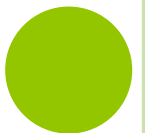


Komplikationen der Transfusion

Zsuzsa Faust MD PhD
Universität von Pécs
Institut für Labormedizin

Transfusionsmedizinische Erkenntnisse für Medizinstudenten im IV. Jahrgang



Themenkreise

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



Transfusionsrichtlinien

Blutkomponenten – Arzneimittel

Herstellung (Blutspendedienst) und Anwendung (Klinik)

geregelt durch

Gesetze

Verordnungen

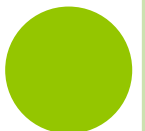
Richtlinien

Nebenwirkungen: schwere / bleibende Gesundheitsschädigungen/ fatal

VERWECHSLUNGEN- Todesfälle über 95%

- **Blutprobeentnahme**
- **Patient- und Blutproduktidentifizierung vor der Transfusion**
- **Notfälle – besonders hohe Gefahr**

Man soll sich an alle Regelungen halten!!!



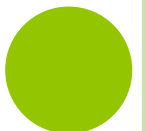
Transfusionsrichtlinien

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



Themenkreise

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



Hämovigilanz

Ein System, das das Spenderblut von Vene zu Vene folgt

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

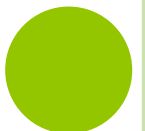
Nebenwirkungen auswerten

Fehlerquellen identifizieren

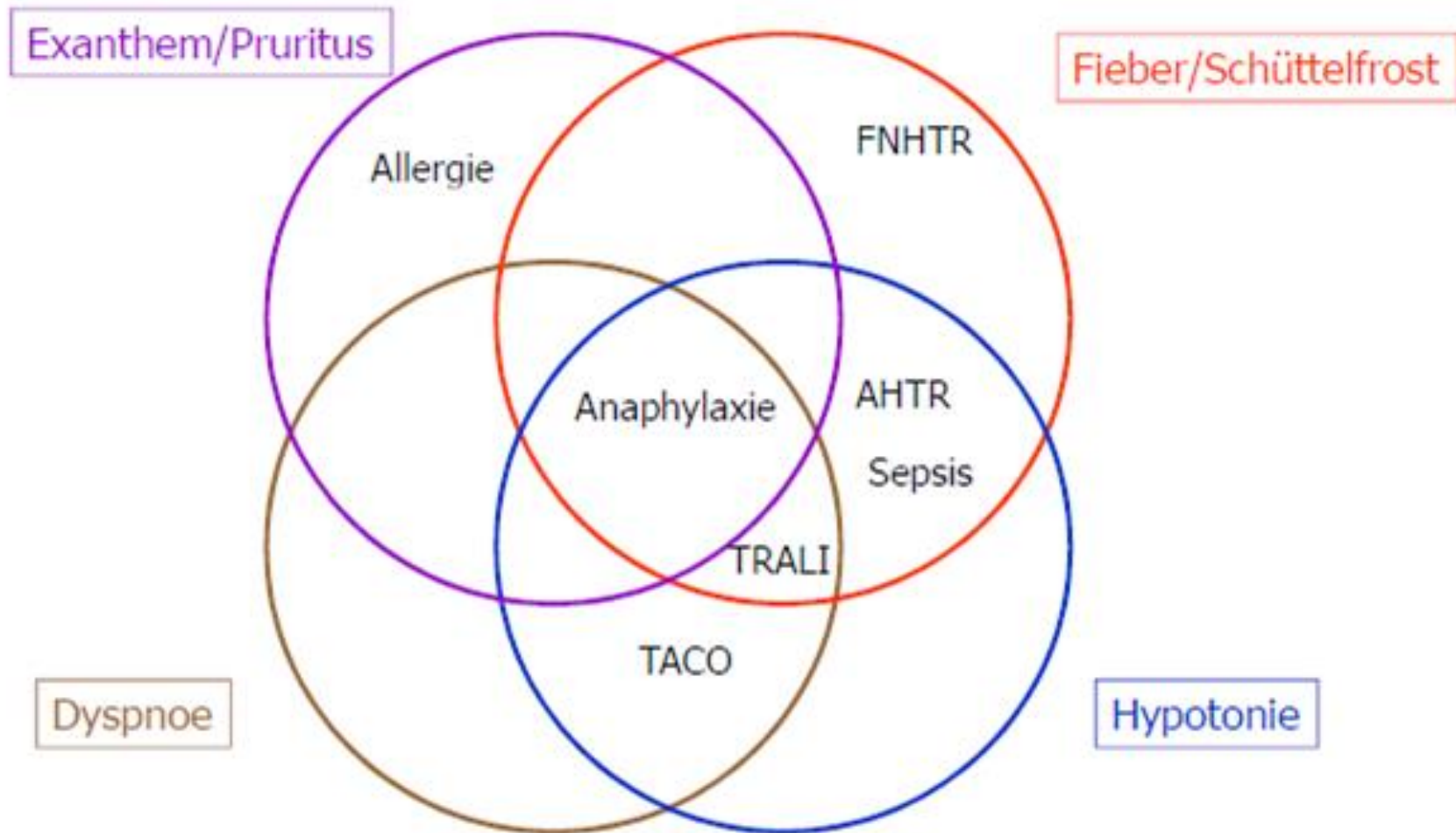
Entsprechende Anweisungen erstellen

Häufigkeiten bestimmen

Ziel: die Nebenwirkungen zu vermeiden



Kardinalsymptome



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 der Komplikationen** Symptome, Behandlung, Prävention
 - Herz-Kreislauf und Stoffwechselprobleme
 - Immunologische Nebenwirkungen
 - Infektionen
 - Transfusionsfehler und “Near Misses”



