

Transfusionsmedizin und Immunhämатologie

Volker Kiefel, Andreas Greinacher
26. Februar 2025

Adressen der Autoren:

Prof. Dr. med. Volker Kiefel
E-Mail: tmed@vkiefel.de
ehemals: Institut für Transfusionsmedizin
Universitätsmedizin Rostock
Ernst-Heydemann-Str. 6
D-18057 Rostock

Prof. Dr. med. Andreas Greinacher
E-Mail: andreas.greinacher@med.uni-greifswald.de
ehemals: Universitätsmedizin Greifswald
Sauerbruchstraße
17475 Greifswald

Dieses Manuskript kann unter Angabe des URL http://vkiefel.de/tmed.pdf zitiert werden. Hier findet sich auch die jeweils aktuelle Version.

Wichtiger Hinweis

Obwohl sich die Autoren besonders bei der Zusammenstellung von Angaben zu Dosierungsanweisungen und zur Indikationsstellung von Medikamenten und Blutpräparaten darum bemüht haben, ausschließlich korrekte Angaben zu ermitteln und mitzuteilen, kann **keine Gewähr für die Richtigkeit der in diesem Skript enthaltenen Informationen** gemacht werden. Jeder Leser ist angehalten, durch Prüfung von Beipackzetteln, Produktinformationen und durch das Studium der aktuellen Fachliteratur die in diesem Skript enthaltenen Angaben zu überprüfen. Für die **Mitteilung von Fehlern oder Ungenauigkeiten** sind die Autoren dankbar.

Vorwort

In der aktuellen Fassung der Approbationsordnung für Ärzte sind die Inhalte der Transfusionsmedizin und der Hämostaseologie in Fächern wie Immunologie, Innerer Medizin, Pädiatrie, Anästhesiologie enthalten. An einigen medizinischen Fakultäten ist die Transfusionsmedizin als Wahlfach etabliert und darüber hinaus in obligate Lehrveranstaltungen anderer Fächer eingebunden. Der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung hat 2003 ein Votum verabschiedet, in dem Defizite in der aktuellen studentischen Ausbildung in Hämostaseologie und Transfusionsmedizin festgestellt werden [1]. Diese betreffen nach Meinung der Autoren dieses Votums *„Indikationsstellung, die eigentliche Anwendung selbst, die Qualitätssicherung der Anwendung sowie die hämostaseologische und immunhämatologische ärztliche Qualifikation“*.

Dieses Manuskript ist aus Materialien zu Vorlesungen, Seminaren und Kursen für Studierende an den Medizinischen Fakultäten der Universitäten Rostock und Greifswald entstanden. Mit ihm wurde der Versuch unternommen, den Katalog der Lehrinhalte zum o. g. Votum zusammenhängend darzustellen. Es ist geplant, den Text weiter zu vervollständigen. Die Autoren halten das Format eines elektronisch verfügbar gemachten Manuskripts für besonders geeignet, den Erwartungen an ständig notwendige Aktualisierungen und Ergänzungen nachzukommen. Hierzu sind Hinweise auf Fehler, Mängel und fehlende Inhalte stets willkommen.

Rostock und Greifswald, im März 2005

Aktualisierungen

Im Rahmen von Aktualisierungen werden gegenwärtig in kürzeren Abständen Inhalte neu geschrieben und ergänzt und überflüssig gewordene Inhalte herausgenommen.

Zur raschen Orientierung über Aktualisierungen und Änderungen in den jeweils mit Datum gekennzeichneten Versionen (s. Titelblatt) findet sich wie bisher ab Seite 147 am Ende des Manuskripts ein Verzeichnis der Änderungen.

Rostock, im November 2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung: Transfusionsmedizin	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Informationsquellen zur Transfusionsmedizin und zu verwandten Gebieten	2
2	Immunologische Grundlagen der Transfusionsmedizin	4
2.1	Gliederung des Immunsystems	4
2.2	Pathogene Immunreaktionen	4
2.3	An der Immunantwort beteiligte Zellen und Membranstrukturen	5
2.4	Mechanismen zur Erzeugung der TCR- und Antikörpervielfalt	6
2.5	Interaktion zwischen Antigen und Antikörper/T-Zell Rezeptor	10
2.6	Immunologische Effektormechanismen gegen Blutzellen	11
2.7	Immungenetische Beziehung: Antigenquelle – Träger der Immunreaktion	13
2.7.1	Autoantikörper	14
2.7.2	Immunreaktionen gegen „Fremdes“: Alloantikörper, Isoantikörper, Xenoantikörper	16
2.8	Nachweis von Antikörpern gegen Blutzellen	17
2.9	Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen	17
3	Herstellung von Blutkomponenten	21
3.1	Erythrozytenkonzentrate	21
3.2	Thrombozytenkonzentrate	22
3.3	Granulozytenkonzentrate	22
3.4	Bestrahlung von zellulären Blutkomponenten	23
3.5	Gefrorenes Frischplasma (GFP)	23
3.6	Lagerung und Transport von Blutkomponenten	23
3.7	Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen	24
4	Therapie mit Blutkomponenten	25
4.1	Erythrozyten	25
4.1.1	Indikation	25
4.1.2	Dosierung	25
4.1.3	Berücksichtigung von Blutgruppen, irregulären Antikörpern	26
4.1.4	Exkurs: Transfusionsstrategie bei Mangel an Rhesus D-negativen Erythrozytenkonzentraten	26
4.1.5	Notfall- und Massivtransfusionen	28
4.1.6	Spezielle Präparationen	29
4.2	Thrombozyten	29
4.2.1	Indikation	29
4.2.2	Berücksichtigung von plättchenreaktiven Alloantikörpern	31
4.2.3	Dosierung und Beurteilung des Transfusionserfolgs	31
4.3	Granulozyten	32
4.4	Gefrorenes Frischplasma	32
4.4.1	Indikation	32
4.4.2	Dosierung	33

4.4.3	Berücksichtigung von Blutgruppen	33
4.5	Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen	33
5	Transfusionsreaktionen	34
5.1	Übersicht	34
5.2	Akute hämolytische Transfusionsreaktion	34
5.3	Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion	36
5.4	Hämolytische Reaktionen, die nicht durch Antikörper bedingt sind	37
5.5	Febrile, nichthämolytische Transfusionsreaktion	37
5.6	Anaphylaktische Transfusionsreaktion	38
5.7	Hypotone Transfusionsreaktionen	39
5.8	Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz	39
5.9	Posttransfusionelle Purpura	40
5.10	Passive alloimmune Thrombozytopenie	41
5.11	Transfusionsinduzierte Graft-versus-Host-Krankheit (TA-GvHK)	41
5.12	Häufigkeit transfusionsbedingter Todesfälle	42
5.13	Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen	44
6	Erkennung und Behandlung von Störungen der Hämostase	45
6.1	Grundlagen zur Gerinnung und Thrombose	45
6.1.1	Gerinnungsfaktoren	45
6.1.2	Aktivierung der Gerinnungskaskade	45
6.1.3	Die Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren	47
6.1.4	Bildung von Fibrin	47
6.1.5	Regulation des Gerinnungsprozesses	47
6.1.5.1	Tissue Factor Pathway Inhibitor	48
6.1.5.2	Das Antithrombin-Heparansulfat/Heparinsystem	48
6.1.5.3	Das Protein C-System	48
6.1.6	Fibrinolyse	48
6.2	Antikoagulantien	49
6.2.1	Vitamin K Antagonisten (Cumarine)	49
6.2.2	Heparine und niedermolekulare Heparine	50
6.2.2.1	Heparine	50
6.2.2.2	Überwachung der Heparintherapie	50
6.2.3	Danaparoid, Fondaparinux, direkte Thrombininhibitoren	51
6.2.4	Unerwünschte Wirkungen der Antikoagulantientherapie	52
6.2.4.1	Blutungen	52
6.2.4.2	Maßnahmen bei Phenprocoumon-Überdosierung	52
6.2.4.3	Cumarinnektose	52
6.3	Thrombozyten	53
6.3.1	Funktion der Thrombozyten	53
6.3.2	Thrombozytopenie und Thrombozytopathien	53
6.3.2.1	Thrombozytopenie	53
6.3.2.2	Thrombozytopathien	54
6.3.2.3	Diagnostik bei Thrombozytopenie/-pathie	55
6.3.3	Thrombozytenfunktionshemmer	57

