Erythrozyten-Transfusion bei Neugeborenen

Empfehlung der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie

Verfasst durch eine Arbeitsgruppe der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie bestehend aus (in alphabetischer Reihenfolge) Romaine Arlettaz Mieth, Zürich; Laureline Barrielle Lausanne; Inga Hegemann, Zürich; Gabriel Konetzny, Aarau; Christoph Rüegger, Zürich.

Verantwortlicher Herausgeber; Christoph Rüegger

Version 05/22

1 Einleitung

Die Erythrozyten-Transfusion (Ec-Transfusion) ist eine in neonatologischen Intensivstationen häufig durchgeführte Intervention, insbesondere, wenn sie als kleinvolumige «top-up» Transfusion zur wiederholten Korrektur von Anämien zum Einsatz kommt.[1] Trotz dieser Häufigkeit sind die aus der Vergangenheit vorliegenden Daten zur neonatalen Ec-Transfusion auf Stufe der Spitallaboratorien und neonatologischen Abteilungen spärlich. Durch eine Reihe von kürzlich auf diesem Gebiet publizierten Studien und nationalen Richtlinien ergeben sich nun neue, evidenzbasierte Empfehlungen für die Vorbereitung, Indikation und Verabreichung von Ec-Transfusionen bei Neugeborenen, welche in dieser Guideline zusammengefasst werden.

Die vorliegende Richtlinie für Neugeborene (bis zum 28. Lebenstag) basiert vorwiegend auf Studien, welche bei sehr unreifen (Engl.: very preterm [< 32. Schwangerschaftswochen]) oder sehr kleinen (Engl.: very low birth weight - VLBW, [<1.5 kg]) Frühgeborenen durchgeführt wurden. Weil einige dieser Kinder auch Transfusionen über 28 Lebenstage hinaus benötigen, schliesst die Richtlinie Neugeborene jeglichen Gestations- und postnatalen Alters mit ein (ausser es wird etwas anderes festgehalten), obwohl die wissenschaftliche Datenlage insbesondere für Termingeborene ungenügend ist. Im Weiteren sind die Empfehlungen bei gewissen seltenen Erkrankungen (wie zum Beispiel bei kongenitalen Herzerkrankungen) oder Prozeduren wie der extrakorporalen Membranoxygenierung nicht anwendbar.[2,3] Wie immer gilt, dass die individuellen Umstände des Patienten ein alternatives Vorgehen nahelegen können.

Diese Richtlinie ist in drei Abschnitte gegliedert: 1) Wie können Ec-Transfusionen bei Neugeborenen verhindert oder reduziert werden, 2) welche Laborvorbereitungen sind vor der Gabe von Erythrozytenkonzentraten erforderlich und 3) wann und wie sollen bei Neugeborenen Erythrozyten transfundiert werden? Die diesen wichtigen Fragen zu Grunde liegende Literatur ist mit Hilfe von

MEDLINE sowie der COCHRANE Database gesichtet und ausgewertet worden. Desgleichen haben wir Informationen wichtiger internationaler Guidelines mitberücksichtigt. Zur Festlegung des Evidenzgrades und zur Bewertung der Stärke der Empfehlungen ist die Nomenklatur der «Recommendations Assessment, Development und Evaluation» (GRADE) benützt worden. Die GRADE Kriterien finden sich auf der nachfolgenden Internetsite: http://www.gradeworkinggroup.org/.

2 Wie können wir Bluttransfusionen verhindern?

Es wird insbesondere bei *Frühgeborenen* empfohlen, Strategien zur Verminderung von Ec-Transfusionen einzuführen.[4] Die Hauptursache von Blutarmut bei *Frühgeborenen* ist die iatrogene Anämie, bedingt durch wiederholte Blutentnahmen im Rahmen eines intensiven klinischen Monitorings während den Wochen unmittelbar nach der Geburt. Mögliche Ansatzpunkte zur Verringerung iatrogener Blutverluste sind: weniger arterielle Katheter einlegen, Entnahmetechniken bevorzugen, die geringere Blutvolumina erfordern, nicht invasive Methoden zur Blutgasüberwachung einsetzen sowie Nabelschnurblut anstelle von direkt vom Kind gewonnenem Blut zum Screening von erythrozytären Antikörpern und für Blutkulturen verwenden.

2.1 Spätabnabelung

Bei *Termingeborenen* gilt heute auf Grund von Studien mehr oder weniger als gesichert, dass ein verzögertes Abnabeln (60 – 180 Sekunden) den Hämoglobingehalt unmittelbar nach der Geburt erhöht und die Eisenspeicher in den ersten Lebensmonaten verbessert. Bei *Frühgeborenen* stabilisiert das Spätabnabeln den Blutdruck in der postnatalen Transitionsphase und führt zu einem rascheren Aufbau des roten Blutzellvolumens, einem verminderten Bedarf an Bluttransfusionen sowie einer geringeren Inzidenz an nekrotisierender Enterokolitis (NEC) und intraventrikulären Hirnblutungen (Engl.: intraventricular hemorrhage, IVH).[5]

Termingeborene sollten 1 – 3 Minuten und *Frühgeborene* mindestens 60 Sekunden nach Geburt abgenabelt werden.	
Stärke der Empfehlung: Stark	Evidenzlevel: Hoch

2.2 Erythropoietin

Bei *Frühgeborenen* scheint eine späte Verabreichung von Erythropoietin (EPO) zwischen acht und 28 Tagen nach Geburt die Anzahl an Ec-Transfusionen zu verringern, nicht jedoch das pro Kind transfundierte Blutvolumen. Ausserdem wurde im Zusammenhang mit einer späten EPO Gabe von einem leicht erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Frühgeborenen Retinopathie (Engl.: retinopathy of prematurity, ROP) berichtet.[6] Die frühe Verabreichung von EPO, d.h. mit Beginn vor dem achten Lebenstag, führt zu einer geringfügigen Reduktion der transfundierten Erythrozytenkonzentrate sowie

des totalen Transfusionsvolumens. Bezüglich des Auftretens einer ROP ist kein signifikanter Unterschied gefunden worden, ein Umstand, der gerade in früheren Übersichtsarbeiten immer wieder zu Bedenken Anlass gab.[7,8] Aufgrund grosser methodologischer und klinischer Unterschiede in den bisher vorliegenden Studien zur Verwendung von EPO zur Stimulation der Blutbildung, sollte von dessen routinemässiger Verabreichung bei *Frühgeborenen* abgesehen werden.