I. Herz-Kreislaufs- und Stoffwechselprobleme:

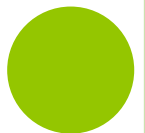
Volumenüberlastung (TACO)

(TACO- Transfusion associated circulatory overload)

Häufigkeit: 1: 22 000 E

Häufigste zum Tode führende Nebenwirkung der Transfusion,

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 Stoffwechselprobleme:

Volumenüberladung (TACO)

Hypertonie, verdickte Halsvenen

erhöhte Volumen in Kreislauf

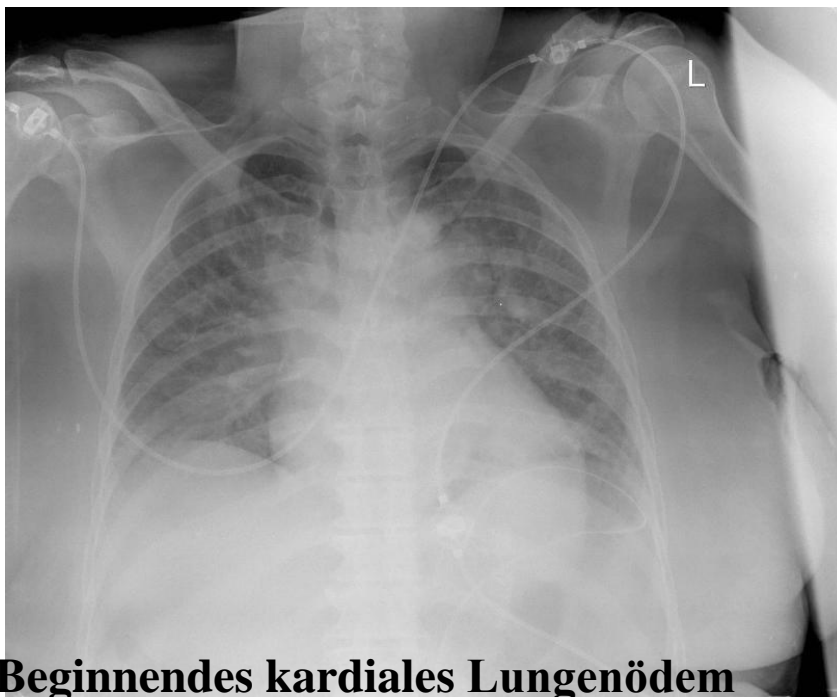
Zu viel Volumen / zu schnelle Transfusionsrate → Schlagvolumen↑↑

Herzfrequenz↑

Herz überlastet

Lungenödem

Dyspnoe, Hypoxie



Beginnendes kardiales Lungenödem

I. Herz-Kreislauf und Stoffwechselprobleme:

Volumenüberladung (TACO)

Transfusion – alle Patienten:

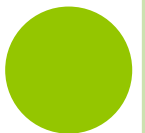
Blutvolumen und venöser Blutdruck↑

Risiko für TACO:

Schwangerschaft,

schwere Anaemie,

Patienten mit Herz-Kreislauf Erkrankungen



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**→**Bicarbonat**)
- **Hypothermie** (mehrere ungewärmte **EK**, 50% Blutvolumen $34-32^{\circ}\text{C}$
Bei Massivtransfusion ist die Anwärmung der EK-e empfohlen.
Entsprechende Geräte müssen regelmäßig überprüft werden, um eine
Überwärmung mit Hämolyseschaden auszuschließen.)
- **Hämosiderose** (ab 100 transfundierten **EK**, Desferoxamin
Eisenablagerung schädigt: Herz, endokrine Organe, Milz, Leber)

