

10	Unerwünschte Wirkungen	244
10.1	Klinische Einordnung und unmittelbare Maßnahmen bei akut auftretenden Transfusionsreaktionen	244
10.2	Akut auftretende Transfusionsreaktionen	248
10.2.1	Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR)	248
10.2.2	Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR)	251
10.2.3	Akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion (ATR)	252
10.2.4	Transfusionsbedingte bakterielle Infektion	254
10.2.5	Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	256
10.2.6	Hypervolämie, transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung (TACO)	259
10.2.7	Akut auftretende Reaktionen im Zusammenhang mit Massivtransfusion	261
10.2.7.1	Hypothermie	261
10.2.7.2	Hyperkaliämie	262
10.2.7.3	Zitratreaktionen	262
10.2.7.4	Hyperhämolytische Transfusionsreaktion (HHTR)	263
10.2.7.5	Hypotensive Transfusionsreaktion (HAT)	263
10.3	Verzögert auftretende Nebenwirkungen	264
10.3.1	Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion (DHTR)	264
10.3.2	Posttransfusionelle Purpura (PTP)	266
10.3.3	Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Krankheit (ta-GvHD)	267
10.3.4	Transfusionsassoziierte Virusinfektionen	267
10.3.5	Transfusionsassoziierte Parasitosen	268
10.3.6	Weitere verzögert auftretende und sonstige Nebenwirkungen	268
10.3.6.1	Übertragung von Prionen (Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit)	268
10.3.6.2	Transfusionshämosiderose (Erythrozytenkonzentrate)	269
10.3.6.3	Hemmkörperbildung	269
10.3.6.4	Unerwünschte Wirkungen durch Weichmacher	269
10.3.6.5	Transfusions-assoziierte Immunmodulation (TRIM)	269
10.4	Indikationen zur Transfusion bestrahlter Blutprodukte und Indikationen zur Transfusion CMV- und Parvovirus B19-getesteter Blutprodukte	269
10.4.1	Empfehlungen zur Bestrahlung von Blutprodukten	269
10.4.2	Empfehlungen zur CMV- und Parvovirus B19-Sicherheit von Blutprodukten	274
	Zytomegalievirus (CMV)	274
	Parvovirus B19	276
10.5	Dokumentation und Meldung	277

10 Unerwünschte Wirkungen

10.1 Klinische Einordnung und unmittelbare Maßnahmen bei akut auftretenden Transfusionsreaktionen

Akut auftretende Transfusionsreaktionen umfassen alle unerwünschten Reaktionen (*Adverse Reactions*) bei der Gabe von Blutkomponenten, die in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung stehen, d. h. in der Regel während der Komponentengabe oder in einem Zeitraum von 24 Stunden nach der Komponentengabe auftreten. Je nach Ausprägung der klinischen Reaktion können diese Nebenwirkungen in drei Schweregrade ([vgl. Tabelle 10.1.1](#)) eingeordnet werden.

Tab. 10.1.1: Klinische Einordnung akuter Transfusionsreaktionen

	Klinische Symptomatik	Wahrscheinliche Ursachen	Unmittelbares Vorgehen	Weitere unmittelbare Abklärung
I	Urtikaria und/oder Pruritus	Allergische Reaktion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Transfusion unterbrechen 2. Klinische Untersuchung 3. Antihistaminika erwägen 4. Transfusion fortsetzen, wenn keine Verschlechterung 	keine
II	Urtikaria Pruritus Fieber Rigor Ruhelosigkeit Tachykardie Angst Palpitationen Leichte Dyspnoe Kopfschmerzen	Allergische Reaktion Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion Bakterielle Kontamination der Komponente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Transfusion unterbrechen 2. Klinische Untersuchung 3. Antihistaminika/Pa racetamol erwägen 4. Patient beobachten 5. Falls dringender Transfusionsbedarf f: Transfusion weiterer Komponenten (nicht der auslösenden Komponente) unter engmaschiger Kontrolle 	Ausschluss einer Hämolyse (siehe Kapitel 10.2.1) Ausschluss bakterieller Kontamination (siehe Kapitel 10.2.4)

	Klinische Symptomatik	Wahrscheinliche Ursachen	Unmittelbares Vorgehen	Weitere unmittelbare Abklärung
III	Fieber Rigor Ruhelosigkeit Blutdruckabfall Tachykardie Dunkler Urin Unerklärte Blutung Brustschmerz Lenden-/Rückenschmerzen Schmerzen an der Infusionsstelle Kopfschmerzen Atemnot	A) -ohne führende Lungensymptomatik: Akute intravasale Hämolyse; Schock bei bakterieller Kontamination; Anaphylaxie B) -mit führender Lungensymptomatik: Hypervolämie; Transfusions-assoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	1. Transfusion unterbrechen 2. Klinische Untersuchung 3. Unmittelbare Notfallversorgung nach Leitsymptomen (Kreislauf, Atemwege)	Verwechslung ausschließen Ggf. Bedside-Test wiederholen Ausschluss einer Hämolyse (siehe Kapitel 10.2.1) Ausschluss bakterieller Kontamination (siehe Kapitel 10.2.4) Bei führender Lungensymptomatik: Ausschluss TRALI (siehe Tabelle 10.1.2 ; siehe Kapitel 10.2.5)

Die häufigsten akuten Reaktionen sind Fieber, Schüttelfrost und Urtikaria. Die häufigsten schwerwiegenden Reaktionen umfassen **akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktionen (ATR), transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO), hämolytische Transfusionsreaktionen (HTR) und Fehltransfusionen (Spontanmeldungen 2016-2017, bestätigt) [1].**

Treten während der Transfusion unerwünschte Reaktionen auf, so muss die Transfusion je nach Schwere und Art der Symptome unterbrochen bzw. abgebrochen und der transfundierende Arzt sofort benachrichtigt werden. Der venöse Zugang ist für eine möglicherweise erforderlich werdende Therapie offen zu halten. Bis zur Klärung sollte, soweit klinisch vertretbar, die Gabe weiterer Blutkomponenten unterbleiben. Der Patient bedarf bis zum Abklingen der Symptome der kontinuierlichen Überwachung [2].

Vorrangig ist der Nachweis bzw. Ausschluss einer intravasalen Hämolyse, die durch den sofortigen Nachweis einer Rotverfärbung des Plasmas und/oder des Urins erkennbar ist und durch eine Bestimmung des freien Hämoglobins zu objektivieren ist. Da dieser Parameter in Akutlabors häufig nicht zur Verfügung steht, kann alternativ Haptoglobin bestimmt werden, hier sind jedoch u. U. Verlaufsmessungen erforderlich, da Haptoglobin als Akute-Phase-Protein starken Schwankungen unterliegt.

Um die Informationswege kurz zu halten, ist - entsprechend den Vorgaben des hausinternen Qualitätssicherungssystems - möglichst durch den transfundierenden Arzt dafür Sorge zu tragen, dass das asservierte Material (verschlossener Blutbeutel, EDTA-Blutprobe des Patienten, ggf. weitere Blutproben falls hausintern vorgegeben) mit

schriftlichen Unterlagen an das immunhämatologische Labor geschickt wird, wenn weiterführende Untersuchungen erforderlich sind. Bei hämolytischen Transfusionsreaktion sollte ein transfusionsmedizinisch erfahrenes Laboratorium eingeschaltet werden [2].

Bei allen Grad III-Reaktionen (siehe Tabelle 10.1.1) soll eine akute hämolytische Transfusionsreaktion mit intravasaler Hämolyse ausgeschlossen werden.	1 C+
Bei fieberhaften Reaktionen mit Temperaturanstieg um mehr als 2 °C oder anderen Zeichen einer septischen Transfusionsreaktion sollen Blutkulturen vom Präparat und Empfänger in einem mikrobiologischen Labor veranlasst werden.	1 C+
Bei Transfusionsreaktionen mit führender Lungensymptomatik soll eine transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) ausgeschlossen werden.	1 C+

Tab. 10.1.2: Klinische Differenzialdiagnostik bei akuter Transfusionsreaktion mit führender Lungensymptomatik [3, 4]

	TACO (Transfusions- assoziierte Volumenüber- ladung)	TRALI (Transfusions- assoziierte akute Lungenin- suffizienz)	TAD (Transfusions- assoziierte Dyspnoe)
Respiratorische Insuffizienz	Ja	Ja	Ja
Risikofaktoren	Kardiovaskuläre, renale, pulmonale Erkrankung	Direkte Lungenschädigung (Aspiration, Pneumonie, toxische Inhalation, Lungenkontusion, Beinahe-Ertrinken). Indirekte Lungenschädigung (Schwere Sepsis, Schock, Polytrauma, Verbrennung, Akute Pankreatitis, Drogen- Überdosierung) Antikörper des Spenders gegen HNA/HLA Antigene des Patienten	Unbekannt
Pulmonales Ödem	Ja	Ja	Unbekannt

	TACO (Transfusions- assoziierte Volumenüber- ladung)	TRALI (Transfusions- assoziierte akute Lungenin- suffizienz)	TAD (Transfusions- assoziierte Dyspnoe)
Rasselgeräusche bei Auskultation	Ja	Ja	Unbekannt
Giemen	Möglich	Möglich	Unbekannt
Diagnose unterstützt, wenn	Orthopnoe erhöhter Jugularvenendruck in schweren Fällen schaumiges Sputum (ggf. rötlich)	Reichlich schaumiges Sputum (typischerweise rötlich)	Unbekannt
Röntgenologisch: erhöhte Dichte der Lungen	Ja	Ja	Unbekannt
Diagnose unterstützt, wenn	Kerley-B Linien Peribronchiale Manschettenbildung Pleuraerguss	Typischerweise kein Pleuraerguss	Unbekannt
Beginn	Während/bis zu 12 Stunden	Während/bis zu 6 Stunden	Während/bis zu 24 Stunden
Positive Flüssigkeitsbilanz	Ja	Nein	Nein
Ansprechen auf Diuretika	Ja (mit klinischer Verbesserung)	Nein	Nein
Anstieg des BNP- Plasmaspiegels	Ja (ggf. erhöht vor Transfusion)	Nein/ggf. leichter Anstieg	Unbekannt
Gewichtszunahme	Wahrscheinlich	Unwahrscheinlich	Unwahrscheinlich
Kardiovaskuläre Symptomatik	Ja	Möglich	Unbekannt
Tachykardie	Ja	Ja	Unbekannt
Hypotension	Möglich	Wahrscheinlich	Unbekannt
Hypertension	Wahrscheinlich	Nein	Unbekannt
Erhöhte Blutdruckamplitude	Wahrscheinlich	Nein	Unbekannt
Transienter Abfall der Leukozytenzahl	Unbekannt	Möglich	Unbekannt
Temperaturanstieg	Möglich	Möglich	Unbekannt

Abkürzungen:

HNA = Humane Neutrophilen-Antigene

HLA = Humane Leukozytenantigene
BNP = Brain Natriuretic Peptide.

10.2 Akut auftretende Transfusionsreaktionen

10.2.1 Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR)

Definition gemäß *International Society of Blood Transfusion (ISBT, Working Party on Haemovigilance)* [4]:

Die hämolytische Transfusionsreaktion ist durch klinische Symptome und Laborbefunde einer transfusionsassoziierten Hämolyse gekennzeichnet. Die Hämolyse kann intravasal oder extravasal sowie akut (innerhalb von 24 Stunden) oder verzögert auftreten (> 24 Stunden bis 28 Tage).

Häufige Symptome und Laborbefunde einer AHTR

- ◆ Fieber
- ◆ Frösteln/Schüttelfrost
- ◆ Gesichtsrötung
- ◆ Rückenschmerzen
- ◆ Abdominelle Schmerzen
- ◆ Schmerzen in der Nierengegend
- ◆ Übelkeit/Erbrechen
- ◆ Diarrhoe
- ◆ Hypotension
- ◆ Blässe
- ◆ Ikterus
- ◆ Oligo-/Anurie
- ◆ Diffuse Blutungen
- ◆ Dunkler Urin

Häufige Laborbefunde

- ◆ Hämoglobinämie
- ◆ Hämoglobinurie
- ◆ Abfall des Serum-Haptoglobinspiegels
- ◆ Anstieg des unkonjugierten (indirekten) Bilirubinspiegels
- ◆ Anstieg des Lactatdehydrogenase (LDH) – Spiegels
- ◆ Abfall des Hämoglobinspiegels

In Fällen einer AHTR sind nicht alle klinischen Symptome und Laborbefunde vorhanden. In der Regel zeigt die blutgruppenserologische Untersuchung auffällige Befunde. Die Abwesenheit blutgruppenserologischer Auffälligkeiten schließt eine AHTR nicht aus. Nicht-

immunologische Faktoren, z. B. Fehlfunktion einer Pumpe oder eines Blutwärmege­r­ätes, Beimengung hypotoner Lösungen, können ebenfalls zu einer AHTR führen (siehe unten).

Ätiologie und Vorkommen

Hämolytische Transfusionsreaktionen vom Soforttyp haben ihre Ursache in der Regel im Vorliegen von Alloantikörpern im Empfängerserum gegen Antigene auf den transfundierten Erythrozyten. Sie treten daher in typischer Weise bei AB0-inkompatibler Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) auf, meist bei Übertragung eines EK der Blutgruppe A auf einen Empfänger mit der Blutgruppe 0 (major-inkompatible Transfusion). Bei einer rein zufällig erfolgenden Fehlzurordnung eines EK besteht eine Wahrscheinlichkeit von etwa einem Drittel, dass es hierbei zu einer major-inkompatiblen Übertragung kommt. Die hämolytische Transfusionsreaktion (akut und verzögert) ist die dritthäufigste schwerwiegende Transfusionsreaktion (Spontanmeldungen an das Paul-Ehrlich-Institut, (PEI) 2016-2017) [1]. Im Zeitraum 2016 bis 2017 wurden 74 bestätigte Fälle einer hämolytischen Transfusionsreaktion (drei Todesfälle) sowie 52 Fehltransfusionen mit schwerwiegender Reaktion (drei Todesfälle) gemeldet [1]. Granulozytenkonzentrate (GK) enthalten herstellungsbedingt einen relativ hohen Anteil an Erythrozyten, sodass hämolytische Transfusionsreaktionen vom Soforttyp auch bei AB0-inkompatibler Granulozytentransfusion gesehen werden.