Bei *Frühgeborenen* sollte zur Vermeidung einer Anämie und zur Reduktion von Ec-Transfusionen kein Erythropoietin verabreicht werden.	
Stärke der Empfehlung: Schwach	Evidenzlevel: Hoch

2.3 Eisensubstitution

Die vorliegenden Daten legen nahe, dass Neugeborene, die Eisen substituiert erhalten, im Vergleich zu nicht Substituierten einen leicht höheren Hämoglobinspielgel entwickeln, über verbesserte Eisenspeicher verfügen und ein vermindertes Risiko für eine Eisenmangelanämie aufweisen.[9] International wird aus diesem Grund für *Frühgeborene* ab dem Alter von zwei Wochen bis zu einem Alter von sechs Monaten eine enterale Eisenzufuhr von 2-3mg/kg/Tag (max. 5mg/kg/Tag) empfohlen.[10] Bei *Frühgeborenen* während einer EPO Behandlung oder nach einem signifikanten nicht kompensierten Blutverlust sind höhere Eisendosen zu verabreichen (> 5mg/kg/Tag).

Bei *Frühgeborenen* sollte zur Prävention einer Eisenmangelanämie eine enterale Eisensubstitution veranlasst werden.	
Stärke der Empfehlung: Stark	Evidenzlevel: Hoch

3 Laborvorbereitungen

3.1 Welche Art von Blut soll verwendet werden?

3.1.1 Leukozytendepletion

Seit 1999 müssen in der Schweiz Leukozyten mit Hilfe eines speziellen Filters oder der Differentialzentrifugierung von den übrigen Blutkomponenten abgetrennt werden (Leukozytendepletion).[11] Breit abgestützte Daten unterstreichen den Wert der Leukozytendepletion bei der Verhütung transfusionsbedingter Übertragungen einiger infektiöser Keime (wie zum Beispiel des Cytomegalievirus – CMV). Ausserdem reduziert sie das Risiko einer transfusionsbedingen Graft-versus-Host Reaktion (Ta-GvHD – siehe Abschnitt 4.3.2).[12]

Die Leukozytendepletion von Blutprodukten verringert das Risiko einer CMV Infektion bei *allen Neugeborenen* signifikant	
Stärke der Empfehlung: Stark	Evidenzlevel: Mittel

3.1.2 Bestrahlung

Die Bestrahlung von zellulären Blutkomponenten (mit 25 Gy Gammastrahlung) wird zur Risikoverminderung einer Ta-GvHD verwendet, einer seltenen und üblicherweise letalen Komplikation nach Transfusion von zellulären Blutprodukten.

	Absolute Indikation	Relative Indikation
Fötus und Neugeborene	– Intrauterine Transfusion (IUT)[13] – Neonatale Austauschtransfusion (ET) – «Top-up» Transfusionen nach vorgängiger IUT oder ET innerhalb von 6 Monaten nach dem errechneten Geburtstermin	– VLBW Neugeborene[14,15]
Immunschwäche	– Bekannte oder vermutete kongenitale, zelluläre Immunschwäche	
Besondere Blutprodukte	– Blutkomponenten aus Spenden erst- oder zweitgradig Blutsverwandter	

In der Neonatologie wird empfohlen, zelluläre Blutprodukte bei intrauterinen Transfusionen (IUT) und bei Spenden von erst- und zweitgradig Blutsverwandten zu bestrahlen. Bei neonatalen Austauschtransfusionen (Engl.: exchange transfusion, ET) ist eine Bestrahlung dann angezeigt, wenn sie die Transfusion nicht verzögert.[13] Dagegen wird die Bestrahlung von Blutprodukten für Routine «top-up» Transfusionen *frühgeborener Kinder* im Allgemeinen nicht empfohlen, es sei denn, es habe vorgängig eine IUT oder eine ET stattgefunden. In diesen Fällen sollten bis zu sechs Monate nach dem errechneten Geburtstermin bestrahlte Produkte verabreicht werden.[13] In Spitälern, die vor Ort über eine geeignete Bestrahlungseinrichtung verfügen, sind für *VLBW Neugeborene* (daher bis zum Erreichen eines Gewichtes von 1500g) bestrahlte Blutprodukte in Betracht zu ziehen, da bei diesen immunkompromittierten Patienten die Leukozytendepletion zur Verhinderung einer Ta-GvHD wahrscheinlich nicht genügt.[14,15]

Die Bestrahlung schädigt die Erythrozytenmembran, was den Kaliumverlust beschleunigt und damit die Gefahr einer Hyperkaliämie erhöht, insbesondere nach grossvolumigen Transfusionen. Deshalb sollte Frischblut vorzugsweise innerhalb von 5 Tagen nach der Spende bestrahlt und so bald als möglich transfundiert werden, idealerweise innerhalb von 24 Stunden nach der Bestrahlung.[16]

Sämtliche Blutprodukte zur intrauterinen Transfusion sollten bestrahlt werden. Für die neonatale ET wird die Bestrahlung nur dann empfohlen, wenn sie die Transfusion nicht verzögert. Bei *Frühgeborenen* müssen Erythrozytenkonzentrate für Routine «top-up» Transfusionen nicht bestrahlt werden. Bei *VLBW Neugeborenen* ist die Bestrahlung von Blutprodukten in Spitälern mit lokal vorhandener Bestrahlungseinrichtung in Betracht zu ziehen.	
Stärke der Empfehlung: Schwach	Evidenzlevel: Niedrig