6.4	Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie	57
7	Durch Transfusion übertragbare Infektionskrankheiten	62
7.1	Syphilis	63
7.2	Humanes Immundefizienzvirus (HIV)	63
7.3	Hepatitis B	64
7.4	Hepatitis-Delta-Virus	65
7.5	Hepatitis C	65
7.6	Hepatitis E	65
7.7	Hepatitis A	66
7.8	Parvovirus B19	66
7.9	Zytomegalievirus (CMV)	67
7.10	West-Nil-Virus	67
7.11	Posttransfusionelle Malaria	68
7.12	Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit (vCJD)	68
7.13	Virusinaktivierung von Plasmaprodukten	69
7.14	Bakterielle Kontamination von Blutprodukten	70
7.15	Organisatorische Vorkehrungen zur Vermeidung einer Übertragung von Infektionskrankheiten durch Transfusion	70
7.16	Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen	71
8	Autologe Bluttransfusion	72
8.1	Übersicht: Blutsparende Verfahren	72
8.2	Präoperative Eigenblutspende	72
8.3	Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen	73
9	Fetomaternale Inkompatibilität	74
9.1	Hämolytische Anämien durch Alloantikörper	74
9.2	Neonatale Alloimmunthrombozytopenie	76
9.3	Alloimmune neonatale Neutropenie	77
9.4	Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen	78
10	Blutgruppen auf Erythrozyten	79
10.1	Das ABO-Blutgruppensystem	80
10.2	H-System, Se-System	82
10.3	Lewis-System	82
10.4	Rhesus-System	83
10.5	LW-System	84
10.6	Das Kell-System	85
10.7	Duffy (Fy)-System	86
10.8	Kidd (Jk)-System	86
10.9	MNS-System	87
10.10	P-Blutgruppen	87
10.11	Lutheran-Blutgruppen	88
10.12	Wright Antigene	89
10.13	Colton-Antigene	89

10.14	Niedrigfrequente Antigene	89
10.15	Hochfrequente Antigene	89
10.16	Ii Antigene	90
10.17	Blutgruppenspezifische Lektine	90
10.18	Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen	91
11	Blutgruppenserologische Untersuchungen vor Transfusionen	92
11.1	Blutgruppenserologische Untersuchungstechniken	92
11.1.1	Blutgruppenbestimmung	93
11.1.2	Antikörperscreening und -differenzierung	95
11.1.3	Direkter Coombs-Test, Untersuchung von Eluaten	96
11.2	Transfusionsbegleitende Diagnostik	97
11.2.1	Serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe)	97
11.2.2	Identitätstest am Krankenbett („Bedside-Test“)	97
11.2.3	Analyse von Transfusionsreaktionen	97
11.2.4	Immunhämatologische Aspekte der Transfusion bei Patienten nach hämato- poetischen Stammzelltransplantationen	98
11.3	Immunhämatologische Befundkonstellationen	98
11.3.1	Fall 1	98
11.3.2	Fall 2	99
11.4	Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen	100
12	Alloantigene auf Thrombozyten und Granulozyten	103
12.1	Thrombozytäre Alloantigene	103
12.2	Granulozytäre Alloantigene	105
12.3	Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen	106
13	Autoimmunerkrankungen des Blutes	108
13.1	Autoimmunhämolytische Anämie	108
13.1.1	Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp	108
13.1.2	Akut reversible AIHA vom Kältetyp	108
13.1.3	Chronische AIHA vom Kältetyp	109
13.1.4	Paroxysmale Kältehämoglobinurie (AIHA vom Donath-Landsteiner-Typ)	109
13.2	Medikamentinduzierte Immunhämolyse	110
13.3	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	110
13.4	Autoimmunthrombozytopenie	111
13.5	Medikamentinduzierte Immunthrombozytopenie	112
13.6	Autoimmunneutropenie	112
13.7	Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen	113
14	HLA und Transplantationen	114
14.1	HLA-Antigensystem	114
14.2	Struktur des HLA-Genkomplexes, Nomenklatur	114
14.2.1	HLA-Klasse I-Antigene	114
14.2.2	HLA-Klasse II-Antigene	116
14.2.3	Nomenklatur der HLA-Antigene	117

14.3	Hinweise zur Funktion von HLA-Antigenen	117
14.4	Transfusionen, Transplantationen	118
14.5	Techniken zum Nachweis von HLA-Antikörpern, HLA-Typisierung	119
14.6	Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen	120
15	Bestimmungen und Richtlinien zur Bluttransfusion	126
15.1	Eignung zur Blutspende	126
15.2	Rückverfolgungsverfahren	127
15.2.1	Vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren	127
15.2.2	Vom Empfänger ausgehendes Rückverfolgungsverfahren	128
15.3	Verschiedenes	128
15.3.1	Dokumentation, Archivierung	128
15.3.2	Rückstellproben	129
15.3.3	Meldewesen	129
15.3.4	Unterrichtungspflichten: Nebenwirkungen bei der Anwendung von Blutprodukten	129
15.4	Grunddaten zur Versorgung der Bundesrepublik Deutschland mit Blutprodukten	130
15.5	Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen	130
Literatur		131
Index		139

Tabellenverzeichnis

1	Klinische Fragestellungen in der Transfusionsmedizin	1
2	Immunpathogene Folgereaktionen nach Gell und Coombs	5
3	Eigenschaften von Immunglobulinen	16
4	Merkmale des ABO–Blutgruppensystems und Isoagglutinine	26
5	Verträglichkeit ABO–ungleicher (plasmaarmer) Erythrozytenkonzentrate	29
6	Transfusionstrigger zur Thrombozytentransfusion	30
7	Indikationen zur prophylaktischen Thrombozytentransfusion	31
8	Blutgruppenungleiche Plasmatransfusion: kompatible Blutgruppenkonstellationen	33
9	Transfusionsreaktionen	34
10	Organisatorische Vorkehrungen bei Verdacht auf eine akute hämolytische Transfusionsreaktion	35
11	Diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion	35
12	Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion: auslösende Alloantikörper	37
13	Indikationen für die Verwendung bestrahlter zellulärer Blutpräparate	42
14	Schwerwiegende Transfusionsreaktionen mit tödlichem Ausgang in Deutschland	43
15	Schwerwiegende Transfusionsreaktionen mit tödlichem Ausgang im Vereinigten Königreich	43
16	Vorgehen bei unklarer Blutung und normalen Globalparametern	56
17	Antithrombozytäre Substanzen	57
18	Thrombozytenzählung zum Ausschluß einer HIT	61
19	Durch Transfusion übertragbare Infektionskrankheiten	62
20	Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Übertragung von HIV 1/2, HCV und HBV durch Transfusion in Deutschland	64
21	Verfahren zur Virusinaktivierung von Plasmaprodukten	69
22	Eigenblutspende: Kontraindikationen	73
23	Übersicht: Neonatale Alloimmunhämozytopenien	74
24	Merkmale des Rhesus-Blutgruppensystems	75
25	Funktion Blutgruppen tragender Proteine und Glykoproteine	79
26	Präcursorsubstanzen	80
27	ABO-Antigene und Isoagglutinine („Serumeigenschaften“)	81
28	ABO-Antigene, immunodeterminante Oligosaccharide	81
29	Immunodeterminante Oligosaccharide der Lewis-Antigene	82
30	Lewis-Antigene	82
31	Frequenzen wichtiger Rhesus-Phänotypen	84
32	Frequenzen der wichtigsten Rhesus-Haplotypen	84
33	LW-Antigene in Finnland	85
34	Frequenzen der Genotypen der Merkmale <i>K</i> (<i>KEL1</i>) und <i>k</i> (Cellano, <i>KEL2</i>)	85
35	Frequenzen weiterer Antigene des Kell-Blutgruppensystems	85
36	Phänotypfrequenzen des Fy-Systems	86
37	Phänotypfrequenzen des Jk-Systems	87
38	Frequenz der Antigene M, N	87
39	Frequenz der Antigene S, s	87