Hämolytische Transfusionsreaktionen vom Soforttyp können nach Transfusion von AB0-inkompatiblen, plasmahaltigen Blutkomponenten (Thrombozytenkonzentrate (TK), Therapeutisches Plasma) auftreten, wenn der Spender hochtitrige, hämolytisch wirksame AB0-Antikörper besitzt und/oder relativ große Volumina transfundiert werden, z. B. bei Neugeborenen und Kindern (minor-inkompatible Transfusion).

Präformierte Alloantikörper im Empfängerserum gegen andere Blutgruppenmerkmale (wie die des Rhesus-Systems) sind selten die Ursache einer hämolytischen Sofortreaktion.

Symptomatik

Die klinische Symptomatik ist sehr variabel: Fieber, Schweißausbruch, Tachykardie, Hypotonie/Schock, Schüttelfrost, Unruhe, Angst, Rücken-/Flanken-/Brustschmerzen, Schmerzen an der Infusionsstelle, gesichts-/stammbetonte Hautrötung, Übelkeit und Erbrechen sowie Dyspnoe werden beobachtet. Im Anschluss an die Hämolyse können Blutungen durch disseminierte intravasale Gerinnung, Hämoglobinurie und Nierenversagen beobachtet werden.

Bei Patienten in Narkose können Hypotonie und ungewöhnlich starke Blutungen im Wundgebiet die einzigen Symptome sein.

Diagnostik

Bei Verdacht auf eine hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR) soll die Identität des Patienten und der Blutkomponente sowie die AB0-Kompatibilität unter Heranziehung der Begleitpapiere geprüft werden.	1 C+
Der AB0-Identitätstest (Bedside-Test) soll an einer neuen Blutprobe des Patienten und einer neuen Probe aus der implizierten Blutkomponente wiederholt werden.	1 C+

Laboratoriumsdiagnostik

Bei V.a. eine hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR) soll folgende Labordiagnostik durchgeführt werden: Visuelle Inspektion des abzentrifugierten Patientenplasmas auf Rotfärbung, Bestimmung des freien Hämoglobins im Plasma sowie des freien Hämoglobins im Urin.	1 C+
Falls eine Messung des freien Hämoglobins nicht möglich ist, sollen alternativ Haptoglobin und LDH-Aktivität gemessen werden; hier empfiehlt sich ggf. die Bestimmung von Verlaufswerten, um die Hämolyse laborchemisch sichern zu können.	1 C+
Bei gesicherter Hämolyse sollen der direkte Antihumanglobulintest, eine serologische Verträglichkeitsprobe und ein Antikörpersuchtest mit prä- und posttransfusionellem Empfängerblut durchgeführt werden.	1 C+
Bei Verdacht auf Vorliegen einer Gerinnungsstörung sollen gezielte hämostaseologische Untersuchungen veranlasst werden ggf. einschließlich Diagnostik einer Verbrauchskoagulopathie.	1 C+

Differenzialdiagnosen

Schock bei bakterieller Kontamination ([siehe Abschnitt 10.2.4](#)), anaphylaktische Reaktion ([siehe Abschnitt 10.2.3](#)).

Management

Allgemeinmaßnahmen ([siehe Abschnitt 10.1](#): Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offenhalten, symptomatische Therapie, Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich – erst nach Klärung der Ätiologie.)

Bei Fehltransfusionen soll das zuständige Labor unmittelbar informiert werden (ein weiterer Patient könnte infolge Überkreuz-Verwechslung betroffen sein!).	1 C+
Eine ausreichende Ausscheidung des freien Hämoglobins soll sichergestellt werden (forcierte Diurese, ggf. frühzeitige Hämodialyse oder Hämofiltration).	1 C+
Der Gerinnungsstatus soll überwacht werden.	1 C+

Keine Evidenz existiert für spezifische Interventionen in der Behandlung der AHTR. Im Rahmen von Fallberichten/Fallserien wurde ein Nutzen der Behandlung mit Erythrozyten- und/oder Plasmaaustausch, Komplementinhibitoren oder i. v.-Immunglobulin beschrieben [5].

Die hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR) könnte mit Erythrozyten- und/oder Plasmaaustausch behandelt werden [5].	2 C
Die hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR) könnte mit Komplement-Inhibitoren behandelt werden [5].	2 C

Die hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp (AHTR) könnte mit i. v.-Immunglobulin behandelt werden [5].

2 C

Prophylaxe

Die Festlegungen der Richtlinie Hämotherapie zur Sicherstellung der Patientenidentität und AB0-Kompatibilität sind einzuhalten. Siehe auch: Synopse der Prozess-Schritte zur sicheren Transfusion, Musterarbeitsanweisung zur Transfusion von EK [6]. Technologien zur Identifikation des Patienten und der Blutprodukte (Barcode, RFID) können die Transfusionssicherheit erhöhen [5].

Transfusion hämolytischer Erythrozytenkonzentrate

Hämolysen in nennenswertem Umfang können bei nicht sachgerechter Lagerung (akzidentelles Gefrieren!), unsachgemäßer Erwärmung oder durch unzulässige Beimischung von Medikamenten und hyper- oder hypotonen Lösungen zum EK auftreten.

Das Auftreten schwerwiegender Gerinnungsstörungen mit Gefahr der disseminierten intravasalen Gerinnung ist nicht auszuschließen. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, der Gerinnungsstatus ist wiederholt zu prüfen. Die Festlegungen der Richtlinie Hämotherapie zur Lagerung, zum Transport, zur Handhabung und zur Transfusion von EK sind einzuhalten [2].

10.2.2 Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR)

Definition

Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Symptome während oder innerhalb von 4 Stunden nach Transfusion:

- ◆ Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$ oral oder äquivalent oder Temperaturanstieg um $\geq 1^\circ\text{C}$),
- ◆ Frösteln/Schüttelfrost,
- ◆ ggf. begleitet von Kopfschmerzen und Übelkeit.

Ausschluss einer hämolytischen Transfusionsreaktion, einer bakteriellen Kontamination oder einer Folge der Grunderkrankung. Die FNHTR kann ohne Fieber auftreten (nur Frösteln/Schüttelfrost) [4].

Ätiologie und Vorkommen

Die Freisetzung von Zellinhaltsstoffen aus Leukozyten während der Herstellung, Lagerung oder Transfusion wird als eine wesentliche Ursache febriler Reaktionen angenommen. Febrile Reaktionen können auch auftreten, wenn antileukozytäre Antikörper des Empfängers (insbesondere HLA-Antikörper) mit kontaminierenden Leukozyten in TK oder GK oder antithrombozytäre Antikörper mit HPA- und/oder HLA-Merkmalen der transfundierten Thrombozyten reagieren. Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen werden seit Einführung der allgemeinen Leukozytendepletion nur noch sehr selten beobachtet ($< 0,1\%$) [7–10].

Symptomatik

Fieber (Anstieg der Körpertemperatur um mehr als 1°C), Schüttelfrost, Kältegefühl, die meist 30 bis 60 Minuten nach Einleitung der Transfusion beginnen; gelegentlich Hypotension und gesichts-/stamm-betonte Hautrötungen („Flush“).

Diagnostik

Eine spezifische Diagnostik steht nicht zur Verfügung.

Differenzialdiagnosen

Akute Hämolyse, allergische Reaktion, bakteriell kontaminierte Blutkomponente.

Management

Allgemeinmaßnahmen ([siehe Abschnitt 10.1](#): Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offenhalten, symptomatische Therapie, Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich – erst nach Klärung der Ätiologie.)

Akut auszuschließen sind die intravasale Hämolyse (u. a. Fehltransfusion/Verwechslung, [siehe Abschnitt 10.2.1](#)) und bei Temperaturanstieg über 2 °C oder anderen Zeichen eine septischen Transfusionsreaktion [5].

Bei fieberhaften Reaktionen mit Temperaturanstieg um mehr als 2 °C oder anderen Zeichen einer septischen Transfusionsreaktion sollen Blutkulturen vom Präparat und Empfänger in einem mikrobiologischen Labor veranlasst werden.	1 C+
Die febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR) soll mit Antipyretika behandelt werden [5].	1 A
Schüttelfrost im Rahmen einer febrilen, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR) könnte mit Pethidin behandelt werden [5].	2 C

Prophylaxe

Ein Prämedikation mit Antipyretika zur Prophylaxe einer FNHTR ist nicht effektiv und soll daher nicht erfolgen [5].	1 A
---	------------

10.2.3 Akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion (ATR)

Definition

Eine allergische Reaktion entsteht typischerweise durch Interaktion eines Allergens und präformierten Antikörpern. Ein Anstieg des Serumspiegels der Mastzell-Tryptase stellt ein Hilfsmittel zur Bestätigung einer anaphylaktischen Reaktion dar. Absoluter IgA-Mangel und/oder Anti-IgA im Empfänger sind mit schweren allergischen Reaktionen assoziiert worden, stellen jedoch nur eine seltene Ursache neben vielen anderen dar [4].

Ätiologie und Vorkommen

Als übliche Ursache allergischer Reaktionen werden Antikörper im Empfängerserum gegen Plasmaproteine des Spenders angesehen. Die akute/allergische Transfusionsreaktion ist mit Abstand die häufigste schwerwiegende Transfusionsreaktion [1]. Auf Grundlage der Spontanmeldungen 2016 bis 2017 an das PEI wird die Rate schwerwiegender ATR mit 25,66/10⁶ Erythrozytenkonzentrate, 77,63/10⁶ Thrombozytenkonzentrate und 19,13/10⁶ Plasmen angegeben. In diesem Zeitraum wurden 309 bestätigte Fälle, davon drei tödliche Verläufe gemeldet [1].

Symptomatik [4]

Eine allergische Reaktion kann auf mukokutane Symptome beschränkt sein:

- Makulopapulöses (morbilliformes) Exanthem mit Juckreiz,
- Urtikaria,
- Lokalisiertes Angioödem,
- Ödem der Lippen, Zunge und Uvula,
- periorbitaler Juckreiz, Erythem und Ödem,
- konjunktivales Ödem,

die während oder innerhalb von 4 Stunden nach Transfusion auftreten. Bleibt die Symptomatik auf mukokutane Symptome beschränkt, ist die Reaktion nicht unmittelbar lebensbedrohend und spricht schnell auf symptomatische Behandlung an (Antihistaminika, Glukokortikoide). Der Schweregrad dieser allergischen Reaktion wird als Grad I, d. h. nicht-schwerwiegend, klassifiziert.

Eine allergische Reaktion kann das respiratorische und kardiovaskuläre System involvieren und sich als anaphylaktische Reaktion präsentieren. Eine anaphylaktische Reaktion ist, zusätzlich zu mukokutanen Symptomen, durch Kompromittierung der Luftwege oder schwere Hypotonie, die Vasopressortherapie erfordert, oder assoziierte Symptome, z. B. Hypotonie, Synkope, gekennzeichnet. Die respiratorischen Symptome können sich laryngeal, z. B. durch Engegefühl im Rachen, Dysphagie, Dysphonie, Heiserkeit und Stridor, oder pulmonal, z. B. durch Dyspnoe, Husten, Giemen/Bronchospasmus und Hypoxämie manifestieren. Eine anaphylaktische Reaktion tritt in der Regel während oder sehr kurz nach Transfusion auf. Der Schweregrad dieser allergischen Reaktion wird abhängig vom Verlauf und dem Ausgang als Grad II (schwerwiegend), III (lebensbedrohend) oder IV (Tod) klassifiziert.

Diagnostik

Akut auszuschließen sind bei Grad III-Reaktionen die intravasale Hämolyse und eine bakterielle Kontamination der Blutkomponente ([siehe Abschnitt 10.1](#)). Diagnostik im Rahmen der Sekundärprophylaxe: siehe unten.

Differenzialdiagnosen

Akute Hämolyse, bakterielle Kontamination der Blutkomponente.

Management

Allgemeinmaßnahmen ([siehe Abschnitt 10.1](#): Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offenhalten, symptomatische Therapie [11]. Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich – erst nach Klärung der Ätiologie).

Milde allergische Transfusionsreaktionen (Grad I) sollten auf die Gabe von Antihistaminika (H1-Rezeptor-Antagonisten) ansprechen [5].

Die Stadien bezogene Behandlung der akuten allergischen/anaphylaktischen Transfusionsreaktion soll wie bei anderen allergischen Reaktionen erfolgen [11].

1 A

Wenn allergische Transfusionsreaktionen auf kutane Symptome beschränkt bleiben, kann die Transfusion mit demselben Blutprodukt mit reduzierter Flussgeschwindigkeit und unter direkter Beobachtung fortgesetzt werden, wenn die Symptome auf die Behandlung angesprochen haben [5].

(Sekundär-)Prophylaxe

Die Reduktion von Plasmaproteinen aus zellulären Blutprodukten durch Waschen oder Zentrifugation reduziert die Inzidenz allergischer Reaktionen. Beide Maßnahmen mindern jedoch die Produktqualität und verkürzen die Haltbarkeit [5]. TK, die mit Additivlösungen hergestellt werden, haben einen geringeren Plasmaanteil und zeigen eine niedrigere Rate allergischer Reaktionen [5].

Bei Patienten mit Vorgeschichte einer anaphylaktischen Transfusionsreaktion sollte die Vorstellung bei einem Allergologen/Immunologen erfolgen. Eine Defizienz von Serumproteinen (z. B. IgA, Haptoglobin) sollte ausgeschlossen werden [5].	1 C
Bei Patienten mit Vorgeschichte einer anaphylaktischen Transfusionsreaktion könnten weitere Transfusionen unter klinischen Bedingungen mit Überwachung des Patienten und Reanimationsbereitschaft durchgeführt werden [5].	2 C
Bei Patienten mit Vorgeschichte einer anaphylaktischen Transfusionsreaktion könnten Plasma-reduzierte (gewaschene) zelluläre Blutkomponenten eingesetzt werden [5].	2 C
Bei Patienten mit Vorgeschichte einer anaphylaktischen Transfusionsreaktion könnte eine Prämedikation mit Antihistaminika erfolgen [5].	2 C
Nach schweren anaphylaktischen Reaktionen könnten Patienten mit nachgewiesenem absolutem IgA-Mangel und Ausbildung von Anti-IgA mit gewaschenen Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden. Plasmatransfusionen könnten bei diesen Patienten mit IgA-Mangelplasmen durchgeführt werden [5].	2 C
Bei Patienten ohne Vorgeschichte einer allergischen Transfusionsreaktion oder einer nur milden Reaktion in der Vorgeschichte wird eine Prämedikation mit Antihistaminika nicht empfohlen [5].	2 C

10.2.4 Transfusionsbedingte bakterielle Infektion

Definition gemäß [1]

Auftreten von Fieber > 39 °C oder ein Temperaturanstieg um 2 °C innerhalb von 24 Stunden, begleitet von Schüttelfrost und Tachykardie; Nachweis des Bakteriums und ggf. desselben Bakterienstammes im transfundierten Blutprodukt und/oder beim Empfänger.

