

Alter von Erythrozyten-Konzentraten

Lebensgefahr durch alte Blutkonserven

Der Spiegel berichtet unter dieser Überschrift im Oktober 2008 darüber, dass für den Patienten durch Transfusion zu alter Blutkonserven, gemeint sind Erythrozyten-Konzentrate (EK's), eine Gefahr entstehen könnte.

MEDIZIN

Lebensgefahr durch zu alte Blutkonserven

Die Lagerungsdauer von Blutkonserven hat offenbar einen entscheidenden Einfluss darauf, ob kritisch erkrankte Patienten mit den Transfusionen überleben. US-Forscher aus Cleveland haben rückblickend Daten von 6000 Männern und Frauen erhoben, die im Rahmen einer Herzoperation Blut aus Konserven verabreicht bekamen. Während die einen Patienten Blutkonserven erhielten, die vor der Transfusion weniger als zwei Wochen gelagert worden waren, bekamen die anderen ältere Konserven. Das Ergebnis: Bei denjenigen, die mit frischen Konserven versorgt wurden, lag die Sterblichkeit bei 1,7 Prozent, bei den anderen stieg die Rate auf 2,8 Prozent. Doppelt so häufig mussten Patienten, die älteres Blut bekamen, künstlich beatmet werden. Die gleiche Tendenz fanden die Autoren auch für gefürchtete Komplikationen wie Blutvergiftung oder Multiorganversagen. In Deutschland sind Lagerungszeiten von bis zu 49 Tagen erlaubt. Durch die geringe Spenderbereitschaft erreicht jedoch ohnehin kaum ein Krankenhaus das gesetzliche Verfallsdatum: „Unsere Blutspenden werden oft nicht älter als 30 Stunden“, sagt Friedrich-Ernst Düppe vom DRK-Blutspendedienst West.



