

# 10 Bluttransfusion und fremdblutsparende Verfahren

M. Höhne

Weitere Informationen zum Thema dieses Kapitels sind in folgenden Kapiteln zu finden: 9, 11, 14, 16, 32, 39, 47.

## Blut und Blutderivate

Homologes Blut und seine Derivate sind unverzichtbarer Bestandteil einer adäquaten Hämotherapie. Bei den Blutkonserven und Blutderivaten sind zellhaltige und zellfreie Präparate zu unterscheiden. Folgende Präparate sind gebräuchlich (nach Kretschmer [72]):

### Zellhaltig:

- Frischblut,
- Vollblut,
- Erythrozytenkonzentrate,
- Thrombozytenpräparate,
- Leukozytenpräparate.

### Zellfrei:

- Fresh-frozen-Plasma (FFP);
- Gerinnungspräparate:
  - Kryopräzipitate (F VIII: C, v. Willebrand-Faktor, Fibrinogen, AT III, Fibronectin),
  - Partieller Prothrombinkomplex [F, II, VII, IX, X (Protein C, S)],
  - Faktorenkonzentrate (F VIII: C, F IX, F XIII),
  - Inhibitorkonzentrate (AT III),
  - Factor-VIII-bypassing-activity-Konzentrate (FEIBA);
- Phospholipidkonzentrate (z. B. Fibracel);
- Albumin, Plasmaersatzlösungen, Immunglobuline, Hyperimmunsere.

Abgesehen von FFP werden die zellfreien Plasma-Produkte überwiegend von der Industrie hergestellt; sie sind heute weitgehend virussicher – im Gegensatz zu Blutbankpräparaten (s. unten).

### Vollblut (Humanblutkonserve)

Vollblut heißt eine länger als 72 h gelagerte Blutkonserve mit 450–570 ml Inhalt und einem Hämatokrit von 35–38,5%; es enthält das Blut einer einzelnen Blutspende mit Stabilisatorlösungen. Das

Volumen setzt sich aus etwa 220 ml Erythrozyten, 280 ml Plasma und 70 ml Stabilisator zusammen. Blut plus Stabilisatorlösung darf nicht weniger als 9,7 g/dl Hämoglobin enthalten. Im Hinblick auf die selektive Gabe von O<sub>2</sub>-Trägern ist Vollblut „verdünntes“ Blut. Abhängig von der Art der verwendeten Stabilisatorlösung reichern sich mehr oder weniger schnell saure Stoffwechselprodukte an; die Aktivität der labilen Gerinnungsfaktoren nimmt ab, und es bilden sich zunehmend Mikroaggregate aus Zelltrümmern und Proteinfractionen. Die zusätzliche Belastung mit Volumen macht Vollblut zu der für den Patienten ungünstigsten Form der Verabreichung von Erythrozyten.

### Frischblut (Humanfrischblutkonserve)

Frischblut wird bis zu 72 h altes Vollblut genannt (450–570 ml Volumen, Hämatokrit 35–38,5%). Ist das Frischblut nur bis zu 6 h alt und ungekühlt gelagert, kann von „Warmblut“ gesprochen werden, da Thrombozyten und Granulozyten innerhalb dieser Zeitspanne nur eine leichte Funktionsminderung zeigen und die plasmatischen Gerinnungssysteme nahezu vollständig erhalten sind. Frischblut ist aber mangelhaft auf Infektionen untersucht, im Hinblick auf O<sub>2</sub>-Träger verdünntes Blut mit höchster Immunogenität [72]. Wegen dieser Risiken sollten Frisch- oder Warmblut nur bei thrombozytopenischen Blutungen Verwendung finden. Für die meisten chirurgischen Indikationen kann Frischblut bis zu 2–3 Tage alt sein, da die Verkürzung der Thrombozytenüberlebenszeit für die akute hämostatische Wirkung meist ohne Bedeutung ist. Akute Blutungen können durch den Einsatz von FFP und Thrombozytenkonzentraten risikoärmer therapiert werden, da bei diesen Präparaten entweder mehr Zeit zur Testung zur Verfügung steht oder aber Blut von registrierten Dauerblutspendern verwendet wird.

### Humanerythrozytenkonzentrate

Ein Erythrozytenkonzentrat entsteht durch Abpressen von etwa 80% des zellfreien Zitratplasmas einer Vollblutkonserve und enthält die Erythrozyten einer einzelnen Blutspende. Der Hämatokrit steigt dadurch auf durchschnittlich 70%; das Volumen

beträgt 280–320 ml und setzt sich aus ca. 190 ml Erythrozyten, 40 ml Plasma und 10 ml Stabilisator zusammen. Erythrozytenkonzentrate sind bei allen Patienten indiziert, bei denen O<sub>2</sub>-Träger zu ersetzen sind. Hinsichtlich der Lagerungsschäden und deren Auswirkungen auf den Patienten unterscheidet sich das Erythrozytenkonzentrat nicht wesentlich von der Vollblutkonserve. Erythrozytenkonzentrate, die nicht älter als 10 Tage sind, zeichnen sich durch eine noch mäßige Aggregatbildung bei einem noch relativ hohen 2,3-Diphosphoglycerat-(2,3-DPG-)Gehalt der Erythrozyten aus; sie sollten bevorzugt bei Mehrfachtransfusionen eingesetzt werden.

Eine Reduktion des „buffy coat“ bei der Präparation kann Immunogenität und Aggregatbildung von Erythrozytenkonzentraten vermindern. Sogenannte *buffy-coat-freie* Erythrozytenkonzentrate enthalten noch einen Restanteil von Thrombo- oder Leukozyten [72], wobei die in der Ausgangskonserve vorhandenen Leukozyten im Mittel um 50%, die Thrombozyten im Mittel um mindestens 70% reduziert sind. Eine weitere Reduktion der Leukozyten bzw. Thrombozyten kann durch Durchlaufen geeigneter Filter (Reduktion der Leukozyten um 98–99,99%, der Thrombozyten um 95–98%) oder Sedimentation und anschließende mechanische Trennung (Reduktion der Leukozyten bis zu 98%, der Thrombozyten bis zu 99%) erreicht werden. Die mit diesen Techniken hergestellten Human-Erythrozytenkonzentrate werden als *leukozytenarme* Erythrozytenkonzentrate bezeichnet. Tabelle 1 zeigt die Zusammensetzung von Vollblut und Erythrozytenkonzentrat.

### Thrombozytenpräparate

Die sehr lagerungsunbeständigen Thrombozyten sind in verschiedenen Präparaten verfügbar, die sich durch den Gehalt an Zellen pro Plasmavolumen unterscheiden. Die höchste Konzentration an

Thrombozyten erbringt das aufwendige Verfahren der Zellseparation. Diese sogenannten *Human-Thrombozytapherese-Konzentrate* enthalten etwa  $2-4 \cdot 10^{11}$  Thrombozyten pro 200–300 ml stabilisiertem Frischplasma eines Blutspenders. Der hohe Aufwand rechtfertigt den Einsatz aber nur bei streng begrenzter Indikation. *Thrombozytenreiches Plasma* (TRP) enthält 60–80% der Thrombozyten einer einzelnen Blutspende; das sind etwa  $6-8 \cdot 10^{10}$  Thrombozyten in 200–250 ml Plasma pro Einheit. *Humane Thrombozytenkonzentrate* (TK) aus Vollblutspenden enthalten dagegen nur  $5 \cdot 10^{10}$  Zellen in 50 ml Plasma. Eine Erwachsenen-dosis beträgt in der Regel 4–6 Einheiten. Das TRP hat wegen des hohen Anteils an plasmatischen Gerinnungsfaktoren und der relativ schonenden Präparation Vorteile gegenüber dem TK. Thrombozyten müssen unter ständiger Bewegung (Rotation) im Gegensatz zu erythrozytenhaltigen Blutprodukten, die bei 2–8 °C gelagert werden, bei Raumtemperatur aufbewahrt werden und bleiben bei Verwendung spezieller Beutel bis zu 120 h funktionsfähig [39].

### Leukozytenpräparate

Granulozytenkonzentrate sind am Zellseparator von Einzelspendern hergestellte granulozytenreiche, wegen des spezifischen Gewichts der Granulozyten aus technischen Gründen immer mehr oder weniger mit Erythrozyten „verunreinigte“ Präparationen. Die Gabe von Granulozytenkonzentraten ist wegen der Probleme der Immunkompatibilität auf einige wenige Fälle beschränkt (unter Verwandten, Empfänger im Kindesalter [39]).

### Fresh-frozen-Plasma/gefrorenes Frischplasma

Fresh-frozen-Plasma (FFP oder GFP) ist innerhalb von 6 h nach Entnahme tiefgefrorenes, zellarmes (Thrombozyten <20 000 Zellen/μl) Plasma und ent-

**Tabelle 1.** Zusammensetzung von Vollblut und Erythrozytenkonzentrat (einfachste Methode: nicht gewaschen, mit „buffy-coat“). (Nach Bergmann [9])

	Vollblut	Erythrozytenkonzentrat
Volumen	500 ml	300 ml
Erythrozyten	200 ml	200 ml
Zitrat	67 ml	22 ml
Plasma	250 ml	78 ml
Gesamteiweiß (inklusive Hb)	49 g	36 g
Hämatokrit	40 Vol.-%	70 Vol.-%
Natrium	45 mmol/l	15 mmol/l
Kalium	15 mmol/l	4 mmol/l
Saure Valenzen (Zitrat, Laktat)	80 nmol/l	25 nmol/l
Ammoniak	2160 μg	680 μg

hält alle humanen Plasmaproteine einer Einzelblutspende in Stabilisator. Die Proteinkonzentration ist abhängig vom Eiweißspiegel des einzelnen Blutspenders und beträgt im Mittel 60 g/l. Bei  $-30^{\circ}\text{C}$  kann das FFP bis zu 1 Jahr gelagert werden [125]; bei  $-70^{\circ}\text{C}$  bis zu 3 Jahren [4]. Schockgefrieren bewahrt die Aktivitäten der labilen Gerinnungsfaktoren (V und VIII) besser als ein langsamer Einfrierprozeß [4]. Nach Auftauen bei maximal  $37^{\circ}\text{C}$  (Wasserbad oder Mikrowelle) muß FFP möglichst sofort ABO-gleich transfundiert werden. Lediglich das Plasma der Blutgruppe AB gilt aufgrund des Fehlens der Isoagglutinine Anti-A und Anti-B als Universalplasma. Eine Kreuzprobe ist nicht erforderlich. FFP enthält alle Plasmaproteine (Immunglobuline, Gerinnungsfaktoren, Kolloide), balancierte Salze und Elektrolyte in normalen extrazellulären Konzentrationen, ersetzt verlorenes Volumen im Verhältnis 1:1 und enthält alle Substanzen zur Behandlung einer disseminierten intravasalen Gerinnung bzw. einer gesteigerten Fibrinolyse, [9]. Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren im aufgetauten Präparat beträgt mindestens 70% der ursprünglichen Aktivität, die individuellen Schwankungen zwischen 0,6 und 1,4 Einheiten pro Milliliter unterliegt.

Der Vorteil von FFP gegenüber Faktorenkonzentraten besteht darin, daß neben den prokoagulatorischen und profibrinolytischen Enzymen auch deren Inhibitoren in physiologischer Aktivität zugeführt werden und somit nicht einseitig in das Hämostasesystem eingegriffen wird. Der Nachteil besteht in der wie bei Vollblutkonserven potentiellen Infektiosität.

### **Zellfreie Plasmafraktionen**

Seit einigen Jahrzehnten wird eine gezielte Therapie mit Blutplasmakomponenten durchgeführt, und mehr als 20 verschiedene Plasmafaktoren, wie Albuminpräparate, Immunglobuline, Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren, stehen heute der Klinik zur Verfügung. Die Technik der Fraktionierung menschlichen Plasmas begann bereits Ende des vorigen Jahrhunderts. Neben dem Problem, möglichst hochgereinigte Einzelfaktoren zu erzeugen, war von besonderer Wichtigkeit die Entwicklung von Verfahren, mit denen alle therapeutisch angewandten Proteine virussicher gemacht werden können. Methoden zur Virusinaktivierung bzw. -verminderung stehen für Plasmaderivate seit längerem zur Verfügung, wie Hitzebehandlung und Alkoholfraktionierung.

Durch die Möglichkeit der gentechnologischen Herstellung ergeben sich völlig neue Perspektiven und Probleme. Während die Infektionsübertragung

durch gentechnisch hergestellte Plasmafaktoren ausgeschlossen werden kann, stellt z.B. die Reinigung von Fremdproteinen bei der Albuminherstellung ein derzeit unüberwindliches Problem dar. Albumin als klassisches Transportprotein bindet u.a. besonders stark niedermolekulare Stoffwechselprodukte, auch z.B. Endotoxine. Eine Reinheit von 99,9% wäre für ein aus Koliikeimen und Hefe gewonnenes Albumin noch nicht ausreichend, da Albumin in Dosierungen von 25–100 g pro Applikation gegeben wird. Die dabei dem Patienten mitverabreichte Menge an Fremdproteinen würde dann 25–100 mg betragen und unweigerlich zu einer Sensibilisierung führen. Selbst bei einer Reinheit von 99,9% gäbe es noch eine ausreichend große immunogene Restproteinmenge. Wegen dieser technischen Probleme wird sich für Albumin und einige andere Proteine die gentechnische Herstellung aus wirtschaftlichen Gründen nicht lohnen.

In absehbarer Zeit werden das antihämophile Globulin A und auch der Faktor IX zur Behandlung der Hämophilie B gentechnisch hergestellt und klinisch angewandt werden. Albumin und die Immunglobuline werden bis auf weiteres durch Fraktionierung aus Blutplasma gewonnen [109].

Immunglobuline haben klar abgegrenzte Einzelindikationen wie Agammaglobulinämie bzw. Immunthrombozytopenie. Ihre Indikation bei bakteriellen Infektionen ist bislang nicht sehr belegt [9]. Ein erfolversprechender alternativer Therapieansatz könnte die intravenöse Immunglobulinbehandlung bei der Behandlung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sein [8].

### **Herstellung und Lagerung von Blutkonserven**

Eine Blutkonserve enthält Blut eines Spenders mit Antikoagulans und Stabilisatorlösung. Bei der Lagerung von Blutkonserven entwickeln sich in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer metabolische Veränderungen. Sie sind gekennzeichnet durch Azidose, Hyperkaliämie und Verarmung an 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG) in den Erythrozyten. Das als Antikoagulans zugesetzte Zitrat besitzt die Fähigkeit zur Bindung von ionisiertem Kalzium.

#### **2,3-DPG**

Erythrozyten verbrauchen wie alle Zellen Energie, um die Integrität der Zellstruktur zu sichern und ihre spezifische Funktion des  $\text{O}_2$ -Transportes wahrnehmen zu können. Kühlung von Erythrozytenkonserven auf  $4^{\circ}\text{C}$  senkt den Stoffwechsel um das 40fache; ein reduzierter Energie- und Substratverbrauch findet jedoch trotzdem statt. Dies führt

zu einer Verarmung an organischen Phosphaten (ATP; 2,3-DPG). Normale 2,3-DPG-Spiegel (15  $\mu\text{mol/g}$  Hämoglobin) sind aber Voraussetzung für eine normale  $\text{O}_2$ -Bindungskinetik des Hämoglobins [107].

Die  $\text{O}_2$ -Affinität des Hämoglobins ist eine variable Größe, die sich unter verschiedenen exo- oder endogenen Faktoren verändern kann. Die Beziehung zwischen dem  $\text{O}_2$ -Partialdruck im Blut und der Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff beschreibt die sog.  $\text{O}_2$ -Dissoziationskurve. Die Kurve zeigt einen sigmoidalen Verlauf; das bedeutet, daß bei steigender Sättigung die Affinität des Hämoglobins für Sauerstoff zunimmt. Mit sinkendem  $\text{O}_2$ -Partialdruck nimmt die Affinität für Sauerstoff deutlich ab und der Sauerstoff kann leichter an das Gewebe abgegeben werden. Ein Abfall der 2,3-DPG-Konzentration in den Erythrozyten bewirkt eine Linksverschiebung der  $\text{O}_2$ -Dissoziationskurve und damit eine generelle Zunahme der  $\text{O}_2$ -Affinität des Hämoglobins; die Abgabe an das Gewebe wird erschwert [25]. Der kontinuierliche Abfall des 2,3-DPG-Gehaltes während der Lagerung von Blutkonserven bewirkt also eine unphysiologische Zunahme der  $\text{O}_2$ -Bindungsfähigkeit der Erythrozyten; dieser Effekt hält einige Stunden an [84]. Mit der Gabe von konserviertem Blut werden dem Organismus Erythrozyten zugeführt, die nicht voll funktionsfähig sind. Ob dies für die Klinik Bedeutung hat, ist augenblicklich nicht eindeutig festzulegen. Geringe Transfusionsmengen sind wahrscheinlich bedeutungslos. Bei Patienten mit eingeschränkter kardialer Leistungsbreite und/oder Patienten mit hohen Transfusionsmengen erscheint die regionale  $\text{O}_2$ -Versorgung allerdings gefährdet [124].

### **Additive Lösungen**

Um die Lagerungsdauer von Erythrozyten und anderen Blutzellen zu erhöhen und die Funktionsfähigkeit der Zellen besser zu erhalten, wurden in den 80er Jahren neue, verbesserte Konservierungslösungen eingeführt, die sog. additiven Lösungen (z. B. SAG-Mannitol, PAGGS-Mannitol). Die Lagerungszeit einer Blutkonserve bestimmt sich [nach einer Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO)] folgendermaßen: 24 h nach Transfusion müssen noch mindestens 70% der transfundierten Erythrozyten im peripheren Blut des Empfängers nachweisbar sein [1]. Die Lagerungszeit beträgt für den herkömmlichen CPDA-1-Stabilisator 35 Tage, bei SAG-M 42 Tage und bei PAGGS-M 49 Tage [115]. Ein Vergleich von Erythrozyten in CPDA-1-Lösung gegenüber PAGGS-M-Lösung hinsichtlich des Energiestoffwechsels der Erythrozyten zeigt eine besser erhaltende Funktionsfähigkeit der Zel-

len bei PAGGS-M-Lagerung. Der Anstieg der  $\text{O}_2$ -Affinität ist in PAGGS-Erythrozyten geringer und verläuft langsamer [36].

Die besten Resultate hinsichtlich der sog. In-vitro-Hämolysezeichen während Lagerung wiesen *leukozytenarme* Erythrozytenkonzentrate auf, die in PAGGS-Sorbit-Lösung aufbewahrt wurden [74]. Theoretisch könnte dieser Effekt allein auf der Art der additiven Lösung beruhen. Aber es konnte nachgewiesen werden, daß es zu einer deutlich geringeren Hämolyse schon dann kommt, wenn bei CPDA-1-Lagerung der Leukozytengehalt auf unter 50% des Ausgangswertes und der Plättchengehalt auf unter 30% des Ausgangswertes gesenkt werden [74]. Leukozyten und die Freisetzung proteolytischer Enzyme während des Zerfalls der Leukozyten können die Lagerbarkeit von Erythrozyten und Thrombozyten negativ beeinflussen. Die Entfernung der Leukozyten (bei Erythrozytenkonzentraten auch der Plättchen) bewirkt eine signifikante Verminderung von In-vitro-Hämolysezeichen (höherer Gehalt an Kalium, freiem Hämoglobin, Elastase, niedrigerer Gehalt an energiereichen Phosphaten: ATP- und 2,3-DPG) während der Lagerung im Vergleich zu konventionell hergestellten Erythrozytenkonzentraten mit und ohne „buffy coat“; ähnliche Ergebnisse wurden für leukozytendepletierte Thrombozytenkonzentrate publiziert [55]. *Leukozytenarme* Erythrozytenkonzentrate weisen nach 6 Wochen Lagerung noch bessere Werte auf als *buffy-coat-arme* nach 4 Wochen; *buffy-coat-haltige* Erythrozytenkonzentrate in PAGGS zeigen höhere Werte von freiem Hämoglobin und niedrigere Konzentrationen von ATP als nicht *buffy-coat-haltige* [74].

Ein weiterer Vorteil von leukozytenarmen Konzentraten liegt in den wesentlich besseren Fließeigenschaften. Neue Drei- bzw. Vierfachbeutelssysteme erlauben eine automatische routinemäßige Auftrennung in Blutkomponenten. So können leukozytenarme Erythrozytenkonzentrate in additiver Lösung und zellarme Plasmen (Plättchenkonzentration:  $14,6 \pm 5,6 \cdot 10^3$ ) hergestellt werden. Der Restleukozytengehalt ( $1,9 \pm 1,2 \cdot 10^8$ /Beutel) liegt bei den Erythrozytenkonzentraten unter 20% des Ausgangswertes [74].

Diese leukozytenarmen Erythrozytenkonzentrate sind seit 1993 die Regelkonserven für die operativen Fächer geworden: *Buffy-coat-haltige* Erythrozytenkonzentrate sind als Regelkonserven nicht akzeptabel.

### **Risiken der Transfusion**

Eine Transfusion von homologen Blut ist die Transplantation eines fremden Gewebes. Wegen der Viel-

zahl der Fremdantigene besteht dabei immer die Möglichkeit der Immunsierung, Immunsuppression sowie der zellulären und humoralen Immunreaktion [72]. Blut und Blutprodukte können durch Bakterien, Viren, Fremdkörper oder auch durch Leukozyten, Thrombozyten und Zelltrümmer verunreinigt sein.

### **Metabolische Risiken: Säure-Basen-Haushalt, Hypokalzämie, Hyperkaliämie**

Transfusionen können beim Empfänger in Einzelfällen Azidosen, Hypokalzämien und Hyperkaliämien verursachen. Körpereigene Kompensationsmechanismen sorgen i. allg. für eine ausreichende Rekompensation. Unter Hypothermie und Schock können diese Mechanismen unzureichend sein. Jede Bluteinheit enthält etwa 3 g Zitrat als Gerinnungshemmer. Normalerweise wird das Zitrat in der Leber schnell metabolisiert; erst bei Transfusionsraten von 1 Einheit alle 5 min wird der Zitratmetabolismus überfordert, so daß es evtl. zu einer Abnahme der Konzentration des ionisierten Kalziums kommt [38]. Eine Kalziumsubstitution ist unter Massivtransfusion nur erforderlich, wenn Zeichen einer Hypokalzämie (Q-T-Zeitverlängerung, Blutdruckabfall, Low-output-Syndrom) auftreten. Das Risiko einer Hypokalzämie ist bei Hypothermie und primär eingeschränkter metabolischer Kapazität der Leber erhöht [107].

Bei Massivtransfusionen muß immer auch an die Hyperkaliämie gedacht werden, die wie die Hypokalzämie am schnellsten durch EKG-Überwachung erkannt werden kann.

Unsachgemäße Handhabung der Blutkomponenten bei Lagerung und Transport kann zu einer gravierenden Zunahme der metabolischen Risiken führen.

### **Transfusionsreaktionen**

Prinzipiell kann es bei Transfusion zu einer Immunsierung gegen Antigene auf Erythrozyten, Thrombozyten, Lymphozyten oder Granulozyten kommen. Nach einer Immunsierung des Empfängers führt eine erneute Zufuhr von inkompatiblen Blut zu akuten oder verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktionen (Erythrozyten), zu febrilen Transfusionsreaktionen (Thrombozyten, Granulozyten) oder zum seltenen Krankheitsbild der posttransfusionellen Purpura. Leukozytäre oder plättchenspezifische Antikörper sind verantwortlich für den sog. Refraktärzustand immunisierter Patienten gegenüber Thrombozytentransfusionen. Antikörper gegen Granulozyten im Plasma von Blutspendern

können Ursache sein für das nichtkardiogene posttransfusionelle Lungenödem [68].