Ätiologie und Vorkommen

Mikroorganismen aus dem Blut oder von der Haut des Spenders können zur Kontamination von Blutprodukten führen. Aufgrund der Lagertemperatur können sich in EK nur wenige Keimarten ausreichend vermehren, darunter typischerweise Yersinien, die einen Endotoxinschock beim Empfänger auslösen können (Einzelfälle). In TK hingegen können sich auch übliche residente Keime der Spenderhautflora vermehren, wie Koagulase-negative

Staphylokokken und Propionibakterien. Die klinische Relevanz einiger dieser Erreger ist allerdings unklar [1].

Aus epidemiologischer Sicht muss zwischen der Häufigkeit von Bakteriennachweisen in Blutkomponenten und der Häufigkeit klinischer Reaktionen auf kontaminierte Präparate unterschieden werden, da ein Teil kontaminierter, transfundierter TK nicht zu klinischen Reaktionen führt [12]. Im Zeitraum 2016 bis 2017 wurden dem PEI 90 Verdachtsfälle, davon 9 bestätigte Fälle einer transfusionsbedingten bakteriellen Infektion gemeldet. In diesem Zeitraum traten drei Todesfälle auf, die alle durch Transfusion von TK verursacht waren [1].

Herstellerseitige Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer transfusionsbedingten bakteriellen Infektion sind Spenderrückstellungen, standardisierte Spenderarmdesinfektion, *Predonation-Sampling* sowie die Verkürzung der maximalen Haltbarkeit von TK auf 4 Tage. Weitere Herstellerseitige Maßnahmen sind Bakteriennachweis mit Kulturmethode, Schnellmethoden oder Pathogenreduktionsmethoden. Bei Einsatz dieser Maßnahmen kann die Haltbarkeit der Präparate auf 5 Tage verlängert werden.

Das Auftreten spezifischer Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Treponemen, Borrelien oder Rickettsien ist eine Rarität [1].

Symptomatik

Die Symptome einer septischen Reaktion können je nach Schweregrad denen der hämolytischen Transfusionsreaktion vom Soforttyp oder denen der fieberhaften, nicht-hämolytischen Transfusionsreaktion ähneln (Grad II bis Grad III). Im Vordergrund stehen meist Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen und/oder Diarrhö, ausgeprägte Hypotonie und Tachykardie, die oft noch unter der Transfusion, selten einige Stunden später auftreten.

Diagnostik

Akut auszuschließen ist bei Grad III-Reaktionen die intravasale Hämolyse (siehe Abschnitt 10.1).

Bei transfusionsbedingten bakteriellen Infektionen soll zunächst über das Labor ein Ausstrich aus dem Blutpräparat mit Gramfärbung erfolgen. Ferner sollen mikrobiologische Kulturen aus den transfundierten Einheiten und aus dem Blut des Empfängers veranlasst werden. Beim Nachweis derselben Bakterienspezies in der Blutkomponente und in der Blutkultur des Patienten soll ein Vergleich von Bakteriengenomsequenzen durchgeführt werden.

1 C+

Differenzialdiagnosen

Akute Hämolyse, allergische Reaktion, febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion.

Management

Allgemeinmaßnahmen (siehe Abschnitt 10.1: Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offenhalten, symptomatische Therapie, Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich – erst nach Klärung der Ätiologie.)

Patienten mit septischer Transfusionsreaktion infolge einer bakteriellen Kontamination sollen empirisch mit Breitspektrum Antibiotika behandelt werden [5].

1 A

Prophylaxe

Visuelle Überprüfung aller Blutkomponenten unmittelbar vor Transfusion auf Unversehrtheit der Beutelfolie. Eine bakterielle Kontamination kann gelegentlich durch Gerinnsel- oder Klumpenbildung, Verfärbungen oder Aufhebung des *Swirling*-Effekts in TK (wolkige Opaleszenz bei Bewegung im Gegenlicht) erkannt werden. Überprüfung des Haltbarkeitsdatums vor Transfusion. Sicherstellung der Kühlkette von EK. Grundsätzlich kein Eröffnen von Blutkomponenten außer zur Einführung des Transfusionsbesteckes unmittelbar vor Beginn der Transfusion. Transfusion von Blutkomponenten innerhalb von 6 Stunden nach dem Eröffnen. Siehe auch: Synopse der Prozess-Schritte zur sicheren Transfusion, Musterarbeitsanweisung zur Transfusion von EK [6].

10.2.5 Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Definition [4]

Bei einem Patienten ohne Evidenz einer akuten Lungeninsuffizienz (ALI) vor Transfusion wird eine TRALI diagnostiziert, wenn eine ALI neu auftritt und alle folgenden fünf Kriterien erfüllt sind:

- ◆ Akuter Beginn
- ◆ Hypoxämie
- ◆ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg (Horowitz-Index) oder
 - Sauerstoffsättigung $< 90\%$ bei Raumluft oder
 - andere klinische Evidenz für Hypoxämie
 - Bilaterale Infiltrate im Röntgen-Thorax (frontal)
- ◆ Keine Evidenz für linksventrikuläre Hypertonie, z. B. zirkulatorische Überladung
- ◆ Keine zeitliche Beziehung zu anderen Risikofaktoren einer ALI während oder innerhalb von 6 Stunden nach Beendigung der Transfusion

Alternative Risikofaktoren für eine ALI sind:

- ◆ Direkte Lungenschädigung
- ◆ Aspiration
- ◆ Pneumonie
- ◆ Toxische Inhalation
- ◆ Lungenkontusion
- ◆ Beinahe-Ertrinken
- ◆ Indirekte Lungenschädigung
- ◆ Schwere Sepsis
- ◆ Schock
- ◆ Polytrauma
- ◆ Verbrennungstrauma
- ◆ Akute Pankreatitis
- ◆ Kardiopulmonaler Bypass

◆ Drogen Überdosierung

Es ist vom *Toronto TRALI Consensus Panel* [13] vorgeschlagen worden, die Kategorie „mögliche TRALI“ („*possible TRALI*“) einzuführen. Die Falldefinition entspricht der TRALI-Falldefinition mit Ausnahme des Nichtvorhandenseins einer zeitlichen Beziehung zu einem alternativen ALI-Risikofaktor.

TRALI ist somit eine klinische Diagnose, die weder den Nachweis von Anti-HLA- oder Anti-HNA-Antikörpern im Plasma des Spenders/der Spender noch den Nachweis des korrespondierenden Antigens beim Empfänger erfordert.

Eine Neufassung der TRALI-Diagnosekriterien und Klassifizierung der Transfusionsreaktionen mit führender pulmonaler Symptomatik (TRALI Typ I, TRALI Typ II, ARDS, TACO, TRALI/TACO nicht zu differenzieren, TAD) wurde kürzlich vorgeschlagen [14]. Die Operationalisierung dieses Vorschlags im Rahmen der internationalen Hämovigilanzsysteme ist noch nicht etabliert (Stand 2019) [14].

Ätiologie und Vorkommen

Ursache der TRALI sind leukozytenreaktive Antikörper im Spenderplasma (selten im Empfängerplasma). Die hierdurch direkt oder indirekt aktivierten Leukozyten können die Mikrozirkulation der Lunge verlegen und führen zum Lungenödem durch Störung der Integrität des pulmonalen Endothels (nicht-kardiogenes Ödem) mit Übertritt von Plasmaproteinen in den Alveolarraum. Seltener kann eine TRALI auch nicht-immunogen bedingt sein. Die hierfür kausalen Mediatoren sind noch nicht eindeutig definiert. Leukozytenreaktive Antikörper können alleine eine TRALI auslösen. Für die meisten Fälle wird eine zweistufige Pathogenese postuliert (*two event model*) [14]: Das erste Ereignis ist durch Aktivierung des pulmonalen Endothels auf Grundlage einer klinischen Erkrankung gekennzeichnet. Als klinische Risikofaktoren sind u. a. hohe Interleukin-8 Konzentration, Leberchirurgie, chronischer Alkoholabusus, Schock, hoher Spitzendruck in den Atemwegen bei beatmeten Patienten, aktuelle Rauchervorgeschichte und positive Flüssigkeitsbilanz beschrieben [5]. Das zweite Ereignis ist die Transfusion eines Blutproduktes, das leukozytenreaktive Antikörper oder andere Mediatoren enthält, die zur Aktivierung von Leukozyten und zu einer Schädigung des pulmonalen Endothels führen. Die Inzidenz des immunogenen TRALI ist durch risikominimierende Maßnahmen (keine Gewinnung von Plasma für therapeutische Zwecke von Spenderinnen mit Schwangerschaftsanamnese ohne vorheriges Antikörper-Screening auf Anti-HLA/HNA-Antikörper) gesenkt worden [5]. 2016 bis 2017 erhielt das PEI 106 Verdachtsmeldungen einer TRALI, von denen 10 Fälle bestätigt werden konnten. Es handelte sich ausschließlich um immunogene TRALI. 6 Fälle traten nach Gabe von EK auf, davon 1 Todesfall nach Transfusion eines EK von einer Spenderin mit Anti-HLA-Klasse I und II Antikörpern [1].

Symptomatik

Noch während oder bis zu 6 Stunden nach der Transfusion kommt es zu rasch zunehmender Dyspnoe, die sich mit Hypoxämie ($\text{SpO}_2 < 90\%$ bei Raumluft bzw. einem Oxygenierungsindex $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$) und beidseitigen Lungeninfiltraten im Thorax-Röntgenbild manifestiert. Hypotonie und Fieber werden gelegentlich beobachtet. Bis zu 70% der Patienten werden beatmungspflichtig.

Diagnostik

Bei allen Patienten, die im Zusammenhang mit der Transfusion eine ausgeprägte akute Dyspnoe entwickeln, soll die O ₂ -Sättigung mindestens pulsoxymetrisch gemessen und ein Thorax-Röntgenbild, mindestens im a. p. - Strahlengang, angefertigt werden.	1 C+
--	-------------

Bei der TRALI liegt die Sauerstoffsättigung bei Raumluft unter 90% und das Röntgenbild zeigt neu aufgetretene, bilaterale Infiltrate. Zur Differenzialdiagnostik [vgl. Tabelle 10.1.2](#).

<p>Bei klinischem Verdacht auf eine transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) soll der pharmazeutische Unternehmer benachrichtigt werden, um in Zusammenarbeit mit dem Anwender das/die vermutlich auslösende(n) Präparat(e) zu identifizieren.</p> <p>Serum der involvierten Spender soll auf das Vorliegen leukozytenreaktiver Antikörper unter besonderer Berücksichtigung von Antikörpern gegen HLA-Merkmale der Klasse I und II sowie von Antikörpern gegen granulozytenspezifische Antigene untersucht werden.</p> <p>Bei positivem Antikörpernachweis beim Spender sollen eine Antikörperidentifizierung sowie eine Antigentypisierung des Empfängers angestrebt werden.</p> <p>Im Regelfall soll ein Leukozyten-Antikörpernachweis auch aus Serum des Empfängers angestrebt werden.</p>	1 C+
--	-------------

Differenzialdiagnosen

Transfusionsassoziierte zirkulatorische Volumenüberladung, häufig mit Tachykardie und Hypertension einhergehend ([vgl. Abschnitt 10.2.6](#)); allergische Dyspnoe als Ausdruck einer allergischen Transfusionsreaktion, häufig von Zyanose und Stridor begleitet; transfusionsassoziierte Dyspnoe, unklares klinisches Bild mit Atemnot im Zusammenhang mit der Transfusion, jedoch ohne Infiltrate im Röntgenbild ([vgl. auch Tabelle 10.1.2](#)).

Management

Allgemeinmaßnahmen ([siehe Abschnitt 10.1](#): Transfusion unterbrechen, venösen Zugang offenhalten, symptomatische Therapie, Transfusion weiterer Blutkomponenten – soweit möglich – erst nach Klärung der Ätiologie.)

Die Behandlung eines Patienten mit transfusionsassoziiierter akuter Lungeninsuffizienz (TRALI) soll supportiv wie bei anderen Formen der akuten Lungeninsuffizienz erfolgen. So soll Flüssigkeit restriktiv zugeführt und bei Beatmung ein restriktives Tidalvolumen verwendet werden [5].	1 A
--	------------

Es gibt keine Evidenz für den Einsatz von Kortikosteroiden [5].

10.2.6 Hypervolämie, transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung (TACO)

Definition gemäß [4]

„Kriterien für die Meldung in einem Hämovigilanzsystem

(Diese Kriterien begründen die Falldefinition in einem Hämovigilanzsystem basierend auf einer vollständigen Beschreibung eines Ereignisses einschließlich von Informationen, die erst deutlich nach Beginn der Reaktion verfügbar werden. Dies dient der Meldung und Nachverfolgung von Transfusionsreaktionen und begründet keine klinische Diagnose für Zwecke der aktuellen klinischen Intervention.)