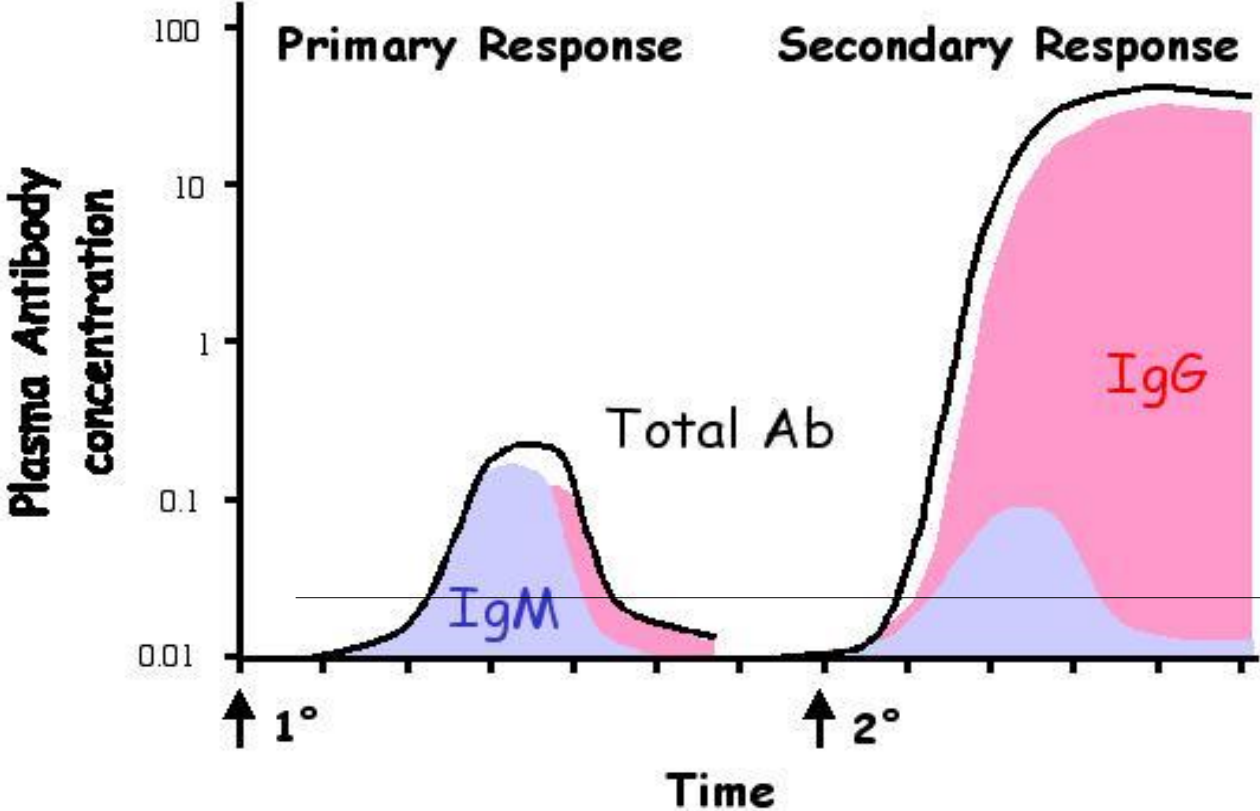


II. Immunologische Nebenwirkungen

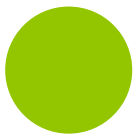
Komplikation	Auslöser
Hämolytische Transfusionsreaktion HTR	Antikörper gegen Erythrozytenantigene
Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion NHTR	Antikörper gegen HLA -Antigene
Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz TRALI	Antikörper gegen Granulozytenantigene (anti-HNA / HLA)
Posttransfusionelle Purpura PTP	Antikörper gegen Trombozytenantigene (anti HPA1a)
Allergische / Anaphylaktische Transfusionsreaktion	Antikörper gegen Plasmaproteinantigene
Graft gegen Wirt-Reaktion TA-GVHD	Spenderlymphozyten greifen Empfängersgewebe an



Secondary antibody responses



Nachweisbar mit Serologie!!!



II. Immunologische Nebenwirkungen

Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR)

80% vermeidbare Fehler

5-10% 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

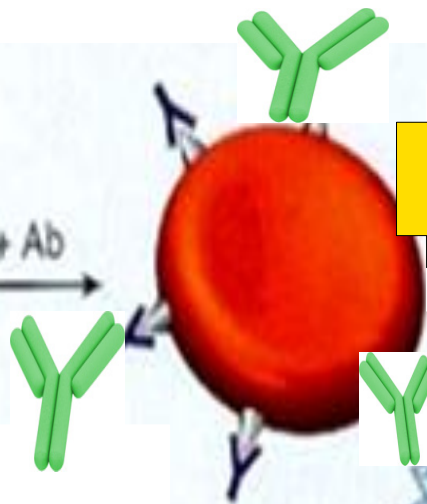
Hämolytische Transfusionsreaktion

Antikörper
des Empfängers



+ Ab

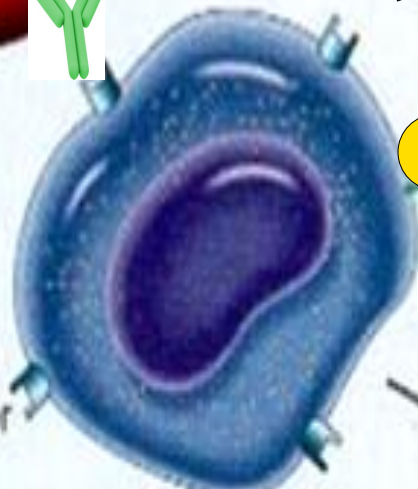
transfundierte
Erythrozyten



Komplement

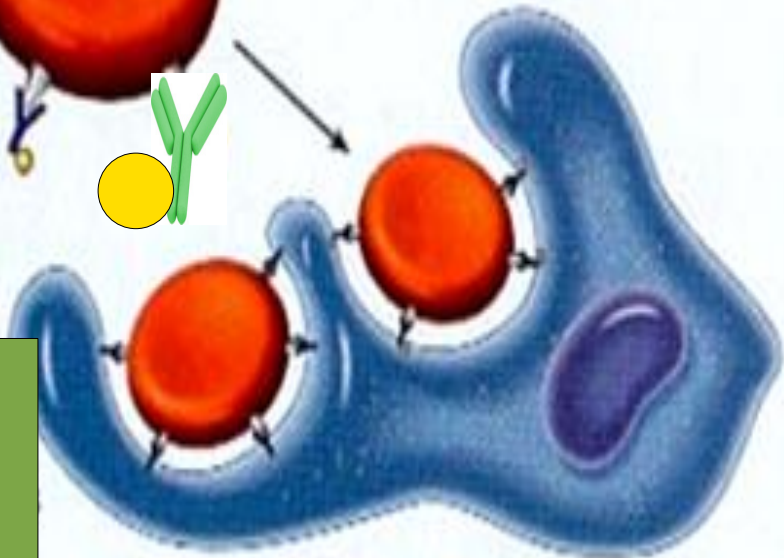
I.