3.1.3 Cytomegalievirus

Die Richtlinien bezüglich der Verwendung CMV-seronegativer Produkte bei Neugeborenen sind widersprüchlich und enthalten sowohl befürwortende als auch ablehnende Empfehlungen. Bei routinemässiger Leukozytendepletion ist das Risiko einer CMV-Übertragung durch zelluläre Blutbestandteile niedrig, während Muttermilch eine häufige Infektionsquelle darstellt. Aus diesem Grunde sind CMV-seronegative Produkte im klinischen Alltag nicht erforderlich, sollten dagegen bei grossvolumigen Transfusionen oder bei CMV-negativen Patienten mit schweren kombinierten Immundefekten in Betracht gezogen werden.[11]

Im klinischen Alltag sind im Allgemeinen keine CMV-seronegativen Blutprodukte erforderlich.	
Stärke der Empfehlung: Schwach	Evidenzlevel: Niedrig

3.1.4 Gewaschene Erythrozyten

Durch Waschen zellulärer Blutkomponenten lassen sich residuale Substanzen quantitativ vermindern (zum Beispiel Antikörper, Serumproteine, Zusatzlösungen, Kalium, Zytokine) oder es kann zur Bereitstellung von intrauterinen Transfusionen ein Hämatokrit von 0.8 erzielt werden.

Für neonatale Transfusionen ist das routinemässige Waschen der Erythrozyten nicht erforderlich.	
Stärke der Empfehlung: Schwach	Evidenzlevel: Niedrig

3.1.5 Blutgruppen

Rote Blutzellprodukte sollten gestützt auf einer zweifachen Testung mit den AB0 Blutgruppen von Mutter und Kind kompatibel sein. Ist keine kompatible Blutgruppe verfügbar, wird bei neonatalen Transfusionen universales, Rhesus-negatives Spenderblut der Gruppe 0 empfohlen. Dieser Ansatz ermöglicht es, Blut aus einer einzelnen Blutkonserve mehreren Neugeborenen mit unterschiedlichen AB0 Blutgruppen zu verabreichen, um nicht verwertbare Überschüsse zu verringern.

Rote Blutzellprodukte sollten nach zweifacher Testung mit den AB0 Blutgruppen von Mutter und Kind kompatibel sein. Zur Universalspende bei neonatalen Transfusionen wird Rhesus-negatives Blut der Gruppe 0 empfohlen.	
Stärke der Empfehlung: Stark	Evidenzgrad: Niedrig

3.2 Was ist bezüglich Lagerung, Vorbereitung und Prätransfusionstestung bekannt?

3.2.1 Alter der Erythrozyten

Die meisten Blutbanken verfolgen die Politik, die ältesten, verfügbaren Erythrozyteneinheiten auszuliefern. In einer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse aus fünf Studien bei Neugeborenen konnte in Bezug auf Morbidität und Mortalität kein Unterschied zwischen der Transfusion von frischeren im Vergleich zu älteren Erythrozytenkonzentraten festgestellt werden.[17]

Deshalb wird in der täglichen Routine die vorzugsweise Transfusion frischer Erythrozyten (< 7 Tage) nicht befürwortet. Empfehlenswert ist sie hingegen bei grossvolumigen Transfusionen (IUT oder ET). Bei nicht bestrahlten «top-up» Transfusionen sollten zwischen Spende und Verabreichung nicht mehr als 28 Tage verflossen sein. Wird das Blut bestrahlt, ist es innerhalb von 24 Stunden zu transfundieren, in allen Fällen aber innerhalb von 5 Tagen nach der Spende.[18,19]

Die routinemässige Verwendung frischer Erythrozytenkonzentrate wird nicht befürwortet. Nicht bestrahlte «top-up» Transfusionen können bis zu 28 Tage nach der Spende gelagert werden. Bestrahlte Blutprodukte sollten innerhalb von 24 Stunden und nicht länger als fünf Tage nach der Spende transfundiert werden.	
Stärke der Empfehlung: Stark	Evidenzlevel: Hoch

3.2.2 Satellitenbeutel

Durch die Aufteilung eines einzelnen Erythrozytenkonzentrates in mehrere, kleinere Portionen (sogenannte Satellitenbeutel, Engl.: Pedipaks, ca. 50 ml) lässt sich für Routine «top-up» Transfusionen die Exposition des Neugeborenen gegenüber verschiedenen Spendern reduzieren. Durch die wiederholte Transfusion aus der gleichen Ursprungskonserve kann das Risiko einer transfusionsbedingten Infektionsübertragung und die Belastung mit Fremdantigenen vermindert werden. Um eine Volumenüberlastung zu vermeiden, wird in den Pedipaks das Plasmavolumen bis zu einem Hämatokritwert von 0.5 – 0.7 reduziert.

Für alle «top-up» Ec-Transfusionen sollten Satellitenbeutel/Pedipaks verwendet werden, um die Exposition gegenüber multiplen Spendern zu minimieren.	
Stärke der Empfehlung: Stark	Evidenzlevel: Niedrig

3.2.3 Zeitliche Limiten für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Es ist wichtig, dass Blutkomponenten, die nach Übernahme von der Blutbank auf Raumtemperatur erwärmt worden sind, so rasch wie möglich transfundiert werden (üblicherweise innerhalb von 30 Minuten). Die Transfusion selbst sollte innerhalb von 4 Stunden nach Entnahme aus einer gekühlten und überwachten Blutbank beendet sein.