Patienten mit der Falldefinition TACO (Falldefinition für ein Hämovigilanzsystem) zeigen eine akute oder sich verschlechternde respiratorische Insuffizienz und/oder ein Lungenödem (A und/oder B, siehe unten) während oder bis zu 12 Stunden nach Beendigung einer Transfusion und 3 oder mehr der folgenden Kriterien:

- A. Akute oder eine sich verschlechternde respiratorische Insuffizienz (siehe Anmerkung 1)
- B. Evidenz für ein akutes Lungenödem oder ein sich verschlechterndes Lungenödem basierend auf:
 - Klinischer Untersuchung (siehe Anmerkung 2), und/oder
 - Röntgen-Thorax Befund und/oder anderen nicht-invasiven Untersuchungen der kardialen Funktion, z.B. einem Echokardiogramm (siehe Anmerkung 3)
- C. Evidenz für eine veränderte Funktion des kardiovaskulären Systems, die durch die zugrundeliegende Erkrankung nicht erklärbar ist, einschließlich Entwicklung einer Tachykardie, Hypertension, erhöhten Blutdruckamplitude, einem Jugularvenenstau, einer vergrößerten Herzsilhouette und/oder peripheren Ödemen (siehe Anmerkung 4)
- D. Evidenz für Volumenüberladung einschließlich eines oder mehrerer der folgenden Kriterien: Positive Flüssigkeitsbilanz, Ansprechen auf diuretische Therapie, z.B. nach Gabe von Diuretika oder Dialyse kombiniert mit klinischer Verbesserung; und eine Gewichtsveränderung in der Peri-Transfusionsperiode (siehe Anmerkung 5).

Unterstützend ist der Befund eines relevanten Biomarkers, z. B. Anstieg des *B-type Natriuretic Peptide* (BNP)-Plasmaspiegels (BNP oder NT-pro BNP) über dem altersspezifischen Referenzwert oder 1,5-fach über dem prätransfusionellen Spiegel. Ein normaler NT-pro BNP Spiegel ist nicht konsistent mit der Diagnose einer TACO. Eine serielle Bestimmung der NT-pro BNP-Spiegel in der Peri-Transfusionsperiode kann für die Diagnose einer TACO hilfreich sein.

Anmerkungen

1. Eine respiratorische Insuffizienz kann sich als Tachypnoe, Kurzatmigkeit, Zyanose oder verminderte Sauerstoffsättigung, bei Abwesenheit anderer spezifischer Ursachen, manifestieren. Bronchospasmus oder Giemen können auftreten.
2. Klinische Symptome können ein Rasselgeräusch bei der Auskultation der Lunge, Orthopnoe, Husten, einen dritten Herzton und in schweren Fällen ein rötlich schaumiges Sputum einschließen.
3. Röntgendiagnostische Befunde
4. Befunde, die mit einem pulmonalen Ödem infolge einer TACO vereinbar sind, schließen einen neuen oder zunehmenden Pleuraerguss, ein erweitertes mediastinales Gefäßband (*Vascular Pedicle*), zunehmende Vergrößerung lobärer Gefäße, peribronchiale

Manschettenbildung, bilaterale Kerley-Linien, Alveolarödem, Areale mit Noduli erhöhter Opazität und/oder Vergrößerung der Herzsilhouette ein.

5. Blutdruck-Monitoring

Häufig ist der Blutdruck erhöht, häufig mit erhöhter Blutdruckamplitude. Dagegen kann auch, z. B. im Rahmen eines akuten Kreislaufkollapses, eine Hypotonie auftreten. Monitoring des Blutdrucks sollte erfolgen, insbesondere bei Transfusion mehrerer Einheiten.

6. Gewichtsveränderung

Typischerweise zeigt der Patient eine Gewichtszunahme, jedoch kann eine Abnahme des Körpergewichts bei diuretischer Therapie auftreten.“

Ätiologie und Vorkommen

Insbesondere bei hohen Transfusionsgeschwindigkeiten und großen Transfusionsvolumina kann es zur Volumenüberladung des Kreislaufs kommen, wobei jedoch eine starke Abhängigkeit von der kardialen Belastbarkeit des Patienten und weiteren Risikofaktoren besteht. Das akute hydrostatische Lungenödem ist die wichtigste klinische Komplikation der Hypervolämie. Risikofaktoren sind u. a. hohes Alter (TACO kommt auch bei jungen Patienten vor), Nierenversagen, besonders in Verbindung mit Dialyse, kardiale Dysfunktion einschließlich vorbestehende chronische Herzinsuffizienz, ventrikuläre Hypertrophie, Klappenerkrankung, vorbestehende Volumenüberladung, große Transfusionsvolumina (TACO kann auch nach Transfusion kleiner Volumina auftreten), hohe Transfusionsgeschwindigkeiten, kürzlich durchgeführte Operationen, maschinelle Beatmung und kürzliche Gabe von Vasopressoren [5]. Die TACO ist die zweithäufigste schwerwiegende Transfusionsreaktion [1]. Im Zeitraum 2016 bis 2017 wurden dem PEI 118 bestätigte TACO-Fälle gemeldet, von denen drei nach Gabe von EK tödlich verlaufen sind [1]. Von einem *Underreporting* wird grundsätzlich ausgegangen.

Symptomatik

Husten, Dyspnoe, Zyanose, Halsvenenstauung, Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypertension, Herzinsuffizienz, Lungenödem.

Diagnostik

Bei allen Patienten, die im Zusammenhang mit der Transfusion eine ausgeprägte akute Dyspnoe entwickeln, soll die O₂-Sättigung mindestens pulsoxymetrisch gemessen und ein Thorax-Röntgenbild, mindestens im a.p.-Strahlengang, angefertigt werden ([siehe Abschnitt 10.2.5](#)). Zur Differenzialdiagnostik [vgl. Tabelle 10.1.2](#).

Management

Bei Verdacht auf transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung (TACO) könnten folgende Maßnahmen durchgeführt werden:

Wenn möglich, Patienten in aufrechte Position bringen; Transfusion unterbrechen oder Geschwindigkeit reduzieren; Sauerstoffgabe, Diuretika

2 C

Das Ansprechen auf Diuretika kann diagnostisch wegweisend sein. Cave: Hypotension bei hämodynamischer Instabilität [5].

Prophylaxe

Einer Hypervolämie kann durch Restriktion der transfundierten Menge auf 2 bis 4 ml, bei besonderem Risiko auch auf 1 ml pro kg KG und Stunde vorgebeugt werden. Bei transfusionsbedürftigen Risikopatienten können Methoden des hämodynamischen Monitorings (z. B. *Passiv Leg Raising*, Herzzeitvolumenbestimmung, V. Cava-Sonografie, Echokardiografie) indiziert sein.

Folgende Maßnahmen sind zur Vermeidung einer transfusionsassoziierten zirkulatorischen Überladung (TACO) empfohlen [5]:	
Vermeidung hoher Transfusionsgeschwindigkeiten bei normovolämischen Patienten [5]	1 C
Vermeidung von Überdosierungen durch Beschränkung des Transfusionsvolumens auf das niedrigste Volumen, das für das Erreichen des therapeutischen Ziels notwendig ist	1 C
Vermeidung der parallelen Gabe von kristalloiden Lösungen und Blutprodukten	1 C
Erkennung von Risikofaktoren und engmaschiges Monitoring der Zeichen einer drohenden transfusionsassoziierten zirkulatorischen Überladung (TACO)	1 C

10.2.7 Akut auftretende Reaktionen im Zusammenhang mit Massivtransfusion

10.2.7.1 Hypothermie

Die Gefahr der Hypothermie besteht vor allem im Rahmen der Massivtransfusion; Absenkungen der Körpertemperatur auf 34 bis 32 °C werden bei schneller Substitution von 50% des Blutvolumens erreicht und können potenziell lebensbedrohliche Störungen hervorrufen oder verstärken [5].

Durch Erwärmung der Blutkomponenten (EK, Plasmen) in geeigneten Vorrichtungen lässt sich eine Hypothermie bei Transfusion großer Mengen vermeiden.

Management

Das Management der transfusionsassoziierten Hypothermie entspricht den allgemeinen Standards in der Notfallmedizin.

Die transfusionsassoziierte Hypothermie soll durch aktive Erwärmung und Schutz vor weiterer Auskühlung, in Extremfällen durch Peritoneallavage oder kardio-pulmonalen Bypass behandelt werden [5].	1 A
--	-----

Prophylaxe

Bei Transfusion eines großen Volumens in kurzer Zeit sollen Blut-/Infusionswärmer zur Vermeidung einer Hypothermie eingesetzt werden [5].	1 A
---	-----

10.2.7.2 Hyperkaliämie

Die Hyperkaliämie kann bei sehr schneller Massivtransfusion von EK (mehr als 60 ml/min bzw. 0,5 ml/kg KG) klinische Bedeutung erlangen. Sie ist insbesondere zu bedenken bei Patienten mit primär erhöhtem Kaliumspiegel (Niereninsuffizienz!) oder weiteren Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie (siehe Review [15]), die sich auch zeitgleich mit der Bluttransfusion manifestieren können, z. B. durch Reperfusion von Hypovolämie-bedingt ischämischen Gebieten. Vor allem bei einer Sensitivierung des Myokards für hohe Kaliumspiegel, z. B. bei Hypokalzämie oder Hypothermie, kann eine transfusionsassoziierte Hyperkaliämie zum Herzstillstand führen (*Transfusion-associated hyperkalemic cardiac arrest*, TAHCA) [5, 16]. Als Risikofaktoren für TAHCA werden eine lange Lagerzeit der EK, Bestrahlung, hohe Transfusionsgeschwindigkeit, engvolumige Zugänge, großes Transfusionsvolumen, geringes Lebensalter, geringes Blutvolumen sowie das Vorliegen von Komorbiditäten (Hyperglykämie, Hypokalzämie, Hypothermie, Azidose und Niereninsuffizienz) angegeben [5, 16, 17]. Randomisierte Studien konnten bislang keinen Vorteil bei Verwendung frischer EK nachweisen [18, 19]. Dies gilt auch für Frühgeborene [20]. Studien zu Patienten mit Massivtransfusion liegen allerdings noch nicht vor.

Management

Das Management der transfusionsassoziierten Hyperkaliämie entspricht den allgemeinen Standards in der Notfallbehandlung einer Hyperkaliämie.

Die transfusionsassoziierte Hyperkaliämie soll mit Kalziumglukonat, Insulin/Glukose und ggf. Furosemid behandelt werden [5].
--

1 A

Prophylaxe

Da die Mehrzahl der TAHCA-Fälle im perioperativen Setting beobachtet wurde, ist es wichtig, Patienten mit Risikokonstellation zu identifizieren (siehe oben).

Bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen <i>transfusion-associated hyperkalemic cardiac arrest</i> (TAHCA) soll der Kaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden.

1 C+

Neben einem rechtzeitigen Volumenersatz können Transfusionen über möglichst großvolumige Zugänge [17] und mit mäßiger Geschwindigkeit (bei pädiatrischen Patienten 0,5 ml/kg KG [5]) - soweit dies durchführbar ist - das Risiko eines TAHCA senken. Der Nutzen frischer EK (z. B. ≤ 7 bis 10 Tage nach Spende, bei bestrahlten EK sobald als möglich nach Bestrahlung), des Waschens älterer EK oder der Verwendung eines *In-Line* Kalium-Filters [21] sind bislang noch nicht eindeutig belegt.

Nach den Vorgaben der Richtlinie Hämotherapie sollen in der perinatalen Transfusionstherapie intrauterine Transfusionen, Austauschtransfusionen sowie die Erythrozytensubstitution bei extrakorporalem Kreislauf mit nicht länger als 7 Tage gelagerten EK durchgeführt werden [2].

10.2.7.3 Zitratreaktionen

Bei rascher Transfusion (mehr als 50 ml/min) von gefrorenem Frischplasma ist insbesondere bei Patienten mit bekannten Funktionsstörungen, z. B. Leberinsuffizienz, Azidose,

Hypothermie, Schock, sowie im Neugeborenenalter das Risiko einer Zitratintoxikation gegeben. Symptome sind neben klinischen Hinweisen QT-Verlängerung im EKG, Blutdruckabfall, Arrhythmie.

Bei klinischen Zeichen einer Hypokalzämie (oder ionisiertes Kalzium < 1,10 bis 1,18 mmol/l) soll Kalzium verabreicht werden [5].

1 A

10.2.7.4 Hyperhämolytische Transfusionsreaktion (HHTR)

Ätiologie und Vorkommen

Die HHTR ist eine seltene, lebensbedrohliche Transfusionsreaktion, die typischerweise bei Patienten mit Hämoglobinopathien (1 bis 19 % bei Patienten mit Sichelzell-Anämie), aber auch bei Patienten mit anderen Grundkrankheiten vorkommt. Die akute Form tritt weniger als 7 Tage nach Gabe von EK auf; die verzögerte Form mehr als 7 Tage nach Transfusion [5].

Symptomatik

Die Verdachtsdiagnose sollte gestellt werden, wenn der Hämoglobinspiegel nach Transfusion niedriger als vor Transfusion ist. Neben den Zeichen der Hämolyse (siehe oben) ist ein Abfall der Retikulozytenzahl in der akuten Phase ein häufiger Befund. Im Rahmen der akuten Form ist der direkte Coombstest negativ, (zusätzliche) Alloantikörper sind nicht nachweisbar. Die verzögerte Form ist durch einen positiven direkten Coombstest und das Neuauftreten erythrozytärer Alloantikörper gekennzeichnet [5].

Management

Milde Verlaufsformen einer hyperhämolytischen Transfusionsreaktion könnten mit oralen Kortikosteroiden, schwere Verlaufsformen mit i. v. - Immunglobulin, i. v. - Methylprednisolon, Rituximab oder Plasmaaustausch behandelt werden.

2 C

(Einzelheiten siehe [5])

Prophylaxe

Die rechtzeitige Erkennung einer HHTR ist wichtig, da die Gabe zusätzlicher EK die Hämolyse exazerbieren kann und zu langwierigem oder sogar tödlichem Verlauf führen kann.

Bei einer hyperhämolytischen Transfusionsreaktion könnte es sinnvoll sein, keine weiteren Erythrozytenkonzentrate zu verabreichen. Falls zusätzliche Gaben von Erythrozytenkonzentraten erforderlich sind, könnte eine Prämedikation mit Kortikosteroiden und i. v. - Immunglobulin erfolgen [5].