Fc receptor



II.

C3b receptor



III. C1-9
intravasale
Hämolyse

C3a, C5a,
Zytokine

Ig / Ig-C3
extravasale Hämolyse

II. Immunologische Nebenwirkungen

Hämolytische Transfusionsreaktion

In vivo Antigen-Antikörper Reaktion → Symptome

1. Komplementaktivierung

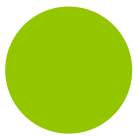
C3a, C4a, C5a → Mastzellen Degranulation → Histamin →
Gefäßdilatation, Permeabilitätserhöhung → **Blutdruckabfall**
C9 → Hämolyse → Erythrozytenstroma

2. Neuroendokrine Regulation

F XII Aktivierung → Bradykinin → Arteriolen → **Blutdruckabfall** →
Mikrozirkulationsstörung → Katecholaminsekretion → Vasokonstriktion (Niere,
Gastrointestinaltrakt, Lungen, Haut) → Sauerstoffmangel → hypoxische
Organschädigungen → **Shock, Nierenversagen**

3. Gerinnungssystem

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



II. Immunologische Nebenwirkungen

Hämolytische Transfusionsreaktion

Subjektive Symptome:

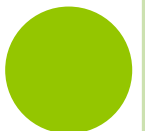
Unruhe, Übelkeit, Hitzegefühl, Frösteln, Schmerzen (Thorax, Lenden, Arm), Kopfschmerzen, Atemnot, Angst - früheste Symptome können fehlen

Objektive Symptome:

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

Sorgfältige Beobachtung der Patienten!!!

Bei Verdacht: Transfusion unterbrechen + Untersuchung



II. Immunologische Nebenwirkungen

Hämolytische Transfusionsreaktion

Zeichen der Hämolyse:

- Sichtprüfung → Hämoglobin im Plasma und Urin
- Haptoglobin ↓
- LDH 1,2 ↑
- Bilirubin indirekte ↑



II. Immunologische Nebenwirkungen

Hämolytische Transfusionsreaktion

Typische Ursachen:

Fehltransfusionen im ABO System

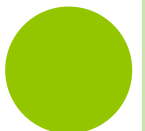
präformierte IgM Antikörper – wirksame Komplementaktivierung
- fulminante, intravaskuläre Hämolyse

Ungekreuzte Transfusionen

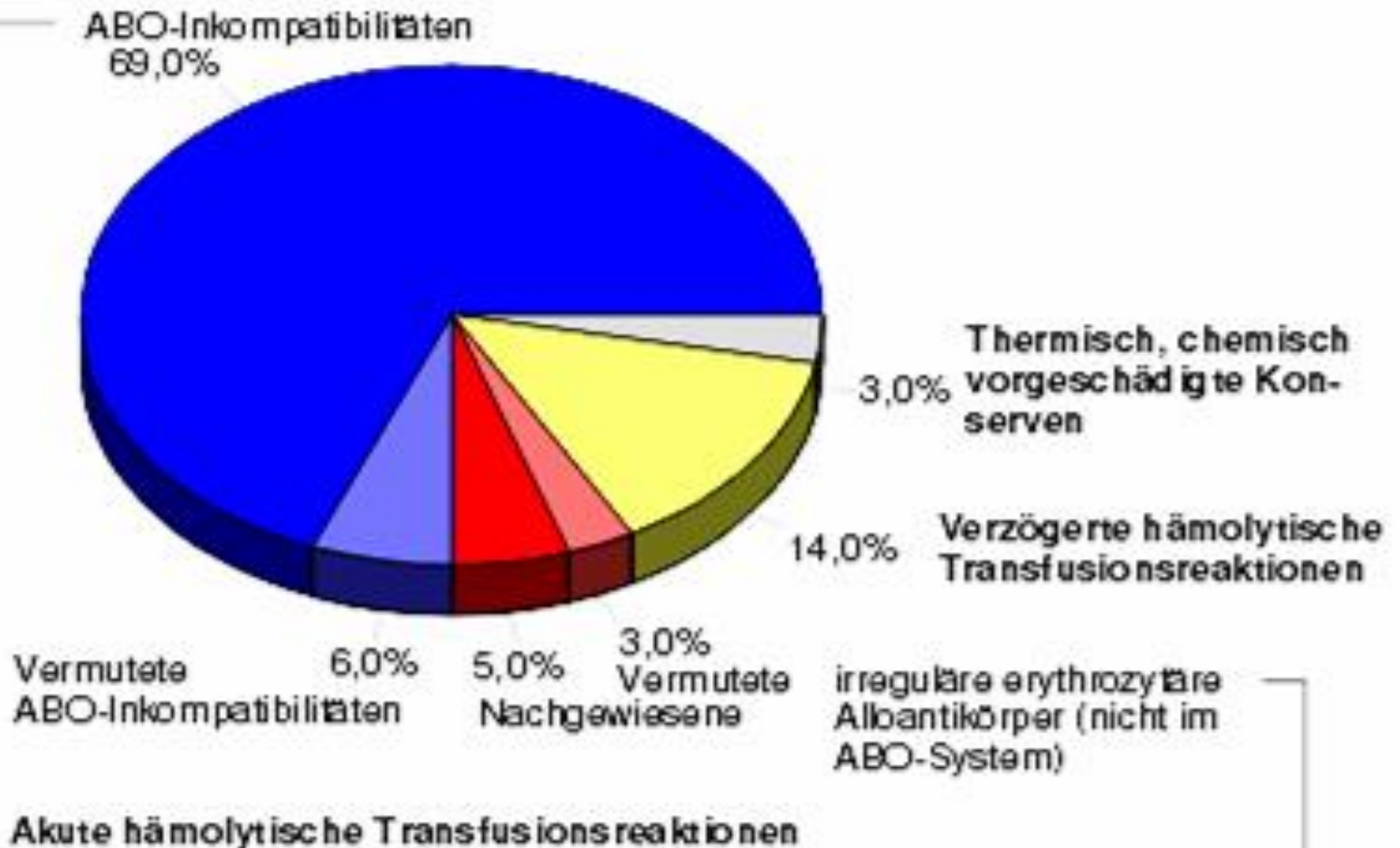
Notfall – mehrere Blutgruppenantigene - keine Zeit für Antikörperuntersuchung - **präformierte Antikörper** gegen nicht-ABO Erythrozytenantigene