Blutkonserven

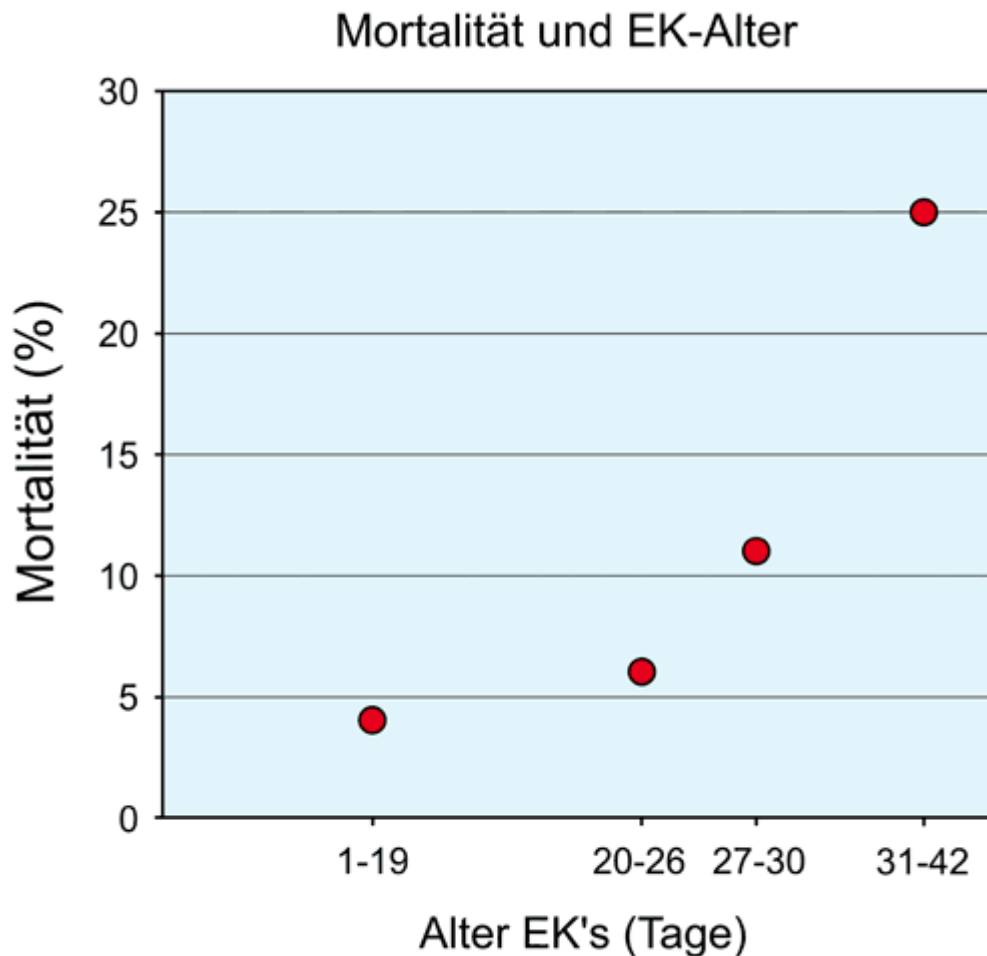
Daher soll hier zum Thema

Alter von Erythrozyten-Konzentraten

ein Kommentar abgegeben werden, der eigentlich schon seit Juli 2008 notwendig war, weil damals unter dem Titel [Größere Blutung - Azidose verhindern!](#) auf die Problematik alter EK's aufmerksam gemacht wurde: Eine Massiv-Transfusion verursacht eine metabolische Azidose mit Coagulopathie, allein die Anzahl transfundierter EK's hat einen Einfluss auf die Mortalität, ebenso eindeutig das Alter transfundierter EK's.

Dass das Alter von EK's, gemeint ist die Lagerungsdauer (meistens 42 Tage maximal, also 6 Wochen bei 4 °C) seit der Abnahme beim Spender, einen Einfluss auf die Mortalität von Patienten haben kann, wurde bereits 2006

publiziert [Basran et al]. Diese Daten sind in der Abbildung **Mortalität und EK-Alter** wiedergegeben.



Basran et al. 2006: Innerklinische Mortalität (%) von 321 herzchirurgischen, reoperierten Patienten ($5,2 \pm 4,2$ EK's)

Die Daten zeigen eindrucksvoll, dass bei einem speziellen Patientenkollektiv die Mortalität von Patienten deutlich zunimmt, wenn sie zuvor - im Mittel - gut 5 EK's erhalten haben, die älter als 3 Wochen waren. Von 1989 bis 2008 haben sich verschiedene Autoren der gleichen Fragestellung angenommen und ihre negativen Ergebnisse publiziert, also das Alter der EK's hat keinen Einfluss auf die Morbidität oder Mortalität von Patienten:

- Wenn Patienten unter koronarer Bypass-OP nach Transfusion von 2 Einheiten entweder frisches Vollblut oder 2-5 Tage alte EK's erhalten, wird kein Unterschied gefunden [Wasser et al. 1989];
- ein Zusammenhang zwischen dem Alter der EK's (4,1 EK's 12,8 Tage alt) und der Mortalität kann nicht bestätigt werden [Vamvakas et al. 2000];
- bei kritisch kranken Patienten wird nach Transfusion von 2 Einheiten EK's, entweder frisch (unter 5 Tagen) oder alt (über 20 Tage) kein Unterschied in den Labordaten gefunden [Walsh et al. 2001];
- bei 585 herzchirurgischen Patienten, die im Mittel 5,7 EK's (17 Tage alt) erhalten haben, ist bezüglich der Morbidität keine Abhängigkeit vom

Alter der EK's nachweisbar, das Vergleich-Kollektiv hatte keine Transfusion erhalten [Leal-Noval et al. 2003];

- ältere EK's haben keinen Einfluss auf die Mortalität von Trauma-Patienten, wenn sie 3 bzw. 6 EK's erhalten haben [Murrell et al. 2005];
- ein Zusammenhang zwischen dem Alter der EK's und der Mortalität von 2.732 Koronar-Bypass-Patienten kann nicht bestätigt werden, die im Mittel 4 EK's erhalten haben, 12,7 bzw. 24,3 Tage alt [Van de Watering et al. 2006];
- ein Zusammenhang zwischen dem Alter der EK's und der Mortalität von 670 Koronar-Bypass-Patienten kann nicht bestätigt werden, die im Mittel 3 EK's (15,2 Tage alt) mit einem Mix von EK's mit stark differierender Alter erhalten haben [Yap et al. 2008].

Interpretation

Erst ab einer Transfusionsrate von ca. 5 EK's mit einem Alter über ca. 3 Wochen besteht eine Gefährdung für den Patienten.