40	MNSs-Blutgruppensystem	88
41	Genotypfrequenzen und Phänotypfrequenzen der Merkmale Lu(a), Lu(b)	88
42	Ii-Antigene	90
43	Für erythrozytäre Antigene spezifische Lektine	91
44	ABO-Blutgruppenbestimmung	94
45	Diagnostik der Untergruppen A ₁ , A ₂	94
46	Bestimmung des Rh-Phänotyps	95
47	Klinische Relevanz häufigerer erythrozytärer Alloantikörper (Transfusionsreaktionen)	95
48	Ursachen für einen positiven direkten Antihumanglobulintest	96
49	Thrombozytäre Alloantigene	103
50	Granulozytäre Alloantigene	105
51	Übersicht: Immunhämolytische Anämien	108
52	Serologisch definierte HLA-A und HLA-C-Antigene	121
53	Serologisch definierte HLA-B-Antigene	122
54	Kreuzreagierende Gruppen der HLA-A und HLA-B Antigene	122
55	Assoziationen zwischen HLA-B Antigenen und Bw4/Bw6	123
56	HLA-B/C-Assoziationen bei Weißen	123
57	Serologisch definierte HLA-DR-Antigene	123
58	HLA-DQ-Antigene	124
59	Assoziationen innerhalb der DR-Subregion bei Weißen	124
60	Assoziationen zwischen DR und DQ-Antigenen	124
61	Zusammenhang zwischen Auftreten von Erkrankungen in Abhängigkeit von Risikofaktoren	124
62	Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Krankheiten	125

Abbildungsverzeichnis

1	Übersicht: adaptives Immunsystem	7
2	Prozessierung von Ig- λ -mRNA	9
3	Organisation der Immunglobulin H-Gene	10
4	T-Zell Rezeptor	11
5	Erkennung von Fremdartigen durch den T-Zell Rezeptor	12
6	Sequenzspezifische und konformationsspezifische Epitope	13
7	Struktur der Immunglobuline	14
8	Immunologische Effektormechanismen zur Elimination von Erythrozyten	15
9	Reaktionswege des Komplementsystems	19
10	Nachweis von Antikörpern gegen Blutzellen	20
11	Fraktionierung von Vollblut in einem Vierfachbeutelssystem	21
12	Prinzip des direkten Antihumanglobulintests	36
13	TA-GvHR „One-way-match“-Konstellationen bei gerichteten Transfusionen unter Verwandten	43
14	Schema der plasmatischen Blutstillung	46
15	Stufendiagnostik bei erniedrigter Thrombozytenzahl	54
16	Differentialdiagnose bei Verdacht auf Thrombozytopathie	55
17	Blutgruppenserologische Untersuchungen vor und nach Bluttransfusionen	92
18	Prinzip des Gelzentrifugationstests	93
19	Prinzip der Differenzierung erythrozytärer Antikörper mit einem Testzellpanel	96
20	Abklärung des direkten Antiglobulintests	101
21	Differentialdiagnose: positiver DAT/Eluate mit breit reagierenden Antikörpern	102
22	Thrombozytäre Glykoproteine	104
23	Prinzip des MAIPA-Assays	106
24	GPI-verknüpfte Membranproteine	107
25	Prinzip des Donath-Landsteiner-Tests	109
26	Struktur von HLA-Molekülen	114
27	Molekulargenetik von HLA Klasse II-Genen.	115
28	Anordnung der HLA-Antigene auf dem kurzen Arm des 6 Chromosoms	116
29	Chromosomale Organisation der HLA-DRB-Gene bei verschiedenen Haplotypen	117

1 Einführung: Transfusionsmedizin

1.1 Allgemeines

Transfusionsmedizin ist ein interdisziplinäres Fach, das sich mit der Anwendung und der Herstellung von Blutprodukten befasst. Hierzu gehören Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma, Granulozytenpräparate und Präparate hämatopoetischer Stammzellen. Darüber hinaus befassen sich transfusionsmedizinisch tätige Ärzte und Ärztinnen¹ mit therapeutischen Aphereseverfahren. Zu den diagnostischen Leistungen, die in transfusionsmedizinischen Einrichtungen erbracht werden, gehören ergänzende Untersuchungen auf erythrozytäre und thrombozytäre Antikörper bei anämischen und thrombozytopenischen Patienten, Gerinnungsanalysen, immunhämatologische Untersuchungen im Rahmen der Schwangerenvorsorge, und die Untersuchung der Ursachen von Transfusionsreaktionen.

Transfusionsmedizinisch tätige Ärzte haben sich mit den physiologischen Grundlagen bei der Blutspende und bei Apheresen vertraut gemacht. Sie stellen durch geeignete Auswahl von Blutspendern und mit weiteren organisatorischen Vorkehrungen die Versorgung der Einrichtungen des Gesundheitswesens mit Blutpräparaten sicher. Dabei kann es besondere Herausforderungen in Katastrophenfällen geben. Wie in kaum einem anderen Gebiet der Medizin sind alle Vorgänge um die Herstellung und Anwendung von Blut und daraus hergestellten Medikamenten durch eine Fülle von Gesetzen, Richtlinien und Verordnungen formalisiert. Einen Teil davon muß auch der für die Krankenversorgung besonders wichtige *transfundierende Arzt* kennen.

Zu den Erkrankungen und den klinischen Fragestellungen, mit denen transfundierende Ärzte und Ärzte in transfusionsmedizinischen Einrichtungen konfrontiert werden s. Tabelle 1.

- Anämien, Thrombozytopenien bei hämatologischen Erkrankungen oder bei Blutverlust, die möglicherweise eine Substitution mit Blutpräparaten erforderlich machen
- Diagnostik und Behandlung von Transfusionsreaktionen
- Hämostasestörungen
- Infektionskrankheiten, die durch Transfusionen übertragbar sind
- immunologisch bedingte fetomaternale Inkompatibilitäten, die zu Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie beim Feten oder Neugeborenen führen
- Autoimmunerkrankungen des Blutes: Autoimmunthrombozytopenie, Autoimmunhämolytische Anämie, Autoimmunneutropenie
- medikamentös induzierte Immunhämozytopenien

Tabelle 1: Klinische Fragestellungen mit transfusionsmedizinischem Bezug

Bei der Transplantation von Knochenmark und peripheren Stammzellen werden werden die zu transplantierenden Zellpräparate teilweise in transfusionsmedizinischen Einrichtungen maschinell gewonnen und ggf. kryokonserviert. Auch Untersuchungen zur Bestimmung der Verträglichkeit von Transplantaten hämatopoetischer Stammzellen und von soliden Organen (z. B. Niere) werden häufig in diesen Einrichtungen durchgeführt. Sie schließen neben Bestimmung der ABO-Blutgruppen die Un-

¹Wenn im folgenden von Ärzten, Patienten und Blutspendern die Rede ist, sind stets weibliche und männliche Personen gemeint. Wenn von Patientinnen und Blutspenderinnen die Rede ist, sind ausschliesslich weibliche Personen gemeint.

tersuchung der Merkmale des MHC² (HLA-Antigene) und die Bestimmung von HLA-Antikörpern ein (s. Kapitel 14).

1.2 Informationsquellen zur Transfusionsmedizin und zu verwandten Gebieten

Dieses Buch soll elementare Grundkenntnisse zu den im vorigen Abschnitt benannten Themen vermitteln und durch weitere Hinweise auf weiterführende Literatur die Einarbeitung in spezielle Fragestellungen ermöglichen. Dabei wird versucht, Sachverhalte möglichst verständlich zu erklären, auch wenn dies an einigen Stellen zu einer etwas ausführlicheren Darstellung führt. In diesem kompakten Text ist Vollständigkeit nicht möglich, deshalb werden relativ viele weiterführende Literaturhinweise gegeben, um so allem der Ärztin und dem Arzt in der Weiterbildung zum Facharzt für Transfusionsmedizin Hinweise für eine sinnvolle ergänzende Lektüre zu geben. Bewusst werden in diesem Text englischsprachige, international eingeführte Begriffe (*kursiv gesetzt*) erwähnt und die daraus abgeleiteten Akronyme genannt.