Einmal aus dem Kühler entnommen, sollten Ec-Transfusionen innerhalb von 30 Minuten beginnen und innerhalb von 4 Stunden verabreicht sein.	
Stärke der Empfehlung: Stark	Evidenzlevel: Niedrig

3.2.4 Serologische Testung vor der Transfusion

Zur Durchführung einer serologischen Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe, Engl.: Type and Screen), beschränkt auf das AB0 sowie das Rhesus D System der Erythrozyten, benötigt die Blutbank vor der Transfusion eine Blutprobe des Neugeborenen (kapillär, venös, arteriell oder aus der Nabelschnur). Innerhalb der ersten vier Lebenswochen kann für das Screening auf irreguläre, erythrozytäre Antikörper

auch mütterliches Serum oder Plasma verwendet werden. Falls mütterliches Serum nicht verfügbar ist, soll das Antikörperscreening mit einer neonatalen Blutprobe erfolgen.[19]

Prätransfusionelle blutgruppenserologische Untersuchungen an kindlichem und mütterlichem Blut		
Test	**Kindliches Blut**	**Mütterliches Blut**
AB0/D	X	X
DAT[1]	X	
Antikörpersuchtest	(X)*	X
Serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe)	(X)*	X
Antikörperidentifizierung	(X)*	X
Antikörper-Elution	X**	

[1]DAT: direkter Antiglobulintest, *nur wenn mütterliches Blut nicht vorhanden, **nur bei positivem DAT (fakultativ)

Fallen das initiale mütterliche Antikörperscreening und der direkte Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test) mit den Erythrozyten des Kindes negativ aus, ist es im Allgemeinen bis zum Alter von 4 Monaten nicht mehr erforderlich, die Kreuzprobe zu wiederholen. Bei positivem Antikörperscreening bei der Mutter oder einem positiven DAT beim Neugeborenen, ist die Transfusion von Antigen negativen Erythrozyten nach negativer Kreuzprobe möglich.

Die vor der Transfusion notwendige Testung der Erythrozyten umfasst das AB0 und Rhesus D System (aus kindlichem Blut) und ein Screening auf erythrozytäre Antikörper (aus mütterlichem oder kindlichem Blut).	
Stärke der Empfehlung: Stark	Evidenzlevel: Niedrig

3.3 Zusammenfassung der Laborvorbereitungen

Erythrozytenkonzentrate für kleinvolumige «top-up» Transfusionen bei Neugeborenen	
Pedipaks	Teilmengen (ungefähr 50 ml) aus einem ganzen Erythrozytenkonzentrat
Zubereitung	Leukozytendepletiert mit reduziertem Plasmaanteil (Hämatokrit 0.5 – 0.7)
Blutgruppe	Kompatibel mit Mutter und Kind oder 0, RhD negativ
Bestrahlung	Nicht erforderlich. Für *VLBW Neugeborene* in Spitälern mit eigener Bestrahlungseinrichtung in Betracht zu ziehen. Die Bestrahlung muss innerhalb von 5 Tagen nach der Spende erfolgen.
Zeitliche Limiten für die Transfusion	Innerhalb von 30 Minuten nach Erwärmen des Erythrozytenkonzentrates auf Raumtemperatur Innerhalb von 4 Stunden nach Entnahme aus der Blutbank Innerhalb von 24 Stunden nach Bestrahlung Innerhalb von 28 Tagen bei NICHT bestrahlten Pedipaks

4 Klinische Aspekte

4.1 Wann sollen Neugeborene transfundiert werden?

Bis vor Kurzem gab es nur wenige wissenschaftliche Daten bezüglich Transfusionsgrenzen bei *Frühgeborenen*. Mehrere randomisiert-kontrollierte Studien sind inzwischen der Frage von Risiken und Nutzen einer liberalen versus einer restriktiven Ec-Transfusionspraxis bei *VLBW Neugeborenen* nachgegangen. Die PINT Studie zeigte in Bezug auf klinisch signifikante Komplikationen bis zur 36. postmenstruellen Woche keine Unterschiede zwischen hohen und niedrigen Transfusionsgrenzen.[20] Post hoc Analysen liessen jedoch vermuten, dass kognitive Beeinträchtigungen bei restriktiver Transfusionspraxis häufiger sein könnten.[21] Die TOP und die ETTNO Studie untersuchten deshalb bei *extrem Frühgeborenen* die Auswirkung der Transfusionspraxis auf die neurologische Entwicklung und kamen zum Schluss, dass weder eine liberale noch eine restriktive Transfusionspraxis das Mortalitäts- bzw. Morbiditätsrisiko bis zum korrigierten Alter von 24 Monaten negativ beeinflusst (kognitive Defizite, Zerebralparese, schwerwiegende Seh- und Hörstörungen).[22,23] Bemerkenswert ist zudem, dass sowohl in der TOP als auch in der ETTNO Studie eine Ec-Transfusion weder günstige noch ungünstige Effekte auf das Auftreten einer Bronchopulmonalen Dysplasie, NEC Stadium 2/ 3, oder ROP zur Folge hatte.

Um die Exposition gegenüber mehreren Spendern und damit das Risiko transfusionsbedingter Komplikationen zu begrenzen, wird eine restriktive Transfusionspraxis für *Neugeborene* mit Anämie empfohlen. Obwohl für *Termingeborene* kaum entsprechende Daten vorhanden sind, befürworten wir aus Praktikabilitätsgründen bei *Früh- und Termingeborenen* ohne akuten Blutverlust dieselben Transfusionsgrenzen zu befolgen.

Bei *Neugeborenen* ohne akuten Blutverlust wird eine restriktive Transfusionsstrategie zur Anwendung von Ec-Transfusionen empfohlen.	
Stärke der Empfehlung: Stark	Evidenzlevel: Hoch

Üblicherweise werden Hämatokritgrenzen zur Verabreichung einer Ec-Transfusion auf das postnatale Alter und den jeweiligen Gesundheitszustand des Neugeborenen bezogen (kritisch krank versus nicht kritisch krank). In Übereinstimmung mit der restriktiven Vorgehensweise des ETTNO Studienprotokolls empfehlen wir für Ec-Transfusionen die folgenden Grenzwerte:

Grenzwerte für Ec-Transfusionen bei Neugeborenen ohne akuten Blutverlust		
	Kritisch krankes Neugeborenes [1] [Hämatokrit (%) / Hämoglobin (g/dl)]	Nicht kritisch krankes Neugeborenes (%) [Hämatokrit (%) / Hämoglobin (g/dl]
Lebenstag 0 - 7	< 34 / 11.3	< 28 / 9.3
Lebenstag 8 - 21	< 30 / 10.0	< 24 / 8.0