2 C

10.2.7.5 Hypotensive Transfusionsreaktion (HAT)

Ätiologie und Vorkommen

Akute HAT sind selten. Es wird angenommen, dass die Aktivierung des intrinsischen Kontaktphase-Systems und die Generierung von Bradykinin (BK) und des aktiven

Metaboliten Des-Arg9-BK zu einer Vasodilatation mit plötzlichem (innerhalb 15 Minuten) Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks führt. Der Metabolismus dieser Mediatoren ist in der Gegenwart von Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer) verzögert. Risikofaktoren sind vorangegangene hypotensive Reaktionen, Therapie mit ACE-Hemmern, Apherese-Behandlung, Therapie mit Thrombozyten, kardiopulmonaler Bypass, intrinsische Störungen des BK/Des-Arg9-BK-Metabolismus und radikale Prostatektomie mit Freisetzung des glandulären Kallikrein 2 [5].

Symptomatik

Die HAT ist durch plötzlichen Blutdruckabfall um 30 mm Hg oder mehr innerhalb von 15 Minuten nach Beginn der Transfusion und Wiederanstieg des Blutdrucks nach Unterbrechung der Transfusion gekennzeichnet. Hypotension ist das führende Symptom, andere Symptome einschließlich respiratorischer, gastrointestinaler und milder allergischer Symptome können begleitend vorkommen [5].

Management

Unterbrechung der Transfusion, Ausschluss anderer akuter Transfusionsreaktionen mit Hypotension, supportive Behandlung. Nach Abbruch der Transfusion sollte sich der Blutdruck spontan normalisieren (innerhalb 10 Minuten)

Bei einer hypotensiven Transfusionsreaktion könnte nach einer vorübergehenden Unterbrechung der Transfusion ein anderes Blutprodukt transfundiert werden, da erwartet wird, dass im Fall der Transfusion desselben Blutprodukts die Reaktion erneut auftritt [5].

2 C

Prophylaxe

Präventive Maßnahmen sind routinemäßig nicht erforderlich.

Bei Patienten mit hypotensiver Transfusionsreaktion, langfristigem Transfusionsbedarf und ACE-Hemmer - Therapie könnte erwogen werden, die antihypertensive Medikation zu ändern [5].

2 C

10.3 Verzögert auftretende Nebenwirkungen

10.3.1 Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion (DHTR)

Definition

Die akute HAT (Definition siehe oben) manifestiert sich innerhalb von 24 Stunden, die verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion in einem Zeitraum > 24 Stunden bis 28 Tagen [5].

Ätiologie und Vorkommen

Die Konzentration einmal gebildeter Alloantikörper gegen Blutgruppenantigene kann im Laufe der Zeit erheblich absinken und zum Zeitpunkt einer späteren Transfusion nicht mehr nachweisbar sein. Bei erneuter Exposition des immunisierten Empfängers kommt es zur Boosterung und damit zum verzögerten Auftreten von Antikörpern. Die konsekutive Hämolyse kann daher in einem Zeitraum von 14 Tagen (oder später) nach der Transfusion

auftreten. Zwischen 1997 und 2017 sind dem PEI 326 bestätigte Fälle einer hämolytischen Transfusionsreaktion (akut und verzögert) gemeldet worden, davon 16 mit tödlichem Ausgang. Etwa ein Viertel der 2016 bis 2017 bestätigten Fälle waren verzögerte hämolytische Reaktionen. In diesem Zeitraum verlief eine verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion tödlich [1].

Aufgrund des herstellungsbedingt hohen Anteils von Erythrozyten in GK können hämolytische Transfusionsreaktionen vom verzögerten Typ auch hier auftreten.

Symptomatik

Temperaturanstieg, Anämie, Ikterus; seltener als bei akuten Immunhämolysen kann es zu Hämoglobinurie, disseminierter intravasaler Gerinnung und Nierenversagen kommen.

Diagnostik

Wegweisend ist das positive Ergebnis des direkten Antihumanglobulintests, der eine Beladung der transfundierten Erythrozyten mit IgG (zum Teil auch mit C3d) zeigt. Noch bevor der Antikörper im Serum darstellbar ist, kann er im Eluat gefunden werden [22]. Die Antikörper sind meist gegen Merkmale des Rhesus- und Kidd-Systems gerichtet, gefolgt von solchen gegen Duffy-, Kell- und MNS-Merkmale. Gelegentlich lassen sich die implizierten Alloantikörper nur in einer Blutprobe nachweisen, die zu einem späteren Zeitpunkt entnommen wurde.

Wegweisende Parameter zur Hämolysediagnostik sind LDH und Bilirubin im Zeitverlauf sowie Haptoglobin.

Wesentlich häufiger als verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen treten verzögerte serologische Transfusionsreaktionen auf. Hier kann zwar immunhämatologisch eine Beladung der Erythrozyten mit einem durch die Transfusion geboosterten Antikörper gezeigt werden, klinische oder klinisch-chemische Zeichen der Hämolyse liegen jedoch nicht vor.

Management

Symptomorientierte Überwachung des Patienten in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf. Falls erforderlich, Überwachung des Gerinnungsstatus und erneute Transfusion unter Berücksichtigung der Spezifität des Antikörpers.

Eine Austauschtransfusion, manuell oder maschinell, könnte bei Patienten mit verzögerter hämolytischer Transfusionsreaktion angezeigt sein, die vor kurzem eine größere Anzahl von Erythrozytenkonzentraten erhalten haben und die eine signifikante Hämolyse nicht tolerieren würden [5].	2 C

Prophylaxe

Nach Abschnitt 4.10.3.1 der Richtlinie Hämotherapie sollten Patienten mit vorhersehbar langzeitiger Transfusionsbehandlung keine EK erhalten, die zu einer Immunisierung gegen Antigene des Rh-Systems (C, c, D, E, e) oder das Antigen K führen können [2]. Der Nutzen einer Berücksichtigung weiterer Antigene (z. B. Jk, Fy) ist noch nicht eindeutig belegt [23].

Sekundärprophylaxe

Einmal erhobene Befunde über irreguläre anti-erythrozytäre Antikörper sind stets in einen Notfallausweis einzutragen und müssen lebenslang bei allen künftigen Transfusionen berücksichtigt werden [2].

10.3.2 Posttransfusionelle Purpura (PTP)

Definition

Auftreten von Purpura und Thrombozytopenie innerhalb von zwölf Tagen nach Transfusion; Nachweis thrombozytenspezifischer Antikörper. Eine PTP gilt als bestätigt bei positivem Thrombozyten-Cross-Match oder wenn thrombozytenspezifische Antikörper (meist Anti-HPA-1a) im Empfängerblut vorhanden sind bzw. das korrespondierende Antigen auf den spenderseitigen Thrombozyten nachweisbar ist [1].

Ätiologie und Vorkommen

Ursache der PTP ist eine thrombozytenspezifische Alloimmunantwort mit autoimmunem Anteil [24]. Es handelt sich um eine sehr seltene Transfusionsreaktion, wobei nahezu ausschließlich Frauen im mittleren oder höheren Lebensalter betroffen sind, die eine Schwangerschaft oder Transfusion als Immunisierungsereignis in der Anamnese aufweisen. Zwischen 1997 und 2017 sind dem PEI 18 bestätigte Fälle gemeldet worden, davon keiner mit tödlichem Ausgang [1].

Symptomatik

Nach zuvor unauffälligen Thrombozytenzahlen kommt es etwa eine Woche nach der Transfusion zellulärer Blutprodukte (EK, TK) [5] zu einer akuten, isolierten Thrombozytopenie mit Blutungsneigung. Häufig sinken die Thrombozytenzahlen dabei unter 10.000/ μ l ab. In unbehandelten Fällen kann die Thrombozytopenie 7 bis 28 Tage persistieren, ggf. auch länger [5].

Diagnostik

Nachweis thrombozytenspezifischer Alloantikörper beim Patienten. In der Regel ist die Patientin HPA-1a-negativ und in ihrem Serum kann ein stark reaktiver Antikörper der Spezifität Anti-HPA-1a nachgewiesen werden. Differenzialdiagnostisch ist ggf. eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT) auszuschließen.

Management

Im Falle von schwerwiegenden Blutungen kann neben der Gabe von i. v. Immunglobulin die Gabe von TK versucht werden. Es ist derzeit unklar, ob mit der Gabe von HPA-ausgewählten TK im Vergleich zu unausgewählten TK ein besseres Inkrement erreicht werden könnte [5].

Bei Patienten mit posttransfusioneller Purpura soll eine Therapie mit i. v. Immunglobulin (IvIg) 2,0 g/kg KG (Gesamtdosis) verteilt über 2 bis 5 Tage erfolgen [5, 25, 26].

Hinweis: Die Anwendung würde wegen der fehlenden Zulassung für diese Indikation im Off-Label-Use erfolgen. [Vgl. Abschnitt 0.4.](#)

1 C+

Sekundärprophylaxe

Weiterbehandelnde Ärzte sowie der Patient könnten darauf hingewiesen werden, dass eine posttransfusionelle Purpura bei künftigen Transfusionen erneut auftreten könnte und dass zur Sekundärprophylaxe Antigen-negative Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate) oder autologe Blutprodukte gegeben werden könnten [5].	2 C
--	-----

10.3.3 Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Krankheit (ta-GvHD)

Ätiologie und Vorkommen

Ursache der sehr seltenen, meistens letal ausgehenden transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Krankheit ist die Übertragung von proliferationsfähigen T-Lymphozyten des Spenders auf einen in der Regel immundefizienten Empfänger. In Einzelfällen ist die Entstehung einer ta-GvHD auch bei immunkompetenten Empfängern beschrieben worden, wenn der Spender homozygot für einen HLA-Haplotyp des Empfängers war (einseitiges HLA-Match), insbesondere bei Transfusion unter Blutsverwandten oder bei Homozygotie des Spenders für einen häufigen HLA-Haplotyp (z. B. HLA-A1; B8; DR3). Bislang wurde kein Fall einer ta-GvHD nach Transfusion von länger als 2 Wochen gelagerten EK beschrieben [27].

Symptomatik

Fieber, makulopapulöses Erythem der Haut, generalisierte Erythrodermie, Blasenbildung, Übelkeit, Erbrechen, massive Durchfälle, cholestatische Hepatitis, Lymphadenopathie, Panzytopenie, etwa 4 bis 30 Tage nach Transfusion.

Diagnostik

Nachweis des Spenderzell-Chimärismus im Blut und in Biopsien des betroffenen Gewebes [28].

Therapeutische Maßnahmen

Symptomorientierte Therapie [29, 30].

Prophylaxe

Unter Berücksichtigung des häufig letalen Ausgangs einer ta-GvHD ist die Indikation zur Bestrahlung der Blutkomponenten mit 30 Gy großzügig zu stellen (Indikationen: [siehe Abschnitt 10.4](#)). Die Leukozytendepletion senkt die Wahrscheinlichkeit für eine ta-GvHD, ist aber allein keine hinreichende Maßnahme [27, 31]. GK sind aufgrund des hohen Gehaltes an proliferationsfähigen T-Lymphozyten immer mit 30 Gy zu bestrahlen ([siehe Kapitel 3, Abschnitt 3.1](#)).

10.3.4 Transfusionsassoziierte Virusinfektionen

Ätiologie und Vorkommen

Ursache viraler Kontaminationen sind Virämien des Spenders, die sich trotz hochempfindlicher Testverfahren im Prüflabor nicht nachweisen lassen. Die Übertragung von Viren, auch bisher unbekannter Natur, durch zelluläre Blutkomponenten und Frischplasma ist nicht völlig auszuschließen. Dies gilt auch für HIV, HBV, HCV und HEV. Die Leukozytendepletion von EK und TK reichert zellständige Viren ab, z. B. CMV, HHV-8, HTLV-1/2. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist die Leukozytendepletion zur Prävention der transfusionsassoziierten CMV-Infektion mit der serologischen Testung von Blutspenden vergleichbar. Zellständige Viren, wie z. B. CMV, können ggf. durch GK übertragen werden.

Parvovirus B19 kann mit Blutkomponenten übertragen werden und bei Schwangeren (fetale Infektion), Personen mit Immundefekt oder gesteigerter Erythropoese, z. B. bei hämolytischer Anämie, zu schweren Erkrankungen führen. Zur Prophylaxe von transfusionsassoziierten CMV- und Parvovirus B19-Erkrankungen: [siehe Abschnitt 10.4](#).

Symptomatik

Auftreten von infektionsspezifischen Krankheitszeichen nach Ablauf der Inkubationszeit (zeitlicher Zusammenhang von Transfusion und Erkrankungsbeginn!).

Diagnostik

Antikörperdiagnostik, Virusgenomnachweis, ggf. Vergleich der Virusgenomsequenzen bei Empfänger und Spender. Die Einleitung eines vom Empfänger ausgehenden Rückverfolgungsverfahrens beginnt mit der Information des pharmazeutischen Unternehmers über das Vorliegen einer bestätigten Infektion nach Transfusion auf der Grundlage der vom behandelnden Arzt zu erhebenden Befunde. **Die vermutete Virusinfektion bei einer mit Blutprodukten behandelten Person wird gemäß den gültigen nationalen bzw. internationalen Leitlinien zur Diagnostik nachgewiesen.** Das Vorgehen bei Verdacht einer Virusübertragung durch Blutprodukte ist gesetzlich geregelt (§ 19 Transfusionsgesetz) und ist in seinen Einzelheiten in einer Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut festgelegt [32].

Therapeutische Maßnahmen

Spezifische Therapie entsprechend der jeweiligen Infektion.

Prophylaxe

Trotz des geringen Infektionsrisikos ist vor jeder Transfusion die Gefährdung des Empfängers durch eine Virusinfektion gegen den Nutzen der Transfusion abzuwägen. Prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung von transfusionsassoziierten CMV- oder Parvovirus B19-Infektion: [siehe Abschnitt 10.4](#).

10.3.5 Transfusionsassoziierte Parasitosen

Ätiologie und Vorkommen

Grundsätzlich besteht auch die Möglichkeit, Parasiten mit Blutkomponenten zu übertragen - insbesondere Malariaerreger (Plasmodien), ferner Trypanosomen, Babesien, Leishmanien, Mikrofilarien und Toxoplasmen [33].

Symptomatik

Auftreten von infektionsspezifischen Krankheitszeichen nach Ablauf der Inkubationszeit (zeitlicher Zusammenhang von Transfusion und Erkrankungsbeginn!).