In Kleindruck werden über das „elementare Lehrbuchwissen“ für den transfundierenden Arzt hinausgehende Fakten eingefügt oder neuere Entwicklungen beschrieben, die für die zukünftige Entwicklung der Therapie mit Blutpräparaten bedeutsam sind. Beschreibungen von Labormethoden finden sich im Kleindruck, soweit sie nicht zum „Prüfungsstoff“ für Studierende gehören, aber zum Verständnis von Zusammenhängen nützlich sind.

Knapp und übersichtlich geschriebene **Lehrbücher** der Transfusionsmedizin sind [2, 3]. Ein kompaktes englisch geschriebenes praxisorientiertes Buch der Blutspendedienste des Vereinigten Königreichs ist online verfügbar [4]. Im deutschsprachigen Raum hat sich als ausführlichere Darstellung [5] etabliert. Ein grundlegendes, ausführliches Lehrbuch in englischer Sprache mit umfangreichen Bezügen zu klinischen Problemen ist [6]. Ein in die Tiefe gehendes Buch über immunologische und molekularbiologische Daten zu (erythrozytären) Blutgruppen von G. Daniels liegt inzwischen in der 3. Auflage vor [7]. Aktuelle Listen der anerkannten Blutgruppen werden von der *Working party on red cell immunogenetics and blood group terminology* auf der Webseite der *International Society of Blood Transfusion*³ veröffentlicht.

Eine empfehlenswerte (unterhaltsame!) Informationsquelle ganz anderer Art stellen die Audio-Dateien mit teilweise ausgezeichneten Beiträgen/Interviews und erklärenden Videos (in Englisch) international bekannter Transfusionsmediziner dar, die J. Chaffin auf seiner **Webseite BloodBank-Guy** [8] veröffentlicht. Dort finden sich auch Wissenstests. Die Webseite befasst sich immer auch mit aktuellen Themen.

Eine weitere Webseite, MDCalc [9], stellt online Rechner für den Gebrauch in der klinischen Medizin zur Verfügung. Nach Eingabe von „Transfusion Medicine“ auf der Suchzeile werden Links zu „fachspezifischen Rechnern“ (z. B. zur Bestimmung von Blutvolumen, *corrected count increment (CCI)* bei Thrombozytentransfusionen, Dosierung von EKs für die intrauterine Transfusion) angezeigt. Die Hintergründe zu den transfusionsmedizinischen Inhalten dieser Webseite wurde kürzlich in [10] beschrieben. Zu dieser Seite gibt es auch Apps für mobile Geräte.

Eine ausführliche Darstellung der **Hämostaseologie** wurde von Pötzsch und Madlener herausgegeben [11], ein etwas kompakteres Buch stammt von Bruhn et al. [12]. Das von Bartels et al. herausgegebene Gerinnungskompodium [13] enthält neben der Darstellung klinischer Bilder besonders umfangreiche Beschreibungen von diagnostischen Labormethoden.

² „major histocompatibility complex“

³<https://www.isbtweb.org>

Regulatorische Vorgaben zur Durchführung der Bluttransfusion und zur Herstellung von Blutkomponenten sind im Transfusionsgesetz [14] und in den Hämotherapie-Richtlinien [15] beschrieben, die Querschnittsleitlinien zur Hämotherapie [16] befassen sich mit Indikationen, Dosierungen und Nebenwirkungen der Gabe von Erythrozytenkonzentraten, gefrorenem Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten, sowie von Gerinnungsfaktorkonzentraten, humanen Immunglobulinen und Albumin. Ein umfassender Text zu rechtlichen Fragen bei der Gewinnung und Anwendung von Blut ist „Transfusionsrecht“ von Deutsch und Koautoren [17].

Neben den Hämotherapie-Richtlinien und dem Transfusionsgesetz sind für die Gewinnung und Anwendung von Blutkomponenten aktuelle Stellungnahmen und Voten des Arbeitskreises Blut zu beachten, die auf der Webseite des Robert-Koch-Instituts [18] veröffentlicht werden.

2 Immunologische Grundlagen der Transfusionsmedizin

Die Kurzdarstellung in diesem Kapitel ersetzt kein Lehrbuch der Immunologie. Sie finden in diesem Abschnitt eine Erläuterung von Begriffen und Konzepten, die zum Verständnis von immunologischen Vorgängen im Zusammenhang mit Bluttransfusionen oder Transplantationen erforderlich sind. Ein knappes und fundiertes Buch zu den immunologischen Grundlagen in deutscher Sprache ist [19], umfassendere Werke sind „Janeway’s Immunobiology“ [20] und „Roitt’s Essential Immunology“ [21]. In diesem Kapitel wird an einigen Stellen zur weiterführenden Lektüre auf konkrete Abschnitte in diesen drei Büchern mit Seitenangaben verwiesen.

2.1 Gliederung des Immunsystems

Der Organismus versucht ständig, sich durch vielfältige Strategien vor Schäden durch Verletzungen und durch Krankheitserreger zu schützen. Dabei unterscheidet man neben den Schutzfunktionen der Haut und der Schleimhäute das **natürliche** oder **angeborene Immunsystem** (*innate immunity*) vom **adaptiven Immunsystem** (*adaptive immunity*).

Die Strukturen des angeborenen Immunsystems sind stammesgeschichtlich älter [22, S. 14], ihre Stärke besteht darin, dass sie ohne Zeitverzögerung wirksam werden. Hierzu gehören Makrophagen und NK-Zellen, (polymorphkernige) Granulozyten, antimikrobielle Enzyme, und Peptide und die Komponenten des Komplementsystems. Allerdings erlaubt das angeborene Immunsystem einzelnen Individuen einer Spezies nicht, sich auf bisher unbekannte Krankheitserreger mit neuen Schädigungsmechanismen einzustellen. Dem adaptiven Immunsystem werden B-Lymphozyten, Plasmazellen, Immunglobuline und T-Lymphozyten zugeordnet.

Allerdings spielen manche Komponenten in beiden Teilsystemen eine Rolle: zu einer Komplementaktivierung kann es antikörperunabhängig, durch Aktivierung an biologisch „fremden“ Zellwänden oder Zellmembranen von Krankheitserregern im Rahmen des Lektin-Wegs (angeborene Immunität) kommen oder im Rahmen des klassischen Weges der Komplementaktivierung, der durch Antikörper initiiert wird. Die so ausgelöste Phagozytose ist dem adaptiven Immunsystem zuzuordnen. Auch können Makrophagen einerseits antikörperbeladene Zellen phagozytieren (adaptives Immunsystem), als auch durch Bindung von Komplementproteinen an Komplementrezeptoren von Makrophagen (angeborenes und adaptives Immunsystem).

2.2 Pathogene Immunreaktionen

Reaktionen des adaptiven Immunsystems sollen die Auswirkungen einer Infektion auf den betroffenen Organismus begrenzen und damit vor allem Schutzfunktionen wahrnehmen. Dabei kann es aber zu intensiven begleitenden Reaktionen kommen, die den betroffenen Organismus im Sinne eines unerwünschten „Kollateralschadens“ beeinträchtigen. Im Zusammenhang mit Transfusionen und Transplantationen liegt insoweit eine besondere Situation vor, als hierbei immunologisch als fremd wahrgenommene Zellen und gelöste Proteine absichtlich übertragen werden, die den Empfängerorganismus zu immunologischen Gegenmassnahmen veranlassen können. In der Folge kommt es zu in der Regel unerwünschten Immunreaktionen auch gegen Komponenten von Blutpräparaten

oder Transplantaten. Solche „unerwünschten“ **pathologischen Immunreaktionen** oder **Überempfindlichkeitsreaktionen** wurden von Gell und Coombs (s. Tabelle 2) klassifiziert.