Lebenstag > 21	< 27 / 9.0	< 21 / 7.0

[1] *Als kritisch krank wird ein Neugeborenes dann definiert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist*

- *Invasive mechanische Beatmung*
- *Continuous positive airway pressure (CPAP) oder nicht-invasive Positivdruckbeatmung (NIPPV) mit einem FiO_2 > 0.25 für > 12/24 Stunden*
- *Behandlung eines offenen Ductus arteriosus*
- *Akute Sepsis*
- *Nekrotisierende Enterokolitis, die einer zusätzlichen inotropen/vasopressorischen Behandlung bedarf*
- *Schwere Apnoen, die über Coffein und CPAP hinausgehende Interventionen benötigen*

Ob ein Neugeborenes mit akutem Blutverlust transfundiert werden muss, hängt davon ab, ob nach ausreichender intravaskulärer Volumensubstitution klinische Zeichen einer ungenügenden Sauerstoffversorgung fortbestehen.

4.2 Wie sind Ec-Transfusionen zu verabreichen?

4.2.1 Gefässzugang

Erythrozyten können über die meisten peripheren und zentralvenösen Katheter transfundiert werden. Obwohl gute Evidenz hierfür fehlt, wird im Allgemeinen ein separater peripher-venöser Zugang gegenüber einem zentralvenösen Zugang bevorzugt, da dessen Risiko für Infektionen, Thrombosen, Katheterverschlüsse und Dislokationen geringer ist.[24] Kleinlumige Katheter wie beispielsweise peripher eingelegte Zentralvenenkatheter (Engl.: PICC-lines) werden für die Transfusion von Erythrozyten nicht empfohlen. Sie verlangsamen die Flussrate und erhöhen so die Gefahr für Gerinnselbildungen und daraus entstehende Katheterverschlüsse sowie für Hämolysen bedingt durch exzessive Druckwerte.[25,26]

Für die Ec-Transfusion bei *Neugeborenen* wird empfohlen, einen separaten peripher-venösen Zugang zu verwenden.	
Stärke der Empfehlung: Schwach	Evidenzlevel: Sehr Niedrig

4.2.2 Blutfilter

Zurzeit gibt es keine medizinischen Daten, die zeigen, dass bei *Neugeborenen* die Verwendung eines Blutfilters während der Ec-Transfusion von Vorteil ist. Dennoch empfehlen die meisten Blutspendedienste und Behörden zur Verabreichung kleinvolumiger Erythrozytenkonzentrate Transfusionssets mit einem 170 – 260 μm Blutfilter.[27,28] Mikroaggregatfilter werden nicht empfohlen.

Die Ec-Transfusion sollte über einen Blutfilter erfolgen, um Zellaggregate oder Gerinnsel zurückzuhalten.	
Stärke der Empfehlung: Schwach	Evidenzlevel: Sehr niedrig

4.2.3 Transfusionsvolumen

Frühgeborenen mit Anämie werden im Allgemeinen kleinvolumige «top-up» Transfusionen verabreicht (traditionell 10 – 20 ml/kg, typischerweise 15 ml/kg), obwohl bezüglich optimalem Transfusionsvolumen nur spärliche medizinische Daten vorliegen.[29] Grössere Volumina maximieren den Hämoglobingehalt mit einer geringeren Anzahl von Transfusionen, können aber gleichzeitig das Risiko einer transfusionsassoziierten Volumenüberlastung bei nicht blutenden Neugeborenen erhöhen.[30,31] Angesichts der Daten, die für *Frühgeborene* restriktive Transfusionsgrenzen nahelegen, wird für «top-up» Transfusionen ein Volumen von 15ml/kg empfohlen. Grössere Volumina von >20 ml/kg sind besonderen Situationen vorbehalten, beispielsweise einem hämorrhagischen Schock, schweren Anämien, weiterbestehenden Risikokonstellationen oder begleitenden Blutungen.

In den meisten Fällen wird für nicht blutende *Neugeborene* ein Transfusionsvolumen vom 15 ml/kg empfohlen.	
Stärke der Empfehlung: Schwach	Evidenzlevel: Sehr niedrig

4.2.4 Transfusionsgeschwindigkeit

Je nach klinischen Umständen kann die Geschwindigkeit einer Ec-Transfusion bei Neugeborenen erheblich variieren. Langsamere Transfusionsgeschwindigkeiten verringern die Gefahr einer transfusionsbedingten Volumenüberlastung (zum Beispiel bei Neugeborenen mit Herzinsuffizienz), während eine schnelle Transfusion eine Hyperkaliämie und hämodynamische Schwankungen verursachen kann. Solche sind bei *VLBW Neugeborenen* als potenzielle Risikofaktoren einer IVH und eines offenen Ductus arteriosus beschrieben.[32] Bei stabilen Neugeborenen wird im Allgemeinen eine Transfusionsgeschwindigkeit von 5 ml/kg/h empfohlen, um derartige unerwünschte Folgeerscheinungen zu verhindern, und um die Transfusion ab Entnahme aus dem Kühlschrank innerhalb von vier Stunden zu beenden (siehe auch Abschnitt 3.2.2).[33,34] Neugeborene, die bluten oder sich im hämorrhagischen Schock befinden, sind dagegen so rasch wie möglich zu transfundieren. Langzeitergebnisse in Abhängigkeit der Transfusionsgeschwindigkeit existieren nicht.

Bei stabilen *Neugeborenen* wird eine Transfusionsgeschwindigkeit von 5ml/kg/h empfohlen.	
Stärke der Empfehlung: Schwach	Evidenzlevel: Sehr niedrig

4.2.5 Diuretika

Zur Verhinderung einer Flüssigkeitsüberlastung wird transfundierten Neugeborenen gelegentlich Furosemid verabreicht. Es gibt einige Hinweise darauf, dass eine prophylaktische Einzeldosis von 1 mg/kg Furosemid den Sauerstoffbedarf nach Transfusion geringfügig verringert.[35,36] Posttransfusionell kommen jedoch Diuretika nicht routinemässig zum Einsatz. Sie sollten lediglich dann verabreicht werden, wenn klinisch Bedenken im Hinblick auf eine bedeutsame Flüssigkeitsüberladung bestehen.