### **Immunsierung gegen Erythrozyten**

In bezug auf den Eliminationsmechanismus der Erythrozyten nach der Reaktion der Antikörper wird eine meist akut verlaufende intravasale Hämolyse mit einer vollständig stattfindenden Komplementaktivierung von einer mehr verzögert ablaufenden extravasalen Form unterschieden. Eine inkompatible Transfusion kann eine *akute hämolytische Transfusionsreaktion* auslösen.

Beim akuten hämolytischen Transfusionszwischenfall kommt es, ausgelöst durch Transfusion blutgruppenunverträglichen Spenderblutes, zu einer intravasalen Zerstörung inkompatibler Erythrozyten durch reguläre (IgM) erythrozytäre Antikörper im Rahmen einer Antigen-Antikörper-Reaktion unter Komplementbeteiligung. Die Ausschwemmung bzw. Bildung vasoaktiver Substanzen ruft eine Schocksymptomatik und eine konsekutive Aktivierung des Gerinnungssystems hervor [108]. Die ersten Allgemeinsymptome sind uncharakteristisch, wie Unruhe, Übelkeit, Schwitzen, thorakales Druckgefühl, Nieren- und Kreuzschmerzen, Fieber; bei stärkerer Schockausprägung Atemnot, Zyanose, Tachykardie und Blutdruckabfall. In der Folgezeit wird das klinische Bild durch eine Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie sowie eine Verbrauchskoagulopathie und Fibrinolyse und durch einen Ikterus bestimmt. Im Empfängerplasma tritt freies Hämoglobin auf. Am narkotisierten Patienten können die allgemeinen Warnsymptome abgeschwächt sein oder sogar fehlen, so daß oft nur die Ungerinnbarkeit des Blutes intraoperativ auf einen hämolytischen Zwischenfall hinweist.

Zu den Sofortmaßnahmen bei den geringsten Zeichen einer Unverträglichkeitsreaktion zählt die sofortige Beendigung der Transfusion unter Belassung des venösen Zugangs. Im übrigen steht die Schocktherapie im Vordergrund; hochdosierte Kortikoidgabe, Prophylaxe bzw. Therapie der Gerinnungs- und Nierenfunktionsstörung, evt. Beatmung sind die Eckpfeiler der Behandlung [100]. Eine Austauschtransfusion wird heute nur noch selten angewandt und ist sogar umstritten [108].

### **Therapiemaßnahmen bei einem akuten hämolytischen Zwischenfall (nach [108]):**

- *Sofortige Unterbrechung der Transfusion unter Belassung der Kanüle in der Vene.*
- *Austauschtransfusion?*
- *Bekämpfung des Schocks und der metabolischen Azidose:*

- Volumensubstitution, Kortikosteroide, Kreislaufmittel, Natriumbikarbonat;
  - in schweren Fällen: Intubation mit Beatmung;
  - in Narkose: Narkosestadium III beibehalten.
- *Prophylaxe der Verbrauchskoagulopathie:*
- 100–200 IE Heparin/kg KG in 24 h bei manifester Verbrauchskoagulopathie, Kombination mit Fresh-frozen-Plasma.
- *Vorbeugung einer Niereninsuffizienz:*
- ausreichende Diurese;
  - bei Oligurie: Mannit (20%), Sorbit (40%), Furosemid (Lasix) bis 1,0 g/Tag;
  - bei manifester Niereninsuffizienz mit Anurie: Hämö- oder Peritonealdialyse.

Das Vorliegen einer intravasalen Hämolyse kann durch den sofortigen Nachweis freien Hämoglobins im Plasma bzw. im Urin objektiviert werden. Auch wenn kein Anhalt für die Hämolyse besteht, sind im Hinblick auf weitere Transfusionen zusätzliche Untersuchungen nötig. Daher sollten alle Blutproben von Spender und Empfänger sowie die Konserve mit den Blutresten aufbewahrt und alle serologische Bestimmungen wiederholt werden. Zur Ursachenermittlung gehören auch die Überprüfung des organisatorischen Ablaufs sowie gegebenenfalls eine bakteriologische Untersuchung der Konservenreste.

Die überwiegende Mehrzahl hämolytischer Reaktionen (über 60%!) beruht auf menschlichem Versagen, wie Identifikationsfehlern, Verwechslung von Patienten oder der Blutkonserve sowie Fehlinterpretation der Befunde. Über 98% aller mit schwerer, akuter Hämolyse einhergehenden Transfusionszwischenfälle sind auf eine ABO-Inkompatibilität zurückzuführen, wobei die Letalität über 10% liegt [108]. Die Mortalität für Fremdbluttransfusionen beträgt 1:23 000–1:77 000; hämolytische Transfusionsreaktionen treten im Mittel bei 0,22% der Transfusionen auf (0,01–0,9%) [75].

Die sog. verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktionen (DHTR = „delayed hemolytic transfusion reaction“) sind durch serologische Voruntersuchungen nicht immer vermeidbar. Sie werden verursacht durch irreguläre, nicht physiologisch vorkommende Isoimmun-IgG-Antikörper, die durch eine inkompatible Blutkonserve oder durch Schwangerschaft gebildet wurden. Hierzu zählen Antikörper des Rhesus-, Kell-, Duffy-, Lutheran- und Kidd-Systems. DHTR treten meist bei alloimmunisierten Patienten auf, wenn zum Zeitpunkt der Transfusion die Alloantikörper nicht mehr nachweisbar waren und deshalb eine inkompatible Transfusion erfolgte. Diese inkompatible Transfusion kann eine anamnestiche Immunreaktion

auslösen, die dann innerhalb von 2 Wochen verzögert zur extravasalen Elimination der transfundierten Erythrozyten im retikuloendothelialen System führt [68]. Die Reaktionen sind i. allg. leichter als bei intravasaler Hämolyse.

Nach Transfusion von rhesuspositiven Erythrozyten (D-positiv) auf einen rhesusnegativen Empfänger kann zur Verhinderung einer Immunisierung des Empfängers im Rhesussystem Anti-D-Immunglobulin injiziert werden. Wichtiger ist aber die Vermeidung eines Zweitkontaktes mit D-positiven Erythrozyten (Notfallausweis!) zu einem späteren Zeitpunkt.

*Allergisch-anaphylaktische Transfusionszwischenfälle* beruhen meist auf einer Eiweißunverträglichkeit nach vorausgegangener Sensibilisierung. Während oder kurz nach einer Transfusion kommt es zu Juckreiz, Urtikaria, Flush, asthmoiden Atembeschwerden und evtl. zu einem schweren anaphylaktischen Schock. Die Inzidenz dieser Reaktionen ist mit der Inzidenz von Nebenwirkungen auf künstliche bzw. natürliche Kolloide vergleichbar (s. oben). Die anaphylaktische Transfusionsreaktion tritt gehäuft bei Patienten mit IgA-Mangel und Anti-IgA-Antikörpern auf. Urtikarielle Transfusionsreaktionen sind in der Regel IgE-vermittelt [129].

### Reaktionen auf Leukozyten

Erythrozytenkonzentrate und Thrombozytenkonzentrate enthalten je nach Art des Herstellungsprozesses verschieden große Mengen an Leukozyten als Verunreinigung. Die unerwünschten Nebenwirkungen von Leukozytentransfusionen sind: 1) die nicht-hämolytische, febrile Transfusionsreaktion (NHFT), 2) die Alloimmunisierung gegen HLA-Merkmale der Klasse I, 3) die Entwicklung des Refraktärzustandes gegen Thrombozyten. 4) die Übertragung von Infektionen durch leukozytenassoziierte Erreger, 5) die Graft-versus-host-Krankheit (GVH) und 6) die Immunsuppression bzw. -modulation [55].

### NHFT

Die Inzidenz der nichthämolytischen febrilen Transfusionsreaktionen beträgt 0,5–2,5%; sie können sich klinisch als geringfügige Temperaturerhöhungen bis zu Schüttelfrost und respiratorischen Störungen präsentieren. Ursache der NHFT sind Antikörper gegen Leukozyten, gewöhnlich gegen HLA-Klasse-I-Antigen (A und B). Die Interaktion dieser Antikörper mit Spenderleukozyten führt zur

Freisetzung von Mediatoren, die systemische, für die Transfusionsreaktion typische Symptome hervorrufen. Die Therapie orientiert sich am Ausmaß der Störung; bei leichten Fällen ist, wenn überhaupt, nur eine symptomatische Behandlung mit Antipyretika nötig. Zur Vermeidung der NHFT soll der Anteil transfundierter Leukozyten pro Blutprodukt einen Wert von  $2,5 \cdot 10^8$  nicht überschreiten [55, 57]. Dieser Wert wird auch als „critical antigenic load of leucocytes“ (CALL-Wert) bezeichnet.

### **Alloimmunisierung**

Die Alloimmunisierung stellt besonders bei der Transfusion mit Thrombozytenpräparaten ein großes Problem dar; die Inzidenz liegt bei 20–50%. Für die Induktion der Alloimmunisierung ist das gleichzeitige Vorkommen von Zellen mit HLA-Merkmalen der Gruppe I (auf allen Zellen vorkommend) und Zellen mit HLA-Merkmalen der Gruppe II (Makrophagen, B-Lymphozyten, aktivierte T-Zellen) erforderlich. Entfernt man die Zellen, die die Merkmale der Klasse II tragen, aus dem Blutpräparat, kann die Antikörperbildung gegen Zellen mit HLA-Merkmalen der Klasse I verhindert werden [55]. Die Dosis an Leukozyten, die bei Transfusion unterschritten werden sollte, um keine Alloimmunisierung zu induzieren, wird als „critical immunogenic load of leucocytes“ (CILL-Wert) bezeichnet und beträgt  $5 \cdot 10^6$  Zellen [57].

### **Refraktärzustand gegen**

#### **Thrombozytentransfusion**

Der Refraktärzustand äußert sich durch einen inadäquaten oder keinen Thrombozytenanstieg nach Transfusion einer therapeutischen Thrombozytendosis. Er kann vielfältige Ursachen haben, wie beispielsweise Sepsis, Hypersplenismus, massive Blutungen, Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravasale Gerinnung, DIC) oder die idiopathische thrombozytopenische Purpura. Aber die meisten Fälle der Entwicklung eines Refraktärzustandes gegen Thrombozyten gehen mit einer Alloimmunisierung gegen HLA-Merkmale der Klasse I oder gegen thrombozytenspezifische Antigene einher. Die Inzidenz liegt bei 38–70% [55]. Als Maßnahmen zur Prävention einer HLA-Sensibilisierung im Rahmen von Thrombozytentransfusionen kommen in Frage: strenge Indikationsstellung zur Transfusion, erst bei Thrombozytenzahlen unter  $20\,000/\mu\text{l}$  und klinisch manifester Blutung; die an die HLA-Merkmale des Empfängers adaptierte Gabe von Thrombozytapheresekonzentraten vom Einzelspender und die Verwendung leukozytenverarmter Blutkomponenten durch ent-

sprechende Herstellungsverfahren und Filtration über leukozytendepletierende Filter [129].

Für die Posttransfusionspurpura (PTP) sind in der Regel thrombozytenspezifische Antikörper verantwortlich. Es kommt etwa 5–10 Tage nach Transfusion thrombozytenhaltiger Konserven zu einer fulminanten Thrombozytopenie. Therapeutisch scheinen Kortikosteroide wirkungslos zu sein. Bei einer Mortalität von 10–20% auch unter Behandlung ist die hochdosierte Gabe von Immunglobulinen (0,4 mg/kg KG) z.Z. die Therapie der Wahl [129].

### **Übertragung von Infektionen**

Viele Erreger „reisen“ in Leukozyten, wie beispielsweise Zytomegalieviren (CMV), humanes Immundefizienzvirus (HIV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und andere Viren, sowie bestimmte bakterielle Erreger wie z.B. *Yersinia enterocolica*. Leukozytendepletion von Blutpräparaten kann das Risiko von Infektionen bei Blut und Blutprodukten wirksam verringern.

### **Graft-versus-host-Reaktionen (GVH)**

GVH-Reaktionen nach Transfusionen treten äußerst selten auf; sie gefährden besonders immunsupprimierte Patienten. Die Letalität der GVH beträgt bis zu 84%. Zur Vermeidung der GVH muß ein Blutprodukt vor Transfusion mit 30 Gy bestrahlt werden; andere Methoden zur Reduktion der Inzidenz sind nicht gesichert [55].

### **Immunsuppression**

Immundepressive Effekte von Transfusionen sind schon vor längerer Zeit in der Transplantationsmedizin beschrieben worden. Blutkonserven mit „buffy coat“ haben bei Nierentransplantationen einen günstigeren Effekt auf die Überlebensrate des Transplantats als leukozytendepletierte Blutkonserven [97]. Mit letzteren war der immunsuppressive Effekt nicht mehr zu beobachten.

Seit einiger Zeit wird über eine erhöhte postoperative Rezidivneigung bei Bronchialkarzinomen, gastrointestinalen Karzinomen und Prostatakarzinomen berichtet, wenn im Rahmen eines operativen Eingriffs homologes Blut transfundiert wurde [14, 118]. Klinische Studien zur Auswirkung von Fremdbluttransfusionen auf Infektionsrate und Überlebenszeit sind für etliche Tumorarten durchgeführt worden; die Problematik bei allen bislang vorliegenden Studien ist, daß in retrospektiven Analysen nicht unterschieden werden kann, ob die Fremdbluttransfusion tatsächlich der kausale Faktor eines erhöhten Rezidivrisikos ist oder ob die die Bluttransfusion indizierenden Faktoren (Ausmaß

des operativen Traumas, Operationsdauer, Operateur und Operationstechnik, Ausgangszustand des Patienten, Tumorstadium, Tumorlokalisation) allein dafür verantwortlich sind. Die meisten dieser Faktoren bestimmen zugleich den Immunstatus des Patienten, so daß eine strukturgleiche Verteilung dieser Parameter notwendig ist [52]. Aus den heute vorliegenden, meist retrospektiven Studien läßt sich das Risiko einer positiven Beeinflussung des Tumorwachstums durch Transfusionen nicht zweifelsfrei beweisen [3]. Um eine Immunmodulation durch Fremdblutgabe anzunehmen, sind 2 Thesen vorauszusetzen: 1) Das Immunsystem kann einen signifikanten Einfluß auf die Kontrolle des Tumorwachstums ausüben, und 2) die Immunmodulation durch Fremdbluttransfusion kann über Monate andauern. Für beide Thesen gibt es in der neueren Literatur Hinweise. Mögliche Mechanismen einer Immunsuppression durch Fremdblut bestehen in Einschränkungen der Makrophagenmigration, Beeinträchtigung der Makrophagenphagozytose, Aktivierung von T-Suppressorzellen, vermehrte Produktion von Prostaglandin E, Blockade des retikulohistiozytären Systems und Induktion antiidiotypischer Antikörper [15, 21].

Wegen der kürzeren Beobachtungsdauer, die für eine Beurteilung der Infektionsrate notwendig ist, gibt es im Gegensatz zur Rezidivrate in diesem Bereich durchaus prospektive Aussagen, die die Fremdblutgabe als unabhängigen Risikofaktor für die postoperative Infektion bestimmen. In diesem Zusammenhang kann offenbar der Komponente „Leukozyten“ in vivo eine immunsuppressive Wirkung zugeschrieben werden. Die Transfusion von Vollblut hat eine starke immunsuppressive Wirkung und erhöht das Risiko von Infektionen. Leukozytendepletion von Blutkonserven vermag diesen Effekt deutlich zu verringern [64]. Bei Patienten mit der Primärdiagnose eines kolorektalen Karzinoms mit operativ kurablem Tumor fand sich in der Gruppe der Eigenblutspender gegenüber der Fremdblutgruppe eine signifikant niedrigere Rate an postoperativen Infektionen. Hinsichtlich der Überlebenszeit gab es in dieser Studie einen Trend zu einem verlängerten tumorfreien Intervall in der Eigenblutgruppe; dieses Ergebnis ist aber nur als vorläufig zu betrachten [52].

### Methoden zur Herstellung von leukozytendepletierten Blutprodukten

Zur Vermeidung der genannten Nebenwirkungen ist es notwendig, Blutkonserven so herzustellen, daß die in den Präparaten verbleibende Anzahl von

Leukozyten einerseits den CALL-Wert (NHFT), andererseits den CILL-Wert (Immunmodulation, Alloimmunisierung) nicht überschreitet. Im Vergleich zu den erwähnten Schwellenwerten enthält ein Erythrozytenkonzentrat mit „buffy coat“  $1-3 \cdot 10^9$  Leukozyten. Um die genannten Schwellenwerte zu unterschreiten, ist daher eine Reduktion der Leukozyten um mehr als 90% (CALL-Wert) bzw. mehr als 99% (CILL-Wert) zu fordern [57].

Trotz der Verbesserungen der Methoden der Herstellung und Separation von Blutkonserven („buffy-coat-arme“, leukozytenarme Erythrozytenkonzentrate, s. oben) bleibt die Anzahl der Leukozyten in den Erythrozytenkonzentraten weit oberhalb des CILL-Wertes ( $5 \cdot 10^6$ ), und auch der CALL-Wert ( $2,5 \cdot 10^8$ ) wird nur von einem kleineren Prozentsatz der Präparate unterschritten. Am effektivsten werden bei der Kryokonservierung Leukozyten entfernt (bis zu 98%); Waschen erreicht bestenfalls eine Leukozytendepletion von 93% [92]. Der Nachteil der letzteren Verfahren liegt in dem benötigten Aufwand und in der durch das Verfahren erzwungenen Öffnung des „geschlossenen Systems“ [72]. Dies hat nicht nur eine reduzierte Haltbarkeit (<24 h), sondern möglicherweise auch ein erhöhtes Kontaminationsrisiko zur Folge. Prinzipiell ist festzuhalten, daß Erythrozyten und Thrombozyten *gewaschen* werden, um Bestandteile des Plasmas zu entfernen (z.B. Allergien und anaphylaktische Reaktionen auf Plasmabestandteile, selten); Erythrozyten und Thrombozyten aber *gefiltert* werden, um Leukozyten zu entfernen [55].

Eine wirkungsvolle Reduktion der Leukozytenzahl wird nur mit Leukozytendepletionsfiltern erzielt. Alle Leukozytendepletionsfilter arbeiten nach dem Adhäsionsprinzip, die Handhabung ist mittlerweile vereinfacht. Das Ausmaß der Leukozytenreduktion durch die verschiedenen Filtersysteme ist äußerst effektiv und liegt im Mittel zwischen 98,0% und 99,9% je nach Filtertyp (log-4-Reduktion) [32, 55, 92]. Bei hoher Leukozytenkontamination des Ausgangspräparates kann jedoch auch nach Filtration noch eine nicht unerhebliche Anzahl von Leukozytentrümmern den Empfänger erreichen; daher kommt den Herstellungsverfahren, die schon primär leukozytenarme Präparate zu erzeugen vermögen, erhöhte Bedeutung zu. Als unerwünschte Nebenwirkung nach Leukozytenfiltration tritt in der Regel eine Erhöhung der Konzentration des freien Hämoglobin auf [32].

Leukozytendepletionsfilter können auch bei Thrombozytenkonzentraten die Anzahl der mit-

transfundierten Leukozyten unter den CILL-Wert drücken.

Eine Indikation zur Transfusion leukozytendepletierter Blutpräparate besteht bei Patienten, bei denen mehrfach NHFT aufgetreten sind oder präformierte, zytotoxische Antikörper nachgewiesen wurden, sowie bei Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf, bei denen Vermeidung von Alloimmunisierungen wichtig ist (Thalassämie und Anämie, Dialysepatienten, hämatologisch-onkologische Patienten, Patienten vor und nach Organtransplantationen, immunsupprimierte Patienten) als auch bei Früh-, Neugeborenen und Säuglingen bis zum 1. Lebensjahr [55].

Leukozytendepletion kann viele durch Blutprodukte hervorgerufene Nebenwirkungen vermeiden; dies kann grundsätzlich für alle Transfusionspatienten nützlich sein, sollte aber in der richtigen Kosten-Nutzen-Relation stehen.

### Mikroaggregate und Bluttransfusion

Die Lagerung von Konservenblut beschleunigt die Alterungsvorgänge der Blutbestandteile, die durch den Einsatz von Antikoagulanzen und additiven Lösungen lediglich verzögert, aber nicht aufgehalten werden können. Die entstehenden Mikroaggregate setzen sich aus gealterten, zerfallenen oder degenerierten Thrombo- und Leukozyten, aus dazwischen eingebetteten Erythrozyten und deren Membranen, aus Zellfragmenten, Fibrin, Lipiden und Lipoproteinen sowie denaturierten Proteinen zusammen. Nach 2 Wochen finden sich ungefähr  $50-200 \cdot 10^6$  Mikroaggregate pro Bluteinheit. Die meisten Mikroaggregate liegen bei einer Größe von  $20-200 \mu\text{m}$  [66].

Mikroaggregate spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Posttransfusionslunge. In einigen klinischen Studien konnte die Inzidenz des „adult respiratory distress syndrome“ (ARDS) durch Filtration der Blutkonserven mit einem  $40\text{-}\mu\text{m}$ -Mikrofilter gegenüber Kontrollgruppen mit Standardfiltern (Porengröße  $170 \mu\text{m}$ ) deutlich gesenkt werden [101]. Darüber hinaus können Mikroaggregate nichthämolytische febrile Transfusionsreaktionen (NHFT) hervorrufen, zur direkten Freisetzung von Histamin führen und eine wichtige Rolle bei der Entstehung der sog. posttransfusionellen Thrombozytopenie spielen.

Eine Einschwemmung von Mikroaggregaten kann durch Mikrofilter reduziert werden. Mikrofilter arbeiten nach zwei Prinzipien: Flächenfilter und Tiefenfilter. Flächenfilter sind Siebe mit einer definierten Porengröße ( $10, 40$  oder  $170 \mu\text{m}$ ); Par-

tikel, die größer sind als die Filterporen, werden an der filtrierenden Fläche mechanisch abgeschieden. Wenn mehrere Filterflächen nacheinander zu passieren sind, spricht man von Kaskadenfiltern (oft mit abnehmender Porengröße). Tiefenfilter dagegen eliminieren Partikel aus dem vorbeifließenden Blut mehr durch Adsorption [1]. Die Effektivität dieser Filter wird durch das Verhältnis der Adsorptionskräfte des Filters zur Blutdurchflußmenge und Fließgeschwindigkeit bestimmt; der Kontakt des Blutes mit dem Filtermaterial ist wesentlich intensiver als bei Flächenfiltern. Tiefenfilter haben sich in der Mikrofiltration nicht durchsetzen können, spielen aber in Leukozytenfiltern bei der Mikroaggregatfiltration eine Rolle, da diese nicht gewebt sind. Die routinemäßige, generelle Mikrofiltration von Blutkonserven speziell mit feinporigen Filtern ( $10$  oder  $40 \mu\text{m}$  Porengröße) wird kontrovers diskutiert. Unumstritten ist der Einsatz von  $40\text{-}\mu\text{m}$ -Filtern in der Herzchirurgie (mögliche embolische Komplikationen bei extrakorporalem Kreislauf), bei Patienten mit Massivtransfusion, mit Multiorganversagen und/oder Sepsis, mit Thrombozytopenie und in der Neonatologie. Möglicherweise ist der Einsatz von  $40\text{-}\mu\text{m}$ -Filtern auch bei der maschinellen Auto-transfusion von Vorteil.