- Typ I-Reaktion: anaphylaktische Immunreaktion
- Typ II-Reaktion: antikörpervermittelte Reaktion vom zytotoxischen Typ
- Typ III-Reaktion: immunkomplexvermittelte Reaktion
- Typ IV-Reaktion: zellulär vermittelte Immunreaktion

Tabelle 2: Immunpathogene Folgereaktionen nach Gell und Coombs

Anaphylaktische Reaktionen werden meist durch IgE-Antikörper ausgelöst (können aber auch durch IgG-Antikörper verursacht werden, s. Abschnitt 5.6). Beispiele sind Heuschnupfen (allergische Rhinitis), Urtikaria, Asthma bronchiale, durch Medikamente und Nahrungsbestandteile. Sie werden als **Typ I-Reaktionen** klassifiziert. Bei **Typ II-Reaktionen** stehen Zellschäden als Folge der Bindung von Antikörpern und nachfolgender Komplementaktivierung oder Phagozytose im Vordergrund, dies kann Zellen verschiedener Organe betreffen: als Beispiele sind z. B. Pemphigus vulgaris und Goodpasture-Syndrom oder antikörperbedingte Hämolysen zu nennen. Bei **Typ III-Reaktionen** entstehen Immunkomplexe, die sich in Gefäßen ablagern können und dann zu entzündlichen Reaktionen führen können, Beispiele sind die sog. Serumkrankheit (als generalisierte Form) und die Taubenzüchterlunge oder Farmerlunge (als eine auf ein Organ begrenzte Reaktion). Bei **Typ IV-Reaktionen** stehen zytotoxische T-Lymphozyten im Vordergrund, Beispiele sind Kontaktdermatitis, die Gewebereaktion beim Tuberkulintest und die zellulär vermittelte Abstoßung von Transplantaten. Gelegentlich wird dieser Klassifikation als „Typ V“ eine „stimulatorische Überempfindlichkeit“ hinzugefügt, bei der Antikörper als „falsche Liganden“ mit Rezeptoren reagieren und diese die Effekte der richtigen Liganden auszulösen vermögen.

Diese Klassifikation gibt das Geschehen nach Aktivierung von immunologischen Reaktionen nach heutigem Verständnis aber nur unzureichend wieder [23]: häufig lassen sich immunologisch ausgelöste Reaktionsmuster nicht nur einem einzigen der o. g. Reaktionstypen zuordnen.

In der Transfusionsmedizin werden **Typ I-Reaktionen** bei anaphylaktischen Transfusionsreaktionen gegen Plasmaproteine beobachtet (s. Abschnitt 5.6). Hämolytische Transfusionsreaktionen sowie die (immunologisch ausgelöste) transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienzen (TRALI) entstehen als zytotoxische Reaktionen, die durch Antikörper gegen Blutzellen induziert werden, sie sind damit **Typ II-Reaktionen** nach der o. g. Klassifikation (Abschnitt 5.2, 5.5 und 5.11). Auch die Hämolyse bei autoimmunhämolytischer Anämie, Immunthrombozytopenie und Immunneutropenie sind als zytotoxische, Typ II-Immunreaktionen einzustufen. Graft-versus-host-Reaktionen (Abschnitt 5.11) und (chronische) Abstoßungsreaktionen gegen Transplantate sind zellulär vermittelt und damit **Typ IV-Immunreaktionen**.

2.3 An der Immunantwort beteiligte Zellen und Membranstrukturen

Das Zusammenspiel der wichtigsten Immunzellen im Rahmen einer adaptiven Immunantwort ist in der stark vereinfachten Abb. 1 am Beispiel einer Virusinfektion dargestellt. Im Ergebnis bilden Plasmazellen spezifische Antikörper gegen Virusproteine („humorale Immunität“) und es entstehen zytotoxische T-Lymphozyten, die infizierte, mit Viruspeptiden beladene Zellen eliminieren können. Dabei werden Fragmente aus Virusproteinen von diesen Zellen den zytotoxischen T-Zellen von HLA Klasse I-Proteinen präsentiert („zelluläre Immunität“). Zytotoxische T-Lymphozyten erkennen mit dem T-Zell-Rezeptor das mit Viruspeptid beladene HLA Klasse I-Protein, diese infizierten Zellen können dann von den (zytotoxischen) T-Lymphozyten eliminiert werden.

Zu Beginn eines Immunisierungsvorgangs werden Proteine (im Beispiel der Abb. 1 Proteine, z. B. Proteine aus der Hülle infektiöser Viren), von antigenpräsentierenden Zellen (APC), Makrophagen

oder von dendritischen Zellen phagozytiert und enzymatisch in Peptide zerlegt. Diese Peptide gelangen in die Grube von MHC II-Rezeptoren (HLA Klasse II-Antigene) und werden auf der Zelloberfläche präsentiert. Bei den zahlreichen Kontakten zwischen den APCs und den T-Zell-Rezeptoren (TCR) von T-Lymphozyten kommt es gelegentlich zu Kontakten, bei denen die Antigen-erkennende Region (α/β -Ketten) eines TCR zu dem im MHC-Molekül präsentierten Peptid „passt“, ähnlich wie die variable Region von Immunglobulinmolekülen zum korrespondierenden Epitop eines Antigens passt. Bei der TCR/MHC II+Peptid-Interaktion kommt es aber erst dann zu einer Stimulation der T-Zelle, wenn ein sog. kostimulatorisches Signal hinzutritt, in diesem Fall interagiert z. B. CD28 auf der T-Zellmembran mit den Molekülen B7.1 (CD80), B7.2 (CD86) der APC (Abb. 5). Außerdem stabilisiert das CD4-Molekül die Interaktion beider Zellen durch Bindung an eine nicht-variable Stelle des MHC II (HLA Klasse II)-Moleküls.

Stark vereinfacht unterstützen die so entstehenden aktivierten T-Helfer-Zellen (T_H -Zellen) die Differenzierung von spezifisch reagierenden zytotoxischen (CD8 positiven) T-Lymphozyten. Ähnlich wird die Entwicklung von B-Zellen gefördert (s. Abb. 1). Darüber hinaus entstehen langlebige Gedächtniszellen (B-Zellen, T-Zellen), die es dem Immunsystem erlauben, bei späterem, erneutem Kontakt mit Fremdanthigenen, die bereits zu einer spezifischen Immunantwort geführt hatten, eine raschere und meist auch intensivere **sekundäre Immunantwort** in Gang zu bringen [20, S. 475], [19, S. 91].

Mehrfach wurden in diesem Abschnitt **MHC-** bzw. **HLA Klasse I-** und **Klasse II-Genprodukte** erwähnt. Dabei ist *major histocompatibility complex (MHC)* der allgemeinere Begriff, *human leukocyte antigen (HLA)* bezieht sich auf die Verhältnisse beim Menschen. Die zentrale Funktion dieser Moleküle besteht in der Präsentation von Peptiden vor allem T-Zell-Rezeptoren gegenüber zur Modifikation – meist Stimulation – einer Immunantwort. Ein anderer Aspekt dieser Gruppe von Molekülen ist der einzigartige Polymorphismus, d. h. die sehr hohe Zahl von Allelen der entsprechenden MHC-Gene. So gibt es aktuell (März 2020) für die schwere Kette des HLA-B-Moleküls 4,648 Allele (auf der Ebene des Proteins) [24], wobei dieses Gen im Bereich der HLA Antigene die meisten Allele aufweist. Es wird vermutet, dass dieser Polymorphismus für eine Spezies von Vorteil ist, da er dafür sorgt, dass einzelne Individuen gegenüber bestimmten Infektionserregern unterschiedlich empfänglich oder resistent sind und ihnen damit bei einer infektiösen Bedrohung das Überleben ermöglicht.

Für die Transfusion und Transplantation hat der extreme Polymorphismus der HLA-Antigene eine bedeutende Rolle. HLA Klasse I-Antigene sind z. B. auf Thrombozyten und auf vielen Gewebezellen exprimiert. Wenn man Thrombozyten transfundiert oder Organe transplantiert, werden die darauf sitzenden HLA-Antigene immunologisch als thrombozytäre „Blutgruppen“ oder als Gewebeverträglichkeitsmerkmale wahrgenommen, gegen die sich der Empfängerorganismus leicht immunisieren kann. Im Falle von Thrombozytentransfusionen ergeben sich daraus fieberhafte Transfusionsreaktionen und im Falle von Organtransplantationen Abstoßungsreaktionen. Dieser Aspekt der HLA-Antigene wird in Kapitel 14 ab Seite 114 ausführlich beschrieben.