Wie ist der Spiegel-Beitrag zu interpretieren?

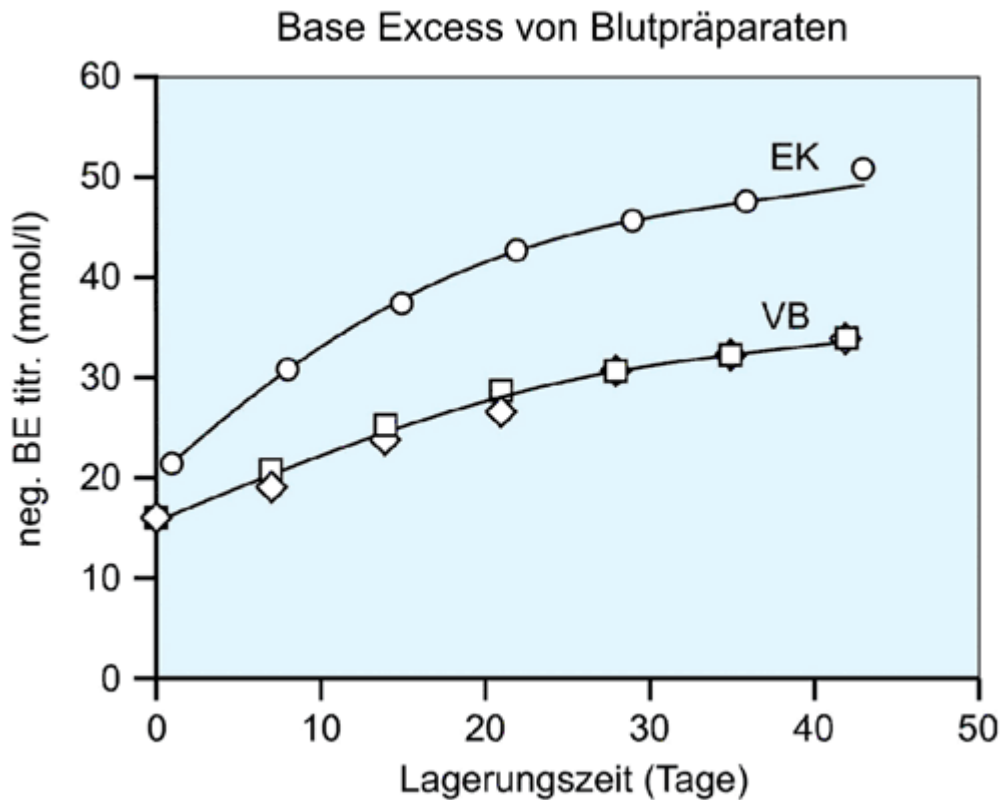
Der Artikel bezieht sich auf eine aktuelle (retrospektive) Untersuchung [Koch et al. 2008], bei der 2872 Patienten nach Herz-OP 11 Tage alte EK's erhielten und 3.130 Patienten 20 Tage alte EK's: Die innerklinische Mortalität betrug 1,7 gegenüber 2,8 % und war signifikant unterschiedlich, beide Gruppen erhielten allerdings im Mittel nur 2 EK's. Ein im gleichen Heft der Zeitschrift NEJM erschienenenes Editorial [Adamson 2008] trägt den bezeichnenden Titel (auf Deutsch): Neues Blut, altes Blut oder gar kein Blut?

Worin besteht die Gefahr älterer EK's?