Trotz zahlreicher Hinweise, daß der Einsatz von Mikrofiltern zur Zurückhaltung der Mikroaggregate einen positiven Einfluß auf den klinischen Verlauf transfundierter Patienten hat, gibt es bisher noch keine prospektiven randomisierten Studien, die dies eindeutig belegen [55]. Einfluß auf die Entstehung pulmonaler Gasstoffwechselstörungen haben offenbar auch eine Reihe von biochemischen Mediatoren, die bei zunehmender Lagerungsdauer von flüssig gelagertem Konservenblut infolge einer Einschränkung der Zellfunktion freigesetzt werden. In erster Linie handelt es sich hierbei um die aus Thrombozyten und Leukozyten sezernierten Amine Histamin und Serotonin sowie um eine Vielzahl verschiedener Proteasen und Prostaglandine. Der Plasmahistaminspiegel steigt z. B. bei ACD-Blutkonserven im Lauf von 20 Tagen um das 4fache [49]. Der Zusatz des Proteinaseinhibitors Aprotinin zu lagernden Blutzellen kann die unerwünschte Freisetzung von Histamin nahezu vollständig hemmen [49]; dies ist ein Effekt, der sich offenbar auch nach systemischer Gabe von Aprotinin nachweisen läßt [50].

### Massivtransfusion

Das Transfusionsvolumen hat entscheidenden Einfluß auf das Ausmaß der Störungen beim Emp-

fänger. Metabolische Risiken durch Lagerungsschäden, Verdünnungseffekte von O<sub>2</sub>-Trägern und Gerinnungsfaktoren sowie allgemein Homöostaseprobleme werden erst bei einer Massivtransfusion klinisch apparent. Die Definition der Massivtransfusion wird nicht einheitlich verwendet. Als Massivtransfusion wird bezeichnet: 1) mehr als das 1,5-fache des geschätzten Blutvolumens des Patienten [38]; 2) Ersatz des gesamten Blutvolumens durch homologe Blutkonserven in weniger als 24 h [62].

Ein akuter Blutverlust, der mit einem akuten hypovolämischen Schock einhergeht, stellt einen medizinischen Notfall mit hoher Mortalität dar und erfordert daher schnelle und effektive Therapie. Zu den an erster Stelle erforderlichen Maßnahmen gehören die rasche Wiederherstellung des zirkulierenden Blutvolumens, korrigierende Maßnahmen zur Aufrechterhaltung von Hämostase, O<sub>2</sub>-Versorgung der Gewebe und des kolloidosmotischen Drucks (KOD) und Korrektur jedweder biochemischer Abnormalitäten. So schnell wie möglich muß die für die Blutung verantwortliche Ursache gesucht und behandelt werden.

*Behandlungsgrundsätze bei Massivtransfusion* (nach [38]), die exakte Reihenfolge hängt von den Umständen ab:

- Wiederherstellung des zirkulierenden Blutvolumens,
- Aufrechterhaltung der O<sub>2</sub>-Versorgung
- Therapie von Gerinnungsstörungen,
- Aufrechterhaltung einer normalen Körpertemperatur,
- Korrektur des Säure-Basen-Haushaltes,
- Prävention von pulmonalen oder anderen Organfunktionsstörungen,
- Behandlung der Blutungsursache.

### **Venöse Zugänge**

Beim akut hypovolämischen Patienten sollten wenigstens 2 großlumige Venenverweilkanülen in entsprechend große Venen eingebracht werden, normalerweise in eine Kubitalvene oder in eine große zentrale Vene wie V. subclavia, V. jugularis interna bzw. externa oder in eine Femoralvene. Ähnliches gilt für Operationen, bei denen eine Massivtransfusion zu erwarten ist.

Ein Blasendauerkatheter sollte gelegt werden, falls keine Kontraindikation besteht (z. B. Beckenverletzung). Wenn möglich, ist bei der Kanülierung der Venen äußerst sorgfältig vorzugehen, um unnötige Nadelstichverletzungen zu vermeiden (Gerinnungsstörungen!) [38].

### **Drucktransfusion, Anwärmen des Blutes, maschinelle Autotransfusion**

Bei Transfusionen zum Ausgleich eines großen Blutverlustes sollte die Möglichkeit gegeben sein, Blut mit Geschwindigkeiten bis 500 ml/min und bei Temperaturen höher als 35 °C zu transfundieren. Bis zu einer Durchflußrate von 30 ml/min können die derzeit in Deutschland am häufigsten verwendeten Durchflußerwärmer, die mit trockener Hitze arbeiten, Blut ausreichend erwärmen [35]. Bei höheren Durchflußraten kann mit Durchflußerwärmern die Temperatur nicht oberhalb 30 °C gehalten werden; die Blutkonserven sollten dann vorgewärmt werden. Sofern apparative Möglichkeiten zur Drucktransfusion nicht zur Verfügung stehen, sollte auf einfache Maßnahmen zurückgegriffen werden (Infusionsständerhöhe deutlich über Patientenniveau, manuelle Kompression des Transfusionsbeutels). Eine maschinelle Autotransfusion (MAT) mittels einer automatischen Zellwaschzentrifuge kann die Menge an homologen Blutkonserven, die bei großem Blutverlust benötigt werden, deutlich verringern [46].

### **Gerinnungsprobleme**

Gerinnungsprobleme bei Massivtransfusion werden gewöhnlich nicht ausschließlich durch die homologen Blutkonserven allein verursacht; gelagertes Blut enthält i. allg. adäquate Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren I, II, VII, IX, X, XI und XII [1]. Lagerung bei 4 °C erniedrigt die Aktivitäten der Faktoren V und VIII, obwohl diese in der Regel zur Hämostase noch ausreichend sind – die kritische Konzentration von Faktor VIII liegt nach allgemeiner Anschauung bei 35 % der normalen Plasmakonzentration. Gerinnungsstörungen treten auch in Folge einer Verdünnung auf; einer Verdünnung nicht nur der Gerinnungsfaktoren, sondern auch der Thrombozyten. Massivtransfusion führt regelmäßig zu einem Abfall der Zahl der Blutplättchen. Das klinische Ausmaß des Abfalls der Thrombozytenzahl ist gewöhnlich niedriger als der theoretische Wert, den man durch eine Auswaschkurve in einem Blutaustauschmodell bestimmen kann; anscheinend existiert eine beträchtliche Reserve an Blutplättchen, die durch rasche Synthese oder Freisetzung aus Milz und Knochenmark der Zirkulation zur Verfügung gestellt werden kann [27]. Die diffuse Blutungsneigung, die man bei Patienten mit Massivtransfusion beobachten kann [89], hat also in der Regel nicht nur eine einzige Ursache, wie z. B. die Verdünnung, sondern basiert auf einer Reihe von Ursachen: eventuelle vorbestehende, nicht bekannte Gerinnungsstörungen, Wirkungen von Plasmaersatzlösungen (Dextran, Hydroxyethyl-

stärke), Streß, Gewebstrauma, Schock und Bakteriämie [38].

### **Therapie von Gerinnungsstörungen**

Der Einsatz von FFP, Erythrozytenkonzentraten und Konzentraten bestimmter Gerinnungsfaktoren sollte niemals blind, sondern nach Maßgabe von Laborbestimmungen *und* klinischem Eindruck erfolgen. Gute Dienste kann z.B. die In-vitro-Bestimmung der Gerinnungszeit des Vollbluts direkt im Operationssaal leisten [38]. Sie ist weniger sensitiv in der Diagnostik des Mangels an Gerinnungsfaktoren als die Prothrombinzeit (Quick-Wert) und die partielle Thromboplastinzeit (PTT). Ein Anstieg um mehr als das 1,5-fache über den oberen Normwert beim Quick-Wert und PTT rechtfertigt den Einsatz von FFP, wenn gleichzeitig eine klinische Blutungsneigung besteht. Ein *prophylaktischer* Einsatz von FFP oder Plättchenkonzentraten bei Massivtransfusion ist jedoch nicht gerechtfertigt. Bei nachgewiesenem Bedarf sollte FFP schnell und in ausreichender Menge verabreicht werden. Die durchschnittliche Dosis für einen Erwachsenen beträgt 4 Einheiten (ca. 800 ml) [62].

Allerdings bleibt festzuhalten, daß bisher die Effizienz von FFP zur Beherrschung von Gerinnungsstörungen bei Massivtransfusion wissenschaftlich nicht erwiesen ist [20, 98]. Einige Autoren befürworten deshalb die Gabe des Fibrinolysehemmers Aprotinin [98]; eine generelle Empfehlung kann aber derzeit nicht gegeben werden [38].

### **Säure-Basen-Haushalt**

Die Bindung von ionisiertem Kalzium durch das in der Konserve vorhandene Antikoagulans Zitrat kann den Serumspiegel des ionisierten Kalziums erniedrigen. Die klinischen Auswirkungen sind Hypotension, flacher, fadenförmiger Puls und ansteigende diastolische und zentralvenöse Drücke. Diese unerwünschten Nebeneffekte einer Hypokalzämie können entweder empirisch behandelt werden (Gabe von Kalziumchlorid bei Hypotension und Ausschluß einer Hypovolämie) oder auf der Basis einer gemessenen, niedrigen Plasmakonzentration von ionisiertem Kalzium. Das Risiko einer Hypokalzämie ist bei Hypothermie und primär eingeschränkter metabolischer Kapazität der Leber erhöht [107]. Während Massivtransfusion kann man eine signifikant mit der Zahl der Bluteinheiten korrelierende Hyperkaliämie beobachten; häufiger ist jedoch das Auftreten einer Hypokaliämie [38].

### **Hypothermie, Lungenfunktionsstörungen, erhöhte O<sub>2</sub>-Affinität des Hämoglobins**

Unterkühlung kann zu metabolischer Azidose, erhöhter O<sub>2</sub>-Affinität des Hämoglobins, Dysfunktion von Thrombozyten und konsekutiver Blutungsneigung und zu einer erhöhten kardialen Arrhythmieneigung führen [6]. Deshalb ist die Messung der Kerntemperatur (etwa ösophageal) essentiell bei Massivtransfusion. Die Abnahme der Körpertemperatur kann durch Wärmematten auf dem Operationstisch und Erwärmung aller intravenösen Infusionen/Transfusionen verringert werden.

Der Einfluß von durch Transfusion eingeschwemmten Mikroaggregaten auf eine mögliche posttransfusionelle Lungenfunktionstörung wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Unstrittig ist, daß die Kombination von Schock, Sepsis, Gewebetrauma und Massivtransfusion häufig zum „adult respiratory distress syndrome“ (ARDS) führt. Bei Patienten mit Massivtransfusion ist der Einsatz von 40-µm-Filtern eine allgemein anerkannte Standardmaßnahme [55].

Die klinische Bedeutung einer erhöhten O<sub>2</sub>-Affinität von Hämoglobin in gelagertem Blut ist unklar; es kann aber durchaus zu einer Einschränkung der O<sub>2</sub>-Verfügbarkeit im Gewebe kommen [124]. Dies erscheint zumindest problematisch bei Patienten mit zerebrovaskulären Störungen, koronarer Herzkrankung, Anämie und Hypoxie. Da Kälte und Alkalose die O<sub>2</sub>-Dissoziationskurve nach links verschieben (höhere O<sub>2</sub>-Affinität, erschwerte Abgabe im Gewebe), sollte diesen Patienten möglichst angewärmtes, nicht zu altes Blut (<10 Tage) transfundiert und der unnötige Gebrauch von Bikarbonat vermieden werden [13, 38, 62].

### **Infektionsübertragung durch Blut und Blutkomponenten**

Folgende 5 Maßnahmen sind entscheidend für das heute niedrige Infektionsrisiko der homologen Bluttransfusionen: 1) ein überlegter Einsatz von homologen Blutpräparaten mit klaren Indikationen und Grenzwerten, abgestimmt auf die individuelle Notwendigkeit des Patienten und, wenn möglich, Verwendung von autologen Bluttransfusionen sowie intraoperative Rückgewinnung von Blut, 2) die Selektion von Niedrigrisikospendern, 3) das „screening“ der Blutspenden, 4) die Virusinaktivierung von Plasmapräparaten, wann immer möglich [77], 5) der Einsatz von Leukozytendepletionsfiltern bei zellhaltigen Komponenten (z.B. CMV, *Yersinia enterocolica*).

### **Spenderauswahl**

Die Qualität der Spenderauswahl bestimmt in erster Linie das Risiko zellulärer und plasmatischer Blutkomponenten, da zellhaltige Blutkomponenten derzeit noch nicht infektionssicher hergestellt werden können. Wichtige Sicherheitselemente im Blutspendewesen sind ärztliche Untersuchung, Ausschluß von Risikospendern durch gezielte Anamnese und freiwilliger Spenderselbstausschluß.

### **Infektionsmarker**

Das Risiko transfusionsassoziiierter Infektionen hat sich seit der Einführung spezifischer Tests deutlich verringert. In Deutschland wird jede Blutspende obligatorisch auf folgende Serummarker von Infektionen untersucht: Syphilis, Hepatitis B und C, HIV Typ 1 und 2. Schon 1964 wurde als Surrogat die Bestimmung der Plasmakonzentration von Transaminasen (Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT) eingeführt [76]. Die Zytomegalievirus-(CMV-) Testung erfolgt bei Bedarf von Bluttransfusionen für immunsupprimierte Patienten. Bakterielle Kontamination und Malaria werden durch anamnestischen Ausschluß vermieden [77]. Eine transfusionsbedingte Malaria ist trotz des Massentourismus durch anamnestischen Ausschluß ein seltenes Ereignis [116].

90% aller Blutspenden werden von Mehrfachspendern gewonnen. Dadurch sinkt die Prävalenz von Infektionsmarkern im Vergleich zu Erstspendern um das 10- bis 100fache [77].

Das Risiko von Infektionen durch Blut, das mit dem „human deficiency virus“ (HIV) und/oder mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) kontaminiert ist, konnte durch die Einführung von Enzymimmunoassays zur viralen Antikörpersuche drastisch reduziert werden. Diese Enzymimmunoassays liegen inzwischen in 2. und 3. Generation vor und wurden hinsichtlich der Spezifität und Sensitivität deutlich verbessert.

In Deutschland ist gegenwärtig mit einer Häufigkeit von HIV-Antikörper-positiven Befunden von 1,36 bis 1,82 auf 100 000 Blutspenden zu rechnen; für die Hepatitis C beträgt die Rate zwischen 0,27 und 0,49%. Das Restrisiko für transfusionsassoziierte Infektionen beträgt für HIV zwischen 1:500 000 und 1:3 Mio., für HCV von 1:20 000 bis 1:40 000 transfundierten Bluteinheiten. So kann man eine transfusionsbedingte virale Mortalität von 1:260 000 pro transfundierter Bluteinheit errechnen [112].

### **Methoden zur Virusinaktivierung/Virusverminderung**

Für Plasmaderivate stehen Methoden zur Virusinaktivierung bzw. -verminderung seit längerem zur

Verfügung, wie Hitzebehandlung und Alkoholfraktionierung. Bei Frischplasma werden seit kurzem 2 neue Verfahren erprobt: die Einzelplasmabehandlung mit Methylenblau und Lichtexposition [90] und die Behandlung von Poolplasma mit Solvent/Detergent-Verfahren (S/D), z. B. mit Tri-N-butylphosphat (TNBP)/Detergent [105]. Im Gegensatz zu den S/D-Verfahren werden durch photodynamische Verfahren nicht ausschließlich Hüllenviren, sondern auch einige nichtumhüllte Viren inaktiviert. Bei S/D-Verfahren müssen Pools von einigen hundert Plasmen (manchmal bis zu 1600 verschiedenen Spenderplasmen) behandelt werden, wohingegen das photodynamische Verfahren eine Einzelplasmabehandlung ist.

Inwieweit durch diese Verfahren die klinische Wirksamkeit der Frischplasmen beeinflusst wird, kann derzeit nicht sicher vorhergesagt werden. Einzelne Studien berichteten über eine deutlich eingeschränkte Gerinnungsfähigkeit sowie über hohe Heparinkonzentrationen bei S/D-Plasmen [61, 98]. Auch die photodynamischen Verfahren beeinträchtigen die Aktivitäten von Plasmaproteinen; so verlängert sich die Thrombinzeit um etwa 25% [90]. Eine Virusfiltration befindet sich im Stadium der Evaluierung.

Poolplasma ist sicher als infektiologisch bedenklich einzustufen [112]. Eine Alternative bietet das sog. „Quarantäneplasma“. Hier werden sonst unbehandelte FFP erst dann zur Transfusion freigegeben, wenn ein Wiederholungstest auf Infektionsmarker beim Spender einige Wochen nach der Spende des Plasmas wiederum ein negatives Ergebnis gezeigt hat (Tabelle 2).

### **Posttransfusionshepatitis**

Für die Posttransfusionshepatitis (PTH) kommen v. a. 2 Erreger in Betracht: das Hepatitis-C-Virus (HCV) und das Hepatitis-B-Virus (HBV). Die Hepatitis A spielt aufgrund ihres Übertragungsmodus und des anamnestischen Ausschlusses von potentiell Infizierten bei der Transfusion praktisch keine Rolle [110]. Infektionen mit HBV konnten durch die Bestimmung des HBs-Antigens bei steigender Sensitivität des Tests in den vergangenen 10 Jahren drastisch reduziert werden.

Transfusionsassoziierte Hepatitisfälle, die nicht auf Hepatitis B zurückgeführt werden konnten, deren Ursache unklar war, wurden als Non-A-non-B-(NANB-)Hepatitis bezeichnet. Die Inzidenz der NANB-Fälle wurde 1987 auf 2–4% aller Transfusionen geschätzt [116].

Seit 1987 können spezifische Antikörper gegen das Hepatitis C-Virus nachgewiesen werden; diese Enzymimmunoassays (EIA) können in ihrer zwei-

**Tabelle 2.** Virussicherheit in der Hämotherapie. (Nach Sibrowski et al. [112])

Präparate	Maßnahmen
Zellhaltige Komponenten, Vollblut	Gezielte Spenderauswahl
– Erythrozyten	Laboruntersuchungen:
– Thrombozyten	– HBs-Ag
– Granulozyten	– Anti-HIV
– Knochenmarkstammzellen	– Anti-HCV
	– Anti-CMV
	– Serum-GPT
Warmplasma, gefrorenes Frischplasma	Gezielte Spenderauswahl
	Laboruntersuchungen:
	– HBs-Ag
	– Anti-HIV
	– Anti-HCV
	– Anti-CMV
	– Serum-GPT
	TNBP/Detergent
	Methylenblau/Licht
	Virusfiltration (?)
Gerinnungspräparate	Hitzebehandlung
	TNBP/Detergent
	$\beta$ -Propiolakton/UV
	Virusfiltration (?)
Immunglobuline intravenös	Alkoholfractionierung

<i>HBs-Ag</i>	Hepatitis-B-Antigen
<i>HIV</i>	Humanes Immunschwächevirus
<i>HCV</i>	Hepatitis-C-Virus
<i>CMV</i>	Zytomegalivirus
<i>GPT</i>	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
<i>TNBP</i>	Tri-N-butylphosphat
<i>UV</i>	ultraviolettes Licht

ten Generation Antikörper gegen HCV im Spenderblut noch spezifischer und sensitiver nachweisen. Die mit diesen EIA ermittelte Durchseuchungsrate für HCV-Antikörper bei Blutspendern beträgt ungefähr 0,3%. Dies entspricht auch der normalen Durchseuchungsrate in der gesunden Normalbevölkerung [111]. Untersuchungen mit der PCR („polymerase chain reaction“) legen nahe, daß vermutlich nur etwa 30% der HCV-Antikörperträger RNS-viruspositiv reagieren, also die Infektion übertragen können. Die PCR kommt derzeit wegen der hohen Störanfälligkeit für das Blutspender-screening noch nicht in Frage [112].

Bei der PTH mit HCV beträgt die mittlere Latenzzeit zwischen Infektion und Serokonversion 15 Wochen (4–24 Wochen). Virusspezifische RNS kann schon innerhalb von 3 Wochen nach einer Infektion nachgewiesen werden [77]. Nur etwa 25% der mit HCV infizierten Patienten zeigen eine klinisch manifeste Hepatitis mit Erhöhung der Leberwerte und des Bilirubins. 50% aller PTH-C-Patienten haben auch noch nach einem Jahr erhöhte Leberwerte und zei-

gen histologisch eine chronisch-persistierende oder eine chronisch-aktive Hepatitis [116]. Etwa 10% der Patienten entwickeln eine Leberzirrhose.

Der Einfluß von Screeningtests auf die Inzidenz der PTH-C ist seit 1985 spürbar; die PTH-C wurde allein schon durch die Einführung der Surrogattests auf Antikörper gegen Hepatitis-B-c (Anti-HBc) und auf erhöhte Transaminasenwerte (GPT) um 50% reduziert, verstärkte Spenderselektion im Zuge der HIV-Problematik tat ein übriges [77]. Die zusätzliche spezifische Testung auf Anti-HCV konnte das Risiko für eine PTH-C um 80% reduzieren. Eine prospektive Studie an ca. 1800 Patienten mit Herzoperationen zeigte, daß HCV-Screening bei Bluttransfusionen das Serokonversionsrisiko von 0,45% auf 0,03% pro Transfusion zu senken vermochte [37]. Methoden der Virusinaktivierung spielen ebenfalls eine große Rolle: in Deutschland hat die Einführung virusinaktivierter Gerinnungspräparate (erstmalig 1976) bei herzchirurgischen Patienten die Häufigkeit der PTH von 50–60% auf 3–5% senken können [76].

Das Risiko einer PTH mit HCV beträgt derzeit 0,03% pro gegebene Bluteinheit oder etwa 1:5000 Bluteinheiten [77].

Anti-HCV-positive Spender sind von allen Spenden auszuschließen.

### **HIV-Risiko von Blutpräparaten**

Prinzipiell sind transfusionsassoziierte HIV-Infektionen denkbar durch frisch infizierte Blutspender während der antikörpernegativen Frühphase oder durch versehentliche Freigabe von HIV-positiven, gesperrten Blutkonserven sowie durch Verarbeitung unzureichend virusinaktivierter bzw. infizierter Plasmen. Sorgfältige Spenderauswahl stellt die wirkungsvollste Maßnahme zur Qualitätssicherung von Blutprodukten dar; sie stützt sich auf Anamnese, körperliche Untersuchung sowie auf eine qualifizierte Spenderinformation zum freiwilligen Risikogruppenselbstausschluß. Risikoträger werden auch erkannt durch obligate Ergänzungstests wie HBs-Ag, Syphilis-(TPHA) und Anti-HCV.

Die kombinierten HIV-1- und HIV-2-Antikörpertests der zweiten und dritten Generation haben heute eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität, so daß sich falsch-negative HIV-Antikörperbefunde auf die diagnostische Lücke beschränken. Bei einer Häufigkeit von 1:73 000 positiven Spendern ergibt sich somit ein Restrisiko von 1:500 000 bis 1:1 Mio für Spender, die HIV-Antigen-positiv, jedoch im Antikörperscreeningtest HIV-negativ sind [112].