2.4 Wie bringt das Immunsystem die riesige Vielfalt an „passenden“ Antikörpern (und TCR) zustande?

Der folgende Exkurs in die Geschichte der Immunologie ist für das Verständnis des gesamten Abschnitts nicht unabdingbar, erinnert aber noch einmal an die spannende Entdeckungsgeschichte der Grundlagen der humoralen und zellulären adaptiven Immunität.

Lange Zeit war es für Immunologen rätselhaft, wie der Organismus es zustande bringt, zu Antigenen „passende“ Antikörper zu bilden [26]. Erste Überlegungen hierzu wurden bereits in der Zeit um 1900 gemacht: Paul Ehrlich formulierte

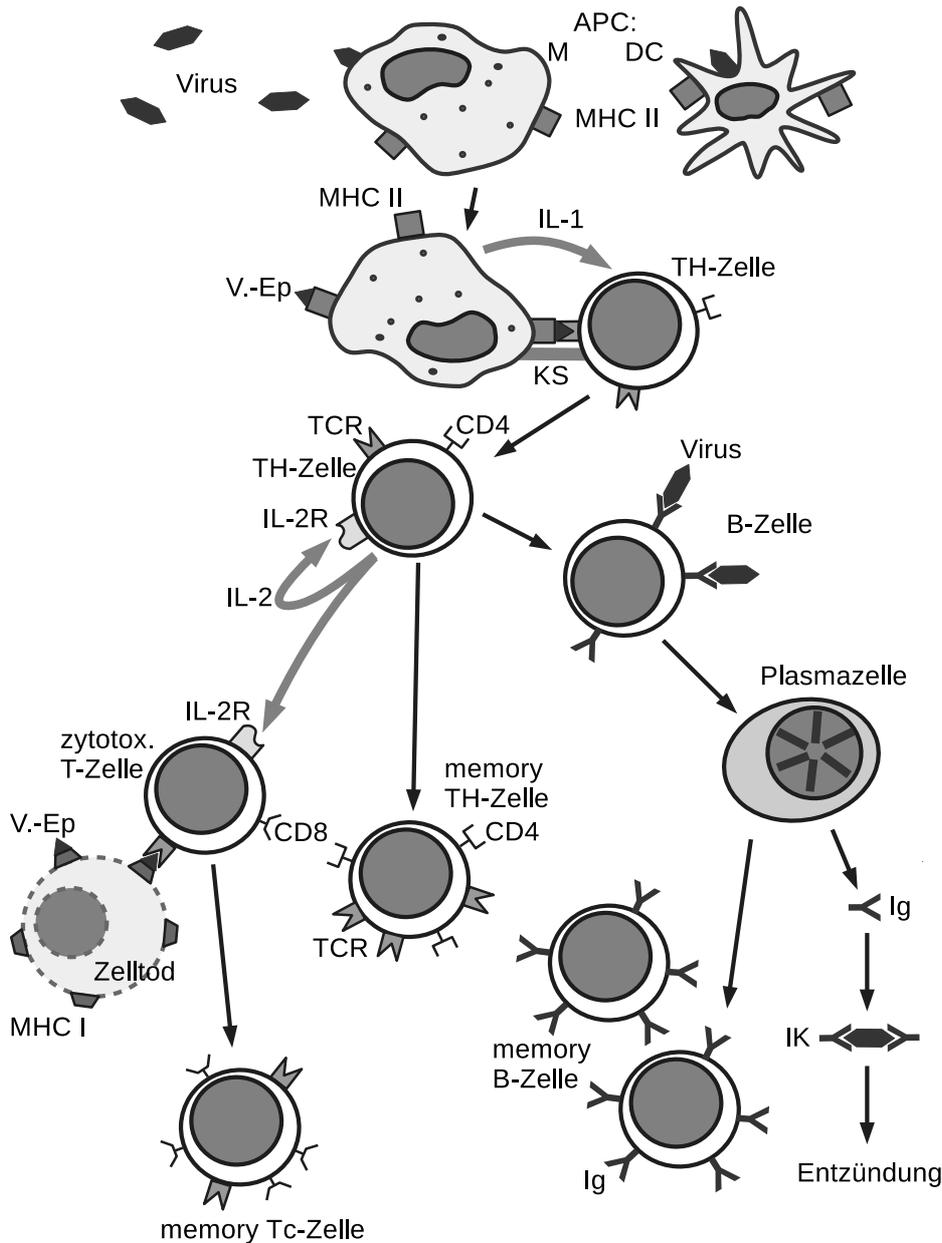


Abbildung 1: Funktionen von Zellen des adaptiven Immunsystems, dargestellt am Beispiel einer Virusinfektion. **APC:** antigenpräsentierende Zelle; **DC:** dendritische Zelle; **Ig:** Immunglobulin; **IL-2:** Interleukin 2; **IL-2R:** Interleukin 2-Rezeptor; **IK:** Immunkomplexe (aus Virus-Peptiden und Immunglobulin); **M:** Makrophage; **memory B-Zelle:** B-Gedächtniszelle; **memory Tc-Zelle:** zytotoxische Gedächtniszelle; **memory TH-Zelle:** TH-Gedächtniszelle; **MHC I:** class-I major histocompatibility complex – HLA Klasse I-Proteine; **MHC II:** class-II major histocompatibility complex – HLA Klasse II-Proteine; **TCR:** T-Zell-Rezeptor; **TH-Zelle:** T-Helfer-Zelle; **V.-Ep.:** Virus-Epitope. Diese Schemazeichnung lehnt sich an eine Abbildung in [25] an. Weitere Einzelheiten s. Text.

seine **Seitenkettentheorie**, wobei unter Seitenketten antikörperähnliche Rezeptoren auf Lymphozyten verstanden wurden, an die sich Antigene (z. B. Toxine) binden können und die damit die Bildung weiterer Seitenketten (auf der Zelloberfläche) stimulieren. Er ging davon aus, dass einzelne Lymphozyten Rezeptoren für die Bindung verschiedener Substanzen bilden können. Immunisierungsexperimente von Karl Landsteiner mit chemisch synthetisierten (in der Natur nicht vorkommenden) Haptenen veranlassten andere Autoren zu alternativen Hypothesen über die Generierung „passender“ Immunglobuline: ihre **Instruktionstheorien** gingen von Immunglobulinen aus, die zum Zeitpunkt der Synthese noch „ungefaltet“, d. h. ohne ihre spätere spezifische Bindungsfähigkeit sind. Durch Interaktionen mit Antigenen falten sich diese Antikörpermoleküle passend um die antigenen Determinaten wie um eine Matrize. Auch diese Theorie erwies sich als unvollkommen: sie erklärte nicht, warum es bei einer wiederholten Antigenzufuhr zu einer verstärkten (sekundären) Immunantwort kommt. Auch blieb unklar, wie Antikörper nach Lösung der Bindung an das Antigen ihre spezifische Faltung aufrechterhalten. Daher gewannen die von Jerne und später Burnet entwickelten Modelle zunehmend an Bedeutung die von einer großen Zahl bereits vorhandener Lymphozyten mit jeweils verschiedenen Rezeptoren ausgingen. Durch Bindung von Antigen an passende Ig-Rezeptoren einzelner B-Zellen werden diese stimuliert und vermehren sich zu B-Zell-Klonen, aus denen sich antikörperproduzierende Plasmazellen entwickeln (**klonale Selektionstheorie**).

Die genetischen Mechanismen, die der Generierung dieser verschiedenen B-Zellklone mit der Fähigkeit zur Bildung einer sehr großen Zahl von Antikörperspezifitäten zugrunde liegen (s. u.), wurden schliesslich von S. Tonegawa geklärt. Analoge Vorgänge spielen bei der Erzeugung der Diversität von T-Zellrezeptoren eine Rolle.

