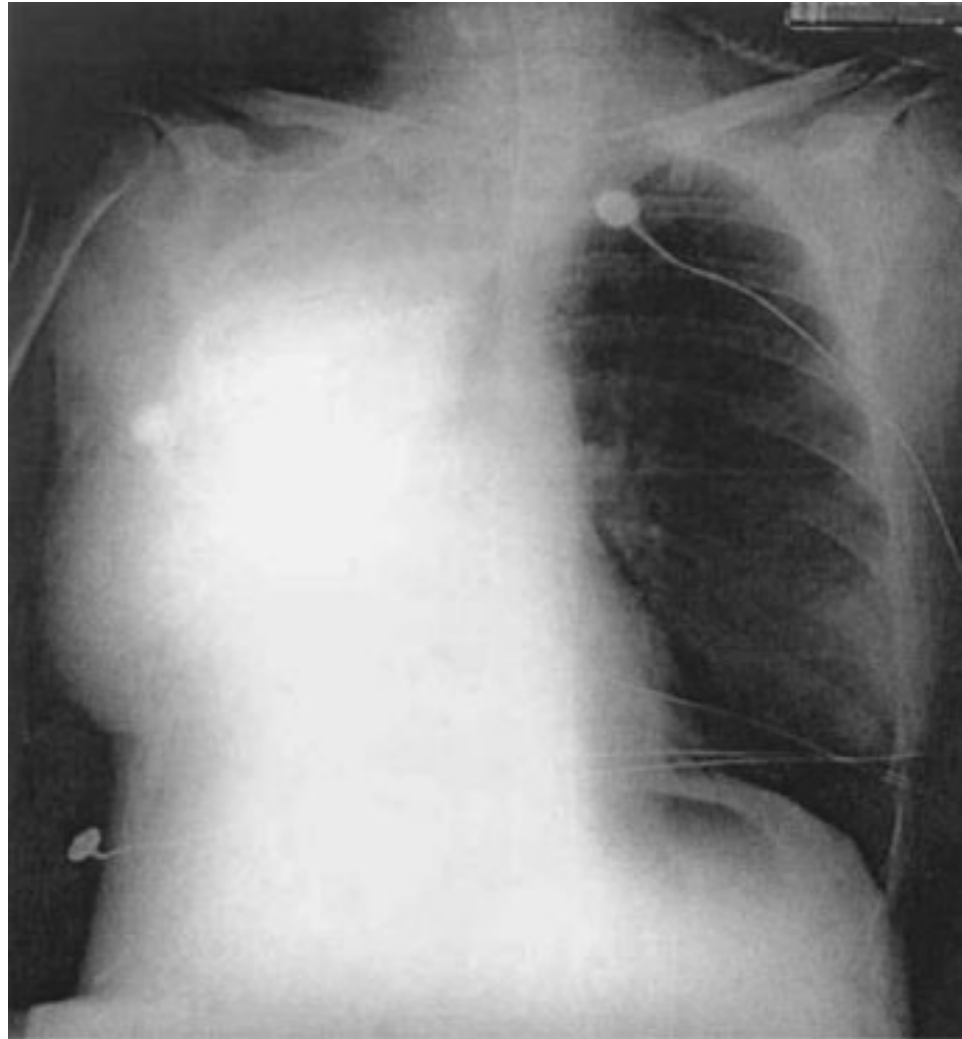
34-jährige Frau

Lungetransplantation
mit einem Lungenflügel

Transfusion →

Lungenoedeme
in ihrem
transplantierten
Lungenflügel

Spenderplasma enthielt
Anti-HLA B44
transpl. Lunge trug HLA
B44



II. Immunologische Nebenwirkungen

Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz

Die bekannten Fälle sind nur die Spitze des Eisberges:

Bei 15% der TRALI Fälle nur Blutdruckabfall

Bei 15% der TRALI Fälle nur Blutdruckanstieg

USA 1:5000 TRALI / transfundierte Einheit

1 fatale TRALI Auslöser: anti-HNA3a

zurückverfolgt:

Von diesem Spender 36 Empfänger:

**7 leicht-mittel + 8 schwere TRALI,
davon 2 gemeldete Fälle!**



II. Immunologische Nebenwirkungen

Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz

Therapie:

Ziel: ausreichende Oxigenierung

Sauerstoffgabe / Intubation, Beatmen

Steroide

Prophylaxe:

Plasma von Frauen und transfundierten Männern -

nicht für Transfusion



II. Immunologische Nebenwirkungen

Die posttransfusionelle Purpura

Häufigkeit: 1:200 000 ? Letalität: 10-20%

Symptome:

6-10 Tage nach der Transfusion rascher Abfall der
Thrombozytenzahl ($< 10 \text{ G/l}$)
Gesteigerte Blutungsneigung

Pathogenese:

Thrombocytäre Alloantikörper (am häufigsten: Anti-HPA1a)
(Schwangerschaft, Transfusion)

Autologe Thrombozyten auch zerstört -

Hypothesen: Immunkomplexe lagern sich an autologe Thrombozyten an
Adsorption von Spender Glykoprotein
Kreuzreagierende Antikörper



II. Immunologische Nebenwirkungen

Die posttransfusionelle Purpura

Diagnose:

auf Grund der klinischen Zeichen
des Nachweises von thrombozytären Alloantikörper

Therapie:

hochdosierte Gabe von Immunglobulinen

Prophylaxe:

PTP in der Anamnese / bekannte HPA Antikörper →

HPA kompatible Blutkomponente (auch
Erythrozytenkonzentrate zu sichern)

Ausgenommen Notfalltransfusion-PTP wiederholt sich nicht immer



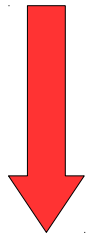
II. Immunologische Nebenwirkungen

Die allergische/anaphylaktische

Transfusionsreaktion

Symptome:

Meist unmittelbar nach der Einleitung der Transfusion



Urticaria mit Pruritus bleibt oft auf die Haut beschränkt (1:1000/Transfusion)

Stridor, Dyspnoe

Tachycardie, Blutdruckabfall, Shock

Pathogenese:

Präformierte Antikörper des Patienten gegen Plasmaproteine

Diagnose: klinisch

Therapie: Abbruch der Transfusion

Antihistaminika und/oder Steroide

Shocksymptomatik → Katecholamine

Prophylaxe:

Antihistaminika und/oder Steroide vor Transfusion

Gewaschene Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate



II. Immunologische Nebenwirkungen

Die Graft-versus-Wirt-Reaktion (GVHD)

Sehr selten **ABER** ~ 100% tödlich

Pathogenese:

Empfängerlymphozyten können die Spenderlymphozyten nicht erkennen und /oder zerstören.

UND

Spenderlymphozyten erkennen Empfängergewebe als fremd, proliferieren und schädigen das.

Empfängerlymphozyten immunoinkompetent / Spenderlymphozyten „zu ähnlich“ in HLA)

Symptome:

Etwa **10 Tage** nach der Transfusion **Fieber** und unspezifische Symptome abhängig von den betroffenen Organen :

Haut (Hautrötung, Exanthem)

Leber (Funktionsstörung, Leberwerte GOT, GPT, Bi↑ → Leberversagen)

Darmschleimhaut (wasserliche Diarrhoe)

Hämopoetisches System (Lymphopenie → Panzytopenie)



II. Immunologische Nebenwirkungen

Die Graft-versus-Host-Reaktion

Therapie:

Es gibt keine effektive Therapie /Immunsuppression/

Prophylaxe – elementare Bedeutung + einfach:

Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate

Besonders gefährdete Patienten:

Feten

Patienten

mit

SCID

M. Hodgkin

Non-Hodgkin Lymphomen

nach

Stamzelltransplantation

unter

Therapie mit Purinanaloga

Blutkomponenten von HLA kompatiblen Spender / Verwandten



II. Immunologische Nebenwirkungen

Transfusionsinduzierte Immunmodulation

Die Transfusionsinduzierte Immunmodulation ist ein **umschrittenes Thema** in der Transfusionsmedizin meist **bei onkologischen Patienten**. In dieser Patientengruppe ist es nicht einfach zu beurteilen, daß ein verkürztes Überleben durch perioperative Transfusionen direkt verursacht ist oder andere Risikofaktoren führen zum Transfusionsbedarf und auch zum Wiederauftreten verschiedener Karzinome.

Es war schon früh bei den Nierentransplantationen erkannt, daß Transfusion der einigen EK-en das Überleben der transplantierten Niere verlängert. Im Jahre 2001 war ein Artikel wieder darüber publiziert: **Transfusion nichtleukozytendepletierter EK scheint einen günstigen Effekt auf dem Überleben transplantierten Nieren zu haben.** /Vamvakas 2001/



II. Immunologische Nebenwirkungen

Transfusionsinduzierte Immunmodulation

/Lee 1999/

8 Patientinnen nach elektiver Operation, transfundiert:

Nach 24 Stunden	Spenderleukozyten 99,9% eliminiert
3- 4 Tagen	bei 6 Patienten wieder nachweisbar
7-14 Tagen	100% eliminiert

10 Patientinnen nach schwerem Autounfall transfundiert

-Leukozyten viel länger nachweisbar:

Nach 1-3 Tagen	bei 10 Patienten	1-100/ul Spenderleukozyten (CD4,8,19,15+)
4 Wochen	bei 9 Patienten	nachweisbar
6 Monaten	7 Patienten	nachweisbar
1,5 Jahren	1 Patienten	nachweisbar

/Operation, Blutverlust, Trauma- immunsuppressiver Effekt/

Nicht alle Folgen der Transfusion sind bemerkt.