Eine weitere Minderung des Restrisikos könnte durch Untersuchung der Spender auf HIV-Antigen (p24-Antigen) erreicht werden. Der Antigennachweis erlaubt möglicherweise das sensitive Erkennen einer Virämie in einem Intervall von 2–4 Wochen vor dem Auftreten von HIV-Antikörpern, ist dann allerdings erst wieder im Finalstadium einer manifesten Aids-Erkrankung positiv [26]. Somit kann der p24-Antigennachweis den HIV-Antikörpertest der dritten Generation nur ergänzen, aber nicht ersetzen. Die Einführung des Antigentests als Routinemethode wird derzeit kontrovers diskutiert und gegenwärtig aufgrund der ungünstigen Kosten-Nutzen-Relation abgelehnt [70].

Insgesamt ist das Risiko einer HIV-Infektion durch Blutkonserven heute als klein zu bezeichnen und beträgt seit 1987 unverändert zwischen 1:300 000 und 1:3 Mio [45].

### **Restrisiko für transfusionsassoziierte Viruserkrankungen**

Für eine Schätzung des Gesamtrisikos müssen offensichtlich nur die Risiken von HIV, HBV und HCV berücksichtigt werden. HTLV-I- bzw. -II-Viren spielen bei Bluttransfusionen wohl keine

Rolle [112]. Das Risiko, an einer Zytomegalivirusinfektion zu erkranken, besteht nur für immunkompromittierte Empfänger von Transfusionen wie unreife Neugeborene, Patienten mit malignen Erkrankungen v.a. des lymphoretikulären oder hämatopoetischen Systems unter Chemotherapie, Patienten mit erworbener Immunschwächekrankheit sowie für Patienten nach Organtransplantationen [110]. Die konsequente, ausschließliche Transfusion von CMV-negativem Blut in diesen Fällen führt zu einem minimalen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Da 40–60% der Blutspender Antikörper gegen CMV aufweisen [116], ist die verfügbare Menge anti-CMV-negativer Konserven knapp; weitere Möglichkeiten bestehen in der vorsorglichen Gabe von CMV-Hyperimmunglobulin und in der Verwendung von Leukozytendepletionsfiltern.

Die Prävalenz für Hepatitis B beträgt 1:2000 bei Blutspendern. Daraus läßt sich ein Infektionsrisiko von 1:20 000 bis 1:50 000 pro Blutkonserve ermitteln [112].

Patienten und Ärzte müssen damit leben, daß Bluttransfusionen ein geringes Restrisiko haben, das wesentlich kleiner als das Operationsrisiko und noch mehrfach niedriger als das Narkoserisiko ist. Man muß sogar akzeptieren, daß selbst für virusinaktivierte Plasmapräparate keine 100%ige Sicherheit garantiert werden kann. Entscheidend ist aber, daß Blut und Blutprodukte primär dazu bestimmt sind, Menschen bei entsprechendem Mangel das Leben zu erhalten oder vor akuten Gesundheitsrisiken zu bewahren [76] (Tabelle 3).

### **Bakterielle Infektionen**

Bakterielle Kontaminationen von Blutkonserven sind für *Escherichia coli*, *Yersinia*, *Pseudomonas fluorescens* und andere nachgewiesen [85]. Bei den heutigen hohen Qualitätsnormen einer modernen Blutbank sind bakterielle Infektionen eine Seltenheit; wenn sie allerdings infolge von Herstellungsmängeln auftreten, bedingen sie häufig septische Komplikationen mit hoher Morbidität und Letalität [77].

Fälle von Transfusionsmalaria sind in der westlichen Welt selten. Die einzige Präventivmaßnahme besteht in der gezielten Befragung der Spender [116].

Die Luesinfektiosität von bei 4°C gelagertem Zitratblut ist nach 48–72 h vollständig erloschen [117]. Durch das in der Bundesrepublik Deutschland vorgeschriebene Spenderscreening ist das Problem der Luesübertragung auch durch Frischblutkonserven weitgehend gelöst; in der Inkubationsperiode, in der die Transfusionslues meist

**Tabelle 3.** Restrisiko für transfusionsassoziierte Viruserkrankungen. (Nach Kubanek [77])

Virus	Prävalenz	Zeitraum des diagnostischen Fensters (Tage)	Geschätztes Restrisiko
HIV	2/100 000	45	1: 500 000 bis 1: 1 Mio
HBV	40/100 000	8–45	1: 20 000 bis 50 000
HCV	100/100 000	90–120	< 1: 5000

Gesamtmortalität durch HIV-, HCV- und HBV-kontaminierte Blutkonserven: 1: 26000 [112].

übertragen wird, können dennoch seronegative, aber infektiöse Spender vorkommen [116]. Dies ist ein weiterer Grund, die Indikation von Warm- bzw. Frischblut maximal einzuschränken [13].

## Organisation der Transfusion

### *Bereitstellung von Blutkonserven*

Das bundesdeutsche Transfusionswesen wird durch 3 verschieden strukturierte und verschieden arbeitende Einrichtungen repräsentiert:

- 1) klinikintegrierte transfusionsmedizinische Institute,
- 2) überregionale, flächendeckende Transfusions- und Spendezentren (Deutsches Rotes Kreuz und andere),
- 3) Industrieunternehmen, die v. a. konservierbares Plasma und Plasmafraktionen großtechnisch herstellen [104].

Die Verantwortung für alle mit einer Transfusion im Zusammenhang stehenden Fragen verteilt sich zwischen einem vom Krankenhausträger benannten, transfusionsmedizinisch verantwortlichen Arzt und dem transfundierenden Arzt, der für Indikation, Identitätssicherung von Konserve und Patient sowie für die Durchführung der Transfusion zuständig ist. Der für die „Transfusionsmedizin“ verantwortliche Arzt benötigt eine adäquate Qualifikation, die dem Umfang und dem Spektrum der Aufgaben des Krankenhauses gerecht wird und in der Regel über die mit der ärztlichen Approbation erworbene Qualifikation hinausreicht [73]. Zur Funktion des transfusionsmedizinisch verantwortlichen Arztes gehören im wesentlichen 2 große Aufgabengebiete: zum einen die Betreuung eines Blutdepots und zum anderen die Zuständigkeit für die serologischen Labortests im Rahmen von Bluttransfusionen.

Die Richtlinien der Bundesärztekammer (BÄK) zur Organisation des Blutspendewesens [127] führen aus, daß Krankenhäuser ohne eigenen Bluttransfusionsdienst mit einer Transfusionsfrequenz

von etwa 500–5000 Blutkonserven im Jahr ein Blutkonservendepot einrichten sollten. Die benötigten Blutkonserven sind im Normalfall von einem überregionalen Blutspendedienst zu beziehen. Zum Aufgabenspektrum eines Krankenhausblutdepots gehören neben der Organisation der Zusammenarbeit mit einem Blutspendedienst die Lagerungsüberwachung von Blut oder Blutderivaten, die Sicherung der ordnungsgemäßen An- bzw. Auslieferung der Blutkonserven sowie die Regelung der Depotbenutzung, Bereitstellung von Blutkonserven für geplante Eingriffe bzw. Notfallsituationen und eventuelle Zurücknahme von nicht benötigten Konserven. Die Organisationsabläufe sollten in einer schriftlichen Dienstanweisung festgelegt werden.

Auch die Organisation und Durchführung von Eigenblutspenden sollte im Verantwortungsbereich des transfusionsmedizinisch verantwortlichen Arztes liegen. Obwohl Anästhesisten aufgrund ihres Fachgebietes – sie sind sehr häufig transfundierende Ärzte – die besten Voraussetzungen zur Führung eines Blutdepots aller nichttransfusionsmedizinischen Fachrichtungen mitbringen, ist auch für Anästhesisten eine mindestens 4wöchige Hospitation in einem Blutspendedienst notwendig.

*Organisationsprinzipien bei der Bluttransfusion:* Die Bluttransfusion und ihre Vorbereitung erfordern das Zusammenwirken von Operateur, Anästhesist und Transfusionsmediziner. Um die typischen Risiken der Arbeitsteilung auszuschließen, bedarf es lokaler Absprachen über die strikte Aufgabenverteilung.

### *Laboruntersuchungen und Kreuzproben*

Der für die serologischen Untersuchungen zur Vorbereitung von Bluttransfusionen zuständige Arzt im Labor benötigt ebenfalls eine für das entsprechende Aufgabenspektrum adäquate Ausbildung [127]. Den Mindestumfang von blutgruppenserologischen Untersuchungen bei Spendern und Empfängern regeln die Richtlinien der BÄK zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion. Für blutgruppen-

serologische Untersuchungen sind gesonderte Blutproben erforderlich; die Proben dürfen nicht hämolytisch sein und möglichst keine Zusätze enthalten. Auf unvermeidbare Beigaben wie Plasmaexpander sowie Heparin muß gesondert hingewiesen werden. Die Untersuchung der Blutproben soll innerhalb von 3 Tagen erfolgen; für weitere Transfusionen muß nach 3 Tagen neues Kreuzblut verwendet werden [127].

Auf der Membranoberfläche der menschlichen Erythrozyten befindet sich eine große Zahl antigen wirksamer Polysaccharid-Aminosäuren-Komplexe. Die wichtigsten sind die A<sub>1</sub>-, A<sub>2</sub>-, B- und 0-Antigene. Nach diesen Antigenen werden 6 Blutgruppen unterschieden: A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B, A<sub>1</sub>B, A<sub>2</sub>B und 0 (Tabelle 4). Neben den Antigenen des AB0-Systems haben die sog. Rhesusfaktoren besondere klinische Bedeutung, von denen die Antigene Cc, D und Ee am häufigsten auftreten. Das Antigen D hat die größte antigene Wirksamkeit; so werden Individuen, die dieses Antigen besitzen, als Rh-positiv bezeichnet, solche ohne Merkmal D als Rh-negativ (85% positiv, 15% negativ aller Individuen). Es gibt noch eine große Zahl weiterer Antigene, deren klinische Bedeutung aber viel geringer ist. Von besonderem Interesse sind noch die Antigene des HLA-Systems (HLA = „human leucocyte antigen“), die sich an allen Zellmembranen kernhaltiger Zellen des Organismus befinden, besonders reichlich aber auf den Membranen von Leukozyten und Thrombozyten. Ihre Bedeutung liegt in der Möglichkeit der Bildung von Antikörpern im Blut eines Empfängers von Blut oder Blutderivaten gegen diese Antigene, durch die bei erneuter Antigenzufuhr Transfusionsreaktionen, Zerstörung von zugeführten Leuko- und Thrombozyten und Transplantatabstoßungen verursacht werden können. Auch im Rahmen einer Schwangerschaft kann es zur Antikörperbildung gegen HLA-Antigene kommen.

Im Serum unterscheidet man regelmäßig vorkommende von nur fakultativ auftretenden Antikörpern, die gegen Blutgruppenantigene gerichtet sind. Unter den regulären Antikörpern sind die wichtigsten die Isohämagglutinine Anti-A und Anti-B, die sich gegen die Merkmale A und B richten. Gegen die eigenen AB0-Antigene eines Individuums gerichtete reguläre Antikörper werden nicht gebildet.

Irreguläre Antikörper dagegen können als Folge von vorhergegangenen Transfusionen oder im Rahmen von Schwangerschaften auftreten.

Die Bestimmung der Blutgruppenmerkmale ist nur vollständig, wenn neben den Erythrozytenmerkmalen A, B, und AB auch die Serumeigenschaften mit geeigneten Testerythrozyten überprüft

werden. Die Untersuchung des Rh-Merkmals D erfolgt mit 2 verschiedenen Testreagenzien. Beim Vorliegen schwach reagierender oder D-negativer Proben muß die Untersuchung auf die weiteren Rhesusmerkmale C und E sowie D<sup>u</sup> ausgedehnt werden. Der Antikörpersuchtest dient der Auffindung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene (irreguläre Antikörper) und ist Bestandteil jeder Blutgruppenbestimmung. Ein positiver Antikörpersuchtest muß nach Abklärung dokumentiert und in einem Ausweis festgehalten werden. Der Antiglobulintest ist eine empfindliche Methode zum Nachweis von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene und wird im „direkten“ und „indirekten“ Verfahren eingesetzt (Coombs-Tests).

Rote Blutzellpräparate müssen in einer 3stufigen serologischen Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) in verschiedenen Medien und bei verschiedenen Temperaturen auf ihre Verträglichkeit mit dem Empfängerserum untersucht werden (Major-test). Reaktionen des Plasmas der Konserven mit den Empfängererythrozyten erfaßt der sog. Minor-test, der entfallen kann, wenn bei Blutspendern regelmäßig Antikörpersuchtests durchgeführt werden [72]. Das Ergebnis der Kreuzprobe ist auf einem Begleitschein zu dokumentieren, der bis zur Transfusion bei der Konserve verbleiben muß. Zur ordnungsgemäßen Dokumentation gehören ferner die Herkunft und Chargenbezeichnung aller Testreagenzien, die Protokollierung aller serologischen Untersuchungen sowie die Aufbewahrung aller gespeicherten Daten und Blutgruppeneigenschaften unter Berücksichtigung der Vorschriften des Datenschutzes über 10 Jahre.

#### ***Bedsidetest (AB0-Identitätstest)***

Der transfundierende Arzt ist für die ordnungsgemäße Durchführung der Transfusion verantwortlich. Er hat für eine einwandfreie Identifizierung von Patient und Patientendaten sowie Konserve und Konservendaten zu sorgen. Die serologische Überprüfung der Patientenblutgruppe im AB0-System mit Schnelltest unmittelbar vor der Transfusion ist zwingend vorgeschrieben (sog. Bedsidetest). Die Einleitung der Transfusion jeder Blut- und Blutbestandteilkonserve erfolgt durch den transfundierenden Arzt. Danach ist für eine geeignete Überwachung zu sorgen. Die Verträglichkeit der Transfusion ist zu dokumentieren und das Behältnis mit dem Restblut ist 24 h bei 2–8 °C aufzubewahren. Während des Überwachungszeitraumes ist sorgfältig auf Symptome zu achten, die auf eine Transfusionsreaktion hindeuten können. Der Empfänger ist über mögliche, später eintretende Symptome zu informieren.

**Tabelle 4.** AB0-Blutgruppensystem. Da der Antikörpertiter gegen A<sub>2</sub> variabel und oft niedrig ist, wurden A<sup>2</sup>-Erythrozyten nicht berücksichtigt. Antikörper gegen 0-Erythrozyten treten nicht regulär auf.

Antigene der Erythrozyten	Antikörper im Plasma	Häufigkeit in Europa [%]	Der Plasma agglutiniert Erythrozyten der Blutgruppe:
0	Anti-A <sub>1</sub> Anti-B	40	A <sub>1</sub> , A <sub>1</sub> B A <sub>2</sub> , A <sub>2</sub> B, B
A <sub>1</sub> A <sub>2</sub>	Anti-B	43	B, A <sub>1</sub> B, A <sub>2</sub> B
B	Anti-A <sub>1</sub>	12	A <sub>1</sub> , A <sub>1</sub> B
A <sub>1</sub> B A <sub>2</sub> B	Keine	5	Keine

### Notfalltransfusion

Notfalltransfusionen sind auf vitale Indikationen zu beschränken. Der behandelnde, transfundierende Arzt trägt die Verantwortung für das erhöhte Transfusionsrisiko. Auch im Notfall ist die AB0-Blutgruppenbestimmung und die Bestimmung des Rhesusmerkmals D durchzuführen.

Die serologische Verträglichkeitsprobe muß auch dann angesetzt werden, wenn nicht damit zu rechnen ist, daß das Ergebnis bei Transfusionsbeginn vorliegt. Schnelltests für Blutgruppenbestimmung und Verträglichkeitsprobe können für Notfälle herangezogen werden, müssen jedoch anschließend durch Regelverfahren bestätigt werden [127]. Aus vitaler Indikation kann vor Abschluß der Kreuzprobe mit der Transfusion begonnen werden. Auch im Notfall ist der AB0-Identitätstest erforderlich.

Eine vorsorgliche Blutgruppenbestimmung und Bereitstellung kompatibler Konserven helfen im chirurgischen Betrieb Notfalltransfusionen mit ihrem hohen Komplikationsrisiko weitgehend zu reduzieren. Nur im extremen Notfall, wenn die Blutgruppe des Empfängers nicht bekannt ist, kann Erythrozytenkonzentrat der Blutgruppe 0, möglichst Rh-negativ, mit niedrigem Gehalt an Anti-A- und Anti-B-Isohämagglutininen verwendet werden. In einer Häufigkeit von 1:5000 ist aber mit einer schweren, hämolytischen Transfusionsreaktion zu rechnen [72].

### Einwilligung in die Bluttransfusion

Wenn Bluttransfusionen im Rahmen konservativer Behandlung oder vor einer Operation als selbständige Eingriffe durchgeführt werden, bedürfen sie der Aufklärung und Einwilligung wie jeder andere

Eingriff in die Körperintegrität auch [11]. Bei intra- und postoperativen Bluttransfusionen gilt in der Regel nichts anderes. Möglicherweise notwendige Transfusionen können Einfluß auf die Entscheidung des Patienten haben, in den Eingriff in der geplanten Form einzuwilligen oder die Einwilligung zu versagen. Über die Notwendigkeit oder Wahrscheinlichkeit einer Bluttransfusion und ihre Risiken ist dann aufzuklären, wenn eine Bluttransfusion *ernsthaft* in Betracht kommt. Damit wird die Kenntnis der Wahrscheinlichkeit einer Transfusion für den bestimmten elektiven Eingriff vorausgesetzt [7].

Angesichts der Unterschiede im Patientengut und wegen der Vielzahl operativer Techniken und Methoden kann eine allgemeingültige Transfusionsbedürftigkeit für jeden einzelnen Eingriff häufig nicht bestimmt werden; es empfiehlt sich daher, eine Hausstatistik für Eingriffe zu erarbeiten, bei denen eine Bluttransfusion erforderlich wurde und anhand dieser Skala dann zu entscheiden, ob eine Bluttransfusion wahrscheinlich und über sie aufzuklären ist. Als Triggerwert für eine Aufklärung sollte eine Transfusionswahrscheinlichkeit von 5% für den jeweiligen Eingriff gelten [125].

### Fremdblutersetzende bzw. -sparende Maßnahmen

Die Aufklärung über fremdblutsparende bzw. -ersetzende Verfahren ist dann erforderlich, wenn solche aus fachlicher Sicht im konkreten Fall als Alternative zur homologen Transfusion in Betracht kommen; wenn sie im konkreten Fall ebenso wirksam sind, aber geringere Risiken aufweisen. Sind z.B. die Voraussetzungen für die präoperative Eigenblutspende gegeben, dann muß der Patient

über diese Möglichkeiten und die unterschiedlichen Risiken der homologen und der autologen Transfusion aufgeklärt werden [11, 125].

### **Wer klärt auf?**

Nach den interdisziplinären Vereinbarungen zwischen Anästhesisten und Operateuren klärt grundsätzlich jeder Fachvertreter den Patienten aus der Sicht seines Fachgebietes auf; in Risikofällen sollte eine gemeinsame Aufklärung stattfinden. Die präoperative Aufklärung über die Notwendigkeit oder Wahrscheinlichkeit einer Bluttransfusion ist in erster Linie aber Aufgabe des Operateurs. Es obliegt ihm deshalb auch, in geeigneten Fällen fremdblutsparende Maßnahmen zu veranlassen bzw. über Eigenblutspende aufzuklären, wenn ihre Voraussetzungen im konkreten Fall gegeben sind [11].

In zweiter Linie hat der Anästhesist Blut bereitzustellen, wenn er es für notwendig erachtet. Er sollte deshalb den Patienten über die Bluttransfusion aufklären, falls dies nicht bereits durch den Operateur geschehen ist; möglich ist auch, daß der Anästhesist diese Aufgabe in Absprache mit dem Operateur übernimmt. In jedem Fall ist eine frühestmögliche Aufklärung anzustreben, um genügend Vorlaufzeit für die Eigenblutspende zu haben.

### **Zeitpunkt der Aufklärung**

Frühzeitige Aufklärung des Patienten ist erforderlich, um ihm die Möglichkeit zur ruhigen Überlegung einzuräumen. Die bisher geltende Faustregel, daß eine Nacht zwischen Eingriffsaufklärung und Operation genügt, ist nach neuerer Rechtsprechung zumindest bei Wahleingriffen zweifelhaft, soweit es die Aufklärung über den operativen Eingriff betrifft. Für die Aufklärung über das Anästhesieverfahren ist die Faustregel aber weiterhin gültig, es sei denn, das Anästhesierisiko stellt das eigentliche Eingriffsrisiko dar [11]. Geeigneterweise sollte der Operateur den Patienten schon bei der ambulanten Voruntersuchung vor einem Wahleingriff über eine eventuelle Bluttransfusion und die Möglichkeit einer Eigenblutspende aufklären. Erfolgt die Aufklärung erst nach stationärer Aufnahme, z.B. bei der Prämedikationsvisite durch den Anästhesisten, müßte die Operation u.U. verschoben werden, wenn der Patient sich dann für die Eigenblutspende entscheiden sollte. Es erscheint daher zweckmäßig, wenn der Operateur schon bei der ambulanten Voruntersuchung den Anästhesisten zur Prüfung eventueller fremdblutsparender Methoden einschaltet [11].

Die Intensität der Aufklärung hängt mit der Dringlichkeit des Eingriffs zusammen. Ob und in

welchem Umfang der Patient vor vital indizierten, dringlichen Operationen über Bluttransfusionen aufzuklären ist, muß im Einzelfall entschieden werden.

### **Bluttransfusionen bei Zeugen Jehovas**

Das Selbstbestimmungsrecht des Patienten schließt die Befugnis ein, selbst vital indizierte Behandlungsmaßnahmen ganz oder teilweise abzulehnen; der Patient kann den ärztlichen Heilauftrag limitieren. Eine Bluttransfusion gegen die ausdrückliche Weigerung des willensfähigen, voll informierten Patienten ist nicht zulässig. Eingriffe, bei denen eine Bluttransfusion zwingend erforderlich ist, sind bei Zeugen Jehovas kontraindiziert. Ist der Eingriff vital indiziert und dringend, so wird ihn der Arzt bei einer trotz Verweigerung der Bluttransfusion positiven Nutzen-Risiko-Bilanz durchführen müssen, wenn anderweitige ärztliche Hilfe nicht erreichbar ist. Zulässig sind auch elektive Eingriffe, die trotz Verweigerung der Bluttransfusion eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz haben. Hier entfällt allerdings die Pflicht zur Durchführung. Während der Anästhesist bei vital indizierten Eingriffen zur Mitwirkung verpflichtet ist (trotz Verweigerung der Bluttransfusion), bedürfen elektive Eingriffe seiner Zustimmung [11].

### **Fremdblutsparende Verfahren**

Die homologe Bluttransfusion ist ein notwendiges Verfahren der modernen Medizin. Es sind ihr jedoch nicht unerhebliche Risiken zu eigen. Vor allen Dingen wegen der potentiellen Virusübertragung durch Fremdblut, die sich zumindest bei den zellhaltigen Präparationen bis auf weiteres nicht vermeiden lassen wird, wurde in den letzten Jahren intensiv über Strategien zur Einsparung von Fremdblut nachgedacht. Das Ziel der weiteren Entwicklung geht dahin, die Fremdblutgabe auf ein notwendiges Minimum zu beschränken.