Zu Beginn einer Immunisierung im Sinne einer adaptiven Immunantwort der „begegnen“ sich ständig dendritische Zellen (*dendritic cells, (DC)*), bei denen es sich um antigenpräsentierende Zellen handelt sowie T-Lymphozyten in Lymphknoten. Dendritische Zellen haben zuvor Bestandteile von Infektionserregern oder von fremden Blutzellen phagozytiert, mit Hilfe von Proteasen zerkleinert und Peptide in HLA Klasse II-Proteine gelegt, die laufend von „T-Zell-Rezeptoren abgetastet“ werden. Wenn eine T-Zelle mit einem T-Zell-Rezeptor vorbeikommt, der zu dem präsentierten Fremdan-tigen (Peptid) passt (sog. 1. Signal), kommt es dann zu einer Aktivierung dieser naiven T-Zellen, wenn gleichzeitig „kostimulatorisch“ weitere Rezeptoren von dendritischer Zelle und T-Zelle miteinander interagieren (2. kostimulatorisches Signal, z. B. B7 und CD28: Abb. 5, Seite 12).

Durch Bindung von Antigen an membranständige Immunglobulinmoleküle ganz bestimmter B-Zellen werden diese aktiviert: dieses Prinzip der **klonalen Selektion** sorgt für die Expansion und Differenzierung von **B-Zellen** (nur einzelner Klone) in **Immunglobulin-sezernierende Plasmazellen**. Damit auf diese Weise eine jeweils spezifische Immunantwort gegen potentiell unbegrenzt viele Fremdan-tigene entstehen kann, ist es erforderlich, dass das Immunsystem zum Zeitpunkt der Fremdan-tigenzufuhr im Fall einer Transfusion oder einer Infektion ein riesiges Arsenal an B-Zellen mit jeweils „passenden“ antigenspezifischen Erkennungsbereichen (s. u.: Antigen-bindende Bereiche, CDR) der membranständigen Immunglobuline vorbereitet hat.

Nach der Struktur unterscheidet man fünf **Klassen von Immunglobulinen** (Tabelle 3). Als „Grundmodell“ eines Immunglobulinmoleküls kann man das IgG-Molekül betrachten (Abb. 7, Seite 14). Ein IgG-Molekül weist zwei schwere Ketten (*heavy chains* H-Ketten) und zwei leichte Ketten (*light chains, L-Ketten*) auf. Die schwere Kette ist jeweils entsprechend der Immunglobulinklasse mit einem griechischen Buchstaben bezeichnet: so hat IgG zwei γ -Ketten, IgA zwei α -Ketten, IgM zwei μ -Ketten (s. Tab. 3, Seite 16). Alle Immunglobulinklassen weisen entweder κ -Leichtketten oder λ -L-Ketten auf. L- und H-Ketten sind durch Disulfidbrücken miteinander verknüpft. H- und L-Ketten weisen endständig variable Domänen V_H und V_L auf. In diesem Bereich unterscheiden sich die Aminosäuresequenzen der Immunglobuline aus unterschiedlichen B-Zell- und Plasmazellklonen. Im Bereich der variablen Domänen liegen die Antigen-bindenden Bereiche der Immunglobuline. Diese hypervariablen Proteinabschnitte werden auch als (*antibody*) *complementarity determining region (CDR)* bezeichnet (s. Seite 10). Die übrigen Domänen bezeichnet man als konstante Domänen C_{H1} und C_{H2} bis C_{H4} . Die Sequenzen dieser Domänen sind spezifisch für die jeweilige Immunglobulinklasse. Es gibt bei IgG vier Varianten der H-Kette, daher existieren vier IgG-Subklassen, die sich in ihren biologischen Eigenschaften unterscheiden. Bei IgA kennt man zwei Subklassen.

Die Fähigkeit, nach Bindung an Antigen Komplement über den klassischen Weg zu aktivieren und die Fähigkeit zur Opsonisierung wird über den das Fc-Stück vermittelt (Abb. 7, Seite 14).

Das genetische Material der leichten κ -Ketten liegt auf dem 2. Chromosom, das der leichten λ -Kette auf dem 22. und das der schweren Ketten auf dem 14. Chromosom.

Die große Vielfalt an Antikörperspezifitäten der vom Organismus bereitgehaltenen B-Zellen/Plasmazellen wird durch rekombinatorische Vorgänge im Bereich der genannten Immunglobulingene auf DNA- und RNA-Ebene erzeugt. Bei der Entwicklung von B-Zellen aus pluripotenten Stammzellen werden Gensegmente wie ‘Bausteine’ aus dem in der Keimbahn übernommenen Genom zu den Immunglobulin-Genen zusammengesetzt (dabei kommt es zu Verlust von genetischem Material aus dem Bereich der Immunglobulingene) [27]. In Abbildung 2 sind die Verhältnisse bei der Entstehung von λ -Leichtketten dargestellt.

Im einzelnen werden *variable (V)*, *joining (J)* und teilweise *diversity (D)*-Gensegmente in den rekombinatorischen

Ausschnitt L-Kette

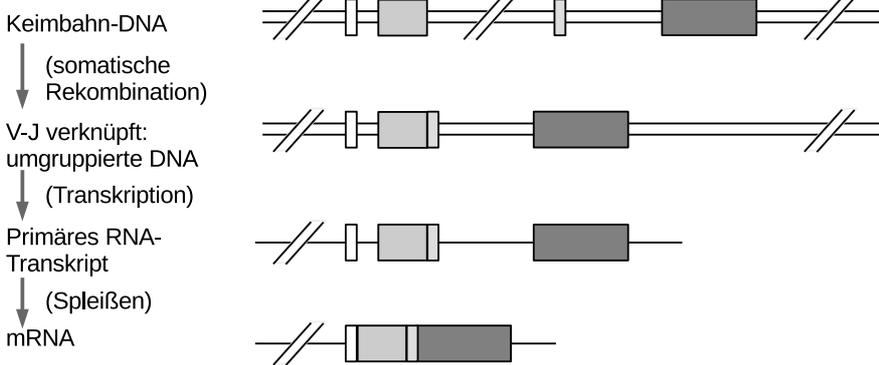
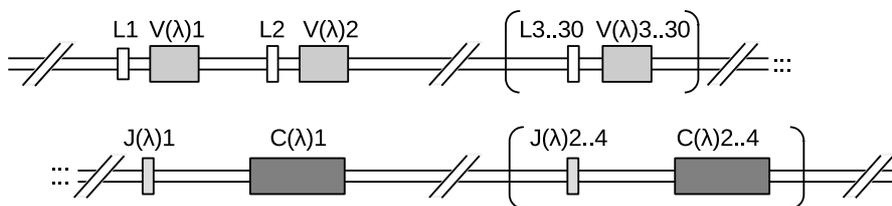


Abbildung 2: Somatische Mutationsmechanismen am λ -Genlocus: vom Gen der Keimbahn zur λ -mRNA. Oben: rekombinatorische Vorgänge beim Prozessieren von DNA, Transkription und Proteinsynthese. Unten: Übersicht über das komplette λ Gen (im Zustand wie in der Keimbahn). **C**: Gensegment für die konstante Leichtketten-Region (C-Region); **J**: Gensegment für die Verknüpfungssequenz (*junction*) **L**: Leitpeptid, wird bei der Synthese des Proteins nicht berücksichtigt; **V**: variables Gensegment.

Übersicht: λ -Leichtketten-Gen



Prozess, der als V(D)J-Rekombination bezeichnet wird, einbezogen. Ausgangspunkt für diese Vorgänge sind Schnitte in die DNA im Bereich konservierter RSS (*recombination signal sequences*)-Regionen, die von den RAG-1, RAG-2 (*recombination-activation genes*) gesteuert werden. Anschließend sorgen DNA-Reparaturmechanismen für eine Wiederverknüpfung der gekürzten DNA-Bereiche [27, 28]. H-Ketten der B-Zellrezeptoren und β -Ketten des TCR bestehen aus V, D und J-Segmenten, L-Ketten der B-Zellrezeptoren und TCR- α -Ketten nur aus V und J Segmenten (Abb. 2). Für seine Leistungen bei der Aufklärung der hier beschriebenen Zusammenhänge wurde Susumu Tonegawa 1987 der Nobelpreis (Physiology or Medicine) verliehen [29].