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 - Fehltransfusion ausweisen
- **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 :

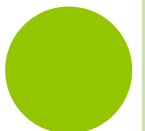
Chemische Hämolyse (Hypotonische Flüssigkeit, Medikamente)

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

Häufiger als akute hämolytische Transfusionsreaktion

Symptome / Befunde:

subklinischer Ablauf oder 2-14 Tage nach der Transfusion:

Fieber

Hämoglobinabfall

Gelbsucht

Hämoglobinurie

Positiver DCT

DIC, Nierenversagen – sehr selten



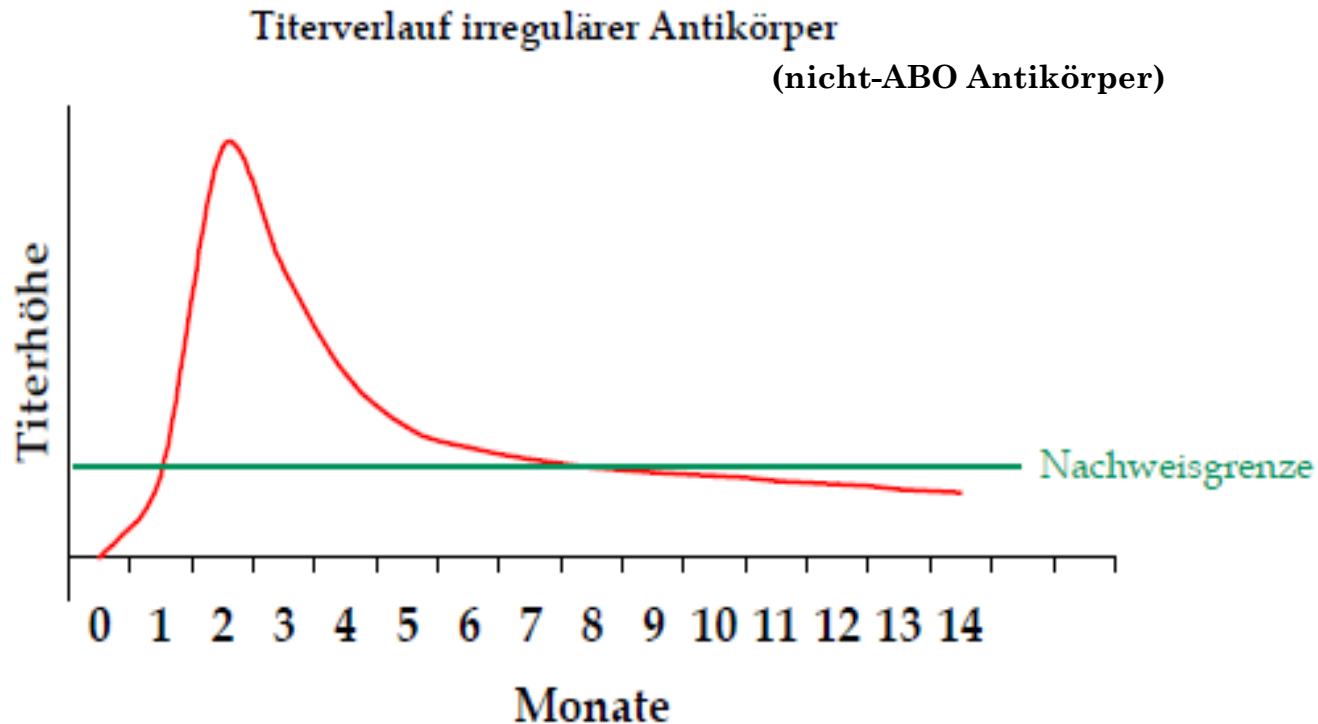
II. Immunologische Nebenwirkungen

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion

Prophylaxe: 3 Monate nach der Transfusion → Antikörpersuchtest

Nachgewiesene Antikörper lebenslang beachten!!

Kompatible Erythrozytenkonzentrate sichern!!