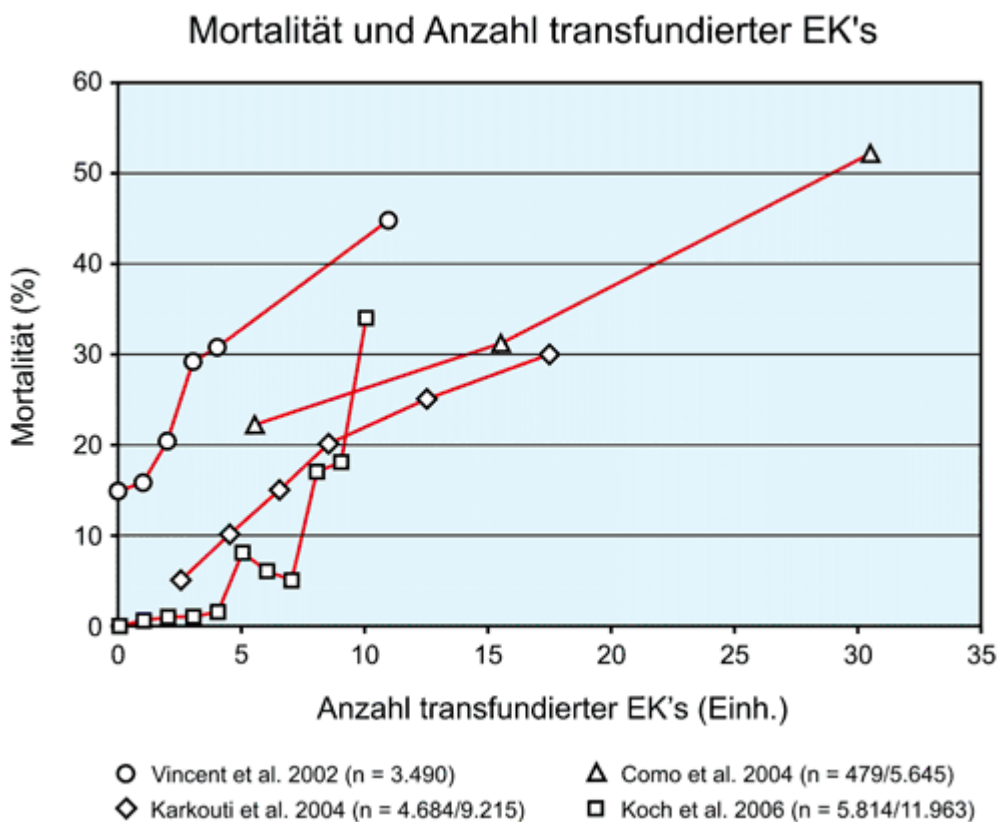
Wie bereits erwähnt, wurde hier im Juli 2008 unter dem Titel **Größere Blutung - Azidose verhindern!** auf die Problematik alter EK's aufmerksam gemacht:

Bei Transfusion größerer Mengen von EK's, man spricht dann von einer Massiv-Transfusion, wird durch eben diese Transfusion beim Patienten eine metabolische Azidose mit Coagulopathie erzeugt, die die unstillbare Blutung unterhält und somit zum Verbluten des Patienten führen kann. Je älter die EK's, desto größer die Gefahr.

Die Ursache hierfür liegt in der Tatsache, dass allein die Herstellung sowie die anschließende Lagerung von EK's zur Folge hat, dass ein frisches EK ein Basendefizit von 20 und ein 3 Wochen (21 Tage) altes ein Basendefizit von 40 mmol/l aufweist, während das Vollblut-Präparat (VB mit und ohne Leukozyten) besser abschneidet (vergl. **Volumen- und Hämo-Therapie bei Massiv-Blutung**), wie in der Abbildung **Base Excess von Blutpräparaten** dargestellt [Zander et al. 2001].



Daraus ergibt sich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl transfundierter EK's und der Mortalität von Patienten nach Transfusion, was aber noch keine Kausalität belegt. Dies ist in der Abbildung [Mortalität und Anzahl transfundierter EK's](#) beschrieben, die immerhin eine Gesamtzahl von knapp 15.000 Patientendaten beinhaltet.



Was sind ältere EK's?

Es empfiehlt sich an dieser Stelle, einen internationalen Vergleich anzustellen, wie in der Tabelle **Mittleres Alter transfundierter EK's** dargestellt. Nach entsprechenden Publikationen beträgt das Alter transfundierter EK's im Mittel 20 Tage, also ca. 3 Wochen. Dabei fällt allerdings eine große Streuung auf, speziell in den USA sind danach 4 ½ Wochen (33 Tage) alte EK's keine Seltenheit.

Mittleres Alter transfundierter EK's		
	Lagerung (Tage)	EK's (Einheiten)
Vincent et al. (2002) West-Europa	16,2 ± 6,7	5.392
Corwin et al. (2004) USA (CRIT-Study)	21,2 ± 11,4	11.391
Raat et al. (2005) Niederlande	19,4 ± 7,0	74.084
Mittelwert ≈ 20	(19,5)	90.867

Das mittlere Alter von Erythrozyten-Konzentraten (EK's) beträgt nach drei Studien für insgesamt ca. 90.000 transfundierte Einheiten bei relativ großer Streuung der verschiedenen Regionen etwa 20 Tage, also etwa die Hälfte der maximalen Lagerdauer von 42 Tagen (6 Wochen).

