

Vorlesung Transfusionsmedizin
WS 2015/2016

Transfusionsreaktionen, Transfusionszwischenfälle:
Pathogenese/Diagnostik und Therapie

V. Kiefel

Abt. für Transfusionsmedizin

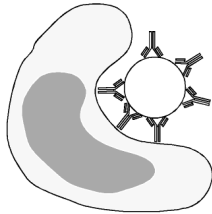
Welche Transfusionsreaktion liegt vor?

1. Während einer Operation erhält eine 25-jährige Patientin 3 Erythrozytenkonzentrate, die vor der Transfusion zur Verbesserung der Fließeigenschaften verdünnt wurden. Anschließend fällt „roter Urin“ auf. Keine AK nachgewiesen, keine ABO Blutgruppenverwechslung, **Vermutung? weitere Diagnostik?**
2. Eine 50-jährige Patientin erhält im Rahmen einer TEP-OP 3 Ek. Nach 9 Tagen Abfall der Thrombozyten auf 5.000 Thrombozyten/ μl . **Diagnostik? Vermutung zur Diagnose? Therapie?**
3. Ein 30-jähriger Patient, vor Jahren mehrere Transfusionen wegen eines Polytraumas, wird jetzt mit 3 Ek nach Blutverlust im Rahmen eines Suizidversuchs transfundiert. 10 Tage später Ikterus, Hb-Abfall, Fieber. **Diagnostik, Vermutung zur Diagnose? Therapie?**

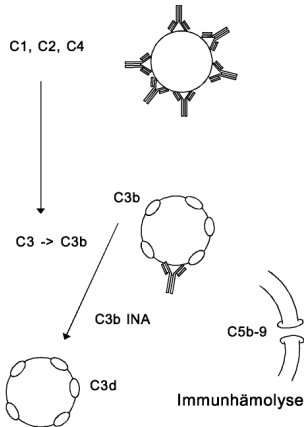
Mit Transfusion von Blutkomponenten assoziierte Nebenwirkungen

- Hämolytische Transfusionsreaktionen
 - akute hämolytische Transfusionsreaktion
 - verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion (DHTR: „delayed hemolytic transfusion reaction“)
 - nicht immunologisch induzierte Hämolysen
- febrile, nicht hämolytische Transfusionsreaktionen (FNHTR)
- anaphylaktische Transfusionsreaktionen
- transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)
- posttransfusionelle Purpura (PTP)
- passive alloimmune Thrombozytopenie
- Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Krankheit (TA-GvHK)

mononucleär phagozytäres System (MPS)



Immunphagozytose



Akute hämolytische Transfusionsreaktion

- **Häufige Ursachen:** ABO-inkompatible Transfusion; seltener Anti- Vel , Anti- PP_1P^k
- **Pathophysiologie:** Reaktion eines Alloantikörpers im Empfängerplasma mit den transfundierten Erythrozyten: Ak-Ag-vermittelte Komplementaktivierung, **intravasale Hämolyse**
- **Klinische Symptome:** Wärmegefühl, dann Frösteln Temperaturanstieg, Schüttelfrost, „Flankenschmerz“, Brechreiz, Unruhe, Kreislaufinsuffizienz, Hämoglobinurie
- **Folgezustände:** DIC, Nierenversagen

Maßnahmen beim (vermuteten) akuten hämolytischen Transfusionszwischenfall I

- Transfusion abbrechen
- Serologische Diagnostik einleiten
- Blutprobe des Patienten vor und nach der Transfusion, Konservenrest und Information an den Blutspendedienst!
- Klären, ob wirklich eine Hämolyse vorliegt
 - Überstand eines zentrifugierten EDTA-Blut Röhrchens hämolytisch?
 - Hämoglobinurie?
- Weiteren Blutbedarf abschätzen, weiteres Vorgehen mit dem Blutspendedienst abstimmen

Maßnahmen beim akuten hämolytischen Transfusionszwischenfall II

- Volumensubstitution nach Maß
- Corticosteroide (z. B. 1000 mg Prednisolon i. v.)
- Bekämpfung einer metabolischen Azidose (Na-Bicarbonat)
- Osmotische Diuretica, Furosemid
- Ggf. Sympathomimetika (z. B. Dopamin, Noradrenalin)
- Therapie einer beginnenden DIC DIC: ggf. Heparinisierung
- EKG-Überwachung (Hyperkaliämie), Blutdruck überwachen, Flüssigkeitsausscheidung beobachten

DD: Transfusion hämolytischen Blutes?