III. Infektionsübertragung

Bakterielle Kontamination: 1:500 000 - 4 700 000/ transfundierter
Einheit

Aus dem Blut / von der Haut des Spenders

Symptome: Unter der Transfusion selten einige Stunden später
Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Tachycardie, Hypotonie

Therapie: Stoppen die Transf., akute hämolytische Tr. Reaktion
ausschliessen, Blutkulturen, Breitbandantibiose beginnen

Für die Therapie ist das rasche Erkennen entscheidend!!

Prophylaxe: Spenderauswahl, Hautdesinfektion

Virusinfektionen:

sensitive Spendertestung und gründliche Befragung

HBV 1:250 000

HCV 1:2 000 000

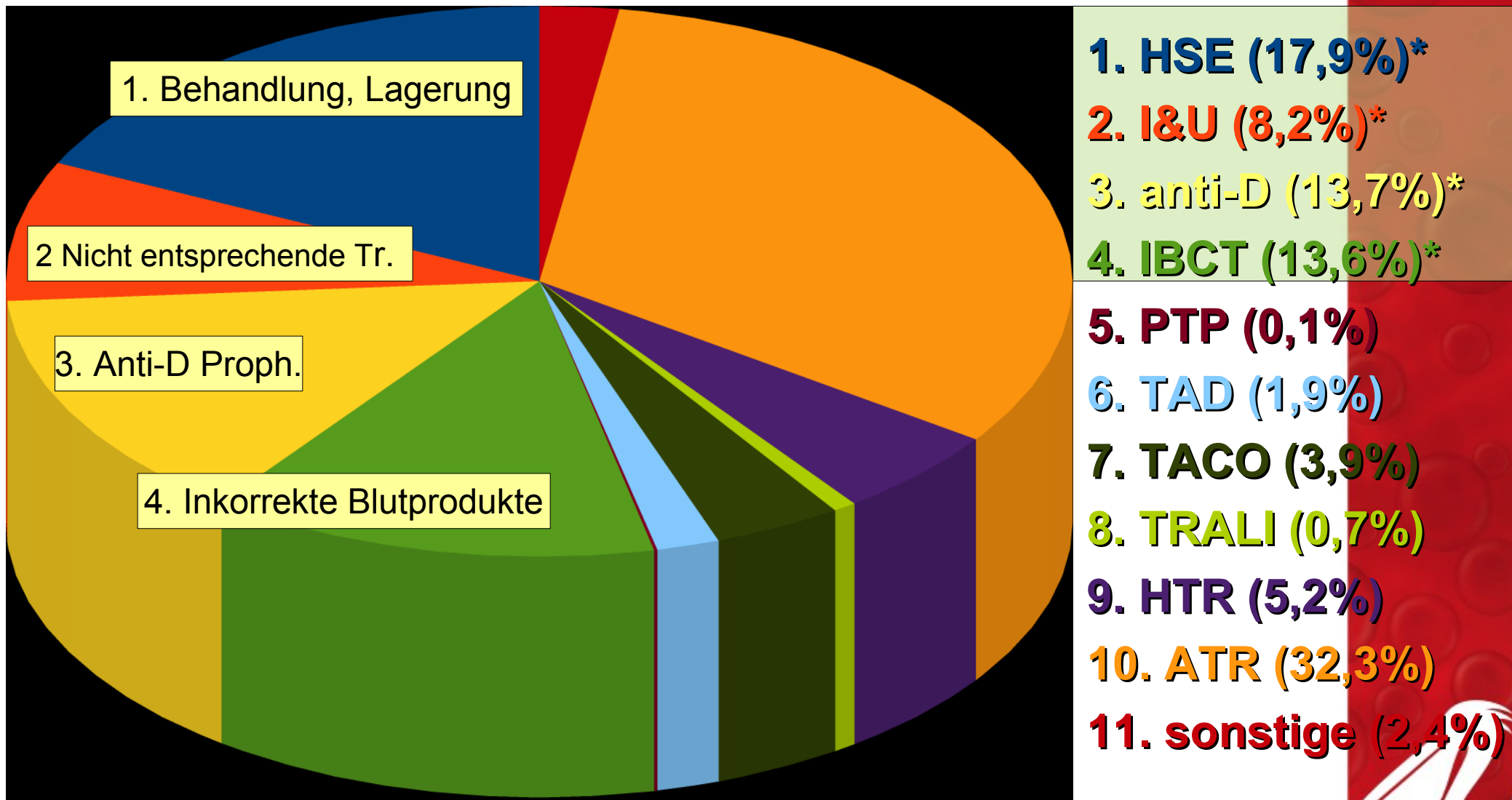
HIV 1:1 200 000

Ein restliches Risiko besteht für andere, nicht getestete Virusinfektionen wie
zB Parvovirus B19.