Wie alt sind die EK's in Deutschland?

Eine Umfrage in Deutschland bei willkürlich ausgewählten Blutspendezentren hatte zum Ziel, die prozentuale Verteilung der abgegebenen EK's zu erfragen, differenziert nach Wochen (1. Woche 1.-7. Tag, 2. Woche 8.-14. Tag usw.). Dem liegt die Annahme zugrunde, dass alle in der 1. bis 3. Woche ausgelieferten EK's für den Patienten unproblematisch sind, unterstellt, das Datum der Auslieferung ist weitgehend identisch mit dem Datum der Transfusion. Da es Anbieter gibt, die einmal ausgelieferte EK's auch dann nicht zurücknehmen, wenn die Kühlkette nachweislich nicht unterbrochen wurde, können diese natürlich die besten Ergebnisse liefern. Anbieter, die bei erhaltener Kühlkette EK's zurücknehmen, müssen dann logischerweise schlechter abschneiden, also im Mittel ältere EK's liefern. Dabei gibt es aber Ausnahmen: Wenn eine Transfusionszentrale nicht nur Hersteller sondern zugleich auch Depot ist (Mainz), kann es doch gelingen, 90 % der EK's mit einem Alter von 1 - 2 Wochen zur Transfusion zu bringen. Dabei müssen dann allerdings EK's bereits auch am Tag 0 abgegeben werden (hier 7,7 %). Nach der bisherigen Datenlage darf unterstellt werden, dass EK's ab der 4. Woche dann für den Patienten problematisch sein können, wenn von ihnen mehr als ca. 5 Einheiten beim gleichen Patienten transfundiert werden.

Das Ergebnis ist in der Tabelle **Exemplarische Auswahl EK-Alter in Deutschland** zusammengestellt (T = Tage, Wo = Wochen).

Exemplarische Auswahl EK-Alter in Deutschland								
Anbieter	Anzahl EK's	Rücknahme	Prozentualer Anteil von EK's nach Alter (Wo)					
			1.	2.	3.	4.	5.	6.
DRK West ¹	565.615	nein	84,0	12,8	2,1	0,6	0,2	0,2
Uni Mainz ²	58.317	ja	72,3	17,7	6,6	2,6	0,8	0
BZD Duisburg ³	49.782	?	62,6	28,2	5,6	2,9	0,6	0,1
Uni Magdeburg ⁴	1.441	ja	35,2	35,6	19,2	6,9	1,0	
Stuttgart ⁵	38.274	ja	mittleres Alter 15,2 T; 79 % zweimal ausgegeben					
DRK West ⁶	2.615	nein	bei Lieferung 6,3 T; bei Transfusion 16,2 T					
Haema AG ⁷	?	?	mittleres Alter 9 T in 2007; 11 T in 2008					

¹ DRK-Blutspendedienst West, Hagen (Daten aus 2008)
² Transfusionszentrale des Klinikums der Universität Mainz (Daten aus 2007/2008) – Angabe Transfusionsdatum
³ BZD Gesellschaft für Transfusionsmedizin Duisburg mbH (Daten aus 2008)
⁴ Inst. für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Universitätsklinikum Magdeburg (Schulze et al. Transfus Med Hemother 2007; 34 (Suppl. 1): 70) (Daten aus 2002)
⁵ Zentralinstitut für Transfusionsmedizin und Blutspendedienst, Klinikum Stuttgart (Daten aus 2006)
⁶ DRK West, Auslieferung zum Klinikum Bielefeld Mitte (Daten aus 2008)
⁷ Haema AG Leipzig (*eine weitere Aufschlüsselung der Altersverteilung der Erythrozytenkonzentrate kann nicht zur Verfügung gestellt werden*)