Diagnostik

Antikörperdiagnostik, Erregernachweis.

Therapeutische Maßnahmen:

Spezifische Therapie entsprechend der jeweiligen Infektion.

10.3.6 Weitere verzögert auftretende und sonstige Nebenwirkungen

10.3.6.1 Übertragung von Prionen (Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit)

Während die klassische sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit vermutlich nicht durch Blut übertragen wird, wird dies für die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) angenommen. In Großbritannien wurden bis Mitte 2007 vier Fälle beschrieben, in denen es vermutlich zu einer Übertragung von vCJK-Prionen durch Bluttransfusion und in drei der

Fälle zu einer nachfolgenden Erkrankung mit Todesfolge kam [34]. Eine Risikoabschätzung für Deutschland ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich, da nicht bekannt ist, in welchem Umfang sich vCJK-Prionen ggf. in der humanen Population ausgebreitet haben; das vCJK-Risiko ist daher als theoretisches Risiko anzusehen.

Um die Übertragung von vCJK-Prionen von latent infizierten Personen durch Blutspenden, Gewebespenden oder ärztliche Maßnahmen (iatrogene Übertragung) zu verhindern, hat der Arbeitskreis Blut detaillierte Empfehlungen erarbeitet (vgl. https://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html). Ärzte, die einen Patienten behandeln, der potenziell vCJK-Prion-kontaminierte Blutprodukte erhalten hat oder der als ehemaliger Blutspender selbst an vCJK erkrankt ist, sollen die dort beschriebenen Aufklärungs- und Rückverfolgungs-Maßnahmen treffen bzw. veranlassen, um das Risiko für die Übertragung auf Dritte zu minimieren.

10.3.6.2 Transfusionshäm siderose (Erythrozytenkonzentrate)

Bei chronischem Transfusionsbedarf ist ab etwa 100 transfundierten EK mit dem Auftreten einer Häm siderose zu rechnen, deren wesentliche Organkomplikationen das endokrine Pankreas, Leber und Herz betreffen. Therapeutisch ist Deferoxamin wirksam, das bei absehbarem langfristigem Transfusionsbedarf frühzeitig in das Therapieschema aufgenommen werden sollte.

10.3.6.3 Hemmkörperbildung

Eine Hemmkörperbildung bei Patienten mit Faktorenmangel, die mit Therapeutischem Plasma transfundiert werden, ist möglich.

10.3.6.4 Unerwünschte Wirkungen durch Weichmacher

Inwieweit Weichmacher aus Blutprodukten ein zusätzliches gesundheitliches Risiko, insbesondere bei Früh- und Neugeborenen, darstellen, ist zurzeit nicht abschließend zu beantworten. Thrombozyten werden in Beuteln aus Polyolefin gelagert, dem keine zusätzlichen Weichmacher zugefügt werden.

10.3.6.5 Transfusions-assoziierte Immunmodulation (TRIM)

In Beobachtungsstudien sind klinische Komplikationen, insbesondere das häufigere Auftreten von Infektionen, Rezidive einer Krebserkrankung oder die Begünstigung einer Krebsentstehung mit der Transfusion von EK assoziiert worden. Als mögliche Ursache dieses Zusammenhangs wurde eine *transfusion-related immunomodulation*, TRIM, diskutiert. Eine alternative Erklärung dieses Zusammenhangs ist, dass die Indikation für eine Transfusion von EK, eine akute oder chronische Anämie, als unabhängiger Risikofaktor mit einem höheren Krankheitsrisiko assoziiert ist: *confounding by indication*.

Der Arbeitskreis Blut hat eine Bewertung der publizierten Daten zu möglichen immunmodulatorischen Effekten von EK hinsichtlich der Risiken für Infektionen und Krebserkrankungen vorgenommen und stellt fest, „dass nach derzeitigem wissenschaftlichen Kenntnisstand das Auftreten von Infektionen und die Begünstigung von Krebsneuentstehungen oder Krebsrezidiven durch EK-Transfusionen nicht belegt sind“ [35].

10.4 Indikationen zur Transfusion bestrahlter Blutprodukte und Indikationen zur Transfusion CMV- und Parvovirus B19-getesteter Blutprodukte

10.4.1 Empfehlungen zur Bestrahlung von Blutprodukten

Die Transfusion teilungsfähiger T-Lymphozyten mit Blutprodukten birgt die Gefahr einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Krankheit (ta-GvHD) (siehe Abschnitt 10.3.3) beim immungeschwächten Empfänger oder bei besonderen Spender/Empfänger-

Konstellationen. Die Bestrahlung mit einer mittleren Dosis von 30 Gy (an keiner Stelle des Produktes weniger als 25 Gy) bewirkt eine sichere Inhibition der T-Zell-Proliferation, während die Funktion von Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten nach Bestrahlung weitgehend unbeeinträchtigt bleibt [36]. Eine Schädigung der erythrozytären Membran bewirkt bei weiterer Lagerung nach Bestrahlung eine erhöhte Kaliumfreisetzung in die Additivlösung und eine vermehrte Hämolyse [37], die zur Beschränkung der Lagerungsfähigkeit bestrahlter EK führt. **Bislang liegen keine Hinweise auf eine Schädigung von Patienten durch die Gabe bestrahlter Blutpräparate vor.**

Die ta-GvHD wurde bislang nur nach der Transfusion frischer Blutprodukte beobachtet (TK, GK und **bis zu 14 Tage alte EK, sowie frisches, nie gefrorenes, Plasma**) [26]. Eine Bestrahlung von gefrorenem Frischplasma oder kryokonservierten EK wird auch in internationalen Leitlinien nicht empfohlen [38].

Bei den folgenden Indikationen soll eine Bestrahlung in jedem Fall durchgeführt werden:

Alle zellulären Blutkomponenten aus gerichteten Blutspenden von Blutsverwandten.

Grundsätzlich sollten alle zellulären Blutkomponenten aus gerichteten Blutspenden von Blutsverwandten bestrahlt werden. Es besteht in diesen Fällen die besondere Gefahr eines einseitigen HLA-Matches. Mindestens **50** Fälle einer ta-GvHD durch gerichtete Blutspenden von Blutsverwandten sind beschrieben [27].

Bei gerichteten Blutspenden von Blutsverwandten sollen alle zellulären Blutkomponenten vor Transfusion bestrahlt werden.
--

1 C+

Alle HLA-ausgewählten zellulären Blutkomponenten

Dies betrifft insbesondere auch HLA-ausgewählte TK, bei denen ein erhebliches Risiko für ein einseitiges HLA-Match (ca. 5%) vorliegt.

Alle HLA-ausgewählten zellulären Blutkomponenten sollen vor Transfusion bestrahlt werden.

1 C+

Alle Granulozytenkonzentrate (GK)

Diese Produkte enthalten herstellungsbedingt eine große Anzahl an T-Lymphozyten, mindestens 16 Fälle einer ta-GvHD durch Granulozyten sind berichtet.

Granulozytenkonzentrate sollen nur nach Bestrahlung transfundiert werden.

1 C+

Alle zellulären Blutkomponenten für die intrauterine Transfusion

Mindestens drei Fälle einer ta-GvHD nach intrauteriner Transfusion sind beschrieben, wovon zwei einen tödlichen Ausgang nahmen. Einzelberichte von Kindern, die nach einer intrauterinen Transfusion weitere, jedoch nicht bestrahlte Komponenten erhalten haben und daraufhin eine ta-GvHD entwickelten, liegen vor.

Bei intrauterinen Transfusionen sollen ausschließlich bestrahlte zelluläre Blutkomponenten eingesetzt werden.	1 C+
Neugeborene nach intrauteriner Transfusion sollen ausschließlich mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	1 C+

Erythrozytenkonzentrate für die Austauschtransfusion

Mindestens zwei Fälle einer Austauschtransfusion ohne vorangegangene intrauterine Transfusion sind berichtet, die zu einer tödlichen ta-GvHD geführt haben, eine davon bei einem reifen Neugeborenen.

Bei der Austauschtransfusion des Neugeborenen sollten bestrahlte zelluläre Blutkomponenten eingesetzt werden.	1 C
---	------------

Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit angeborener Immundefizienz

Patienten mit **schweren T-Zell Defektsyndromen** (z. B. SCID) haben ein sehr hohes Risiko, eine ta-GvHD zu entwickeln [39–41]. Auch bei Patienten mit schwächeren Formen angeborener T-Zell-Immundefizienz sind ta-GvHD beschrieben worden [42], insbesondere bei Patienten mit Purin-Nukleosid-Phosphorylase-Defizienz (PNP-Defizienz) [43], Wiskott-Aldrich-Syndrom [44] und DiGeorge-Syndrom [45].

Alle Patienten mit angeborener T-Zell-Immundefizienz oder Verdacht auf angeborene T-Zell-Immundefizienz sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten behandelt werden.	1 C +
---	--------------

Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten vor autologer Blutstammzellentnahme und während der Phase der autologen Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation

Es sind mehrere Fälle tödlicher ta-GvHD bei Patienten im Zusammenhang mit der autologen Stammzelltransplantation beschrieben. Die Literatur lässt jedoch keine exakten Zeitangaben zu, wie lange vor und nach autologer Transplantation bestrahlte Blutkomponenten verabreicht werden sollten. Üblich sind Zeiten von **7 Tagen (britische Leitlinien)** [38]) bzw. 14 Tagen (frühere Empfehlung der Querschnitts-Leitlinien) vor autologer Blutstammzellentnahme und von mindestens 3 Monaten nach der Transplantation bzw. bis zum gesicherten Nachweis der immunologischen Rekonstitution. **Nach Ganzkörperbestrahlung wird international ein Zeitraum von 6 Monaten nach Transplantation empfohlen [38]. Unter diesen Vorgaben ist weder in Deutschland noch in Großbritannien ein Fall von ta-GvHD aufgetreten [1, 46]. Daher erscheint es sicher, die Bestrahlung von Blutkomponenten auf 7 Tage vor der autologen Blutstammzellentnahme zu beschränken.**

Patienten ab dem 7. Tag vor der autologen Blutstammzellentnahme sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	1 C+
---	-------------

Patienten ab Beginn der Konditionierungstherapie zu der autologen Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	1 C+
Bestrahlte zelluläre Blutkomponenten könnten für 3 Monate nach autologer Transplantation angewendet werden (bei Ganzkörperbestrahlung 6 Monate).	2 C

Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit allogener Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation

Über Todesfälle durch ta-GvHD ist in der Literatur berichtet.

Alle Patienten mit allogener Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten versorgt werden.	1 C+
Bestrahlte zelluläre Blutkomponenten könnten ab Beginn der Konditionierungstherapie zu der allogenen Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation bis zur Beendigung der Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD)-Prophylaxe (in der Regel 6 Monate post transplantationem) oder bis zur Immunrekonstitution angewendet werden.	2 C
Patienten mit GvHD oder andauernder immunsuppressiver Therapie nach allogener Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation könnten mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten versorgt werden.	2 C

Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit Hodgkin-Lymphom (alle Stadien)

Es sind mindestens zwölf Fälle einer ta-GvHD bei Hodgkin-Lymphom berichtet, alle verliefen tödlich.

Patienten mit Hodgkin Lymphom (alle Stadien) sollen ausschließlich mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	1 C+
---	-------------

Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit lymphatischen Neoplasien

Es sind mindestens 17 Fälle einer ta-GvHD bei Non-Hodgkin Lymphom (NHL) berichtet. Einige Patienten haben eine chronische GvHD entwickelt [38, 47]. Eine aktuelle internationale Leitlinie empfiehlt bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom oder anderen hämato-onkologischen Erkrankungen, die Purinanaloga und verwandte Medikamente erhalten, ab Therapiebeginn die Gabe von bestrahlten zellulären Blutkomponenten [48].

Alle Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, die Purinanaloga und verwandte Medikamente erhalten, sollen ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns bestrahlte zelluläre Blutkomponenten erhalten.	1 C+
Aufgrund eines Mangels an Evidenz wird keine feste Empfehlung bezüglich des Zeitpunkts abgeben, zu dem die Versorgung mit bestrahlten Komponenten eingestellt werden kann.	

Patienten mit schweren T-Zell Defekten sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.	1 C+
--	------

Alle zellulären Blutkomponenten für hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit Purinanaloga

In mindestens neun Fällen einer Behandlung mit Fludarabin und einem Fall einer Behandlung mit Cladribin traten ta-GvHD auf.

Alle Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen, die Purinanaloga und verwandte Medikamente erhalten, sollen ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns bestrahlte zelluläre Blutkomponenten erhalten. Aufgrund eines Mangels an Evidenz wird keine feste Empfehlung bezüglich des Zeitpunkts abgeben, zu dem die Versorgung mit bestrahlten Komponenten eingestellt werden kann.	1 C+
---	------

Alle zellulären Blutkomponenten für hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit Antithymozytenglobulin (ATG) oder Alemtuzumab (anti-CD52)

In einer Umfrage in zwölf europäischen und zwei US-amerikanischen Transplantationszentren wurde über zwei nicht publizierte Verdachtsfälle einer GvHD nach Gabe von ATG berichtet (1 Patient mit Lebertransplantation in den 1990er Jahren sowie 1 Patient mit aplastischer Anämie in den 1980er Jahren) [49]. Obwohl zwei von vierzehn befragten Zentren keine bestrahlten Blutprodukte für mit ATG-behandelte hämatologisch-onkologische Patienten verwendeten, traten in den letzten 10 Jahren keine Fälle einer ta-GvHD auf. Seit 2007 ist das ursprünglich verwendete Pferde-ATG nicht mehr verfügbar. Kaninchen-ATG hat eine stärkere immunsuppressive Wirkung, so dass nach Gabe von Kaninchen-ATG ein höheres ta-GvHD-Risiko befürchtet wird. Deshalb wird in Großbritannien die Verwendung bestrahlter Blutkomponenten für Patienten mit aplastischer Anämie und ATG-Therapie empfohlen [38]. Ebenfalls empfohlen wird die Bestrahlung von Blutprodukten für Patienten mit aplastischer Anämie und Alemtuzumab-Therapie. In einer Phase II-Studie an Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie trat bei einem Patienten nach Induktion mit Fludarabin und Rituximab sowie Konsolidierungstherapie mit Alemtuzumab 8 Monate nach der letzten Alemtuzumab-Gabe eine fatale ta-GvHD nach Transfusion unbestrahlter Blutprodukte auf [50].