Dieses „notwendige Minimum“ ergibt sich für den einzelnen Patienten aus einer Nutzen-Risiko-Abwägung, in die einzubeziehen sind:

- die Notwendigkeit und Dringlichkeit der Operation,
- die Risiken der homologen Transfusion,
- die Möglichkeiten und Grenzen fremdblut-ersetzender Methoden sowie ihre spezifischen Risiken,
- die besonderen Bedingungen des operativen Eingriffs,
- der Gesundheitszustand des Patienten
- sowie die spezifischen lokalen Verhältnisse [71].

Mit 3 wichtigen Maßnahmen, die sich gegenseitig ergänzen, kann Fremdblut eingespart werden [71]:

- 1) Minimierung der perioperativen Blutverluste, insbesondere durch blutsparendes Operieren;
- 2) Strenge Indikationsstellung zur Bluttransfusion anhand der kritischen Grenzwerte, abgestimmt auf die individuelle Notwendigkeit des Patienten, insbesondere durch Nutzung der Komponententherapie in der Blutersatztherapie;
- 3) Verwendung autologer Verfahren wie präoperative Eigenblutspende/Eigenplasmaspende, akute normovolämische Hämodilution, intra- und postoperative maschinelle Autotransfusion und postoperative Drainageretransfusion.

### Minimierung des Blutverlustes

#### *Blutsparendes Operieren*

Der Operateur bestimmt durch Indikationsstellung und chirurgische Technik entscheidend den perioperativen Blutbedarf. Die Verminderung des postoperativen Blutflusses sollte künftig verstärkt als Qualitätskriterium der chirurgischen Technik betrachtet werden.

#### *Kontrollierte Hypotension*

Das Verfahren der kontrollierten Hypotension kann zur Reduktion der Einblutung in das Operationsfeld zur Erleichterung operativer Eingriffe eingesetzt werden. Als eindeutige Indikationen gelten Eingriffe am intrakraniellen Gefäßsystem (Aneurysmen, Angiome) [95]. Risiken der Anwendung bestehen bei Patienten mit Gefäßerkrankungen einschließlich Koronarstenosen sowie Hypertonikern; ein spezifisch fremdblutsparender Effekt wird kontrovers diskutiert [71].

#### *Medikamentöse Beeinflussung der Blutverluste*

Aprotinin (Trasylol) ist ein Fibrinolysehemmer, der den Blutverlust bei herzchirurgischen Patienten und bei Lebertransplantationen signifikant verringern konnte [10, 80]. Eine Reduktion des Blutverlustes war sowohl intraoperativ als auch postoperativ bei Patienten nachweisbar, die sich einer Totalendoprothesenoperation an der Hüfte unterziehen mußten [63]. Der genaue Mechanismus der Wirkung von Aprotinin bleibt weiter unklar. Aprotinin verursacht möglicherweise ein erhöhtes Thromboembolierisiko; anaphylaktoide Reaktionen wurden ebenfalls beschrieben. Einzelne Autoren empfehlen die Aprotinigungabe anstelle der Verabreichung von FFP bei Blutungen im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC), Phase III und IV, bei Thrombozytopathien und/oder bei Nachweis einer

Hyperfibrinolyse [98]. Eine klare Indikation für die Verwendung von Aprotinin wird derzeit nur für die Herzchirurgie gestellt.

### Komponententherapie

Bei akuten Blutverlusten sind die O<sub>2</sub>-Transportkapazität, die onkotische und die Gerinnungsfunktion betroffen. Laborchemische Kenngrößen dieser Funktionen sind Hämatokrit (Hk), Gesamteiweiß (GEW), kolloidosmotischer Druck (KOD) sowie plasmatische und korpuskuläre Gerinnungsparameter. Als Grenzwerte werden Meßwertbereiche dieser Funktionssysteme definiert, in denen die Kompensationsmechanismen aufgebraucht sind und die Funktion nicht mehr sicher aufrechterhalten werden kann. Als Regel gilt, daß bis zum Erreichen des Grenzbereichs die Substitution mit virussicheren Plasmaersatzlösungen möglich ist, um Fremdblut einzusparen. Bestimmung des jeweiligen Defizits und selektiver Ersatz der fehlenden Funktionen sind die Grundpfeiler des Konzepts der Komponententherapie [22].

#### *O<sub>2</sub>-Transport – kritischer Hämoglobinwert*

Die kritische Grenze, von der ab das O<sub>2</sub>-Angebot nicht mehr dem O<sub>2</sub>-Bedarf entspricht, ist von zahlreichen Faktoren abhängig, z. B. dem O<sub>2</sub>-Verbrauch, der Körpertemperatur, dem Säure-Basen-Status und anderen Kompensationsmechanismen.

Die O<sub>2</sub>-Versorgung der Gewebe ist nicht nur bei einem physiologischen Hämatokrit von 45% gewährleistet. Eine Blutverdünnung führt zunächst zu einer Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes und kompensiert durch die Zunahme der Gewebepfusion die O<sub>2</sub>-Versorgung. Bei Hämatokritwerten von 25% liegt ein Optimum von Blutviskositätsreduktion und O<sub>2</sub>-Transportkapazität vor. Die Blutviskositätsminderung führt zu einem Anstieg des venösen Rückstroms zum Herzen, wodurch es zu einer Zunahme des Schlagvolumens kommt. Gleichzeitig wird der Blutabstrom aus dem linken Ventrikel durch eine Verminderung des Afterload begünstigt. Solange eine Normovolämie und keine zu hochgradige Blutverdünnung vorliegt, tritt keine oder nur eine geringe Steigerung der Herzfrequenz auf. Das erhöhte Herzzeitvolumen bei gleichzeitig gesenkter Blutviskosität führt zu einer verbesserten Mikrozirkulation und damit zu einer Sicherstellung der O<sub>2</sub>-Versorgung des Gewebes. Darüber hinaus kommt es zu einer deutlich homogeneren Gewebepfusion [69].

Wird der Hämatokrit erniedrigt, *müssen* zur Aufrechterhaltung eines adäquaten O<sub>2</sub>-Angebotes

das Herzzeitvolumen und/oder die Extraktionsrate *erhöht* werden [83]. Aus *theoretischen* Überlegungen heraus kann man den kritischen Hämoglobinwert unter Ruhebedingungen und Raumluftatmung bei etwa 4 g/dl angeben, wenn man eine Zunahme der Koronardurchblutung um 100% und eine vollständige O<sub>2</sub>-Extraktion im Koronarblut unterstellt [130]. Die verfügbare Koronarreserve dürfte jedoch um das 7fache höher liegen. Es gibt keine „harte“ Studien am Menschen, aber Daten aus Studien am Tier legen den Schluß nahe, daß es Grenzen gibt hinsichtlich der normalen Fähigkeit des Herzens, eine verminderte O<sub>2</sub>-Transportkapazität zu kompensieren [24]. Während in allen anderen Organen die verdünnungsbedingte Verbesserung der Mikrozirkulation einen signifikanten Anstieg der Gewebe-O<sub>2</sub>-Partialdrücke bewirkt, kommt es im Myokard während extremer Verdünnungsanämie zu einem progredienten langsamen Abfall der O<sub>2</sub>-Spannung. Die Steigerung des Herzminutenvolumens während der Hämodilution ist also mit einem erhöhten O<sub>2</sub>-Bedarf des Myokards verbunden, welcher durch die überproportionale Zunahme der Koronardurchblutung nicht vollständig kompensiert werden kann [69].

Die Kompensationsmechanismen stehen nicht mehr oder nur eingeschränkt zur Verfügung bei respiratorischen, kardiovaskulären oder metabolischen Störungen und Erkrankungen und unter dem Einfluß verschiedener Medikamente (Beispiel  $\beta$ -Blocker). Bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve (koronare Herzerkrankung, Koronarspasmen) ist wegen der begrenzten Möglichkeit einer Koronardilatation die Zunahme des Koronarflusses weitgehend limitiert, was zu einer bedrohlichen Einschränkung der myokardialen O<sub>2</sub>-Versorgung unter Hämodilution führen kann.

So ist es nicht möglich, unter klinischen Bedingungen einen allgemein gültigen Grenzwert für den Hämatokrit zu bestimmen; man muß jeden Patienten individuell betrachten, wobei der Hämoglobinwert bzw. der Hämatokrit nicht das alleinige Entscheidungskriterium für eine Transfusion sein kann. Einige klinische Symptome, wie Tachykardie, ST-Streckensenkung, Arrhythmie usw., können darauf hinweisen, daß ein kritischer Bereich erreicht ist.

Man darf jedoch feststellen: Ein Hämatokritwert zwischen 25 und 30% kann bei allen Patienten toleriert werden, bei denen *ohne erhöhten* O<sub>2</sub>-Bedarf die Kompensationsmechanismen in vollem Umfang funktionstüchtig sind und durch Operation und postoperative Phase nicht beeinträchtigt werden. Es scheint bewiesen, daß unter stabilen kardiovaskulären Bedingungen ein Anheben des Hb-Wertes über 9 g/dl nicht zu einer Zunahme der O<sub>2</sub>-Utilisa-

tion führt. Während der perioperativen Periode sollte ein Hb-Wert von 8,5 g/dl einen allseits akzeptierten Triggerwert für Bluttransfusionen darstellen [5, 17]. Dabei kommt der individuellen Entscheidung aber ein höherer Stellenwert als der Einhaltung von Richtwerten zu.

Hämatokritwerte auch deutlich *unter 25%* werden zwar von einzelnen Patienten folgenlos toleriert [17], sollten aber nur in besonderen Fällen und unter erhöhtem Überwachungsaufwand (Monitoring von EKG, Blutdruck, Pulsoxymetrie, v.a. in der perioperativen Phase) akzeptiert werden. Steht das Monitoring nicht zur Verfügung oder lassen sich vorbestehende kardiorespiratorische Funktionseinbußen nicht ausschließen, sollte der Triggerwert für eine Transfusion höher als ein Hämatokrit von 25% gewählt werden [30]. *Normovolämie* ist auf jeden Fall unbedingt zu erhalten.

Bei *chronischer* Anämie, während derer es zu einer Rechtsverlagerung der O<sub>2</sub>-Bindungskurve infolge Zunahme des intraerythrozytären 2,3-DPG kommt (z.B. bei Niereninsuffizienz), sind die Triggerwerte deutlich niedriger anzusetzen.

#### **Onkotische Funktion**

Ein kolloidosmotischer Druck von 15 mm Hg wird als unterste Grenze angesehen, unterhalb derer mit einer Störung u.a. der pulmonalen Funktion gerechnet werden muß. So sollte im Rahmen der akuten Hämodilution ein Plasmaalbuminspiegel von 25 g/l bzw. ein Gesamteiweißspiegel von 30–50 g/l nicht unterschritten werden. Klinische Hinweise (Ödeme, Nierenfunktionsstörungen, Beeinträchtigungen der Lungenfunktion) sind zur Beurteilung notwendig.

#### **Gerinnungsfunktion**

Die Entscheidung, ob die Gerinnungsfunktionen suffizient oder therapiebedürftig sind, wird sich neben der Interpretation der Laborparameter an der klinischen Situation (Blutungsneigung) oder am Bedarf (chirurgischer Eingriff an blutungsgefährdeten Organen, z.B. Neurochirurgie, Herz- und Gefäßchirurgie) orientieren. Die folgenden Grenzbereiche für hämostaseologische Parameter sind daher nur Richtgrößen:

- Plasmatische Gerinnung: Aktivitäten bis zu 30% der Norm (z.B. Quick-Wert von 30% und PTT von 60 s, Fibrinogenspiegel von 0,5 g/l).
- Thrombozyten: Bei funktionstüchtigen Thrombozyten ein Wert von 20 000–50 000 mm<sup>3</sup> [98, 129].
- Inhibitorsystem: Für Antithrombin III (AT III) wird im Rahmen von Verbrauchskoagulopathien ein Grenzwert zwischen 65 und 75% angege-

ben; unter Dilutionsbedingungen im Rahmen elektiver Eingriffe kann ein wesentlich niedrigeres Niveau zulässig sein.

Treten Blutungsneigungen bei höheren Konzentrationen von Thrombozyten und intakter plasmatischer Gerinnung auf, ist der Einsatz von Thrombozytenpräparaten indiziert, falls Thrombozytenfunktionsstörungen nicht ausgeschlossen werden können (z. B. bei Therapie mit Acetylsalicylsäure).

Eine blutstillende Wirkung von gefrorenem Frischplasma (FFP) bei Massenblutungen konnte bisher wissenschaftlich fundiert nicht belegt werden. Gefrorenes Frischplasma stellt jedoch weiterhin das vorrangige Präparat zur Behandlung komplexer Gerinnungsstörungen dar [71].

### Autologe Transfusion

Der Gedanke, einem Patienten sein eigenes Blut oder dessen Bestandteile zu übertragen, wurde vor beinahe 200 Jahren erstmals von Blundell geäußert [39]. Angesichts der beträchtlichen Risiken der Fremdbluttransfusion wird, in letzter Zeit vor dem Hintergrund der HIV-Problematik, erneut in zunehmendem Maß die Transfusion autologen Blutes propagiert.

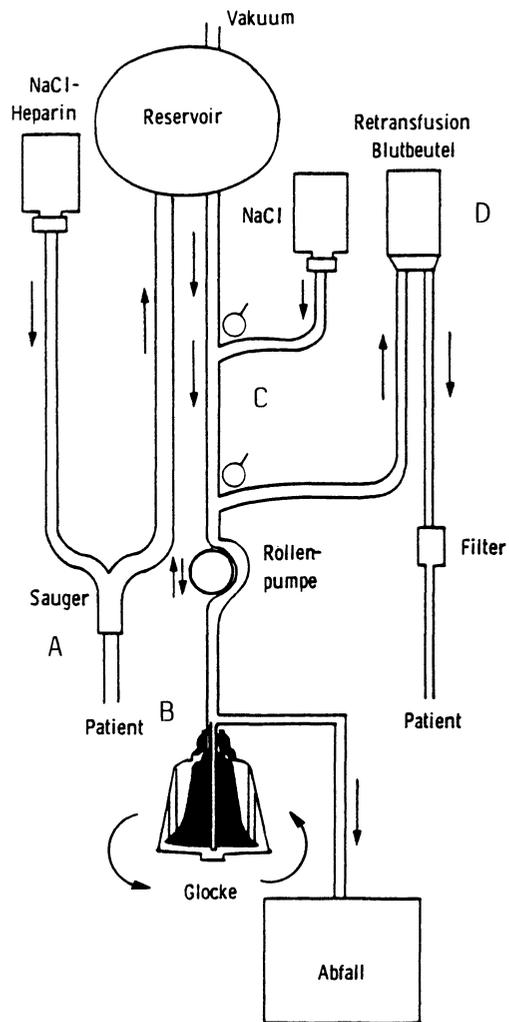
Grundsätzlich gibt es 3 Formen der autologen Transfusion:

- 1) die Rücktransfusion perioperativ in Körperhöhlen, Wunden sowie Drainagebehältnissen ausgetretenen Blutes,
- 2) die akute normovolämische Hämodilution mit anschließender Rücktransfusion,
- 3) die Rücktransfusion präoperativ entnommenen Blutes bzw. Blutbestandteilen.

### Intraoperative Autotransfusion/maschinelle Autotransfusion

Für die intraoperative Autotransfusion wird während einer Operation aus einer Wunde bzw. aus einer Körperhöhle abgesaugtes Blut steril gewonnen, verarbeitet und retransfundiert. Das gewonnene Blut wird entweder als Vollblut, d. h. nur filtriert, zurückgegeben oder aber als gewaschenes Erythrozytenkonzentrat rücktransfundiert, wobei das Plasma verworfen wird.

Die maschinelle Autotransfusion (MAT) ist das „Recyclingverfahren“ intra- und postoperativ aufgefangenen Wundblutes, das mittels spezieller Zellseparatoren in einer Waschzentrifuge zu gewaschenem autologem Erythrozytenkonzentrat (AGEK) aufgearbeitet wird. Das Wirkungsprinzip eines Zellwaschgerätes zur MAT zeigt Abb. 1 (nach [93]).



**Abb. 1.** Schematische Darstellung des Wirkungsprinzips eines automatischen Zellwaschgerätes (Cellsaver III). *A* Ansaugen von Blut aus dem Operationssitus („Patient“) und simultane Antikoagulation durch Zutropfen einer NaCl-Heparin-Lösung an der Saugerspitze. Das Ansaugen erfolgt passiv durch Unterdruck, der außen am sterilen Reservoir wirkt (z. B. Operationssauger). Im Reservoir erfolgt eine Filtration mit gleichzeitigem Entschäumen. *B* Nach Erreichen einer bestimmten Ansaugmenge wird das filtrierte Blut durch eine „Rollenpumpe“ in einen Zentrifugeneinsatz gepumpt („Glocke“). Unter kontinuierlicher Zentrifugation sedimentieren die Erythrozyten am Innenrand des Gefäßes; der Plasmaüberstand (Spülflüssigkeit oder ähnliches) fließt in den Abfallbeutel ab und wird verworfen. *C* Nach Erreichen einer bestimmten Einfüllhöhe von Erythrozyten erfolgt der Waschvorgang mit NaCl-Lösung unter kontinuierlicher Zentrifugation, bis der abfließende Überstand klar ist. *D* Durch Richtungsänderung der Rollenpumpe wird das im NaCl-Überstand resuspendierte Erythrozytenkonzentrat in den „Retransfusionsbeutel“ übergeführt und steht zur Rücktransfusion bereit. (Mod. nach Angaben des Herstellers)

Geräte, mit denen Erythrozyten gewaschen werden können, sind zwar teuer und stellen höhere technische Anforderungen an den Benutzer, transfundieren aber gewaschene, nichtkontaminierte Erythrozyten mit annähernd normaler Überlebenszeit [94] und normaler O<sub>2</sub>-Bindungscharakteristik [46]. Die Ausbeute an Erythrozyten ist abhängig von der Sorgfalt des Absaugens und von der Saugtechnik bzw. der Stärke des Sogs. Die Retransfusion sollte normalerweise unmittelbar nach Aufbereitung erfolgen. Ein Intervall von 6 h nach Aufbereitung darf wegen der Gefahr der Verkeimung nicht überschritten werden; dies gilt auch für die Benutzung von Schlauchsystem und Auffangbehälter [2]. Eine relevante Menge an Erythrozyten ist den mechanischen Belastungen in der Regel nicht gewachsen und wird hämolysiert. Der größte Teil des freien Hämoglobins wird aber durch den Waschvorgang entfernt.

Während maschineller Autotransfusion kommt es in der Knochenchirurgie häufig zum Auftreten von Fett im gewaschenen Erythrozytenkonzentrat. Es handelt sich um entemulgiertes Fett aus dem Knochenmarkraum. Als Öl ist es nicht wasserlöslich und kann somit durch den Waschvorgang nicht eliminiert werden. Auch die Verwendung eines 40-µm-Filters kann das Fett/Öl nicht vollständig entfernen. Ein mechanisches Ausdrücken des Primärfilters bei der MAT führt zu deutlich höheren Fettmengen im Retransfusat und ist als obsolet zu betrachten [53].

Bakterielle Verunreinigungen werden nicht ausgewaschen, sondern allenfalls reduziert [44]. Eingriffe im Bereich infektiöser Höhlen (infizierte Wunden, kolorektale Chirurgie) sowie bei malignen Tumoren gelten daher wegen der Gefahr der Keim-/Zellverschleppung als Kontraindikationen [18, 93].

Mit der Technik der MAT können große bis größte Erythrozytenverluste kompensiert werden. Bei orthopädischen Patienten mit Skolioseoperationen konnten z. B. ca. 55% des gesamten intraoperativ verlorenen Blutes über ein Zellwaschgerät rücktransfundiert werden [47]. Andererseits ist wegen der Kosten die Indikation für die MAT erst ab zu erwartenden Blutverlusten von mehr als 1000 ml zu stellen [2]. Nach MAT sind bei Patienten Thrombozytopenien und Gerinnungsstörungen beobachtet worden, die große Mengen an gewaschenen Erythrozyten erhalten hatten. Ursache für diese Störungen sind vor allen Dingen Verdünnungseffekte bei massivem Blutersatz [28]. Ein wesentlicher Nachteil besteht darin, daß durch Separation und Waschen der gesamte Plasmaanteil verloren geht; bei größeren Blutverlusten (mehrere Liter) muß dann zusätzlich gerinnungsaktives Frisch-

plasma (autolog aus präoperativer Eigenblutspende oder homolog) angewendet werden.

Die hohe Wertigkeit der MAT zur Einsparung von homologem Blut ist bei einer ganzen Reihe von Operationen nachgewiesen (kardiovaskuläre, gefäßchirurgische, orthopädische Operationen). Besonders gut ist die Effektivität in Kombination mit anderen autologen Verfahren wie Plasmapherese und/oder Eigenblutspende [102, 106, 123].

Die für die Rücktransfusion von ungewaschenem Blut verwendeten Geräte (z. B. Solcotrans) sind schneller einsetzbar, einfacher und relativ billig; sie können aber nur dort empfohlen werden, wo hohe Blutverluste in kurzer Zeit auftreten und Blutseen mit geringem Gewebekontakt angesaugt werden können [121]. In den meisten Fällen ist einer Autotransfusion mit Zellwaschvorgang der Vorzug zu geben, um die Gabe einer unbekanntenen Menge von Hämolysenprodukten und aktivierten Gerinnungsfaktoren sowie Antikoagulanzen und Spülflüssigkeit zu vermeiden. Es ist unstrittig, daß Waschen zu Erythrozytenkonzentraten mit reduziertem Gehalt an Zelltrümmern und aktivierten Gerinnungsfaktoren führt; hingegen werden aber auch alle wichtigen Plasmaproteine (auch die für die Gerinnung wichtigen) ausgewaschen. Wegen des Verdünnungseffektes nach Transfusion werden die Nachteile der bei ungewaschenem Blut vorhandenen aktivierten Gerinnungsprodukte klinisch nicht offenbar, eine Obergrenze von 500–700 ml ungewaschenen Blutes sollte jedoch eingehalten werden [123].

#### ***Akute normovolämische Hämodilution***

Bei der akuten normovolämischen Hämodilution (ANH) werden dem Patienten unmittelbar präoperativ etwa 15 ml/kg KG Eigenblut entnommen und durch Infusion künstlicher kolloidaler Lösungen ausgeglichen, so daß das zirkulierende Blutvolumen konstant bleibt [82]. Während der Operation wird so verdünntes Blut verloren und bis zu einer kritischen Hämoglobinkonzentration von 6,0–8,0 g/dl weiterhin kolloidal ersetzt; auf diese Weise gehen weniger Erythrozyten verloren. Bei Bedarf erfolgt intra- oder postoperativ die Rücktransfusion des vorab entnommenen Blutes [18]. Ein Mikrofilter sollte wegen einer möglichen Thrombozytenentschädigung nicht verwendet werden.