Akute hämolytische Transfusionsreaktionen – Häufigkeit, Risiken

- Wahrscheinlichkeit einer major-inkompatiblen Konstellation bei **zufälliger Fehlzusordnung** von Blutprodukten: ca 30%
- Häufigkeit einer **Fehlzusordnung** von Blutprodukten ca 1:12 000*
- Häufigkeit einer **ABO inkompatiblen Transfusion** 1:20 000 – 1:40 000 aller Transfusionen†
- Mortalität: 5–10%

*Linden et al., 1992

†Angaben in der internationalen Literatur

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion („*delayed hemolytic transfusion reaction*“ (DHTR))

- Transfusion vorimmunisierter Patienten bei nicht mehr nachweisbaren Alloantikörperkonzentrationen mit Ag-positiven Ek ➔ **anamnestische Immunantwort** ➔ Lyse der transfundierten Erythrozyten ➔
 - HB-Abfall
 - Ikterus, Fieber(!) 5–7 Tage nach Transfusion
 - bei manchen Patienten scheinen eigene Erythrozyten in den Abbau mit einbezogen zu werden
- **Konsequenz:** Einmal festgestellte Alloantikörper werden in einen Blutgruppenpaß des Patienten eingetragen, dieser ist später allen behandelnden Ärzten vorzulegen, die Alloantikörper sind später stets zu berücksichtigen, auch wenn sie nicht mehr nachweisbar sind

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion, auslösende Antikörper

Blutgruppensystem	Antikörperspezifitäten	Häufigkeit
Rh	-D, -C, -C ^W , -e -c, -E,	31
Jk	-Jk ^a , -Jk ^b	27
Fy	-Fy ^a	13
Kell	-K	12
MNSs	-M, -S, -s	4
AB0	-A ₁	1

Andere als immunologische Ursachen für Symptome einer Hämolyse während der Transfusion

Transfusion hämoly-
sierten Blutes

Mögliche Ursachen: Erhitzung, Anfrieren des Präparats, Überschreiten der Lagerungszeit (Verfallsdatum!), Einfüllen von Medikamenten oder hypotonen Lösungen; **Befunde:** negativer direkter Coombstest (Konserve, Patientenprobe); Nachweis freien Hämoglobins im Überstand der Konserve

Transfusion eines
bakteriell kontami-
nierten Erythrozy-
tenkonzentrats

Befunde: Positiver Erregernachweis im Präparat und ggf. positive Blutkultur beim Patienten

Andere als immunologische Ursachen für Symptome einer Hämolyse während der Transfusion

Mechanische Erythrozytenschädigung während der Transfusion

Suchen nach: kritischen Stellen am Transfusionsbesteck (Schläuche, Kanüle, Abbruchventil) ➔ vermehrte Scherkräfte aufgrund erhöhter Flußgeschwindigkeit? Unkorrekte Transfusionspraxis (Transfusion unter großem Druck)? **Befunde:** negativer direkter Antiglobulintest bei Konservenblut und Patient; Nachweis von freiem Hämoglobin in Patientenprobe, nicht aber im Konservenrest

Bakterielle Infektion, die zeitgleich mit einer Transfusion eine Hämolyse auslöst

Befunde: positive Blutkultur beim Patienten, nicht im Konservenrest, zufälliger Zeitlicher Zusammenhang von Hämolyse (durch Infekt bedingt) und Transfusion

Febrile, nicht hämolytische Transfusionsreaktion

- **Definition:** Temperaturanstieg um mindestens 1 °C, keine Hämolyse, keine bakterielle Kontaminationen des Präparats
- **Ursachen:**
 - Antikörper gegen HLA-Antigene
 - thrombozytäre Antikörper
 - granulozytenspezifische Antikörper
 - Freisetzung von Zytokinen (IL-6, IL-8, TNF α)
- **DD:** hämolytische Transfusionsreaktion, bakteriell kontaminierte Konserve

Febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen (FNHTR) – Vermeidung, Therapie

- Alloimmunisierte Patienten
 - Thrombozyten (Apherese) von Ag-negativen (Crossmatch-negativen) Spendern
 - Erythrozytenkonzentrate: leukozytendepletierte Produkte
- Bei bekannter Neigung zu febrilen Reaktionen (trotz Gabe immunologisch kompatibler Produkte): **Antipyretika**, bei Anaphylaxie-ähnlichen Symptomen: vorherige Gabe von **Antihistaminika**
- Weiterentwicklung – Herstellungsverfahren für Thrombozytenkonzentrate

Febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen – Auslösung

- Schwellendosis der Leukozytenkontamination für febrile Transfusionsreaktionen (bei alloimmunisierten Patienten):
 $0.25 - 2.5 \times 10^9$ /Produkt
- Etwa 20% aller HLA-alloimmunisierten Patienten haben zusätzlich thrombozytäre Alloantikörper (Anti-HPA-1b, Anti-HPA-5b)

Febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen (FNHTR) – Thrombozytenkonzentrate

- FNHTR deutlich häufiger bei Thrombozytentransfusionen (bis 30%) als bei Erythrozytentransfusionen*
- Rate febriler Transfusionsreaktionen nimmt mit zunehmender Lagerungsdauer der Thrombozyten zu
- Freigesetzte Zytokine im Plasma von Thrombozytenkonzentraten ($\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6) sind ein wesentlicher Faktor bei der Auslösung von FNHTR
- Bei nichtimmunisierten Patienten sinkt die Rate febriler TR auf fast 0% durch Austausch des Plasmas gegen isoton. NaCl (**nicht empfehlenswert: Plättchenfunktion leidet!**)

*Heddle et al., Transfusion 1993,33:794

Anaphylaktische Transfusionsreaktionen

- **Ursache:** IgE/IgG-Antikörper gegen lösliche Plasmapbestandteile
 - **Anti-IgA** (meist IgG) bei IgA-Mangel (1:700) bei Weißen
 - **Antikörper gegen Haptoglobin** bei Patienten mit Ahaptoglobinämie
 - die auslösenden Plasmaproteine bleiben bei den **meisten Fällen unentdeckt!**
- **Klinische Symptomatik:** plötzlicher Beginn der Symptome nach Gabe weniger Milliliter Blut: **Juckreiz, Urticaria, Nausea/Erbrechen, Dyspnoe, Bronchospasmus, Tachykardie, Hypotonie, Kreislaufschock, Bewußtlosigkeit**, in der Regel kein Fieber

Anaphylaktische Transfusionsreaktionen - Prophylaxe, Therapie

- **Therapie** entspricht derjenigen bei anaphylaktischen Reaktionen anderer Ursache:
 - Beendigung der Transfusion; venösen Zugang beibehalten
 - Adrenalin
 - Antihistaminika, Corticosteroide
- **Prophylaxe** bei Patienten mit vorbekannten anaphylaktischen TR:
 - **IgA-Mangel**: Blutpräparate von IgA-defizienten Spendern (sofern verfügbar)
 - mehrfach **gewaschene Erythrozytenkonzentrate**, gewaschene Thrombozytenkonzentrate

Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI)

- **Symptome:** innerhalb von 1–6 Stunden nach Beginn der Transfusion Husten, Kurzatmigkeit, Fieber, Zyanose. Oft Intubation und Beatmung erforderlich. Radiologischer Nachweis eines **Lungeninfiltrats**. TRALI ist für ca. 15% der transfusionsbedingten Todesfälle verantwortlich.
- **Ursache:** Antikörper gegen Granulozyten: Anti-HNA-3a, -2a, -1a, -1b im Blut der Spenderin/des Spenders
- Spender ermitteln, serologisch untersuchen (➔ Eignung für zukünftige Spenden?)

Granulozytäre Alloantigene

Antigen	HNA	Frequenz %	Lokalisation
NA1	HNA-1a	54†/88‡	FcR γ IIIb
NA2	HNA-1b	88†/52‡	FcR γ IIIb
SH	HNA-1c	5	FcR γ IIIb
NB1	HNA-2a	97	GP 56-64 kDa
NB2§		32	?
MART	HNA-4a	> 99	CD11b
OND	HNA-5a	96	CD11a
LAN		> 99	FcR γ IIIb
SAR		> 99	FcR γ IIIb
5a		33	?
5b	HNA-3a	97	?
9a		58	?

Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI)