Zu der Zeitdauer der Versorgung mit bestrahlten Blutprodukten nach Therapie mit ATG oder Alemtuzumab liegt keine Evidenz vor.

Nach Gabe von ATG oder Alemtuzumab im Rahmen der Transplantation solider Organe sind keine Fälle einer ta-GvHD publiziert. Die verwendeten Dosierungen sind bei diesen Indikationen erheblich niedriger als bei hämato-onkologischen Patienten. Gleiches gilt für die Verwendung von Alemtuzumab zur Therapie der Multiplen Sklerose. Da zu dem in der oben erwähnten Umfrage berichteten Verdachtsfall nach Lebertransplantation in den 1990er Jahren keine weiteren Informationen vorliegen und eine durch das Transplantat verursachte GvHD eine typische Komplikation der Lebertransplantation ist, kann nicht beurteilt werden, ob es sich hier tatsächlich um eine ta-GvHD gehandelt hat. In den britischen Leitlinien wird die Verwendung bestrahlter Blutprodukte für Patienten mit ATG-Therapie im Rahmen der

Transplantation solider Organe ausdrücklich als unnötig beurteilt [38]. Die Bewertung der Alemtuzumab-Therapie außerhalb der Hämato-Onkologie ist noch nicht abgeschlossen [51]. Eine aktuelle Studie untersuchte 647 Patienten mit Alemtuzumab-Gabe bei Transplantation solider Organe, die mit unbestrahlten Blutprodukten versorgt wurden, ohne dass ein Fall einer ta-GvHD auftrat [52].

Hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit Antithymozytenglobulin oder Alemtuzumab sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten transfundiert werden.

1 C+

Hinweis:

Bei der Anwendung von photochemischen Verfahren zur Pathogeninaktivierung lässt sich in-vitro bzw. im Tiermodell eine Leukozyteninaktivierung nachweisen, die der Bestrahlung mit 30 Gy gleichkommt [2, 53, 54], so dass für diese Produkte keine Bestrahlung erforderlich ist.

Auf die Richtlinie Hämotherapie [2] sowie die Fach- und Gebrauchsinformation wird verwiesen.

10.4.2 Empfehlungen zur CMV- und Parvovirus B19-Sicherheit von Blutprodukten

Zytomegalievirus (CMV)

Das Zytomegalievirus (CMV, humanes Herpes-Virus 5) kann diaplazentar, durch Muttermilch, Körpersekrete, Schleimhautkontakt oder iatrogen durch zelluläre Blutkomponenten sowie Organ- und Stammzelltransplantate übertragen werden. Während immunkompetente Personen eine klinisch meist inapparente Infektion durchmachen, kann eine CMV-Infektion bei Feten, Frühgeborenen, Patienten mit angeborenem oder erworbenen Immundefekt (AIDS), Organ- und Stammzelltransplantierten zu schweren Erkrankungen führen. Nach primärer CMV-Infektion persistiert das Virus vermutlich lebenslang. Organ- und insbesondere Stammzelltransplantatempfänger sind daher nicht nur durch frisch übertragenes CMV, sondern durch Reaktivierung des autochthonen latenten Virus oder des im Transplantat latenten Virus gefährdet.

Transfusionsassoziierte CMV-Infektionen wurden erstmals in den 1960er Jahren bei Patienten nach Operationen mit kardiopulmonalem Bypass und in den Folgejahren bei den oben genannten gefährdeten Patientengruppen beschrieben. Man vermutet, dass CMV als latentes Virus mit Blutleukozyten (Monozyten) und zirkulierenden hämatopoetischen Progenitorzellen von CMV-seropositiven Blutspendern übertragen wird. Transfusionsassoziierte CMV-Infektionen wurden nach Übertragung von gefrorenem Frischplasma bisher nicht beobachtet [55].

Zwei Maßnahmen sind in der Prävention der transfusionsassoziierten CMV-Infektion wirksam:

- Einsatz von zellulären Blutkomponenten von CMV-seronegativen Spendern,
- Leukozytendepletion zellulärer Blutkomponenten.

Mit beiden Maßnahmen wird die Inzidenz der transfusionsassoziierten CMV-Infektion bei gefährdeten Patientengruppen jeweils um ca. 90% gesenkt [56]. Das verbleibende Risiko trotz Einsatz einer der beiden Präventivmaßnahmen wird in derselben Metaanalyse mit 1,5

bis 3% für Patienten nach Stammzelltransplantation angegeben [56]. Ein direkter Vergleich beider Präventivmaßnahmen wurde bisher nur in einer einzigen prospektiv randomisierten Studie an 502 Patienten nach Stammzelltransplantation vorgenommen [3]. In der Patientengruppe mit Transfusion CMV-seronegativer Blutkomponenten wurden 4 (1,4%) und in der Gruppe der Patienten mit Transfusion leukozytendepletierter Blutkomponenten 6 (2,4%) CMV-Infektionen beobachtet. Die Autoren dieser Arbeit kommen zum Schluss, dass beide Verfahren gleichwertig sind. Allerdings erkrankten alle 6 Patienten in der Gruppe mit Transfusion leukozytendepletierter Blutkomponenten an einer manifesten CMV-Erkrankung, während kein Patient aus der Gruppe der Patienten mit Transfusion CMV-seronegativer Blutkomponenten erkrankte ($p = 0,03$).

Studien, in denen beide Präventivmaßnahmen kombiniert wurden (Leukozytendepletion plus Auswahl CMV-seronegativer Spender versus Leukozytendepletion alleine), liegen nicht vor. Es ist auch unwahrscheinlich, dass eine solche Studie jemals durchgeführt wird, da die Zahl der einzuschließenden Patienten extrem hoch sein müsste, um zu signifikanten Ergebnissen zu kommen ($n > 6500$ [56]).

Die minimale infektiöse Dosis beim Menschen ist nicht bekannt. Versuche, CMV-Genomkopien bei latent infizierten Blutspendern zu quantifizieren, scheitern daran, dass die Kopienzahl in der Regel unter der Nachweisgrenze gegenwärtiger Testsysteme liegt (1 bis 10 CMV-Genomkopien in DNA aus 250.000 Blutleukozyten). Analogieschlüsse aus einem Mausmodell der transfusionsassoziierten CMV-Infektion legen nahe, dass die Leukozytendepletion nach heutigen Standards die Zahl latent infizierter Leukozyten unter die Schwelle der infektiösen Dosis abreichern kann [57].

Neben technischen und anderen Problemen (mangelnde Sensitivität des Antikörpernachweises, Antikörpertiterabfall unter die Nachweisgrenze, Filtrationsversager, CMV-Infektion aus anderer Infektionsquelle im zeitlichen Zusammenhang mit der Transfusionstherapie etc.) könnten neu infizierte Blutspender für einen Teil der transfusionsassoziierten CMV-Infektionen trotz Präventionsmaßnahme verantwortlich sein (sowohl Fensterphase-Spender in der prä-Serokonversionsphase als auch Spender im ersten Jahr nach Serokonversion) [58]. Die CMV-Serokonversionsrate pro Jahr für Blutspender über alle Altersgruppen wurde mit 0,55% angegeben [59].

Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie an gesunden Heranwachsenden konnte CMV-Genom in 75% bis 80% der DNA-Proben aus Blutleukozyten in den ersten 16 Wochen der Infektion nachgewiesen werden. Im Plasma war CMV-DNA zwischen der 8. und 16. Woche in 25% bis 40% der Proben nachweisbar. IgG-Antikörper gegen CMV waren in dieser Studie 6 bis 8 Wochen nach dem Auftreten von CMV-DNA in Blutleukozyten nachweisbar [60]. Abhängig vom Spendeintervall wurde bei Blutspendern in bis zu 25% der Präserokonversionsproben und bis zu 83% der Postserokonversionsproben CMV-DNA nachgewiesen (Übersicht in [61]). Dabei wiesen die Postserokonversionsproben in der Regel höhere DNA-Konzentrationen auf. Da neutralisierende Antikörper erst Wochen bis Monaten nach der Primärinfektion gebildet werden, könnte also das Infektionsrisiko durch Spenden erstmals seropositiver Spender am höchsten sein. Diese Spenden ließen sich sowohl durch Verwendung CMV-seronegativer als auch CMV-DNA-negativer Produkte ausschließen.

Andererseits ist selbst bei Hochrisikopatienten (seronegative Patienten mit Stammzelltransplantation von einem seronegativen Spender) in aktuellen Studien die Rate an CMV-Infektionen bei Verwendung leukozytendepletierter Produkte sehr gering. Während drei Studien mit zusammen 145 Patienten keine CMV-Infektion fanden [62–64], wurde in einer weiteren Studie über 4 CMV-Infektionen bei 166 Patienten berichtet [65]. Ein Nachweis, dass es sich tatsächlich um transfusions-assoziierte CMV-Infektionen handelte, erfolgte

allerdings nicht, so dass unklar bleibt, ob die beobachteten Infektionen tatsächlich durch die Transfusionen oder durch direkten Kontakt mit (ggf. asymptomatischen) infizierten Personen verursacht wurden. In einer Studie an untergewichtigen Frühgeborenen war CMV-DNA-positive Muttermilch die häufigste Infektionsquelle, während keine von 29 CMV-Infektionen durch Bluttransfusionen verursacht wurde [66].

Zusammenfassend gesagt kann die Frage, ob die Verwendung CMV- ausgewählter (DNA-negativ oder seronegativ getesteter) Blutspenden das verbleibende Risiko weiter reduzieren könnte, derzeit nicht beantwortet werden.

Die Auswahl CMV-ausgewählter (DNA-negativer oder seronegativer) Blutspender für die Gewinnung von leukozytendepletierten Blutkomponenten zur Vermeidung einer CMV-Infektion wird nicht empfohlen.	2 C
---	------------

Jeder Verdachtsfall einer transfusionsassoziierten CMV-Infektion sollte an das PEI gemeldet werden, damit ggf. künftig evidenzbasierte Empfehlungen erarbeitet werden können.

Da GK präparationsbedingt auch einen hohen Anteil mononukleärer Zellen enthalten, sind nach Granulozytentransfusion von unausgewählten Spendern CMV-Infektionen beschrieben.

Granulozytenkonzentrate für CMV-seronegative Empfänger sollen ausschließlich von CMV-seronegativen Blutspendern gewonnen werden.	1 C+
--	-------------

Parvovirus B19

Infektionen mit dem Erythrovirus/Parvovirus B19, dem Erreger der Ringelröteln, verlaufen in der Mehrzahl der Fälle asymptomatisch. Bei Patienten mit hämolytischen Erkrankungen und Immundefizienz kann eine Infektion mit Parvovirus B19 schwere aplastische Krisen auslösen. Eine intrauterine Infektion kann infolge ausgeprägter Anämie zum fetalen Hydrops führen [67]. Die Häufigkeitsangaben über den Nachweis von Parvovirus B19 DNA im Spenderblut reichen von ca. 1:100 bis ca. 1:50.000 in Abhängigkeit von der epidemiologischen Situation und der Nachweismethode. Für die Herstellung von Plasmaderivaten und SDP werden heute noch nur solche Spendenpools herangezogen, die weniger als 10⁴ IU Parvovirus B19 DNA/ml Plasma aufweisen. Zusammen mit Maßnahmen zur Virusabreicherung wurde damit erreicht, dass Plasmaderivate heute hinsichtlich einer Parvovirus B19-Infektionen als relativ sicher gelten können. In einer amerikanischen Studie an 1.043 Kindern war die Gabe von aus Plasma hergestellten Gerinnungsfaktoren mit einer erhöhten Prävalenz von Antikörpern gegen Parvovirus B19 assoziiert, dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die Gelenkfunktion betroffener Kinder. Weitere Angaben zur Assoziation mit klinischen Symptomen einer Parvovirus B19-Infektion wurden nicht gemacht [68].

Es ist bis heute unklar, warum transfusionsassoziierte Parvovirus B19-Infektionen trotz der hohen Prävalenz des Virus bei Blutspendern nur sehr selten beobachtet werden. In der Weltliteratur sind bisher vor allem Einzelfälle publiziert worden [69–74]. In Japan wurde trotz verpflichtendem Screening aller Blutspenden mit einem Hämagglutinationstest in einem 10-Jahreszeitraum über 5 Fälle einer gesicherten, klinisch manifesten Parvovirus B19-Infektion sowie 3 weitere wahrscheinliche Übertragungen berichtet [75]. In Großbritannien wurde in den Jahren 1996 bis 2017 nur eine Parvovirus B19-Infektion durch Blutprodukte

gemeldet [46]. Dem PEI liegen aus den letzten 20 Jahren (1997 bis 2017) keine Berichte über den Verdacht einer Parvovirus B19-Übertragung durch Blutkomponenten vor.

Es ist vorgeschlagen worden, Risikopatienten für eine symptomatische Parvovirus B19-Infektion nur mit Blutkomponenten zu versorgen, deren Spender 2-mal im Abstand von 6 Monaten positiv für Anti-Parvovirus B19 IgG-Antikörper getestet wurden [76]. Parvovirus B19 DNA ist jedoch auch noch Jahre nach einer Serokonversion bei Blutspendern im Plasma nachweisbar [77, 78]. Da die minimale infektiöse Dosis für eine Parvovirus B19-Infektion durch Blutkomponenten nicht bekannt ist, bleibt die Wirksamkeit dieser Maßnahme unklar.

Eine transfusionsassoziierte Parvovirus B19-Infektion könnte durch Verwendung von Blutkomponenten, deren Spender mittels einer sensitiven Nukleinsäure-Amplifikationstechnik zum Nachweis viraler DNA negativ getestet worden sind, weitgehend ausgeschlossen werden. Die notwendige Sensitivität zum Ausschluss von infektiösen Spendern ist jedoch nicht bekannt, da auch Infektionen durch Blutprodukte von Spendern mit weniger als 10^4 IU/ml Plasma berichtet wurden [72, 75].

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.