Hämodilution beeinflusst den Cardiac index (CI) und den systemvaskulären Widerstand. ANH führt über eine verminderte Blutviskosität zu einer Reduktion des Afterload, meßbar als eine Abnahme des systemvaskulären Widerstandes (SVR). Daraus resultiert beim gesunden Herzen über eine Steige-

zung des Schlagvolumens eine Zunahme des CI. Der Anstieg des CI bewirkt, daß sich das O<sub>2</sub>-Angebot (O<sub>2</sub>-Transportkapazität) nicht in gleichem Maß vermindert wie der arterielle O<sub>2</sub>-Gehalt [88]. Wichtig für die gefahrlose Durchführung der ANH ist, ein Mißverhältnis zwischen der O<sub>2</sub>-Transportkapazität und dem O<sub>2</sub>-Verbrauch zu vermeiden. Ein derartiges Mißverhältnis läßt die O<sub>2</sub>-Extraktionsrate ansteigen, die man als Verringerung der gemischt-venösen O<sub>2</sub>-Sättigung messen kann. Unter *Normovolämie* ist die O<sub>2</sub>-Versorgung der Gewebe bei ANH nicht gefährdet.

In einer Studie von Bormann wurde der Effekt von ANH (15 ml/kg KG) auf klinische und laborchemische Parameter sowie auf den Verbrauch an homologen Bluteinheiten bei Patienten mit großen leberchirurgischen Eingriffen untersucht. Die Hämodilution führte zu den typischen hämodynamischen Veränderungen, wie Anstieg des Herzindex und Abfall des systemischen und pulmonalen Widerstandes; arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz blieben unbeeinflusst. Die Anwendung der ANH resultierte in einer intraoperativen Fremdblutsparsnis von 1,8 Erythrozytenkonzentrat/Patient und einer postoperativen Ersparnis von weiteren 3,1 Einheiten/Patient [16].

Die ANH wird als sicheres und leicht zu handhabendes Verfahren zur Einsparung homologer Bluttransfusionen bei Operationen mit vorhersehbar großem Blutverlust empfohlen [16, 83]. Sie ist dann die Methode der Wahl, wenn ein Blutverlust durch alleinige Gabe von kolloidalen Volumenersatzmitteln nicht kompensiert werden kann. Der blutsparende Effekt (etwa ein Drittel der entnommenen Menge) ist insgesamt gering; er hängt wesentlich vom Ausgangs-Hb sowie von der entnommenen Gesamtmenge ab. Bei richtiger Indikationsstellung kann die ANH in Kombination mit anderen blutsparenden Verfahren dennoch zu einer wirksamen Reduktion des Fremdblutverbrauchs führen [2, 102].

Die Verträglichkeit der Hämodilution ist i. allg. gut. Vorsicht ist jedoch geboten bei Patienten mit vorbestehender Hypovolämie, Blutgerinnungsstörungen und Eiweißmangelzuständen sowie bei leichten Formen der Herzinsuffizienz. Absolute Kontraindikationen sind Anämie, manifeste Linksherzinsuffizienz, stärker eingeschränkte Koronarreserve sowie obstruktive Lungenerkrankungen [82]. Bis zu einem Hämatokritwert von 20% werden unter isovolämischer Hämodilution die O<sub>2</sub>-Versorgung und der Funktionszustand des normalen Myokards mit intakter Koronarreserve nicht beeinträchtigt. Bei kardial gesunden Patienten ist die therapeutische Anwendung der isovolämischen Häm-

dilution mit keinen wesentlichen Gefahren verbunden. Im Gegensatz dazu stellt eine limitierte Koronarreserve eine absolute Kontraindikation für die ANH dar [69]. Bei Patienten nach einem Myokardinfarkt mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion kann zwar die Durchblutung des vitalen Restmyokards ausreichend sein; eine Hämodilution wird aber für solche Patienten u. U. lebensgefährlich, wenn eine adäquate Steigerung des Herzzeitvolumens nicht mehr möglich ist [69] (Tabelle 5).

Die ANH und die zum Volumenersatz verwendeten Plasmaersatzmittel beeinträchtigen die Thrombozytenfunktion [31].

Da Eigenblutspenden zu einer geringeren Anämie als eine effektive Hämodilution (Hämatokrit (Hkt) <28%) führen, sind Patienten mit kardialen oder respiratorischen Grunderkrankungen eher für eine Eigenblutspende, die dann isovolämisch durchgeführt werden sollte, geeignet als für eine Hämodilution [96]. Während eine Eigenblutspende bei Operationen mit einem Transfusionsrisiko ≤5% möglicherweise unwirtschaftlich ist, besteht eine gute Alternative in der ANH.

#### **Postoperative Drainage – Retransfusion**

Zur postoperativen Autotransfusion wird Blut verwendet, das nach einer Operation in Drainagesystemen steril aufgefangen werden kann. Zur Gewinnung und Aufbereitung des Blutes kommen dieselben Geräte wie bei der intraoperativen Autotransfusion zum Einsatz. Die Methodik wurde zuerst an herzchirurgischen Patienten erprobt: hier erscheint in den Thoraxdrainagen defibriertes Blut, das eine zusätzliche Antikoagulation entbehrlich macht. Die Qualität des Drainageblutes ist schlecht, so daß die hauptsächliche Bedeutung eher im Volumenersatz denn in einer Rücktransfusion von O<sub>2</sub>-Trägern liegt [33]. Durch Einsatz von mit Anti-

**Tabelle 5.** Kontraindikationen gegen ANH. (Nach Penner et al. [96])

Absolut	Relativ
Anämie (Hb < 11 g/dl)	Blutgerinnungsstörungen
Herzinsuffizienz	Hypovolämie
Koronarinsuffizienz	Eiweißmangelzustände
Myokardinfarkt < 3 Monate	
Herzklappenfehler	
Allgemeininfekt, Sepsis,	
unklares Fieber	
Hämorrhagischer Schock	
Schwere obstruktive	
oder restriktive	
Lungenerkrankung	

koagulanzen beschickten Drainagebehältern läßt sich auch Blut aus anderen Wunden verwenden; dies erscheint v.a. bei zu erwartenden erheblichen Nachblutungen wie bei knochenchirurgischen Eingriffen sinnvoll. Bei orthopädischen Operationen, die eine hohe Thromboseinzidenz aufweisen, besteht postoperativ ein kritisches prokoagulatorisches Potential. Im Drainageblut tritt eine Gerinnungsaktivierung auf, die die Situation beim Patienten aggravieren könnte. Eine Retransfusion ungewaschenen Blutes sollte daher eine Menge von 500 ml nicht überschreiten [54].

Nutzen und Risiko der Retransfusion von Drainageblut werden derzeit uneinheitlich beurteilt. Im Vordergrund der Diskussion stehen die Gefahren einer möglichen bakteriellen Kontamination und einer Gerinnungsaktivierung in Verbindung mit unzureichender Antikoagulation [2]. Falls schon intraoperativ eine Zellwaschzentrifuge eingesetzt wurde, sollte diese auch zur Aufbereitung des Drainageblutes genutzt werden [54].

## Eigenblutspende

Die präoperative Eigenblutspende (EBS) gilt bei planbaren elektiven Eingriffen als anerkanntes Verfahren, den perioperativen Blutbedarf ganz oder teilweise durch autologe Blutkomponenten zu decken.

### *Rechtliche Grundlagen der Eigenblutspende*

Die Gewinnung von Eigenblut und seinen Komponenten ist keine Herstellung von Fertigarzneimitteln und somit nicht zulassungspflichtig. Es bedarf keiner Herstellungserlaubnis sondern lediglich einer Genehmigung nach § 13 des Arzneimittelgesetzes (AMG), sofern Entnahme und Retransfusion unter der Endverantwortung desselben Arztes erfolgen und Spender und Empfänger identisch sind. Die Herstellung von Eigenblutkonserven muß lediglich bei der zuständigen Aufsichtsbehörde angezeigt werden. Der für die Eigenblutentnahme verantwortliche Arzt wird künftig eine 4 Wochen umfassende Tätigkeit im Bereich der Blutkonservenherstellung nachweisen müssen. Bei Abweichung von den Richtlinien ist eine sorgfältige Abwägung des hieraus resultierenden Risikos nötig. Die räumlichen, personellen und apparativen Voraussetzungen müssen dergestalt sein, daß eine notfallmäßige Behandlung bei eventuellen Komplikationen jederzeit möglich ist. Überall dort, wo transfusionsmedizinische Einrichtungen für eine Eigenblutspende nicht zur Verfügung stehen, sollte ein Anästhesist mit der

Organisation und der Durchführung dieser Maßnahmen betraut werden [96].

Indikationsstellung, Durchführung, Lagerung und Retransfusion haben sachgerecht zu erfolgen; bei mangelnder Qualifikation kann den behandelnden Ärzten ein Übernahmeverschulden vorgeworfen werden.

Der Patient muß über die Risiken einer eventuellen homologen Transfusion und über alternative Möglichkeiten der autologen Transfusion wie die Eigenblutspende immer dann aufgeklärt werden, wenn vor einer Operation regelhaft Blutkonserven bereitgestellt werden; mindestens aber dann, wenn die Transfusionswahrscheinlichkeit 10% beträgt [11]. Nach anderer Meinung hat die Aufklärung schon bei einer Transfusionswahrscheinlichkeit von 5% zu erfolgen [125]. Zuständig für die Aufklärung ist in erster Linie der Operateur, in zweiter Linie der Anästhesist.

### *Indikationen zur Eigenblutspende*

Die EBS setzt im Vergleich mit den Verfahren der akuten normovolämischen Hämodilution (ANH) und der maschinellen Autotransfusion (MAT) ein noch höheres Maß an organisatorischem Aufwand, terminlicher Vorausplanung sowie enger Kooperation zwischen den beteiligten Fachdisziplinen (Operateure, Anästhesisten, Transfusionsmediziner) voraus. In Zusammenarbeit mit dem jeweiligen operativen Fach sollte so früh wie möglich der Operationstermin, Art und Ausmaß des geplanten Eingriffs sowie der zu erwartende Blutverlust bestimmt werden; der Patient sollte sich so früh wie möglich in der anästhesiologischen Funktionsambulanz bzw. Eigenblutspendeambulanz vorstellen. Dort erfolgt die Aufklärung und Spendeterminvereinbarung. Der Anästhesist entscheidet im Zweifelsfall über die Spendetauglichkeit, da diese in der Regel mit der Narkosefähigkeit für einen elektiven Eingriff identisch ist; und der Anästhesist in diesem Zusammenhang bei der Nutzen-Risikobewertung als erfahren und kompetent angesehen werden kann. Das Ausmaß der autologen Spende richtet sich einerseits nach dem zu erwartenden Blutverlust und andererseits nach dem Befinden des Patienten während und nach der Spende [113]. Ob die Indikation zur Eigenblutspende gegeben ist, hängt in Einzelfall auch davon ab, inwieweit die Möglichkeiten und Bedingungen vorhanden sind, den voraussichtlichen Blutbedarf ganz oder teilweise durch ANH und/oder MAT zu decken [2]. So kann in den durch die Lagerung bei 4 °C ermöglichten Zeiträumen (maximal 49 Tage) oft nur eine Eigenblutmenge gewonnen werden, die für einen größeren geplanten Eingriff (z.B. Wechsel einer

Totalendoprothese) nicht ausreichend erscheint und den zusätzlichen Einsatz von Fremdblutkonserven impliziert. In manchen Fällen könnte die ANH allein oder in Kombination mit der MAT der Eigenblutspende (v.a. im Hinblick auf die Kosten-Nutzen-Relation) überlegen sein [40]. Eine Eigenblutspende bei *allen* Operationen mit 5%igem Transfusionsrisiko ist möglicherweise unwirtschaftlich [96].

Die Indikation zur Eigenblutspende orientiert sich ferner an individuellen Grenzwerten wie der Hämoglobinkonzentration und der Gerinnungsfunktion sowie an der besonderen klinischen Situation des Patienten.

### **Welche Patienten sind geeignet?**

Wenn ein Patient kompensierte Organfunktionen aufweist, gibt es keinen erkennbaren Grund, weswegen dieser Patient – altersunabhängig – nicht für sich selber spenden sollte [113]. Der überwiegende Teil der Eigenblutspender entspricht nicht den Kriterien, die die Richtlinien der Bundesärztekammer (BÄK) für homologe Spenden vorsehen. Es ist der ärztlichen Entscheidung anheimzustellen, im Einzelfall sowohl von den Voraussetzungen für die Spendetauglichkeit als auch von den Regelungen über die Menge und die Häufigkeit der Spenden abzuweichen. In jedem Fall hat eine individuelle Risikoermittlung durch den entnehmenden Arzt zu erfolgen. Derzeit gelten folgende Ausschlusskriterien: instabile KHK, hochgradige Aortenstenose, Herzinfarkt vor weniger als 6 Monaten, akuter Infekt (Anamnese, Leukozytose, Fieber), Anämie (Hämoglobin  $< 11$  g/dl, gilt nicht für PPH), schwere Lungenfunktionsstörungen ( $FEV_1 < 1,5$  l,  $p_aO_2 < 65$  mm Hg), Hypoproteinämie (Gesamteiweiß  $< 4,5$  g/dl, extrem selten) [18].

Eine wesentliche Besonderheit besteht darin, daß Eigenblutspender im Gegensatz zu Fremdblutspendern in wesentlich kürzeren Abständen und Zeiträumen spenden. Dies führt, v.a. bei älteren Patienten, zu einer spendebedingten Anämisierung, die zwingend die Festlegung eines Grenzwertes zur Blutentnahme (11,0–11,5 g/dl Hämoglobingehalt) erfordert [40].

### **Absolute Kontraindikationen der Eigenblutspende (nach [96]):**

- Anämie HB  $< 11$  g/dl,
- dekompenzierte Herzinsuffizienz
- instabile Angina pectoris, Hauptstammstenose,
- Myokardinfarkt vor  $< 3$  Monaten,
- kritische Aortenklappenstenose mit koronarer Herzerkrankung,
- Allgemeininfekt, Sepsis, unklares Fieber,

- Zustand nach chirurgischen Eingriffen oder Zahnextraktionen  $< 3$  Tage.

Da die EBS zu einer geringeren Anämie als eine effektive Hämodilution (Hämatokrit (Hkt)  $< 28\%$ ) führt, sind Patienten mit kardialen oder respiratorischen Grunderkrankungen eher für eine EBS, die dann isovolämisch durchgeführt werden sollte, geeignet als für eine ANH [96].

Patienten unter Antikoagulantientherapie werden nicht ausgeschlossen; es wird auf der Plasmakonserven lediglich vermerkt, daß das Plasma „zur Gerinnungstherapie nicht geeignet“ ist und mit welchem Antikoagulans der Patient behandelt wurde [41].

Tumorpatienten sollten nicht per se von einer EBS ausgeschlossen werden; möglicherweise profitieren sie wegen der möglichen Immunmodulation durch etwaige Fremdblutgaben in besonderem Maße von der Eigenblutspende [78]. Das Zuwarten bei einem Tumor, der sich über viele Jahre entwickelt, ist unter Abwägung von Vor- und Nachteilen vertretbar [18]. Auch Kinder (etwa ab 2 Jahren) können bei Indikation Eigenblut spenden (z. B. Orthopädie, Kardiochirurgie) [48].

Ob bekanntermaßen infizierte EB-Spender (Hepatitis, HIV) von der Spende auszuschließen sind, wird derzeit kontrovers diskutiert. In jedem Fall muß infiziertes Material gekennzeichnet und vom übrigen Depotblut getrennt gelagert werden [41, 113].

### **Praxis der Eigenblutspende**

Die Sprechstunde im Rahmen des Eigenblutspendeprogramms sollte durch einen klinisch erfahrenen Arzt durchgeführt werden. Die Aufklärung und Untersuchung des Eigenblutspenders umfaßt eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung, individuelle Beratung und Risikoabschätzung. Die Aufklärung muß schriftlich festgehalten werden und eine Vereinbarung über Konservenverluste und evtl. technische Entnahmeschwierigkeiten beinhalten [96]. Es besteht keine Versicherung bei Wegeunfall, daher soll der Patient möglichst kein KFZ führen. Wegekosten werden von der Krankenversicherung häufig nicht erstattet. Es muß eine Terminvorausplanung erfolgen, die sich in der Regel nach dem Operationstermin richtet. Die Spendenzahl soll den Regelbedarf decken, der durch den jeweiligen homologen Blutkonservenbedarf von bestimmten Operationen krankenhausindividuell zu ermitteln ist.

Die Entnahmebedingungen sollten denen der homologen Blutspende entsprechen; Asepsis ist selbstverständliche Voraussetzung. Die Entnahmzeit ist auf ca. 15 min zu begrenzen, um Gerinnsel-

bildung zu vermeiden; dafür benötigt man mindestens eine gut zugängliche Vene [41]. Die Aufrechterhaltung eines geschlossenen Systems (festverschweißte Entnahmekanüle) erscheint vorteilhaft. Die Blutkonserven sind nach den Richtlinien [42] korrekt zu beschriften; die Patientenidentifikation sollte man sich vom Patienten selbst bestätigen lassen. An Laboruntersuchungen muß vor jeder Spende eine Hb-Kontrolle ( $Hb > 11 \text{ g/d}$ ) durchgeführt werden; derzeit wird kontrovers diskutiert, ob ein Screening der Infektionsparameter wie bei homologen Blutspenden nötig ist [41, 96]. Nach fieberhaften Erkrankungen, Zahnbehandlung sowie kleinen Operationen muß auch bei Wiederholungsspenden nachgefragt werden (Leukozytoseausschluß).

Wo immer möglich, sollte eine Auftrennung des Eigenblutes in Erythrozyten und Plasma erfolgen. Das Plasma sollte so schnell wie möglich, aber jedenfalls innerhalb von 4–8 h bei  $-42 \text{ }^\circ\text{C}$  schockgefroren werden, um eine optimale Konservierung der Plasmaproteine zu erreichen [2, 41]. Bei der Komponentenherstellung empfehlen sich Dreifachbeutelssysteme zur buffy-coat-armen Präparation sowie als additive Lösungen SAG-Mannitol oder PAGGS für längere Lagerzeiten. Tiefkühlverfahren kommen nicht nur für Plasma, sondern auch für Erythrozyten in Frage, bleiben aber besonderen Indikationen vorbehalten [59].

Eigenblutkonserven sollten nach den für homologe Blutprodukte geltenden Regeln hergestellt werden. Hinsichtlich einer Qualitätskontrolle besteht die Mindestanforderung in Kontrollen auf Sterilität (regelmäßige Stichproben (5% aller Konserven)) [96]. Ob weitergehende Qualitätskontrollen (Plasma: Verunreinigung mit Blutzellen, Gerinnungsaktivität vor dem Einfrieren und nach dem Auftauen; Spender: Gerinnungsstatus, Daten zum Konzentratvolumen, Hämatokrit und Erythrozytengehalt des Präparates) in Zukunft zur Sicherung der Standards gehören sollen, wird z.Z. nicht einheitlich beurteilt [41, 113].

Autologe Produkte sind von homologen Produkten grundsätzlich getrennt aufzubewahren. Die Retransfusion von autologen Blutkomponenten bedarf der gleichen Indikation wie bei homologen Blutprodukten. Ein Bedsidetest von Konserven und Empfänger ist bei autologen Erythrozytenpräparaten vorgeschrieben [42, 96].

### **Risiken der Eigenblutspende**

Auch Eigenblutverfahren sind nicht frei von spezifischen Risiken: sie können patientenbezogen aus Vorerkrankungen entstehen sowie verfahrensbezogen aus Verwechslung, Kontamination und mangel-

hafter Durchführung herrühren. Die Verwechslungsgefahr sowie das Risiko für bakterielle Kontamination und Lagerungsschäden dürften gleich hoch wie bei homologen Blutkonserven sein. Septische Komplikationen nach bakterieller Kontamination (*Yersinia enterocolitica*) von autologen Erythrozytenkonzentraten wurden in Einzelfällen beschrieben [12]; 1992 waren in den USA 7 von 29 Todesfällen bei transfusionsassoziierten Komplikationen durch Yersinien bedingt. Standards für Eigenblutspende und Hämodilution müssen sich auf Identifikationsmerkmal, Ausschluß von Virusinfektion, Sicherung von Sterilität und definierte Ausschlußkriterien beziehen. Grundsätzlich ist bei Eigenblutspenden zu fordern, daß das Gesamtrisiko inklusive Spenderisiko für die Eigenbluttransfusion niedriger ausfällt als bei homologer Transfusion. Mit einer Standardisierung von Indikation und Methode der Eigenblutspende ist dieses Ziel zu erreichen. Verwandten- oder gerichtete Spenden werden von Transfusionsmedizinern kritisch betrachtet, weil sie keine freiwilligen Blutspenden sind (freiwilliger Spenderselbstausschluß sinngemäß nicht möglich). Das Infektionsrisiko ist daher möglicherweise größer als bei homologen Normalspendern [120].

### **Reaktionen bei der Eigenblutspende**

Insbesondere die Risikogruppen ASA I und II sind von Nebenwirkungen der autologen Spende betroffen; es handelt sich meistens um vasovagale Reaktionen und Kollapszustände. Bei jungen Patienten treten solche unerwünschten Nebenwirkungen häufiger auf als bei älteren; lebensbedrohliche Zustände sind sehr selten. Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen ist nicht häufiger als bei homologen Blutspendern; sie liegt zwischen 1 und 6% [28, 85]. Während einer EBS von 450 ml sinkt der Blutdruck in der Regel leicht ab, kehrt aber nach etwa 10 min wieder zu den Werten vor der Spende zurück.

Die EBS wird am *nichtmüchternen* Patienten durchgeführt; bei Risikospendern unter Kontrolle von EKG-Monitoring, nichtinvasiver Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie [18, 96]. In manchen Kollektiven gehören ca. 85% der Patienten den ASA-Risikogruppen III–IV an [18]. Risikospender sind Patienten, die Volumenverschiebungen schlecht vertragen, wie Patienten mit Herzklappenfehlern (insbesondere Aortenstenosen), mit koronarer Herzerkrankung und niedrigem Blutdruck, unter  $\beta$ -Blocker und/oder Diuretikatherapie sowie Patienten mit Durchblutungsstörungen. Schnell einsetzende Nebenwirkungen bei Risikospendern sind Unwohlsein, vasovagale Reaktionen und Schock (wegen Hypovolämie). Diese Symptome lassen sich

vermeiden bzw. schnell bessern durch simultane Gabe von kristalloiden oder kolloidalen Lösungen, evtl. auch durch eine Reduktion des Spendevolumens auf  $\leq 250$  ml [114]. Zumindest bei Risikopatienten wird ein isovolämischer Volumenersatz empfohlen [96]. Die Ruhezeit nach EBS beträgt mindestens 30 min.

### **Spendeintervalle**

Die Blutentnahmen bei EBS werden – im Gegensatz zu homologen Spendern – oft in Abständen von einer Woche, selten auch nur von 4 Tagen durchgeführt. Phlebotomien können die Erythropoese nachweislich anregen (Boosterung) [18]. Die Erythropoese wird allerdings nur dann maximal stimuliert, wenn der Hb-Wert unter 11,5 g/dl absinkt. Zu Beginn des Eigenblutspendeprogramms kann ein kürzerer Spenderhythmus gewählt werden (kürzer als 1 Woche), um den Hb-Wert zu senken und die Erythropoese zu stimulieren [67]. Durch kürzere Spendeintervalle als eine Woche kann präoperativ bei gleichem Zeitraum von der ersten Spende bis zur Operation eine größere Gesamtmenge – intravasal und als Eigenblutkonserven – bereitgestellt werden, als wenn die Spendeabstände wesentlich größer als 1 Woche gewählt werden [128]. Kürzere Abnahmeintervalle als eine Woche bewirken einen früheren und deutlicheren Anstieg des Plasmaerythropoetins [79].