Furosemid vor und nach einer Ec-Transfusion von *Frühgeborenen* wird nicht empfohlen.	
Stärke der Empfehlung: Schwach	Evidenzlevel: Niedrig

4.2.6 Kompatible Infusionslösungen und Medikamente

Infusionslösungen sollten über einen separaten, intravenösen Katheter verabreicht werden. Kalziumhaltige Lösungen (zum Beispiel Ringer Laktat) antagonisieren zitrathaltige Antikoagulantien und ermöglichen so die Gerinnselbildung, wenn sie sich im gleichen Katheter vermischen.

Dem Blutbeutel dürfen keine Medikamente hinzugefügt werden. Wenn immer möglich, sind intravenös zu verabreichende Substanzen zwischen zwei Transfusionen oder über einen zusätzlichen venösen Zugang zu applizieren (oder über ein separates Lumen eines mehrlumigen Katheters). Ist dies nicht möglich, muss die Transfusion vorübergehend unterbrochen und der Katheter vor und nach einer Medikamentenverabreichung mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden.

Die gleichzeitige Gabe von Blutprodukten zusammen mit Infusionslösungen und Medikamenten durch denselben Transfusionskatheter ist zu vermeiden.	
Stärke der Empfehlung: Schwach	Evidenzlevel: Sehr niedrig

4.3 Welches sind die Risiken einer Ec-Transfusion bei Neugeborenen?

Bluttransfusionen sind sowohl mit infektiösen (transfusionsvermittelte Infektionen) als auch nicht infektiösen Risiken assoziiert. Hinzukommen gewisse Komplikationen, die für Neugeborene spezifisch sind.[37,38]

Mit Ec-Transfusionen assoziierte Risiken bei *Neugeborenen*	
Unerwünschte Sofortreaktionen	– Febrile, nicht-hämolytische Sofortreaktionen. Üblicherweise klinisch mild verlaufend. – Allergische Transfusionsreaktionen, von milder Urtikaria bis zu lebensbedrohlichem Angioödem oder Anaphylaxie reichend. – Akute hämolytische Transfusionsreaktionen, zum Beispiel AB0 Inkompatibilität – Bakterielle Kontamination der Transfusionseinheit, je nach Spezies von einer milden Reaktion bis zum rasch und tödlich verlaufenden septischen Schock. – Transfusions-assoziierte Kreislaufüberlastung (TACO) – Transfusions-bedingte akute Lungenschädigung (TRALI) – Hypothermie – Hyperkaliämie
Verzögert und langsam ablaufende Reaktionen	– Verzögerte hämolytische Tansfusionsreaktionen (DHTRs) – Transfusions-assoziierte Graft-versus-host Erkrankung (Ta-GvHD) – Eisenakkumulation

4.3.1 Schwere und lebensbedrohliche Sofortreaktionen

Akute hämolytische Reaktionen: Die Mehrzahl akuter hämolytischer Reaktionen wird durch die Transfusion von AB0 inkompatiblem Blut verursacht. Die meisten hämolytischen Reaktionen sind das Ergebnis menschlicher Fehler, wie die Transfusion von korrekt angeschriebenem Blut in den falschen Patienten oder die ungenaue Identifikation prätransfusioneller Blutproben. Beim Neugeborenen manifestiert sich ein akuter hämolytischer Zwischenfall durch ein erhöhtes freies Plasmahämoglobin, eine Hämoglobinurie, eine erhöhte Kaliumkonzentration, einen erniedrigten pH-Wert sowie durch unkontrollierte Blutungen auf Grund einer disseminierten intravasalen Gerinnung.[38] Management: Die Transfusion stoppen, die Blutbank informieren und eine Blutprobe zur Nachuntersuchung einsenden, Intensivbehandlungsmassnahmen einleiten wie zum Beispiel eine Hypotonie behandeln und den renalen Blutfluss aufrechterhalten.

Bakterielle Kontamination einer Transfusionseinheit: Obwohl selten, ereignet sie sich häufiger bei der Transfusion von Blutplättchen. Bakterien können zum Zeitpunkt der Blutspende, etwa von der Haut des Spenders, aufgrund einer Bakteriämie des Spenders oder von Gegenständen, die bei der Blutspende oder deren Weiterverarbeitung benützt worden sind, in den Beutel gelangen. Die Bakterien können sich während der Lagerung vermehren. Bei Neugeborenen sind die frühen Zeichen einer Sepsis unspezifisch, ein septischer Schock kann jedoch rasch fatal verlaufen. Management: Supportive Behandlung, beim Kind und aus der Bluteinheit Blutproben zur Kultur entnehmen, Breitspektrum Antibiotika verabreichen.

Schwere allergische (anaphylaktische) Reaktionen: Diese sind durch kardiovaskuläre Instabilität mit Hypotension, Tachykardie, kardialer Arrhythmie, Schock und Herzstillstand gekennzeichnet. Manchmal steht auch eine respiratorische Beteiligung mit Dyspnoe und Stridor im Vordergrund. Management: Transfusion stoppen, supportive Behandlung einschliesslich eines Atemwegsmanagements einleiten. Adrenalin, Steroide und Antihistaminika soweit erforderlich.

Transfusionsbedingte akute Lungenschädigung (TRALI): Eine klinische Ausschlussdiagnose, die durch akute Atemnot und beidseitige Lungenödeme mit Hypoxämie charakterisiert ist und sich innerhalb von 2 – 8 Stunden nach der Transfusion entwickelt. Man nimmt an, dass die TRALI durch im Erythrozytenkonzentrat vorhandene und gegen Leukozyten des Empfängers gerichtete Antikörper ausgelöst wird. Die Aktivierung von Granulozyten im interstitiellen Raum zwischen Alveolar- und Gefässendothel führt zu einer Ausschüttung von Zytokinen, Proteasen und Sauerstoffradikalen, welche die Kapillarwände schädigen, die Permeabilität stark erhöhen und schliesslich zum Lungenödem führen. Management: Symptomatisch supportive Behandlung der Atemnot (nicht-invasiv oder mittels

endotrachealer Beatmung, Sauerstoff). Die Symptome klingen im Allgemeinen innerhalb von 24 – 28 Stunden ab.