Wir empfehlen deshalb, jeden Verdachtsfall einer transfusionsassoziierten Parvovirus B19-Infektion an das PEI zu melden, damit ggf. künftig Empfehlungen erarbeitet werden können.

10.5 Dokumentation und Meldung

Zu Dokumentation und Meldung unerwünschter Ereignisse sowie zu Rückverfolgungsverfahren wird auf die Richtlinie Hämotherapie verwiesen.

10.7 Literatur

1. Paul-Ehrlich-Institut: Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2016/2017: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG.
https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/haemovigilanz/publikationen/haemovigilanz-bericht-2016-2017.pdf?__blob=publicationFile&v=5 (last accessed on 19 August 2019).
2. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017, mit Erratum und Anpassungen 2019. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
3. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al.: A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86(9): 3598–603.
4. International Society of Blood Transfusion Working Party on Haemovigilance in collaboration with The International Haemovigilance Network And AABB: Transfusion-associated circulatory overload (TACO) Definition (2018).
<http://www.aabb.org/research/hemovigilance/Documents/TACO-2018-Definition.pdf> (last accessed on 19 August 2019).
5. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al.: Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2016; 388(10061): 2825–36.
6. Bundesärztekammer: Muster-Arbeitsanweisung zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) unter den besonderen Bedingungen des Abschnitts 6.4.2.3.1 b) „Sonderfälle“ der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen

- und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie), Gesamtnovelle 2017: Stand 18.01.2019. <https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/> (last accessed on 19 August 2019).
7. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM: Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion* 2004; 44(1): 25–9.
 8. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, Champion MH, Snyder EL: Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion* 2004; 44(1): 16–24.
 9. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, Nahirniak SM: The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. *Transfusion* 2004; 44(1): 10–5.
 10. Bianchi M, Vaglio S, Pupella S, et al.: Leucoreduction of blood components: an effective way to increase blood safety? *Blood Transfus* 2016; 14(2): 214–27.
 11. Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al.: Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis. *Allergo J Int* 2014; 23(3): 96–112.
 12. Walther-Wenke G, Schrezenmeier H, Deitenbeck R, et al.: Screening of platelet concentrates for bacterial contamination: spectrum of bacteria detected, proportion of transfused units, and clinical follow-up. *Ann Hematol* 2010; 89(1): 83–91.
 13. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al.: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44(12): 1774–89.
 14. Vlaar APJ, Toy P, Fung M, et al.: A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2019; 59(7): 2465–76.
 15. Ayach T, Nappo RW, Paugh-Miller JL, Ross EA: Postoperative hyperkalemia. *Eur J Intern Med* 2015; 26(2): 106–11.
 16. Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD, Stubbs JR, Sprung J: Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series. *Anesth Analg* 2008; 106(4): 1062–9.
 17. Lee AC, Reduque LL, Luban NLC, Ness PM, Anton B, Heitmiller ES: Transfusion-associated hyperkalemic cardiac arrest in pediatric patients receiving massive transfusion. *Transfusion* 2014; 54(1): 244–54.
 18. McQuilten ZK, French CJ, Nichol A, Higgins A, Cooper DJ: Effect of age of red cells for transfusion on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2018; 32(2): 77–88.
 19. Alexander PE, Barty R, Fei Y, et al.: Transfusion of fresher vs older red blood cells in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016; 127(4): 400–10.
 20. Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, et al.: Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA* 2012; 308(14): 1443–51.
 21. Matsuura H, Akatsuka Y, Muramatsu C, et al.: Evaluation of the potassium adsorption capacity of a potassium adsorption filter during rapid blood transfusion. *Vox Sang* 2015; 108(4): 428–31.
 22. Sachs UJH, Röder L, Santoso S, Bein G: Does a negative direct antiglobulin test exclude warm autoimmune haemolytic anaemia? A prospective study of 504 cases. *Br J Haematol* 2006; 132(5): 655–6.
 23. Pirenne F, Yazdanbakhsh K: How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood* 2018; 131(25): 2773–81.

24. Watkins NA, Smethurst PA, Allen D, Smith GA, Ouwehand WH: Platelet alphaIIb beta3 recombinant autoantibodies from the B-cell repertoire of a post-transfusion purpura patient. *Br J Haematol* 2002; 116(3): 677–85.
25. Mueller-Eckhardt C, Küenzlen E, Thilo-Körner D, Pralle H: High-dose intravenous immunoglobulin for post-transfusion purpura. *N Engl J Med* 1983; 308(5): 287.
26. Wimperis J, Lunn M, Jones A, et al.: Clinical guidelines for immunoglobulin use: update to second edition.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf (last accessed on 22 August 2019).
27. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, et al.: A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 126(3): 406–14.
28. Sage D, Stanworth S, Turner D, Navarrete C: Diagnosis of transfusion-associated graft-vs.-host disease: the importance of short tandem repeat analysis. *Transfus Med* 2005; 15(6): 481–5.
29. Juji T, Nishimura M, Tadokoro K: Treatment of post transfusion graft-versus-host disease. *Vox Sang* 2000; 78 Suppl 2: 277–9.
30. Jawa RS, Young DH, Stothert JC, Kulaylat MN, Landmark JD: Transfusion-associated graft versus host disease in the immunocompetent patient: an ongoing problem. *J Intensive Care Med* 2015; 30(3): 123–30.
31. Amrein K, Posch U, Langner C, Gorkiewicz G, Högenauer C: Transfusion-associated graft-versus-host disease presenting as severe high-volume diarrhoea in a patient with Goodpasture's syndrome. *Intensive Care Med* 2010; 36(7): 1271–2.
32. Arbeitskreis Blut: Verfahren zur Rückverfolgung (Look Back) (gemäß § 19 Transfusionsgesetz). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2019; 62(9): 1144–58.
33. Dodd RY: Transmission of parasites and bacteria by blood components. *Vox Sang* 2000; 78 Suppl 2: 239–42.
34. Ludlam CA, Turner ML: Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob disease by blood products. *Br J Haematol* 2006; 132(1): 13–24.
35. Arbeitskreis Blut: Transfusionsassoziierte Immunmodulation (TRIM): Stellungnahme des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit: (S 22).
<https://edoc.rki.de/handle/176904/6934> (last accessed on 25 June 2020).
36. Schroeder ML: Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2002; 117(2): 275–87.
37. Moroff G, Holme S, AuBuchon JP, Heaton WA, Sweeney JD, Friedman LI: Viability and in vitro properties of AS-1 red cells after gamma irradiation. *Transfusion* 1999; 39(2): 128–34.
38. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, et al.: Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol* 2011; 152(1): 35–51.
39. Friedman DF, Kwittken P, Cizman B, et al.: DNA-based HLA typing of nonhematopoietic tissue used to select the marrow transplant donor for successful treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1(5): 590–6.
40. van Royen-Kerkhof A, Wulffraat NM, Kamphuis SSM, et al.: Nonlethal transfusion associated graft-versus-host disease in a severe combined immunodeficient patient. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(10): 1027–30.
41. Sebnem Kilic S, Kavurt S, Balaban Adim S: Transfusion-associated graft-versus-host disease in severe combined immunodeficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010; 20(2): 153–6.

42. Robertson NR, Berry CL, Macaulay JC, Soothill JF: Partial immunodeficiency and graft-versus host disease. *Arch Dis Child* 1971; 46(248): 571–4.
43. Strobel S, Morgan G, Simmonds AH, Levinsky RJ: Fatal graft versus host disease after platelet transfusions in a child with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1989; 148(4): 312–4.
44. Douglas SD, Fudenberg HH: Graft versus host reaction in Wiskott-Aldrich syndrome: antemortem diagnosis of human GVH in an immunologic deficiency disease. *Vox Sang* 1969; 16(3): 172–8.
45. Wintergerst U, Meyer U, Remberger K, Belohradsky BH: Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) bei einem Säugling mit DiGeorge-Syndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989; 137(6): 345–7.
46. Bolton-Maggs P H B, Chair of the Working Expert Group & Writing Group, on behalf of the SHOT Steering Group: Annual SHOT Report 2017. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2017-WEB-Final-v4-25-9-18.pdf> (last accessed on 19 August 2019).
47. Munro LR, Culligan DJ, Grant A, Johnston PW, Watson HG: Transfusion-associated graft-versus-host disease in a patient with Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Vox Sang* 2002; 83(3): 279–81.
48. National Advisory Committee on Blood and Blood Products: Recommendations for use of irradiated blood components in Canada: A NAC and CCNMT Collaborative Initiative. https://www.nacblood.ca/resources/guidelines/downloads/Recommendations_Irradiated_Blood_Components.pdf (last accessed on 25 June 2020).
49. Marsh J, Socie G, Tichelli A, et al.: Should irradiated blood products be given routinely to all patients with aplastic anaemia undergoing immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin (ATG)? A survey from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Br J Haematol* 2010; 150(3): 377–9.
50. Lin TS, Donohue KA, Byrd JC, et al.: Consolidation therapy with subcutaneous alemtuzumab after fludarabine and rituximab induction therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: final analysis of CALGB 10101. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4500–6.
51. Tinegate H, Birchall J, Gray A, et al.: Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* 2012; 159(2): 143–53.
52. Hui YMT, Regan F, Willecombe M, Taube D: Use of non-irradiated blood components in Campath (alemtuzumab)-treated renal transplant patients. *Transfus Med* 2016; 26(2): 138–46.
53. Castro G, Merkel PA, Giclas HE, et al.: Amotosalen/UVA treatment inactivates T cells more effectively than the recommended gamma dose for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 2018; 58(6): 1506–15.
54. Pohler P, Müller M, Winkler C, et al.: Pathogen reduction by ultraviolet C light effectively inactivates human white blood cells in platelet products. *Transfusion* 2015; 55(2): 337–47.
55. Bowden RA, Meyers JD: Prophylaxis of cytomegalovirus infection. *Semin Hematol* 1990; 27(2 Suppl 1): 17–21; discussion 28–9.
56. Vamvakas EC: Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2005; 19(3): 181–99.
57. Roback JD, Su L, Zimring JC, Hillyer CD: Transfusion-transmitted cytomegalovirus: lessons from a murine model. *Transfus Med Rev* 2007; 21(1): 26–36.

58. Ziemann M, Krueger S, Maier AB, Unmack A, Goerg S, Hennig H: High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion* 2007; 47(11): 1972–83.
59. Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H: Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sang* 2004; 86(1): 41–4.
60. Zanghellini F, Boppana SB, Emery VC, Griffiths PD, Pass RF: Asymptomatic primary cytomegalovirus infection: virologic and immunologic features. *J Infect Dis* 1999; 180(3): 702–7.
61. Ziemann M, Thiele T: Transfusion-transmitted CMV infection - current knowledge and future perspectives. *Transfus Med* 2017; 27(4): 238–48.
62. Hall S, Danby R, Osman H, et al.: Transfusion in CMV seronegative T-depleted allogeneic stem cell transplant recipients with CMV-unselected blood components results in zero CMV transmissions in the era of universal leukocyte reduction: a U.K. dual centre experience. *Transfus Med* 2015; 25(6): 418–23.
63. Nash T, Hoffmann S, Butch S, Davenport R, Cooling L: Safety of leukoreduced, cytomegalovirus (CMV)-untested components in CMV-negative allogeneic human progenitor cell transplant recipients. *Transfusion* 2012; 52(10): 2270–2.
64. Thiele T, Krüger W, Zimmermann K, et al.: Transmission of cytomegalovirus (CMV) infection by leukoreduced blood products not tested for CMV antibodies: a single-center prospective study in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (CME). *Transfusion* 2011; 51(12): 2620–6.
65. Kekre N, Tokessy M, Mallick R, et al.: Is cytomegalovirus testing of blood products still needed for hematopoietic stem cell transplant recipients in the era of universal leukoreduction? *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(12): 1719–24.
66. Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, et al.: Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study. *JAMA Pediatr* 2014; 168(11): 1054–62.
67. Juhl D, Hennig H: Parvovirus B19: What Is the Relevance in Transfusion Medicine? *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 4.
68. Soucie JM, Staercke C de, Monahan PE, et al.: Evidence for the transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates in the era of nucleic acid test screening. *Transfusion* 2013; 53(6): 1217–25.
69. Cohen BJ, Beard S, Knowles WA, et al.: Chronic anemia due to parvovirus B19 infection in a bone marrow transplant patient after platelet transfusion. *Transfusion* 1997; 37(9): 947–52.
70. Jordan J, Tiangco B, Kiss J, Koch W: Human parvovirus B19: prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients. *Vox Sang* 1998; 75(2): 97–102.
71. Nagaharu K, Sugimoto Y, Hoshi Y, et al.: Persistent symptomatic parvovirus B19 infection with severe thrombocytopenia transmitted by red blood cell transfusion containing low parvovirus B19 DNA levels. *Transfusion* 2017; 57(6): 1414–8.
72. Servant-Delmas A, Laperche S, Mercier M, et al.: Limits of sequencing and phylogenetic analysis to assess B19V transmission by single-donor blood component. *Vox Sang* 2011; 100(2): 254–5.
73. Yu M-YW, Alter HJ, Virata-Theimer MLA, et al.: Parvovirus B19 infection transmitted by transfusion of red blood cells confirmed by molecular analysis of linked donor and recipient samples. *Transfusion* 2010; 50(8): 1712–21.
74. Zanella A, Rossi F, Cesana C, et al.: Transfusion-transmitted human parvovirus B19 infection in a thalassemic patient. *Transfusion* 1995; 35(9): 769–72.

75. Satake M, Hoshi Y, Taira R, Momose S-y, Hino S, Tadokoro K: Symptomatic parvovirus B19 infection caused by blood component transfusion. *Transfusion* 2011; 51(9): 1887–95.
76. Groeneveld K, van der Noordaa J: Blood products and parvovirus B19. *Neth J Med* 2003; 61(5): 154–6.
77. Matsukura H, Shibata S, Tani Y, Shibata H, Furuta RA: Persistent infection by human parvovirus B19 in qualified blood donors. *Transfusion* 2008; 48(5): 1036–7.
78. Juhl D, Görg S, Hennig H: Persistence of Parvovirus B19 (B19V) DNA and humoral immune response in B19V-infected blood donors. *Vox Sang* 2014; 107(3): 226–32.