Schlussfolgerungen

- Gemäß aktueller Datenlage (2007/2008) werden ca. 90 % aller EK's mit einem Alter von nur 1-2 Wochen ("sehr gut" bis "gut") ausgegeben, besser als im internationalen Vergleich und deutlich besser als noch einige Jahre zuvor, nämlich z. B. 27-43 Tage bei Transfusion im Saarland im Jahre 2000 [Mörsdorf et al. 2001].
- Das Alter bei Auslieferung ist nicht identisch mit dem bei Transfusion, was natürlich entscheidend für den Patienten ist.
- Werden EK's vom überregionalen Anbieter nicht zurückgenommen, müssen lokale Krankenhausdepots angelegt werden, die die Lagerungsdauer deutlich erhöhen.
- Werden EK's vom lokalen Anbieter zurückgenommen, wird die Lagerungsdauer deutlich erhöht. Allerdings gibt es hier positive Ausnahmen, wenn Herstellung und Depot optimal kombiniert werden.
- Leider müssen aber auch 0-0,8 % der EK's als problematisch (5.-6. Woche) eingestuft werden, weil es sich - im Einzelfall bei einem überregionalen Anbieter - um größere Stückzahlen handeln kann (max. 2.262 EK's).

Literatur

Adamson JW New blood, old blood, or no blood? N Engl J Med 2008; 358; 1295 - 1296

Basran S, Frumento RJ, Cohen A, Lee S, Du Y, Nishanian E, Kaplan HS, Stafford-Smith M, Bennett-Guerrero E

The association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality after reoperative cardiac surgery

Anesth Analg 2006; 103: 15 - 20

Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, Edelman BB, Hess JR
Blood transfusion rates in the care of acute trauma
Transfusion 2004; 44: 809 - 813

Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh MS, Shapiro MJ
The CRIT study: Anemia and blood transfusion in the critically ill - current clinical practice in the United States
Crit Care Med 2004; 32: 39 - 52

Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beatti WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, Ghannam M, Yeo E, Djaiani G, Karski J
The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery
Transfusion 2004; 44: 1453 - 1462

Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH
Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting
Crit Care Med 2006; 34: 1608 - 1616

Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, Blackstone EH
Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery
N Eng J Med 2008; 358: 1229 - 1238

Leal-Noval SR, Jara-López I, Garcia-Garmendia JL, Marin-Niebla A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Larana P, Loscertales J
Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients
Anesthesiology 2003; 98: 815 - 822

Mörsdorf S, Fritsch E, Schenk JF, Meiss C, Pindur G, Seyfert UT
Klinische hämorheologische Daten von Erythrozyten-Konzentraten in additiver Lösung in vivo
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001; 36 (Suppl. 1): 42 - 44

Murrell Z, Haukoos JS, Putnam B, Klein SR
The effect of older blood on mortality, need for ICU care, and the length of ICU stay after major trauma
Am Surg 2005; 71: 781 - 785

Raat NJ, Berends F, Verhoeven AJ, de Korte D, Ince C
The age of stored red blood cell concentrates at the time of transfusion

Transfus Med 2005; 15: 419 - 423

Vamvakas EC, Carven JH

Length of storage of transfused red cells and postoperative morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery

Transfusion 2000; 40: 101 - 109

Van de Watering L, Lorinser J, Versteegh M, Westendorp R, Brand A

Effects of storage time of red blood cell transfusions on the prognosis of coronary artery bypass graft patients

Transfusion 2006; 46: 1712 - 1718

Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann

A, Nollet G, Peres-Bota D for the ABC Investigators

Anemia and blood transfusion in critically ill patients

JAMA 2002; 288: 1499 - 1507

Walsh TS, McArdle F, Maciver C, Maginnis M, McClelland DB

Age of stored red cells does not influence indices of oxygenation after transfusion to critically ill patients: Randomized controlled trial

Eur Soc Intensive Care Med 2001; 27: S247

Wasser MH, Houbiers JG, D'Amaro J, Hermans J, Huysmans HA, van

Konijnenburg GC, Brand A

The effect of fresh versus stored blood on post-operative bleeding after coronary bypass surgery: A prospective randomized study

Br J Haematol 1989; 72: 81 - 84

Yap CH, Lau L, Krishnaswamy M, Gaskell M, Yil M

Age of transfused red cells and early outcomes after cardiac surgery

Ann Thorac Surg 2008; 86: 554 - 559

[Zander R, Sümpelmann R](#)

Säure-Basen-Status gelagerter und gewaschener Erythrozyten

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001; 36 (Suppl. 1): 25 - 30