4.3.2 Verzögert und langsam ablaufende Reaktionen

Transfusions-assoziierte Graf-versus-Host Erkrankung (Ta-GvHD): Diese seltene und fast immer fatal verlaufende Komplikation erfolgt dann, wenn dem Patienten Spenderlymphozyten transfundiert werden, die gegen Empfängerzellen mit unterschiedlichem HLA Typ eine Immunreaktion auslösen. Die Spenderlymphozyten schädigen verschiedene Zielorgane, insbesondere das Knochenmark, die Haut, die Leber und den Gastrointestinaltrakt. Neugeborene mit erhöhtem Risiko sind solche mit kongenitalen Immundefekten, solche, die eine IUT oder eine ET erhalten haben sowie VLBW-Neugeborene. Ein weiterer Umstand, über den im Zusammenhang mit der Ta-GvHD berichtet worden ist, betrifft immunkompetente Empfänger von biologisch verwandten (direkten) oder identischen HLA Spendern, bei denen die transfundierten Lymphozyten durch den Empfänger nicht eradiziert werden. Dieses klinische Syndrom umfasst sepsisartige Symptome, Hautausschläge, Panzytopenie, Leberfunktionsstörungen und Diarrhoe. Üblicherweise beginnen die Symptome bei Neugeborenen mehrere Tage nach der Transfusion. Die Gamma Bestrahlung der zellulären Blutprodukte kann die Ta-GvHD wirkungsvoll verhindern.

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen (DHTRs):

Bei DHTRs kommt es innerhalb von zwei Wochen (3 – 28 Tage) nach Transfusion oder Schwangerschaft zu einer Antikörperimmunreaktion. Antikörper gegen das Kidd Blutgruppensystem stellen die häufigste und schwerwiegendste Ursache dar, gefolgt von Antikörpern gegen Duffy, Kell oder MNS Antigenen. Sie verkürzen die Überlebenszeit der roten Blutzellen und führen zu klinischen Erscheinungen wie Fieber, Gelbsucht und wider Erwarten niedrigen Hämoglobinwerten nach Transfusion. Die meisten verzögerten hämolytischen Reaktionen erzeugen nur wenige Symptome und können auch unbemerkt verlaufen. Wird beim prätransfusionellen Antikörperscreening ein Antikörper identifiziert, sollte geeignetes, Antigen negatives Blut bereitgestellt werden. Manchmal fallen die Antikörperkonzentrationen unter die Detektionsschwelle (insbesondere Kidd) und entgehen so der prätransfusionellen Testung.

4.4 Welche Überwachung wird während und nach einer Ec-Transfusion empfohlen?

Neugeborene, die eine Transfusionen erhalten, sollten in Bezug auf Zeichen einer möglichen Transfusionskomplikation überwacht werden. Vitalzeichen (Temperatur, Puls, Atemfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung) sollten zu den folgenden Zeitpunkten gemessen und festgehalten werden:

– Vor Beginn jeder Transfusion

– 15 Minuten nach Beginn jedes Beutels
– Stündlich bis zum Abschluss der Transfusion
– 4-stündlich innerhalb von 24 Stunden nach der Transfusion

4.5 Welche Sofortmassnahmen sind bei einer vermuteten Transfusionsreaktion erforderlich?

Bei Veränderungen oder Verschlechterungen des kindlichen Zustandes sollte eine Transfusionsreaktion in Betracht gezogen werden.

1. Die Transfusion stoppen
2. Vitalzeichen überprüfen
3. Den venösen Zugang mit physiologischer Kochsalzlösung unter Verwendung eines neuen Besteckes offenhalten
4. Kontrollieren, ob dem Patienten das korrekte Blutprodukt verabreicht worden ist
5. Supportive Behandlung, soweit nötig
6. Die Blutbank und das medizinische Behandlungsteam informieren
7. Eine Blutprobe (aus einer anderen Vene) zur Blutgruppenserologie, für ein Blutbild und für eine Serumbiochemie entnehmen
8. Blutkulturen entnehmen, wenn eine Sepsis vermutet wird. Bei Atemproblemen Blutgase bestimmen, Urin auf Hämoglobinurie prüfen, Gerinnungsstatus wenn Blutungen vorhanden.
9. Eltern informieren.

5 Literaturangaben

1. Fabres J, Wehrli G, Marques MB, et al. Estimating blood needs for very-low-birth-weight infants. *Transfusion*. 2006;46(11):1915-1920.
2. Cholette JM, Willems A, Valentine SL, et al. Recommendations on RBC Transfusion in Infants and Children With Acquired and Congenital Heart Disease From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Me*. 2018;19(9S):S137-S148.
3. Muszynski JA, Reeder RW, Hall MW, et al. RBC Transfusion Practice in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Crit Care Med*. 2018;46(6):e552-e559.
4. Lemyre B, Sample M, Lacaze-Masmonteil T, Society CP, Committee F and N. Minimizing blood loss and the need for transfusions in very premature infants. *Paediatr Child Healt*. 2015;20(8):451-456.
5. Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth: ACOG Committee Opinion, Number 814. *Obstetrics Gynecol*. 2020;136(6):e100-e106.
6. Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Db Syst Rev*. 2020;1(1):CD004868.
7. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Db Syst Rev*. 2020;2(2):CD004863.
8. Mayock DE, Xie Z, Comstock BA, Heagerty PJ, Juul SE, Consortium PEN (PENUT) T. High-Dose Erythropoietin in Extremely Low Gestational Age Neonates Does Not Alter Risk of Retinopathy of Prematurity. *Neonatology*. 2021;117(5):650-657.
9. Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Db Syst Rev*. 2012;3(3):CD005095.