50% aller erythrozytärer Antikörper sind nach 1 Jahr nicht mehr nachweisbar – aber weiter wirksam

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, TNF α



II. Immunologische Nebenwirkungen

Nicht-hämolytische febrile Transfusionsreaktion

Therapie:

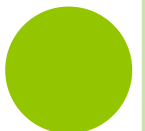
- **sofortiger Abbruch der Transfusion**
- antipyretische Substanzen

Prophylaxe:

Leukozytendepletierte Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate bei vorsensibilisierten Patienten

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

Häufigkeit: 1/22 000E



II. Immunologische Nebenwirkungen

Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz

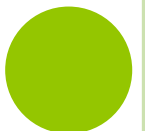
/TRALI Transfusion Related Acute Lung Injury/

Letalität bis zu 20%

Symptome:

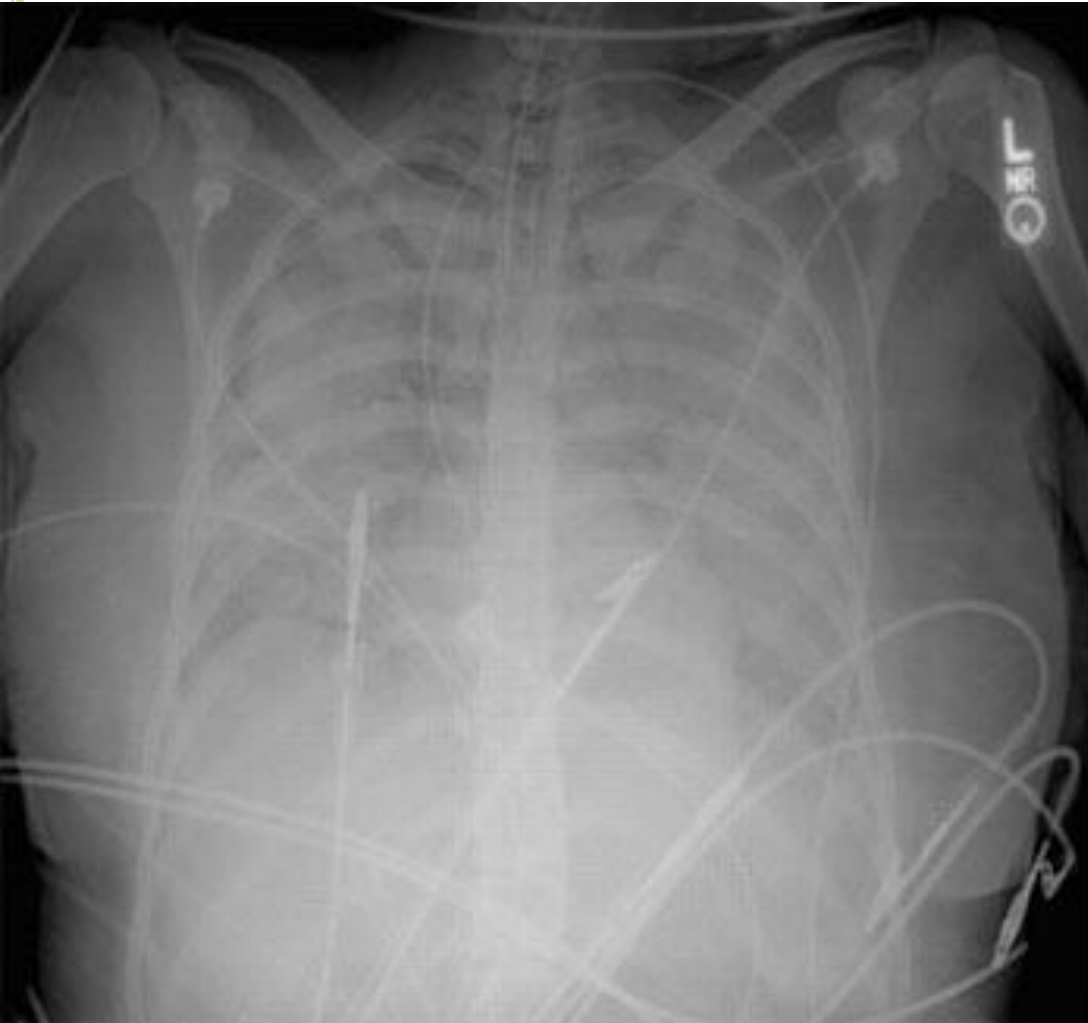
Während oder innerhalb von 6 Stunden nach der Transfusion

- **Plötzliche Atemnot – intubationspflichtige Ateminsuffizienz**
- **Bilaterale Lungeninfiltration**
- **Blutdruckabfall, Fieber**



II. Immunologische Nebenwirkungen

Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz /TRALI/



Anteroposterior chest radiograph from a 35-year-old woman with who received 2 U of fresh-frozen plasma and acquired TRALI. The patient has an endotracheal tube in place and has diffuse bilateral alveolar infiltrates and a normal cardiac silhouette. This is a characteristic radiograph appearance for severe ALI in TRALI

significant resolution of the alveolar infiltrates, as seems to occur in 80% of patients with TRALI.