– Präzisionen

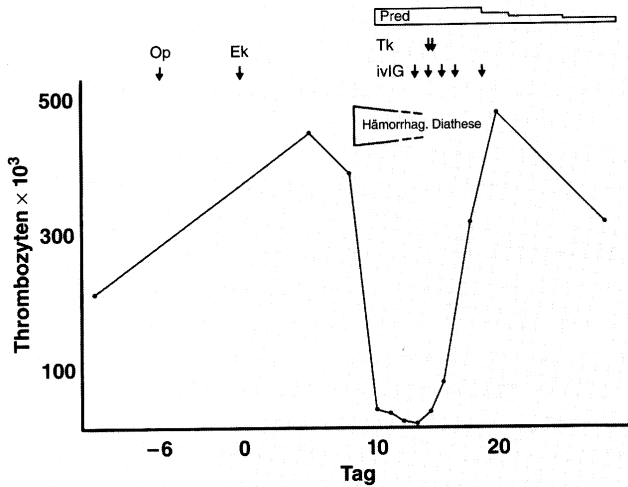
- Prävalenz **1:88 000** aller Transfusionen;
- Auch HLA-Antikörper können TRALI-Reaktionen auslösen (oft Anti-A2, agglutinierend)
- Bei einer Reihe von Patienten kann ein agglutinierender Antikörper nicht nachgewiesen werden (Spender oder Empfänger)
- Auslösung durch **nicht immunologische Ereignisse** (Zufuhr von Zytokinen, biologisch aktiven Lipiden) bei Vorhandensein **prädisponierender Faktoren** (chirurgischer Eingriff, Sepsis)

Posttransfusionelle Purpura (PTP)

- Fast ausschließlich Frauen über 50 Jahren betreffende seltene immunologisch indizierte Transfusionsreaktion
- **Typischer Verlauf:** 5–9 Tage nach Transfusion von Vollblut, Erythrozytenkonzentraten, seltener Thrombozytenkonzentraten oder FFP: plötzlich eintretende schwere Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen $< 10\,000/\mu\text{l}$
- **Voraussetzung:** früher stattgehabte Alloimmunisierung gegen ein thrombozytäres Alloantigen auf dem Fibrinogenrezeptor (GP IIb/IIIa), meist HPA-1a

Posttransfusionelle Purpura (PTP)

- **Pathogenese** weitgehend unklar: obwohl die autologen Thrombozyten der Patienten HPA-1a-negativ sind, werden sie beschleunigt abgebaut
- **Diagnose:**
 - Nachweis eines stark reagierenden plättchenspezifischen Alloantikörpers (Anti-HPA-1a) im Plasma
 - Nachweis des Alloantikörpers im Eluat (angefertigt von den autologen Patiententhrombozyten)
- **Therapie:** ivIgG 2 × 1g, **Thrombozytentransfusionen unwirksam!**



Passive alloimmune Thrombozytopenie

- Abruptes Einsetzen einer kurzfristig (< 1 Woche) reversiblen Thrombozytopenie nach Transfusion von plasmahaltigen Blutkomponenten, die ein ausreichendes Volumen an Plasma mit thrombozytären Alloantikörpern enthalten
- Bedingung: Thrombozyten des Empfängers müssen das entsprechende Antigen tragen
- bisher beschrieben: Anti-HPA-1a, Anti-HPA-5b
- **Meldung an Blutspendedienst:** Spender(in) ausfindig machen und ausschließen

Transfusionsassoziierte Graft-versus-host-Reaktion (TA-GvHR)

- **Pathogenese:** Allogene, transfundierte T-Lymphozyten, die nicht eliminiert werden können, induzieren eine zelluläre Immunreaktion gegen den Empfänger
- **Symptome:** 4–30 Tage nach Transfusion: Fieber, Hautausschlag, „Erythrodermie“, massive Diarrhöen, Lymphadenopathie, **Panzytopenie**
- Im Vergleich zur GvHR nach Transplantation hämatopoetischer Zellen **hohe Mortalität der TA-GvHD: 80–100%**

Transfusionsassoziierte Graft-versus-host-Reaktion (TA-GvHR)

- **disponierte Patienten:**
 - Patienten mit unzureichender Fähigkeit zu einer zellulären Allo-Immunantwort: Z. n. KMT, kongenitale Immundefekte, Unreife (Fetus!)
 - „One way-match“ im HLA-System ➔ *cave*: Transfusion zwischen Verwandten
- **Diagnose:** Nachweis von Spender-DNA beim transfundierten Patienten, klinische(r) Verlauf/Konstellation
- **Prävention:** Bestrahlung aller zellulären Blutkomponenten, die vitale Lymphozyten enthalten (können) mit 30 Gy.