10. McCarthy EK, Dempsey EM, Kiely ME. Iron supplementation in preterm and low birth weight infants: a systematic review of intervention studies. *Nutr Rev*. 2019;77(12):865-877.
11. Prokopchuk-Gauk O, Solh Z. Irradiated, Washed and CMV Seronegative Blood Components | Professional Education. Accessed March 17, 2021. https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/guide-clinique/irradiated-washed-and-cmv-seronegative-blood-components
12. Roddie PH, Turner ML, Williamson LM. Leucocyte depletion of blood components. *Blood Rev*. 2000;14(3):145-156.
13. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Brit J Haematol*. 2011;152(1):35-51.
14. Recommendations for Use of Irradiated Blood Components in Canada | National Advisory Committee on Blood and Blood Products (NAC). Accessed May 1, 2022. https://nacblood.ca/en/resource/recommendations-use-irradiated-blood-components-canada
15. Favrais G, Wibaut B, Pladys P, Saliba E. Transfusion de culot globulaire chez le nouveau-né grand prématuré : ce qui a changé dans les recommandations françaises depuis 2002. *Archives De Pédiatrie*. 2017;24(9):894-901.
16. Saito-Benz M, Bennington K, Gray CL, et al. Effects of Freshly Irradiated vs Irradiated and Stored Red Blood Cell Transfusion on Cerebral Oxygenation in Preterm Infants. *Jama Pediatr*. 2022;176(5):e220152.
17. Shah A, Brunskill SJ, Desborough MJ, Doree C, Trivella M, Stanworth SJ. Transfusion of red blood cells stored for shorter versus longer duration for all conditions. *Cochrane Db Syst Rev*. 2018;12(12):CD010801.
18. Schweiz BS. Vorschriften und Beschlüsse SRK, Kapitel 10: Herstellung der Blutprodukte. Published February 1, 2021. Accessed March 17, 2021. https://dokuman.sbsc-bsd.ch/de-de/vorschriftenbsd/vorschriftenkapitelbeschl%C3%BCsse/kapitel.aspx
19. Blutspende SRK Schweiz, Empfehlungen und Listen. Transfusionsmedizinische Laboruntersuchungen an Patientenproben. Published February 1, 2021. Accessed March 21, 2021. https://dokuman.sbsc-bsd.ch/de-de/vorschriftenbsd/empfehlungenundlisten.aspx
20. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The premature infants in need of transfusion (pint) study: A randomized, controlled trial of a restrictive (LOW) versus liberal (HIGH) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatrics*. 2006;149(3):301-307.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2006.05.011
21. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, et al. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants Randomly Assigned to Restrictive or Liberal Hemoglobin Thresholds for Blood Transfusion. *Pediatrics*. 2009;123(1):207-213.
22. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, et al. Higher or Lower Hemoglobin Transfusion Thresholds for Preterm Infants. *New Engl J Med*. 2020;383(27):2639-2651.
23. Franz AR, Engel C, Bassler D, et al. Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival and Neurocognitive Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Jama*. 2020;324(6):560-570.
24. Ramasethu J. Complications of Vascular Catheters in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol*. 2008;35(1):199-222.
25. Repa A, Mayerhofer M, Worel N, et al. Blood Transfusions Using 27 Gauge PICC Lines: A Retrospective Clinical Study on Safety and Feasibility. *Klinische Pädiatrie*. 2014;226(01):3-7.
26. Repa A, Mayerhofer M, Cardona F, et al. Safety of Blood Transfusions Using 27 Gauge Neonatal PICC Lines: An in vitro Study on Hemolysis. *Klinische Pädiatrie*. 2013;225(07):379-382.
27. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. *Deutscher Ärzte Verlag*. Published online 2014. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf
28. Bellhouse S, ed. A Guide to the Clinical Use of Blood Components, Blood Products and Blood Transfusion Procedures in New Zealand. *Transfusion Medicine Handbook Third Edition*. Published online 2016. https://www.nzblood.co.nz/assets/Transfusion-Medicine/PDFs/111G122.pdf
29. Lindern JS von, Khodabux CM, Hack KEA, et al. Long-term outcome in relationship to neonatal transfusion volume in extremely premature infants: a comparative cohort study. *Bmc Pediatr*. 2011;11(1):48.
30. Paul DA, Leef KH, Locke RG, Stefano JL. Transfusion Volume in Infants With Very Low Birth Weight: A Randomized Trial of 10 Versus 20 mL/kg. *J Pediatric Hematology Oncol*. 2002;24(1):43-46.

31. Wong H, Connelly R, Day A, Flavin MP. A comparison of high and standard blood transfusion volumes in premature infants. *Acta Paediatr*. 2005;94(5):624-625.
32. Nosè Y, Tamai H, Shimada S, Funato M. Haemodynamic effects of differing blood transfusion rates in infants less than 1500 g. *J Paediatr Child H*. 1996;32(2):177-182.
33. Whyte RK, Jefferies AL, Society CP, Committee F and N. Red blood cell transfusion in newborn infants. *Paediatr Child Healt*. 2014;19(4):213-217.
34. Norfolk D. Neonatal Transfusion. Handbook of Transfusion Medicine. Published 2013. Accessed August 6, 2020. https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/10-effective-transfusion-in-paediatric-practice/10-2-neonatal-transfusion
35. Balegar K, Kluckow M. Furosemide for Packed Red Cell Transfusion in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatrics*. 2011;159(6):913-918.e1.
36. Sarkar S, Dechert R, Becker MA, Attar MA, Schumacher RE, Donn SM. Double-masked, randomized, placebo-controlled trial of furosemide after packed red blood cell transfusion in preterm infants. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2008;1:13-19.
37. Villeneuve A, Arsenault V, Lacroix J, Tucci M. Neonatal red blood cell transfusion. *Vox Sang*. Published online 2020.
38. Galel SA, Fontaine MJ. Hazards of Neonatal Blood Transfusion. *Neoreviews*. 2006;7(2):e69-e75.