II. Immunologische Nebenwirkungen

Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz

Pathogenese:

**Anti HLA/HNA
Antikörper des Spenders**

ODER

**Biologisch aktive Lipide
in gelagerten EK/TK**



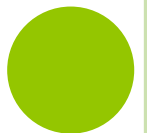
**Aktivierung der Granulozyten
der Patienten**



Adhäsion am Endothel der Lungenkapillare

Sauerstoffradikale, toxische Enzyme

Kapillarpermeabilität



II. Immunologische Nebenwirkungen

Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz

34-jährige Frau

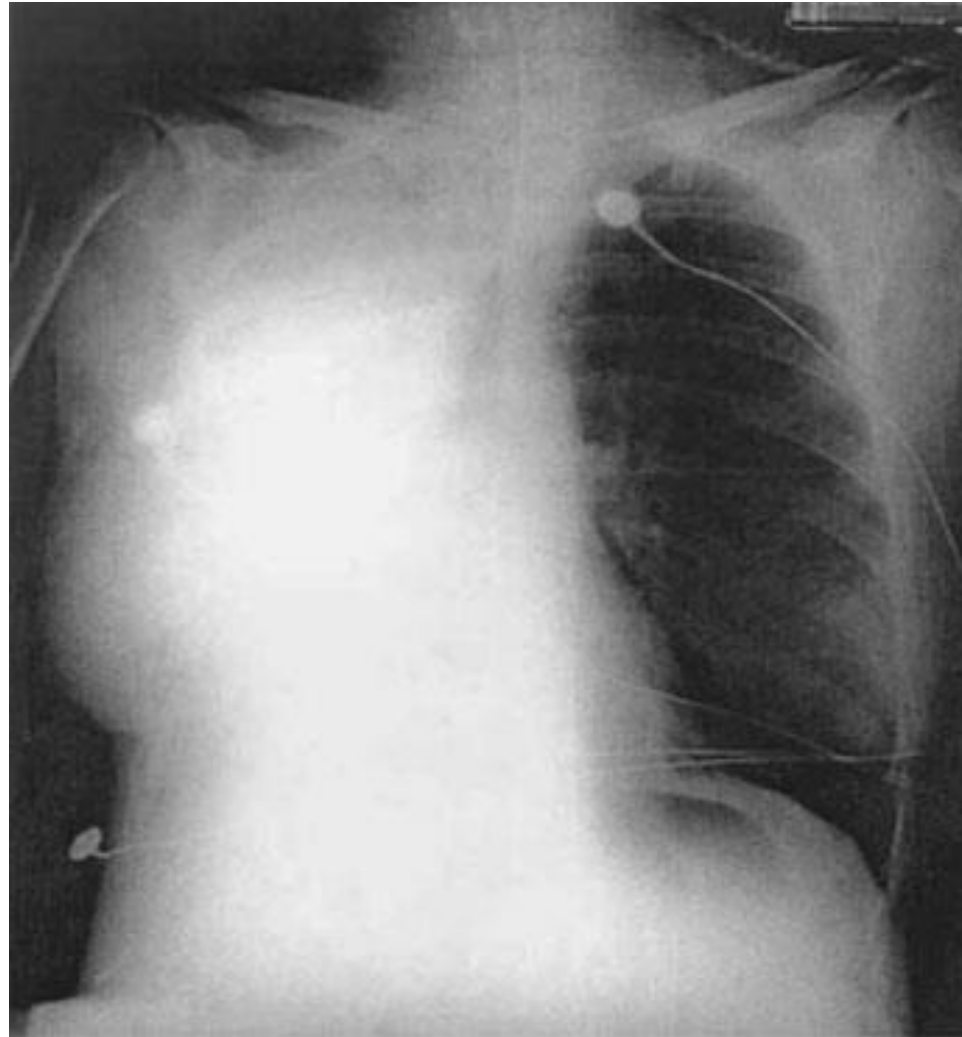
Lungetransplantation
mit einem Lungenflügel

Transfusion →

Lungenoedeme
in ihrem
transplantierten
Lungenflügel

Spenderplasma enthielt
Anti-HLA B44

transplantierte Lunge trug HLA
B44



Dykes 2000



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

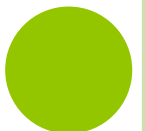
Steroide

Prophylaxe:

Plasma von Frauen und transfundierten Männern -

nicht für Transfusion

Häufigkeit: ca 1:5000 jetzt 1:2 290 0000E



II. Immunologische Nebenwirkungen

Die posttransfusionelle Purpura

Häufigkeit: selten **Letalität: 10-20%**

Symptome:

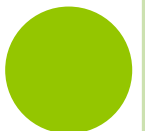
6-10 Tage nach der Transfusion rascher Abfall der
Thrombozytenzahl (< 10 G/l)
Gesteigerte Blutungsneigung

Pathogenese:

Thrombozytäre 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

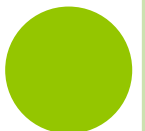
Prophylaxe:

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

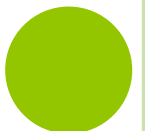
Antihistaminika und/oder Steroide

Shocksymptomatik → Katecholamine

Prophylaxe:

Antihistaminika und/oder Steroide vor Transfusion

Gewaschene Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate



II. Immunologische Nebenwirkungen

Die Graft-gegen-Wirt-Reaktion (GVHD)

Sehr selten **ABER** ~ 90% 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:

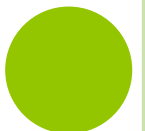
Etwa **10 Tage** nach der Transfusion **Fieber** und unspezifische Symptome abhängig von den betroffenen Organen :

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 für Risikopatienten

Besonders gefährdete Patienten:

Feten

Patienten mit

SCID

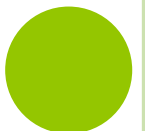
M. Hodgkin

Non-Hodgkin Lymphomen

nach Stammzelltransplantation

unter Therapie mit Purinanaloga

Blutkomponenten von HLA kompatiblen Spender / Verwandten



II. Immunologische Nebenwirkungen

Transfusionsinduzierte Immunmodulation

umschrittenes Thema -meist bei onkologischen Patienten.