Transfusionsassoziierte Graft-versus-host-Reaktion (TA-GvHR): One-way-match-Konstellationen unter Verwandten

HLA Haplotyp
homozygote
Person

a || a

Ehepartner

x || y

Kinder

a || x a || y

HLA Haplotyp
homozygote
Person

a || a

Eltern

a || x a || y

Geschwister

a || a a || x a || y x || y

HLA und TA-GvHD

- In den USA wird die Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient ein Blutpräparat von einem haploidenten homozygoten Spender erhält, auf 1:500 geschätzt (9 Haplotypen machen 30% aller Haplotypen aus)
- Nach bisherigen Daten soll das reale Risiko für TA-GvHD in den USA und in Europa viel niedriger liegen: 12 GvHR auf ca. 14 3000 000 Transfusionen

„Postoperative erythroderma“ (POE, Japan)

- Bei Japanern kam es nach Transfusion von frischem Blut (unmittelbar nach der Entnahme) bei Herzoperationen in 1:300 bis 1:600 der Fälle zu POE
- **Symptome:** Fieber, Hautausschlag, aplastisches Mark mit Agranulozytose, rasche Verschlechterung mit fast stets tödlichem Ausgang
- Retrospektiv werden dies Fälle von POE als **TA-GvHR** eingestuft

Indikationen für bestrahlte zelluläre Blutpräparate I

- Patienten nach **Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen** (beginnend mit dem Beginn der Konditionierung, mindestens so lange, wie GvH-Prophylaxe durchgeführt wird (z. B. 6 Monate))
- Empfänger **autologer Stammzellpräparate** (während und 7 Tage vor der Sammlung der Stammzellen, von der Konditionierung bis 3 Monate nach Reinfusion, nach TBI 6 Monate)
- Kongenitale Immundefekte
- Intrauterine Transfusionen

Indikationen für bestrahlte zelluläre Blutpräparate II

- Transfusion von Neugeborenen nach intrauterinen Transfusionen, Transfusion von Frühgeborenen
- Gerichtete Spenden von Blutsverwandten
- Thrombozytenkonzentrate von ausgewählt homozygot haploidenten Spendern
- **Alle Granulozytentransfusionen**

Gibt es Nachteile, Risiken im Zusammenhang mit der Bestrahlung von zellulären Blutkomponenten

- Bestrahlung mit 30 Gy verstärkt den Lagerungsschaden bei Erythrozyten meßbar (K^+ -Freisetzung!)
- Effekte durch Freisetzung von Weichmachern sind nicht belegt (aber: es gibt wechselnde Materialien bei den Beuteln)
- Das **Überleben maligne transformierter Zellen** im Empfänger ist bisher nicht nachgewiesen worden

Welche Transfusionsreaktion liegt vor?

1. Während einer Operation erhält eine 25-jährige Patientin 3 Erythrozytenkonzentrate, die vor der Transfusion zur Verbesserung der Fließeigenschaften verdünnt wurden. Anschließend fällt „roter Urin“ auf. Keine AK nachgewiesen, keine ABO Blutgruppenverwechslung, **Vermutung? weitere Diagnostik?**
2. Eine 50-jährige Patientin erhält im Rahmen einer TEP-OP 3 Ek. Nach 9 Tagen Abfall der Thrombozyten auf 5.000 Thrombozyten/ μ l. **Diagnostik? Vermutung zur Diagnose? Therapie?**
3. Ein 30-jähriger Patient, vor Jahren mehrere Transfusionen wegen eines Polytraumas, wird jetzt mit 3 Ek nach Blutverlust im Rahmen eines Suizidversuchs transfundiert. 10 Tage später Ikterus, Hb-Abfall, Fieber. **Diagnostik, Vermutung zur Diagnose? Therapie?**

Fragen, Fakten, Stichworte zum Einprägen

- Nennen Sie die häufigste Ursache für Todesfälle im Zusammenhang mit Bluttransfusionen
- Welchen Zusammenhang zwischen einem kongenitalen IgA-Mangel und anaphylaktischen Transfusionsreaktionen kann es geben?
- Welche mit einer Hämolyse einhergehenden Transfusionsreaktionen kennen Sie?
- Wie kann man eine akute Hämolyse bei einem transfundierten Patienten rasch objektivieren?
- Beschreiben Sie die Entstehung einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion.
- Grundzüge der Therapie bei einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion?
- Beschreiben Sie die Symptome einer 'TRALI' und erläutern Sie die zugrundeliegende Pathophysiologie.
- In welchen klinischen Situationen kann es zu einer transfusionsassoziierten GvHK kommen?
- Wie kann man die Entstehung einer transfusionsassoziierten GvHK bei immunkompetenten Patienten erklären?
- Wie verhindert man eine transfusionsassoziierte GvHK bei einem dafür disponierten Patienten?
- Was versteht man unter einer passiven alloimmunen Thrombozytopenie?
- Beschreiben Sie die „übliche“ klinische Konstellation, die Symptome und den typischen Laborbefund bei der posttransfusionellen Purpura.
- Nennen Sie eine wirksame Form der Therapie bei der posttransfusionellen Purpura.