IV. Transfusionsfehler:

Gemeldete Komplikationen in England 2011



Verwechslungen

Wichtigste Grundregeln:

- Korrekte Patientenidentifikation hat höchste Priorität für die Sicherheit der Bluttransfusion!
- Keine Blutentnahme in ein unbeschriftetes Behältnis
Vergleichen der Röhrchen und Dokumente.
- Befragung des Patienten zur Identitätssicherung,
Entnahme der Blutprobe.
- Korrekte Durchführung, Interpretation und
Dokumentation des AB0-Bedside-Testes.



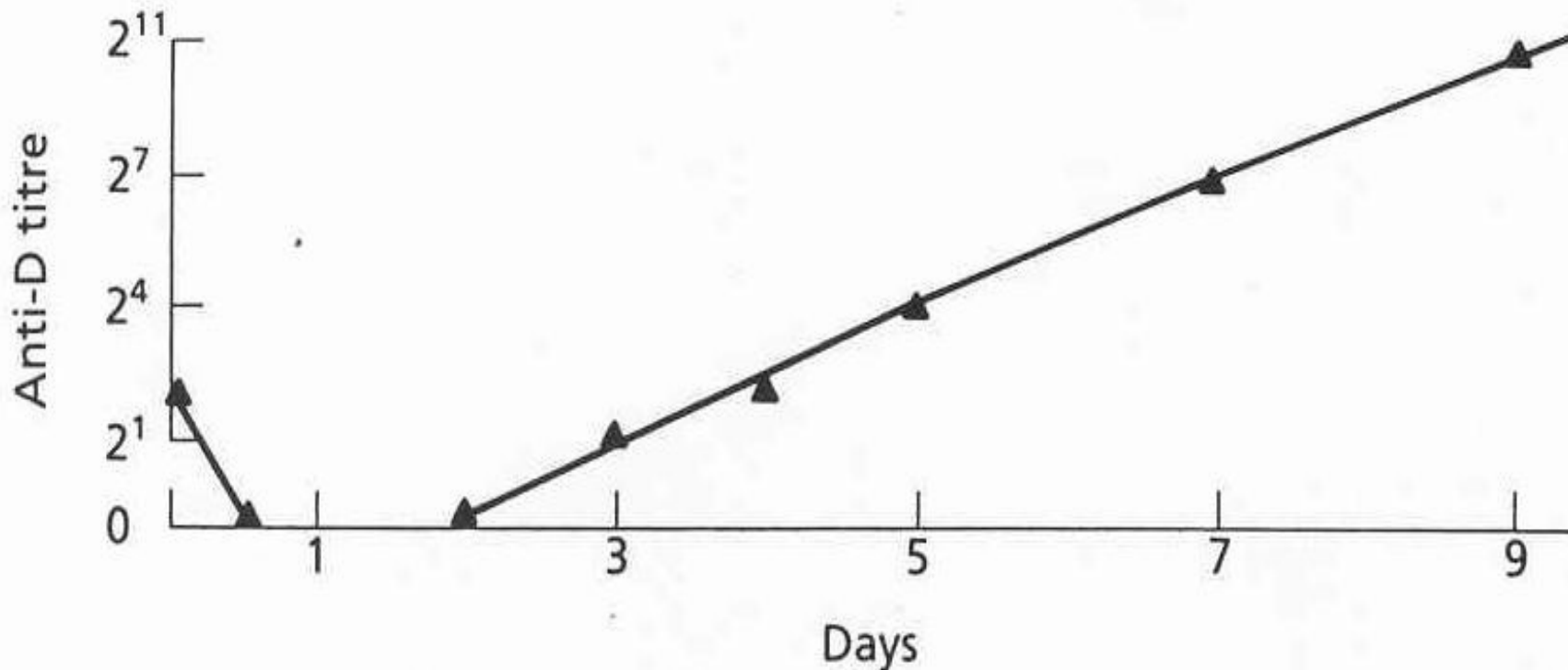
II. Immunologische Nebenwirkungen

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion

**D-negativer Patient erhält (trotz Spuren von Anti-D)
D-positive Transfusion**

vorhandenes Anti-D
wird an transfund. Erys
absorbiert, (noch keine Hämolyse)