Aber nicht alle Patienten reagieren in der vorbeschriebenen Weise mit einer Boosterung auf Eigenblutspenden. Kürzere Spendeabstände führen im Gegenteil häufig, v.a. bei älteren Patienten, zu einer spendebedingten Anämisierung [40], die die Ausgangsbedingungen eines Patienten hinsichtlich des Hb-Wertes vor einer Operation im Vergleich zu Nichtspendern deutlich verschlechtern kann. Eine nichtadäquate Erythropoese bei EBS findet sich auch bei Patienten mit Systemerkrankungen wie beispielsweise bei chronischer Polyarthrit, bei niereninsuffizienten Patienten und bei Eigenblutspendern, die wegen eines großen operativen Eingriffs eine hohe Spendenanzahl benötigen (Skoliosekorrekturoperationen) [47]. Man muß im Einzelfall abwägen, ob sich beispielsweise durch Tiefkühlkonservierung ein wesentlich größerer Spendezeitraum bereitstellen läßt [59], ob etwa die Kombination mit anderen fremdblutsparenden Verfahren bei reduzierter Anzahl der Eigenblutspenden sinnvoll ist oder ob die Indikation zur Eigenblutspende per se in Frage zu stellen ist.

### **Erythropoese und Eisensubstitution**

Eine Eigenblutspende bedeutet einen Verlust von etwas mehr als 200 mg Eisen. Normalerweise

beträgt der Eisenbestand eines Erwachsenen 3000–4000 mg, wovon 60% (ca. 2500 mg) auf das Hämoglobin und der Rest auf die Eisenspeicher entfallen [65]. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist die Serumkonzentration von Ferritin ein sensibles Maß für den Eisenbestand des Organismus. Der Schwellenwert für einen Eisenmangel liegt um die 10 ng/ml. Die Transferrinsättigung ist in vielen Fällen (v.a. bei chronischer Niereninsuffizienz) dem Ferritin sogar überlegen. Als unterer Grenzwert gilt eine Sättigung von 20%. Die Serumeisenbestimmung weist eine hohe Variabilität auf und unterliegt starken zirkadianen und Day-to-day-Schwankungen. Normale Eisenindizes sind: Ferritin 100–250 ng/dl und Transferrinsättigung 20–45%. Hohe Ferritinwerte schließen einen Speichereisenmangel nicht sicher aus [65].

Trotz normaler Serumeisenspiegel und Eisensubstitution kommt es unter EBS zur Entleerung der Eisenspeicher (Abfall der Ferritinwerte). Allerdings erreicht der Abfall des Ferritins in der Regel keine pathologischen Werte. Nur bei einem Teil von Eigenblutspendern tritt kein nennenswerter Ferritinabfall in Erscheinung; diese Spender können ohne Probleme in kurzer Zeit mehrere Einheiten spenden [40]. In der Regel ist die Erythropoese nicht in der Lage, die entnahmebedingten Blutverluste während der Spendeperiode – und zwar unabhängig vom Zeitpunkt des präoperativen Entnahmestopps – zu kompensieren. Die Zahl der gewinnbaren autologen Konserven ist wesentlich vom Füllungsstatus der Eisenspeicher und vom Ausgangs-Hb abhängig. Je voller die Speicher sind, um so mehr Konserven werden entnommen. Neben dem Ferritin dürfte ein hoher Ausgangs-Hb-Wert ein Ausdruck für den guten Füllungsstatus der Eisenspeicher sein. Frauen sind bei der Eigenblutspende benachteiligt, denn sie weisen in der Regel niedrigere Ausgangs-Hb-Werte auf als Männer; die Triggerwerte für eine Entnahme bzw. eine Transfusion werden aber nicht unterschiedlich gehandhabt [40].

Während der EBS ist eine adjuvante Substitution von Eisen erforderlich, um den entstehenden Verlust zu decken. Bereits vor der ersten Eigenblutspende empfiehlt sich eine tägliche Zufuhr von 300 mg Eisen, z.B. als Eisen-II-Sulfat [2, 18]. Orale Präparate sind preiswert und sicher, eine Eisenüberladung ist bei oraler Applikation nicht zu befürchten. Nachteile liegen in der sehr hohen Variabilität von Resorption und Bioverfügbarkeit, der Abhängigkeit von der Einnahmevervorschrift (Patientencompliance!) und im dosisabhängigen Auf-

treten von gastrointestinalen Nebenwirkungen [65]. Heute sollten nur noch zweiwertige Eisenpräparate verabreicht werden. Diese Therapie wird aber häufig schlecht vertragen (Übelkeit, Obstipation) und von den Patienten selbst abgesetzt. Intravenöse Eisenpräparate sind resorptionsunabhängig, bergen aber das Risiko anaphylaktischer Reaktionen. Diese Reaktionen scheinen bei Eisendextran wesentlich häufiger aufzutreten als bei Eisenglukonat bzw. Eisensaccharat (Inzidenz bei den letzteren etwa 0,4 auf 1 Mio Einzelanwendungen) [65]. Entscheidend für die Verträglichkeit ist in jedem Fall die langsame Injektionsgeschwindigkeit (z. B. in einer Kurzinfusion), damit die maximale Eisenbindungskapazität des Transferrins während der Injektion nicht überschritten wird. Eine körpergewichtsbezogene intravenöse Eisengabe als Kurzinfusion (100 bis 300 mg Eisensaccharat in 100 ml) scheint bei langsamer Zufuhr risikolos zu sein und war in einem Bereich über mehr als 3000-i.v.-Applikationen von Eisenglukonat/-saccharat durch keinerlei relevante Nebenwirkungen gekennzeichnet [18].

Unter Umständen könnte die Präspendeauffüllung der Eisenspeicher bessere Dienste leisten als die adjuvante Eisengabe während EBS.

### **Klinische Erfahrungen**

Eine autologe Transfusion kann für die meisten Patienten von Nutzen sein; die Domäne für autologe Verfahren sind aber elektive Eingriffe mit vorhersehbarem größerem Blutverlust, wie z. B. in der Orthopädie oder in der Gefäßchirurgie oder auch in der Herzchirurgie. Auch bei Koronarpatienten oder anderweitigen „Risikopatienten“ kann die EBS bei Beachtung der Kontraindikationen risikoarm durchgeführt werden [29, 81].

Die Erfahrung hat gezeigt, daß sich auch an großen Schwerpunktkliniken bis zu 15% der homologen Transfusionen durch ein Eigenblutspendeprogramm einsparen lassen [99]. In einer Multizenterstudie, die europaweit die Transfusionsgewohnheiten und die Transfusionspraxis bei ausgewählten chirurgischen Eingriffen untersucht (Sanguis = Safe and Good Use of Blood in Surgery [43a]), ergaben sich beispielsweise zum Eingriff „Totalendoprothese des Hüftgelenkes (TEP)“ große Unterschiede in der Häufigkeit homologer Bluttransfusionen zwischen den Zentren und auch regional. Die Wahrscheinlichkeit, bei einer TEP eine Transfusion homologen Blutes zu erhalten, schwankte zwischen 0 und 100%! Von 1157 Patienten blieben 16,9% ohne jegliche Bluttransfusion; bei weiteren 16,2% wurden ausschließlich autologe Transfusionen gegeben; d. h. 30% aller TEP-Patienten wurden

ohne homologe Transfusion operiert. Bei 50% der Kliniken bestanden Alternativprogramme zur Einsparung von Fremdblut.

Es wurden wesentlich häufiger Konserven angefordert, als schließlich transfundiert wurden. Dieser „overrequest“ ließ sich auch bei autologen Konserven nachweisen. Die Tatsache, daß für 68% aller Transfusionen keine Begründung angegeben wurde unterstreicht, wie wichtig es ist, für eine kritische Einhaltung von Grenzwerten bei der Indikation für eine homologe Transfusion zu werben.

Die Art der Konservierung hat entscheidenden Einfluß auf die mögliche Anzahl und zeitliche Staffelung von Eigenblutentnahmen [51]. Autologe Erythrozyten können mit SAG-M-Stabilisatorlösungen bis zu 42 Tage lagern, mit Pags-M-Lösung bis zu 49 Tage [110]. Mit Hilfe der sog. „Bocksprungtechnik“, wobei jeweils ein Teil der beim vorhergehenden Abnahmeterrain gespendeten Bluteinheiten retransfundiert und neue Einheiten entnommen werden, kann das Alter von Eigenblutkonserven gesenkt und damit die Qualität verbessert werden [86, 126]. Unbegrenzte Lagerungszeit sowie Frischblutqualität lassen sich durch die Kryokonservierung erzielen. Bei diesem aufwendigen Verfahren muß der vor dem Einfrieren zugegebene Gefrierschutzstoff vor Transfusion der Erythrozyten ausgewaschen werden; bei dieser Methode bietet sich aus Zeit- und Kostengründen die Kombination mit der intraoperativen Autotransfusion an [59].

Jede einzelne der verschiedenen Formen autologer Transfusion vermag in gewissem Umfang Fremdblut einzusparen. Aber erst die Kombination mehrerer Verfahren macht es möglich, auch bei größeren, blutreichen Operationen die Gabe von homologen Blutkonserven gänzlich zu vermeiden [34, 47, 102, 106].

Der klinischen Beobachtung, daß Patienten nach Massivtransfusionen sich schneller erholen, wenn autologes Blut transfundiert wurde, fehlt es bisher noch an verlässlichen Beweisen. Immerhin ist ein Grund sicher in der guten Qualität von Erythrozyten, z. B. nach MAT [94] und nach Gefrierkonservierung, zu sehen. Diese Verfahren können die Verunreinigung der Präparate mit Leukozyten erheblich reduzieren; wegen der im autologen Bereich regelmäßig langen Lagerzeiten werden bei Flüssiglagerung buffy-coat-arme Erythrozytenkonzentrate in additiven Lösungen bevorzugt.

### **Kosten**

Das insgesamt niedrigere Risiko der autologen Transfusion (im Vergleich zur homologen Transfusion) rechtfertigt den erhöhten Aufwand für

autologe Verfahren. Eine exakte Kosten-Nutzen-Analyse ist schwierig zu erstellen. Es ist aber davon auszugehen, daß im Vergleich zum homologen Transfusionskonzept ein erhöhter personeller Aufwand, eine aufwendigere Logistik und Organisation sowie ein zusätzlicher Apparate- und Einmalartikelbedarf erforderlich sind [2].

Die präoperative EBS kann mit einer Verfallrate von etwa 40% behaftet sein [18]; die Intention, Patienten möglichst ausschließlich mit Eigenblut zu versorgen, führt zu einer Überproduktion, zumal die Weitergabe von autologen Blutprodukten in den homologen Bereich ausgeschlossen ist. Der Verfall autologer Konserven kann bei ungünstigen Indikationstellungen (z.B. Strumachirurgie) 50% deutlich übersteigen, sofern diese nicht unnötigerweise retransfundiert werden. Eine Kostenbegrenzung ist daher nur durch eine gezielte Auswahl der Patienten, die für das Programm geeignet sind, zu erreichen. Bei steigenden Anzahlen von präoperativen Eigenblutentnahmen wächst der Aufwand oft überproportional gegenüber dem zu erreichenden Ergebnis, nämlich ohne Fremdblutkonserven auszukommen. Daher sollten vor Eigenblutspende kliniks- und eingriffstypische Blutversorgungsprofile erstellt werden, um einen unnötigen Aufwand und die damit verbundenen Kosten zu vermeiden [103]. Auf jeden Fall erscheint es sinnvoll, zur Kostenreduktion Patienten mit geringer Transfusionswahrscheinlichkeit zum Beispiel der ANH zuzuführen, wobei bei unerwartet hohen Blutverlusten die MAT bereit steht.

Zu prüfen ist, ob unter der Berücksichtigung reduzierter Transfusionsrisiken (Infektionsübertragung) und dadurch verringerter Folgekosten –gesamtwirtschaftlich betrachtet – eine Kostenreduktion erreicht werden kann.

## Erythropoetin

Erythropoetin (EPO) stellt einen wichtigen Regulator der Erythropoese dar. Es ist ein Glykoprotein der Niere, welches die Proliferation und Differenzierung der roten Zellen bei Säugetieren und beim Menschen steuert. Unter wöchentlichen Spendeintervallen steigt bei Eigenblutspendern die Erythropoetinkonzentration signifikant über den Ausgangswert. Kürzere Abnahmeintervalle als eine Woche bewirken einen früheren und deutlicheren Anstieg des Plasmaerythropoetins [79]. Trotzdem ist der endogene Erythropoetinstimulus bei Eigenblutspendern unter normalen Bedingungen

häufig nicht in der Lage, die Nachbildung von Erythrozyten im Knochenmark so zu steigern, daß die Verluste infolge der Blutspenden kompensiert werden. Gelingt es dagegen, die an sich hohe Proliferationsrate des erythropoetischen Systems in der präoperativen Phase zu aktivieren, könnte die Entwicklung einer durch Eigenblutspenden hervorgerufenen Anämie verhindert und das Volumen an Erythrozyten, das vor einer Operation gespendet werden soll, deutlich erhöht werden. Es lag nahe, diesen gewünschten Effekt durch exogen zugeführtes EPO zu induzieren. EPO wird seit einiger Zeit gentechnisch hergestellt und steht als rekombinantes humanes EPO (rhu EPO) zur Verfügung.

Unter Gabe von rhu EPO ist das mittlere präoperativ gespendete Erythrozytenvolumen um 40% höher als in einer Vergleichsgruppe mit Placebo [45a]. Mehrfachspenden werden möglich, ohne daß eine spendebedingte Anämie auftritt. Mit rhu EPO können die Spendeintervalle bei Eigenblutspendern verkürzt und die Gesamtspendevolumina erhöht werden [60]. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. 150 IU EPO pro kg Körpergewicht (2mal wöchentlich) ist eine Dosierung, die meistens zu einer signifikant verbesserten Effektivität der EBS führt [44]. Wie hoch die effektive Dosierung sein muß, wird derzeit noch kontrovers beurteilt. Es ließ sich keine Differenz hinsichtlich des Ausmaßes des Spendevolumens feststellen, wenn statt 300 U/kg KG die Dosis auf 600 U/kg KG alle 3 bis 4 Tage erhöht wurde [87]. In den meisten Studien konnte die Gabe von homologem Blut nicht gänzlich vermieden werden, obwohl die Reduktion von Fremdbluttransfusionen gegenüber den Kontrollgruppen hochsignifikant war.

Die Eisensubstitution ist ein kritischer Faktor für die Effizienz der EPO-Therapie. Es gibt Hinweise dafür, daß durch eine parenterale Eisentherapie (z.B. 100 mg Eisensaccharat i.v. bei jeder Blutspende [87]), die Effektivität von rhu EPO erhöht werden kann bei gleichzeitiger Reduktion der benötigten Dosis. Die Kenntnis der Ferritinwerte und deren Überwachung sind daher wichtig für die Einschätzung des Therapieerfolgs und die Verlaufskontrolle.

Postoperativ kann es nach Gabe von rhu EPO zu einer Suppression der Sekretion endogenen Erythropoetins kommen, so daß die Antwort des Organismus auf den Reiz einer perioperativen Anämie deutlich verzögert wird. Deswegen kann es möglicherweise angezeigt sein, auf die EPO-Gabe zu verzichten, wenn der Ausgangshämatokritwert eines sonst gesunden Spenders über 37% liegt [119].

Eine einmalige Gabe von EPO postoperativ kann offenbar auch ohne vorausgegangene EBS den Transfusionsbedarf deutlich senken. Durch EPO in Kombination mit parenteralem Eisen wird die Erythropoese stärker stimuliert und es kommt zu einem rascheren Hämoglobinstieg als nach alleiniger Eisentherapie. Dabei hängt das Ausmaß der Stimulation wahrscheinlich von der Menge an appliziertem Eisen, aber auch von den bestehenden Eisenreserven ab. Eine einmalige kombinierte Therapie von rhu EPO und parenteralem Eisen erscheint geeignet, tiefe Hämoglobinwerte nach einem akuten Blutungsgeschehen rasch und zuverlässig anzuheben. Die Gabe von Fremdblut könnte so verringert, bestenfalls sogar vermieden werden [19].

In einer Kanadischen Multizenterstudie an 208 Patienten mit elektiver Hüftchirurgie vermochten perioperative EPO-Gaben ohne EBS die Menge von benötigten homologen Blutkonserven deutlich zu senken; Fremdbluttransfusionen ließen sich aber nicht vollständig vermeiden [23].

Die Anwendung von rekombinantem rhu EPO befindet sich z.Z. trotz einiger vielversprechender Befunde noch in einem experimentellen Stadium und ist kostspielig. Eine allgemeine Anwendung kann derzeit nicht empfohlen werden.

## Plasmapherese

Die Plasmapherese (PPH) ist die selektive Entnahme von Frischplasma vor einer geplanten Operation. Im Gegensatz zur Eigenblutspende ist eine normovolämische Anämie (z.B. bei rheumatoider Arthritis) keine Kontraindikation. PPH kann grundsätzlich ambulant durchgeführt werden; der Zeitaufwand beträgt etwa 150 min. Plasma kann tiefgefroren ohne Qualitätsverlust (als FFP) viele Monate aufbewahrt werden. PPH kann als Ergänzung zu anderen autologen Verfahren immer dann indiziert sein, wenn mit der Möglichkeit einer intra- oder postoperativen Koagulopathie etwa infolge hohen Blutverlustes oder/und besonderer Erschwerung des operativen Vorgehens gerechnet werden kann [18].

Der Nutzen einer PPH zur Gewinnung von autologem Plasma steht als Maßnahme zur Einsparung von Fremdblutkomponenten außer Zweifel, wenn im Rahmen der perioperativen Volumentherapie die Substitution von Gerinnungsfaktoren erforderlich wird. Als anerkannte Kontraindikationen gelten Gerinnungsstörungen, Antikoagulanzen-therapie, Infektionen und Bakteriämie [2].

Die theoretischen und experimentellen Grundlagen für einen bluteinsparenden Effekt oder eine bessere Anämietoleranz und Kreislaufstabilität in der postoperativen Phase bei der alleinigen Gabe von autologem Plasma – im Gegensatz zu kolloiden Volumenersatzmitteln – sind nicht ausreichend gesichert [43]. Dennoch sollten die Vorteile autologer Frischplasmen, ihr physiologisches, voll aktives Gerinnungspotential und die lang dauernde Volumenwirksamkeit im Rahmen von Autotransfusionsprogrammen genutzt werden. Bei EBS wird die zusätzliche präoperative Plasmapherese als unnötig empfunden, da über EBS und anschließende Auftrennung der Bluteinheiten genügend autologes Plasma zur Verfügung steht [122]. Sie kommt jedoch bei stärkerem Hb-Abfall beim Spender, insbesondere in Erwartung blutungsreicher Operationen, infrage.

## O<sub>2</sub>-transportierende Blutersatzlösungen

Unter dem Eindruck der Risiken und der eingeschränkten Verfügbarkeit homologer Erythrozyten sucht man seit Jahren nach einem künstlichen, möglichst nebenwirkungsarmen Blutersatz, der Volumeneffekte mit der Fähigkeit, Sauerstoff zu transportieren und an das Gewebe abzugeben, verbindet. Zwei industriell hergestellte Präparate sind für diesen Zweck geeignet: modifizierte Hämoglobinhämolysate und Fluorcarbonverbindungen.

Die Kopplung von Pyridoxalphosphat an Hämoglobinmoleküle verbessert die O<sub>2</sub>-Abgabefähigkeit der stromafreien Hämoglobinlösungen deutlich; durch Vernetzung zu Hämoglobinpolymerisaten steigt die Plasmahalbwertszeit auf ca. 36 h an. Tierversuche an Schockmodellen mit Blutersatz durch stromafreie modifizierte Hämoglobinlösungen konnten eine nur wenig beeinträchtigte Gewebeoxygenierung nachweisen [56]. Trotz des guten Wirkungsprofils sind noch eine Reihe von möglichen Nebenwirkungen abzuklären – mögliche Nephrotoxizität, Beeinträchtigung des Gerinnungs- bzw. Immunsystems u. a. – die der routinemäßigen klinischen Anwendung im Wege stehen.

Fluorcarbonlösungen sind in der Lage, große Mengen von Gasen, so auch Sauerstoff, zu lösen. Obwohl die O<sub>2</sub>-Löslichkeit etwa 20mal höher als bei Wasser ist, sind adäquate O<sub>2</sub>-Partialdrücke wegen des linearen Verlaufs der O<sub>2</sub>-Bindungskurve dieser Lösungen nur bei hohen inspiratorischen O<sub>2</sub>-Konzentrationen zu erzielen. Das Verhältnis Wirkungsprofil/Nebenwirkungen liegt bei den Fluorcarbonlösungen ungünstiger als bei den pyridoxalierten Hämoglobinlösungen.