Nicht einfach zu beurteilen, daß ein verkürztes Überleben:

- durch perioperative Transfusionen direkt verursacht ist
- andere Risikofaktoren → Transfusionsbedarf

Wiederauftreten verschiedener Karzinome

Transfusion nichtleukozytendepletierter EK scheint einen günstigen Effekt auf dem Überleben transplantierten Nieren zu haben.

/Opelz 1973/



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 Transfusion, 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 1:100 000 - 1:1 000 000

HCV 1:10 000 000

HIV 1:1 000 000 – 1: 10 000 000

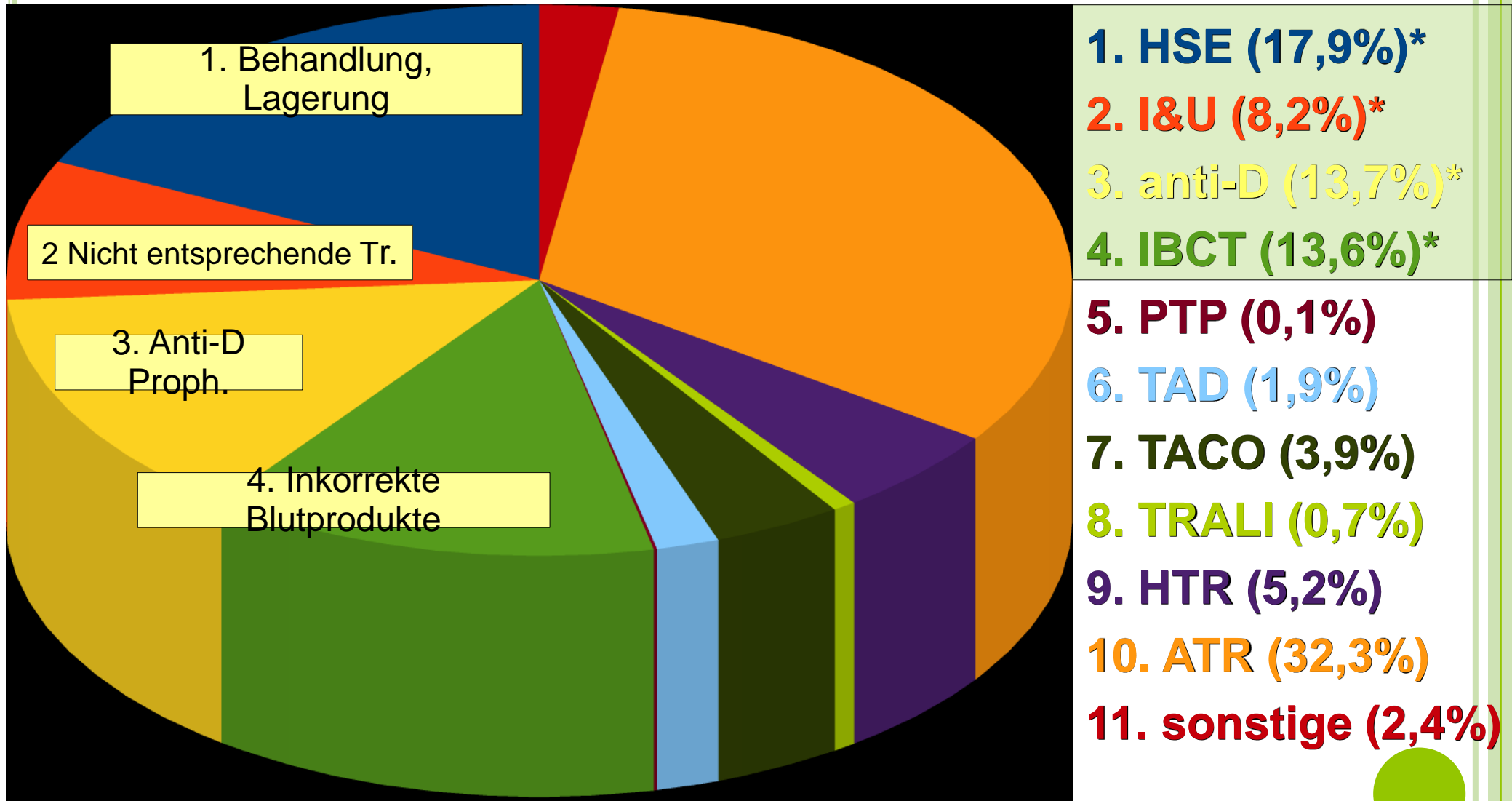
Ein restliches Risiko besteht für andere, nicht getestete Virusinfektionen wie zB Parvovirus B19.

Parasitosen: Einzelfälle



IV. Transfusionsfehler:

Gemeldete Komplikationen in England 2011



n=1815

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.





Danke für Ihre Aufmerksamkeit

faust.zsuzsanna@pte.hu