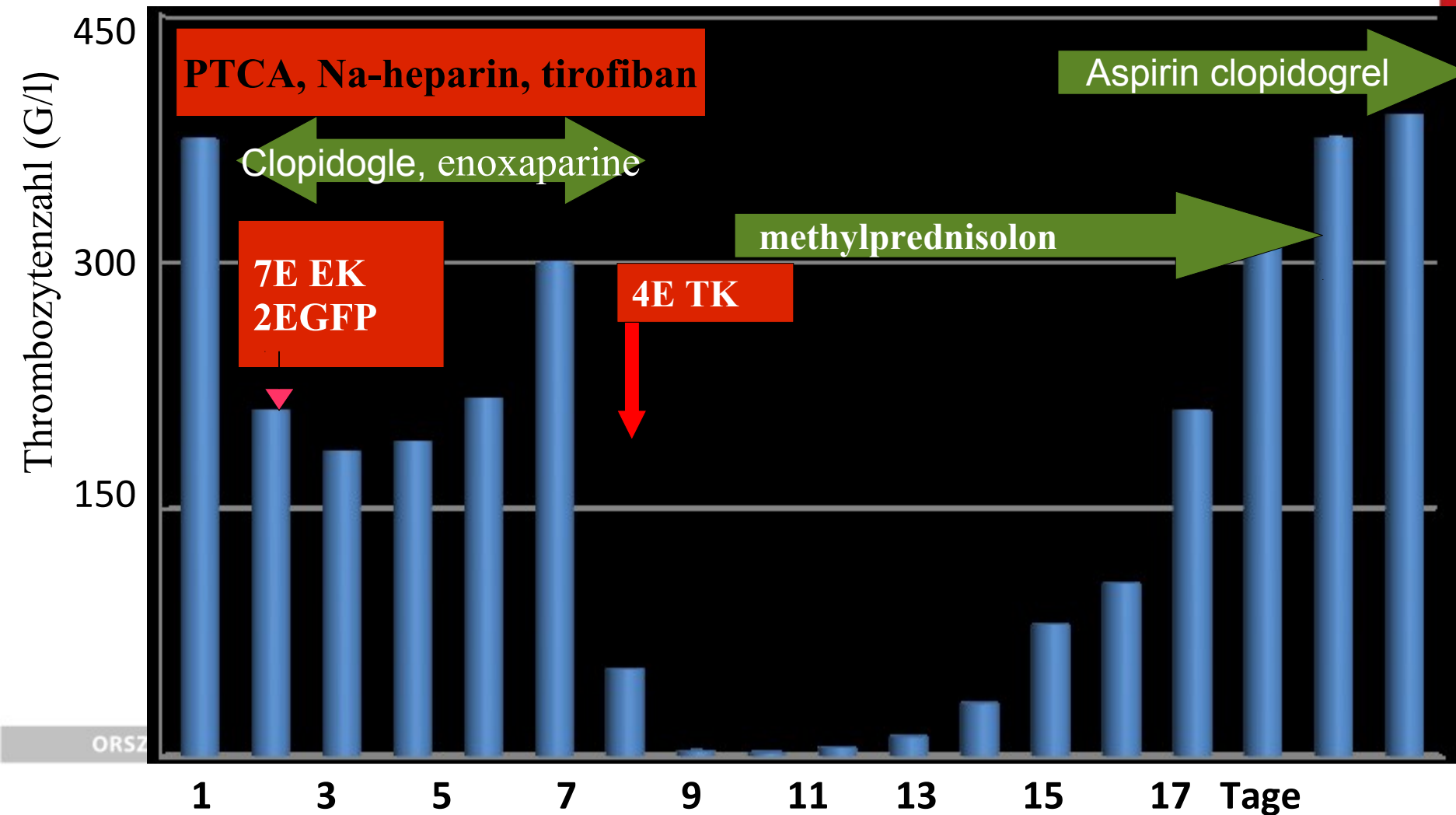
Anti-D wird massiv geboostert
alle transfund. Erys abgebaut



II. Immunologische Nebenwirkungen

Die posttransfusionelle Purpura

54 jährige Frau, Herzinfarkt, Koronarographie, Stent, Hämatom





Danke für Ihre Aufmerksamkeit

faust.zsuzsanna@ovsz.hu