## Literatur

1. Abdulla W, Frey F (1982) Praxis der Bluttransfusion und Blutgerinnung: Fischer, Stuttgart
2. Ahnefeld FW (1992) Fremdblutsparende Methoden in der operativen Medizin. *Anästh Intensivmed* 33:200–203
3. Aken WG van (1988) Immunological changes by blood transfusion. *Anaesthetist* 37 [Suppl]:19
4. Åkerblom O, Bremme K, Dackland AL, Fatah K, Suontaka AM, Blombäck M (1992) Freezing technique and quality of fresh-frozen plasma. *Infusionstherapie* 19:283–287
5. Allen JB, Allen FB (1982) The minimum acceptable level of hemoglobin. *Int Anesthesiol Clin* 20/4:1
6. Bahn SL, Mursch PT (1980) The effects of cold on hemostasis. *Oral Surg* 49:294–300
7. Bundesärztekammer (1992) Umfang der ärztlichen Aufklärungspflicht bei Transfusionen. *Dtsch Arztebl* 89:B1025–B1026
8. Becker H, Federlin K (1993) Einsatz von intravenös zu verabreichenden Immunglobulinen zur immunmodulierenden Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. *Infusionsther Transfusionsmed* 20 [Suppl]:118–120
9. Bergmann H (1988) Die Indikation von Blut und Blutderivaten. *Anästh Intensivmed* 29:97–106
10. Bidstrup BP, Royston D, Sapsford RN, Taylor KM (1989) Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97:364–372
11. Biermann E (1993) Forensische Gesichtspunkte der Bluttransfusion. *Anästhesist* 42:187–202
12. Blauhut B (1993) Infektion autologer Konserven durch Yersinien. In: Mempel W, Heim MU, Schwarzfischer G, Mempel C (Hrsg) *Eigenbluttransfusion. Hämatologie, München, Symposium, vol 3, S 64–65*
13. Blenk H (1985) Transfusion von Blut und Blutbestandteilen: Können Risiken ausgeschaltet werden? *Notfallmedizin* 1:800–804
14. Blumberg N, Argarwal MM, Churang C (1985) Relation between recurrence of cancer of the colon and blood transfusion. *Br Med J* 290:1037–1040
15. Blumberg N, Triulzi DJ, Heal JM (1990) Transfusion-induced immunomodulation and its clinical consequences. *Transfus Med Rev* 4 [Suppl 1]:24–35
16. Bormann B von, Weidler B, Boldt J, Jooss D, Aigner K, Peil J, Hempelmann G (1986) Die akute normovolämische Hämodilution bei großen operativen Eingriffen. *Chirurg* 57:457–464
17. Bormann B von, Aulich S (1992) Der kritische Hämatokrit aus der Sicht des Kliniklers. In: Kretschmer V, Stangel W, Wiebecke D (Hrsg) *Transfusionsmedizin 1991/92*. Karger, Basel, S 216–223
18. Borman B von, Aulich S (1993) Autologe Transfusionsverfahren: Nutzen und Risiko. *Dtsch Arztebl* 90:A2912–2918
19. Breyman C, Zimmermann R, Huch R, Huch A (1993) Erythropoietin zur Behandlung der postpartalen Anämie. In: Mempel W, Mempel M, Heim MU, Schwarzfischer G (Hrsg) *Eigenbluttransfusion. Hämatologie, München Symposium, Bd 2, S 49–55*
20. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force (1992) Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Transfusion Med* 2:57–63
21. Brunson ME, Alexander JW (1990) Mechanism of transfusion induced immunosuppression. *Transfusion* 30:651–658
22. Bucher U (1978) Grundlagen der Komponententherapie beim Blutverlust. *Forsch Erg Transfusion Med Immunhämatol* 5:275–281
23. Canadian Orthopedic Perioperative Erythropoietin Study Group (1993) Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. *Lancet* 341:1227–1231
24. Carson JL, Willett LR (1993) Is a hemoglobin of 10 g/dl required for surgery? *Med Clin North Am* 77:335–347
25. Chanutin A, Curnish RR (1967) Effects of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. *Arch Biochem Biophys* 121:96
26. Clarke SJ, Saag MS, Decker WD, Campbell-Hill S, Roberson JL, Veldkamp PJ, Kappas JC, Hahn BH, Shaw GM (1990) High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 324:954–960
27. Collins JA (1987) Recent developments in the area of massive transfusion. *World J Surg* 11:75–81
28. Council of Scientific Affairs (1986) Autologous blood transfusions. *JAMA* 256/17:2378–2382
29. Cove H, Matloff J, Sacks HJ, Sherbecoe R, Goldfinger D (1975) Autologous blood transfusion in coronary artery bypass surgery. *Transfusion* 3, vol 16: pp 245–248
30. Czer LSC, Shoemaker WC (1987) Optimal hematocrit value in critically ill patients. *Surg Gynecol Obstet* 147:363–366
31. Dietrich G, Orth D, Haupt W, Kretschmer V (1991) Thrombozytenfunktion unter Hämodilution. In: Mempel W, Heim MU (Hrsg) *Methoden der perioperativen Eigenbluttransfusion*. Demeter, Gräfelfing, S 30–33
32. Dietrich K, Dietrich G, Kretschmer V, Eckle R, Heins M (1992) Filtration buffy-coat-armierter Erythrozytensuspensionen in additiver Lösung. In: Kretschmer V, Stangel W, Wiebecke D (Hrsg) *Transfusionsmedizin 1991/1992*. Karger, Basel, S 162–165
33. Dietrich W, Göb E, Spätz P, Jochum M, Heinemann G, Garks E, Richter J (1985) Qualitative Untersuchung des nach herzchirurgischen Eingriffen retransfundierten Drainageblutes. *Anästhesist* 34 [Suppl]:93
34. Dietrich W, Mitto HP, Richter JA (1987) Blutsparmethoden in der Herzchirurgie. *Anästhesist* 36 [Suppl]:318
35. Dietz S, Behne M (1993) Vergleichende Untersuchung von Blut- und Infusionswärmern bei verschiedenen Durchflußraten. *Infusionsther Transfusionsmed* 20:212–216
36. Dominka T, Eisenhart-Rothe vB, Ganschow I, Sibrowski W, Kühnl P (1991) Weitere Untersuchungsergebnisse zur Qualität in PAGGS-M gelagerter Erythrozyten. In: Luboldt W, Maurer C (Hrsg) *Entwicklungen in der Transfusionsmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Ärzte staatlicher und kommunaler Bluttransfusionsdienste. Jahrestagung 1990 ecomed, Landsberg, S 102–106*
37. Donahue JG, Munoz A, Ness PM, Brown DE Jr, Yawn DH, McAllister HA jr, Reitz BA, Nelson KE (1992) The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 327:369–373
38. Donaldson J, Seaman MJ, Park GR (1992) Massive blood transfusion. *Br J Anaesth* 69:621–630

39. Eckstein R (1990) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Fischer, Stuttgart New York
40. Eckstein R, Emmler J, Fellmer F et al. (1992) Erythropoese und Eisenstoffwechsel bei der Eigenblutspende. Infusionstherapie 19:56–58
41. Eckstein R (1993) Qualitätskriterien bei der präoperativen Eigenblutspende aus der Sicht des Transfusionsmediziners. Infusionsther Transfusionsmed 20 [Suppl 2]:38–40
42. Ergänzende Empfehlungen zu den Richtlinien der Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion der Bundesärztekammer über Eigenblutspende und Eigenbluttransfusion; gemeinsame Erklärung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten und des Berufsverbandes der Deutschen Chirurgen (1988) Anästh Intensivmed 29:91–92
43. Finck M von, Eulert J, Heller W, Schorer R (1985) Autotransfusion und operationsvorbereitende Plasmapherese – Verhalten der Gerinnung. Anästhesist 34:675–679
- 43a. Frey L, Meßner K and the Sanguis Study Group (1993) Blutersatz in der elektiven Chirurgie: Ergebnisse der Sanguis-Studie. Infusionsther Transfusionsmed 20 [Suppl 2]:12–15
44. Galliker-von Dach B, Häberli A, Walpoth B, Nydegger U, Rosenmund A (1993) Erythropoietin (EPO) und Eigenblutspende (EBS) vor herzchirurgischen Eingriffen: Wird das kardiovaskuläre Risiko erhöht? Schweiz Med Wochenschr 123 [Suppl 50/II]:306
45. Glück D, Kubanek B (1993) Neuere Daten zur HIV-Epidemiologie in der BRD. In: Kretschmer V, Stangel W, Eckstein R (Hrsg) Transfusionsmedizin 1992/93. Beitr Infusionsther, vol 31. Karger, Freiburg, S 1–4
- 45a. Goodnough LT, Rudnick S, Price TH et al. (1989) Increased preoperative collection of autologous blood with rekombinant human erythropoietin therapy. N Engl J Med 321:1163–1168
46. Haefen B von (1988) Intraoperative Autotransfusion. Anästh Intensivmed 29:68–74
47. Hansen E, Pollwein B, Martin E, Heim MV, Horst S, Matzen KA, Peter K (1987) Autologe Transfusion bei Skolioseoperationen: Praeoperative Eigenblutspende und intraoperative maschinelle Autotransfusion. Z Orthop 125:262–269
48. Hansen E, Kellnar S, Heim MU, Peter K, Mempel W (1987) Eigenblutspende bei Kindern für Brustwandkorrekturoperationen. Beitr Infusionsther Klin Ernähr 18:58–61
49. Harke H (1985) Der Histamingehalt in Blutkonserven: In: Doenicke A, Lorenz W (Hrsg) Histamin und Histamin-Rezeptor-Antagonisten. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 39–51
50. Harke A, Hutköper A, Rahman S (1988) Der Einfluß von Aprotinin auf die intra- und postoperative Histaminfreisetzung und Hämostase. Anästhesist 37:489–494
51. Hauggen RK, Hill EG (1987) A large-scale autologous blood program in a community hospital. JAMA 257:1211–1214
52. Heiß MM, Mempel W, Delanoff CH, Mempel M, Jauch KW, Schildberg FW (1993) Klinische Auswirkung der mit einer Bluttransfusion assoziierten Immunodulation auf das Ergebnis der Tumoroperation. Infusionsther Transfusionsmed 20 [Suppl 2]:25–29
53. Henn-Beilharz A, Krier C (1991) Die Retransfusion in der Knochenchirurgie: Was passiert mit dem Fett? Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 26:224–225
54. Henn-Beilharz A, Stampehl M, Schmitt Y, Holz U, Krier C (1994) Gerinnungsaktivierung bei Retransfusion von Drainagenblut nach Totalendoprothesenoperationen (TEP). In: Mempel W, Heim MU, Schwarzfischer G, Mempel C (Hrsg) Eigenbluttransfusion, Hämatologie, München, Sympomed, Bd 3, S 143–148
55. Hitzler W (1993) Der gegenwärtige Stand der Blutfiltration – Grundlagen und klinische Bedeutung von Leukozytendepletions- und Mikroaggregatfiltern bei der Bluttransfusion. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 28:341–351
56. Hobbhahn J, Jesch F, Conzen P, Brendel W, Peter K (1985) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Hämodynamik nach partiellem und totem Blutaustausch mit einer pyridoxalierten Polyhämoglobinlösung. Anästhesist 34:396–404
57. Höcker P (1990) Aktuelle Trends in der Transfusionsmedizin. In: Breddin HK, Mielhke K (Hrsg) Herstellung, Prüfung, und klinische Anwendung leukozytenreduzierter Blutpräparate. Verlag Medizin Fischer, Heidelberg, S 19–25
58. Höhne M, Riemer J (1987) Eigenblutspende mit Tiefkühlkonservierung in Kombination mit intraoperativer Autotransfusion bei großen orthopädischen Eingriffen. Anästhesist 36 [Suppl]:317
59. Höhne M (1990) Eigenblutspende mit Tiefkühlkonservierung. Infusionstherapie 17 [Suppl 2]:46–49
60. Höhne M, Rachfahl K, Brune T, Riemer J (1991) Rhu Erythropoetin bei der Eigenblutspende. In: Mempel W, Heim MU (Hrsg) Methoden der perioperativen Eigenbluttransfusion. Demeter, Gräfelfing, S 54–56
61. Hügler P, Möller JH, Neumann H, Sirtl C, Laubenthal H (1991) Wichtige Laborparameter bei tiefgefrorenen gerinnungsaktiven Frischplasmen und virusinaktivierten lyophilisierten Poolplasmen. In: Kretschmer V, Stangel W, Weißhaar D (Hrsg) Transfusionsmedizin 1990/1991. Karger, Basel, S 110–114
62. Hundelshausen vB, Tempel G, Schneck HJ (1988) Massivtransfusion. Anästh Intensivmed 29:17–23
63. Janssens M, Joris J, David JL, Lemaire R, Lamy M (1994) High-dose aprotinin reduces blood loss in patients undergoing total hip replacement surgery. Anesthesiology 80:23–29
64. Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, Hokland P, Juhl CO, Madsen G, Mortensen J, Möller-Nielsen C, Hanberg-Sørensen F, Hökland M (1992) Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. Br J Surg 79:513–516
65. Kaltwasser JP (1988) Eisenstoffwechsel. In: Mueller-Eckhardt C (Hrsg) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 109–122
66. Kapadia F, Valentine S, Smith G (1992) The role of blood microfilters in clinical practice. Intensiv Care Med 18:258–263
67. Kario K, Matsuo T, Nakao K (1991) Serum erythropoetin levels in the elderly. Gerontology 37:345–348
68. Kiefel V (1993) Das Risiko einer Immunisierung gegen Blutzellen und ihre diagnostischen und therapeutischen Implikationen. In: Kretschmer V, Stangel W, Eckstein R (Hrsg) Transfusionsmedizin 1992/93. Karger, Basel, S 44–51

69. Klövekorn WP (1990) Die myokardiale Sauerstoffversorgung unter Hämodilution bei herzgesunden und chirurgischen Patienten. *Infusionstherapie* 17 [Suppl 2]:24–27
70. Knödler B, Kühnl P (1993) HIV-Antigen-Test bei Blutspendern. *Infusionsther Transfusionsmed* 20 [Suppl 2]:10–11
71. Konsensus: Fremdblutsparende Maßnahmen in der operativen Medizin (1992) Ergebnisse einer Konsensuskonferenz. Teil I. *Anästh Intensivmed* 33:161–165
72. Kretschmer V (1987) Blut und Blutderivate. *Anästh Intensivmed* 28:337–345
73. Kretschmer V (1988) Aufgaben und Verantwortung bei der Bereitstellung von Blut und Blutderivaten. *Anästh Intensivmed* 29:129–137
74. Kretschmer V, Khan-Blouki K, Biermann E, Söhngen D, Eckle R (1988) Improvement of blood component quality-automatic separation of blood components in a new bag system. *Infusionstherapie* 15:232–239
75. Kretschmer V, Dietrich G (1990) Risiken der Transfusion von Blut und Blutderivaten. *Anästhesist* 39 [Suppl 1]:36
76. Kretschmer V (1993) Infektionsrisiken von Blut und Blutprodukten im Zeichen des sogenannten AIDS-Skandals. *Infusionsther Transfusionsmed* 20:286–290
77. Kubanek B, Cardoso M, Glück D, Koerner K (1993) Das Risiko einer Infektionsübertragung durch Blutkomponenten. *Infusionsther Transfusionsmed* 20:54–59
78. Lichtiger B, Huh YO, Armintor M, Fischer HE (1990) Autologous transfusions for cancer patients undergoing elective ablative surgery. *J Surg Oncol* 43:19–23
79. Lorentz A, Eckardt KU, Osswald PM, Duchow JR (1992) Erythropoetin levels in patients depositing autologous blood in short intervals. *Ann Hematol* 64:281–285
80. Mallet SV, Cox D, Burroughs AK, Rolles K (1990) Aprotinin and reduction of blood loss and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Lancet* 336:886–887
81. Mann M, Sachs JH, Goldfinger D (1983) Safety of autologous blood donation prior to elective surgery to a variety of potentially „high-risk“ patients. *Transfusion* 23:229–232
82. Martin E, Ott E (1984) Die praktische Anwendung der isovolämischen Hämodilution. In: Lawin P, Paravicini D (Hrsg) Hämdilution und Autotransfusion in der perioperativen Phase. Thieme, Stuttgart (Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesiologie, Bd 49, S 37–48)
83. Martin E, Hansen E, Peter K (1987) Acute limited normovolemic hemodilution: a method for avoiding homologous transfusions. *World J Surg* 11:53–58
84. Matthes G, Strunk S, Siems W, Grune T (1993) Posttransfusionsal changes of 2,3-diphosphoglycerate and nucleotides in CPD-SAGM-preserved erythrocytes. *Infusionsther Transfusionsmed* 20:89–92
85. McVay PA, Andreas A, Kaplan EB, Black DB, Stehling LC, Strauss RG, Toy PTCJ (1990) Donation reactions among autologous donors. *Transfusion* 30:249–252
86. Mempel W (1988) Autologe Transfusion. *Anästh Intensivmed* 29:65–71
87. Mercuriali F, Zanella A, Barosi G, Inghilleri G, Biffi E, Vinci A, Colotti MT (1993) Use of erythropoetin to increase the volume of autologous blood donated by orthopedic patients. *Transfusion* 33:55–60
88. Messmer K (1975) Hemodilution. *Surg Clin North Am* 55:659–665
89. Miller RD, Robbins TO, Tong MJ, Barton SL (1971) Coagulation effects associated with massive blood transfusions. *Ann Surg* 174:794–798
90. Mohr H, Pohl U, Lambrecht B, Wieding JU, Schmitt H (1993) Durch Methylenblau/Licht-Behandlung virusinaktiviertes Humanplasma: Herstellung und bisherige klinische Erfahrungen. *Infusionsther Transfusionsmed* 20 [Suppl 2]:19–24
91. Morduchowitz G, Pitlik SD, Hummer D, Alkan M, Drucker M, Rosenfeld JM, Block CS (1991) Transfusion reactions due to bacterial contamination of blood and blood products. *Rev Infect Dis* 13:307–314
92. Müller N (1990) Technische Verfahren zur Leukozytenreduktion in Blutpräparaten. In: Breddin HK, Mielke K (Hrsg) Herstellung, Prüfung und klinische Anwendung leukozytenreduzierter Blutpräparate. Fischer, Heidelberg, S 72–83
93. Paravicini D, Frisch R, Stinnesbeck B, Lawin P (1983) Intraoperative Autotransfusion bei großen operativen Eingriffen. *Z Orthop* 121:278–282
94. Paravicini D, Thys J (1984) Überlebenszeit und Morphologie autologer Erythrozyten nach intraoperativer Autotransfusion. In: Lawin P, Paravicini D (Hrsg) Hämodilution und Autotransfusion in der perioperativen Phase. *Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesiologie*, Bd 49. Thieme, Stuttgart, S 106–114
95. Pasch T (1983) Möglichkeiten und Grenzen der intraoperativen kontrollierten Hypotension. *Anästh Intensivmed* 24:399–409
96. Penner M, Sibrowski W, Fingerhut D, Lawin P (1993) Eigenblutspende und isovolämische Hämodilution-Indikationen und praktische Durchführung. *Infusionsther Transfusionsmed* 20:307–315
97. Persijn GG, D’Amaro J, Van Rood JJ (1984) Pretransplant blood transfusion and longterm renal allograft survival. *Lancet* II:1043–1044
98. Popov-Cenic S, Hertfelder HJ, Giers G, Hanfland P (1993) Die Anwendung von gefrorenem Frischplasma. In: Mempel W, Heim MU, Schwarzfischer G, Mempel C (Hrsg) Eigenbluttransfusion. *Hämatologie, München, Sympomed*, vol 3, pp 66–78
99. Rebullà P, Giovanetti AM, Mercuriali F, Sirchia G (1987) Autologous blood predeposit for elective surgery: an italian experience. *World J Surg* 11:47–52
100. Reissigl H, Schönitz D (1986) Transfusionsmedizin und Schock. In: Reissigl H (Hrsg) *Handbuch der Klinischen Ernährung*, Bd III. Karger, Basel, S 81–89
101. Reul GJ, Beall AC, Greenberg S (1974) Protection of the pulmonary vasculature by fine screen blood filtration. *Chest* 66:4–9
102. Riemer J, Höhne M (1988) Eigenblutspende, perioperative Hämodilution und intraoperative Autotransfusion aus der Sicht eines kleineren Krankenhauses. *Anästh Intensivmed* 29:72–86
103. Roos D (1991) Computergestützte Berechnung des sinnvollen Einsatzes von Eigenblut. In: Mempel W, Heim MU (Hrsg) *Methoden der perioperativen Eigenbluttransfusion*. Demeter, Gräfelfing, S 102–108
104. Sachs V (1988) Die Organisation des Transfusionswesens. *Anästhesiol Intensivmed* 29:125–130
105. Sachse H, Gehring W, Schwinn H (1991) Ein virusinaktiviertes Plasma zur Behandlung seltener Hämphilien. *Ann Haematol* 62:162

106. Schleinzner W, Mehrkens HH, Weindler M, Wollinsky K, Pohland H (1987) Klinisches Konzept der autologen Transfusion, Plasmapherese, Eigenblutspende. *Anästh Intensivmed* 28:235–241
107. Schmitt HJ, Götz E (1988) Metabolische Störungen durch Blutkonserven. *Infusionstherapie* 15:254–260
108. Schrickler KT (1988) Der Transfusionszwischenfall – Ursachen und Therapie. *Anästh Intensivmed* 29:37–46
109. Schwick HG (1991) Die klinische Bedeutung von Humanplasmaproteinen und ihre künftige Entwicklung. In: Kretschmer V, Stangel W, Weißhaar D (Hrsg) *Transfusionsmedizin 1990/91*. Karger, Basel, S 115–123
110. Seidl S, Holzberger G (1988) Durch Bluttransfusion übertragbare Krankheiten (Hepatitis, HIV, CMV). Wie groß ist das Risiko? *Anästhesist* 37 [Suppl]: 16
111. Sibrowski W, Kühnl P (1992) Epidemiologie der Hepatitis C. *GIT Labor Med* 4:149–153
112. Sibrowski W, Penner M, Kühnl P (1993) Transfusionsbedingte Virusinfektionen: Wie groß ist das Restrisiko? *Infusionsther Transfusionsmed* 20 [Suppl 2]:4–9
113. Singbartl G, Schleinzner W (1993) Eigenblutentnahme aus der Sicht des Anästhesisten. *Infusionsther Transfusionsmed* 20 [Suppl 2]:30–37
114. Spies BD, Sassetti R, McCarthy RJ, Narbone RF, Tuman KJ, Ivankovich AD (1992) Autologous blood donation: Hemodynamics in a high-risk patient population. *Transfusion* 32:17–22
115. Stangel W (1988) Gewinnung, Konservierung, Lagerung von Transfusionsblut. In: Mueller-Eckhardt C (Hrsg) *Transfusionsmedizin*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 204–229
116. Sugg U (1987) Die Risiken der Transfusion von Blut und Blutderivaten. *Anästhesiol Intensivmed* 28:343
117. Tabor E (1982) Transfusion transmitted treponemal infection. In: Tabor E (ed) *Infectious complications of blood transfusion*. Academic Press, New York London, pp 87–91
118. Tartter PT, Quintero S, Barron DM (1986) Perioperative blood transfusion associated with infectious complications after colorectal cancer operations. *Am J Surg* 152:479–481
119. Tasaki T, Ohto H, Hshimoto C, Abe R, Saitoh A, Kikuchi S (1992) Recombinant human erythropoietin for autologous blood donation: Effects on perioperative red-blood-cell and serum erythropoietin production. *Lancet* 339:773–775
120. Timoteo R, Grunenberg R, Bloedorn H, Krüger J (1990) Eignungsvergleich von Erst- und Verwandtenspendern. In: Kretschmer V, Stangel W, Sachs V (Hrsg) *Transfusionsmedizin 1989/90*. Karger, Basel, S 267–269
121. Turner E, Nebel H, Stephan-Onasanya H, Hilfiker O (1984) Die intraoperative maschinelle Autotransfusion: Untersuchung des abgesaugten Blutes vor Retransfusion. *Anästhesist* 33:504–510
122. Walpoth BH, Volken U, Aeschbacher B, Roth F, Althaus U, Nydegger U (1991) Nutzen und Nebenwirkungen der präoperativen Eigenblutspende bei 11 herzchirurgischen Patienten. *Schweiz Med Wochenschr* 121:1365–1371
123. Walpoth BH, Volken U, Pfäffli T, Nydegger U, Althaus U (1991) Blood salvage in cardiac surgery: Comparative analysis of three different procedures. In: Friedel N, Hetzer R, Royston D (eds) *Blood use in cardiac surgery*. Steinkopff, Darmstadt, pp 139–146
124. Weisel R, Dennis R, Manny J, Mannietz J, Valeri R, Hechtmann H (1978) Adverse effects of transfusion therapy during abdominal aortic aneurysmectomy. *Surgery* 83:682–686
125. Weißbauer W (1992) Aktuelle rechtliche Frage in der Transfusionsmedizin. *Anästhesiol Intensivmed* 33:15–20
126. Wiesen B, Krämer H, Meurer A, Stöhr C (1988) Die ambulante präoperative Eigenblutentnahme nach dem leap frog-Verfahren. *Chirurg* 59:620–622
127. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (1992) Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion. Überarbeitete Fassung 1991 Deutscher Ärzteverlag, Köln
128. Wittig M, Osswald PM, Lorentz A, Jani L (1994) Kurze Abnahmeintervalle bei der präoperativen Eigenblutspende im Konzept der autologen Transfusion. *Anästhesist* 43:9–15
129. Wittmann G, Zimmermann R, Eckstein R (1994) HLA und Transfusion. *Infusionsther Transfusionsmed* 20:207–212
130. Zander R (1988) Sauerstoff-Konzentration und Säure-Basen-Status des arteriellen Blutes als limitierende Faktoren einer Hämodilution. *Klin Wochenschr* 66 [Suppl XV]:3