T-Zell-Rezeptoren können ebenso wie Antikörper Antigene erkennen, wobei die α und β Ketten variable Bereiche aufweisen (Abbildung 4). Alternative T-Zell Rezeptoren weisen γ/δ -Ketten auf (nicht zu verwechseln mit den γ/δ -Ketten des CD3-Komplexes). $\gamma\delta$ T-Zellen finden sich in höherer Dichte in Schleimhäuten, während $\alpha\beta$ T-Zellen in konventionellen lymphatischen Organen wie Milz und Lymphknoten und bei den peripheren T-Zellen überwiegen. Bei der Erzeugung der Variabilität von Rezeptoren unterschiedlicher immunologischer Spezifität sind bei T-Zellen vergleichbare rekombinatorische Mechanismen wirksam wie bei der Entstehung von Immunglobulinspezifitäten bei B-Zellen.

T-Zell Rezeptoren erkennen Antigene, die von antigenpräsentierenden Zellen in spezifischen Vertiefungen von HLA-Antigenen⁴ (Abbildung 5) dargeboten werden. Dabei erkennen T-Zellrezeptoren Epitope von (von außen aufgenommenen) Fremdanitgenen in HLA Klasse II-Produkten von **antigenpräsentierenden Zellen**. T-Zellrezeptoren auf zytotoxischen T-Zellen erkennen Epitope von intrazellulär gebildeten Antigenen (z. B. virusinfizierter Zellen) in HLA Klasse I-Antigenen (Abbildung 5).

⁴engl.: human leukocyte antigens

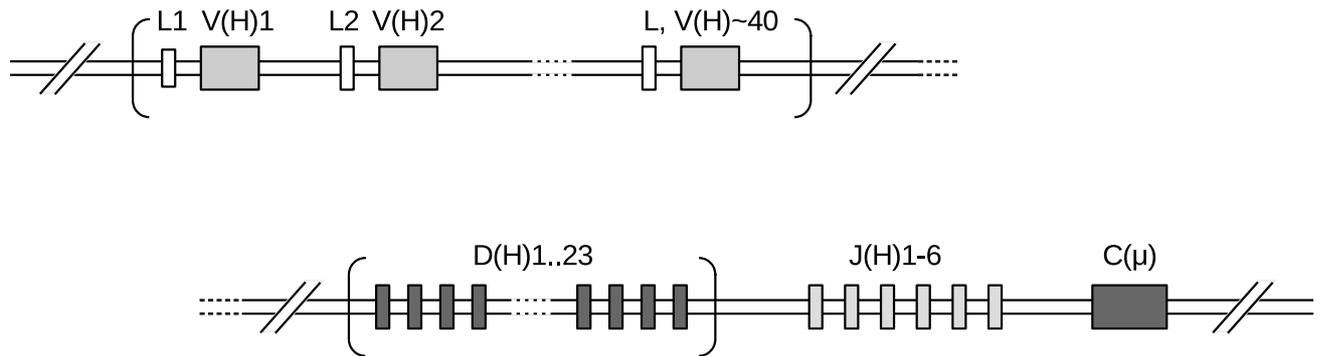


Abbildung 3: Organisation der Immunglobulin H-Gene (Keimbahn). **C μ** : konstantes (*constant*) Gensegment; **D(H)**: *diversity* Gensegmente (insgesamt 23); **J(H)**: *joining* Gensegmente (6); **L1**: Leitpeptid; **V(H)1** erstes variables Gensegment, insgesamt gibt es etwa 40: zwischen 38 und 46 V(H) Gensegmente. Zur folgenden Beschreibung sei auf die obere Hälfte der Abb. 2 verwiesen. Im Rahmen somatischer Mutationen fusioniert zunächst ein (von 23) D-Segmenten und ein (von 6) J-Segmenten, anschließend wird der so entstandene D-J Block mit einem (von 38-46) V-Segmenten fusioniert. Daraus entsteht ein mRNA-Transkript. Im Rahmen von Spleiß-Vorgängen fusioniert die L/V-D-J-Sequenz mit der RNA der drei konstanten Domänen der μ -Kette.

2.5 Interaktion zwischen Antigen und Antikörper/T-Zell Rezeptor

Substanzen (z. B. Glykoproteine auf transfundierten Blutzellen), die durch Stimulation bestimmter B Zell-Klone zu einer Immunisierung führen (**Immunogene**) induzieren die Bildung von **Antikörpern** in Plasmazellen. Diese Antikörper reagieren dann mit diesen immunisierenden zellständigen Glykoproteinen, die nun als **Antigene** betrachtet werden. Ähnliches gilt für T-Zellen, deren T Zell-Rezeptoren mit Antigenen interagieren.

Der umschriebene Bereich auf der Oberfläche eines Antigenmoleküls, der in mehr oder weniger intensivem Kontakt mit dem variablen Bereich des Immunglobulins tritt, wird als **Epitop** (oder **antigene Determinante**) bezeichnet. Die Größe spezifisch von Antikörpern erkannter Epitope kann bei einem sequenzspezifischen (s. u.) Antigen zwischen 4 und 6 Aminosäuren oder ähnlich vielen Zuckerresten liegen. Auf der Seite der Antikörper sind es die von B-Zell Klon zu B-Zell Klon unterschiedlichen hypervariablen Abschnitte, die mit den Epitopen in Kontakt treten, hierfür werden auch die Begriffe **Idiotyp** und (*antibody complementarity determining region* (**CDR**)) verwendet.

Manche Antikörper gegen zellständige Glykoproteine erkennen **konformationsspezifische** (diskontinuierliche) **Antigene**. Konformationsspezifische Antigene können ihre Antigenität nach Denaturieren verlieren, dies trifft weniger für **sequenzspezifische Epitope** (Abb. 6) zu.

Wenn Antikörper nicht nur mit den Strukturen der immunisierenden Moleküle reagieren, sondern mit Molekülen, die strukturell ähnliche Epitope aufweisen, spricht man von **Kreuzreaktionen**.

Beispiel: Kreuzreaktionen beobachtet man extrem häufig in der Transplantationsimmunologie (s. Kapitel 14). Zum Beispiel reagieren Antikörper gegen das HLA-A2-Antigen, d. h. Antikörper, von denen man weiß, dass sie durch Immunisierung gegen HLA-A2-positive Zellen entstanden sind, nicht nur mit HLA-A2-positiven Zellen, sondern auch (wenn auch meist meist schwächer) mit HLA-A68-positiven (aber HLA-A2-negativen) Zellen: beide Antigene weisen gemeinsame Epitope auf.

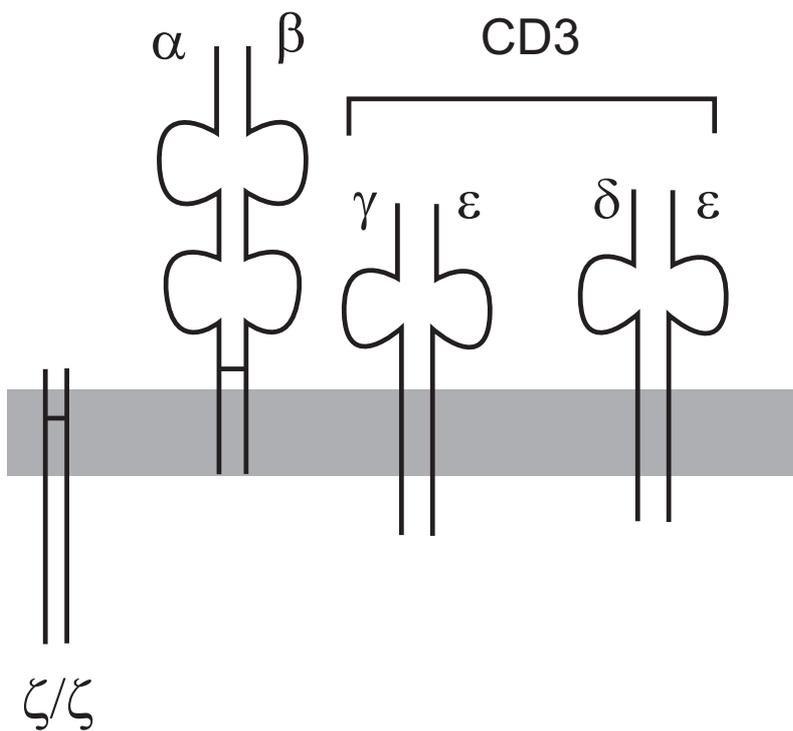


Abbildung 4: T-Zell Rezeptor

2.6 Immunologische Effektormechanismen gegen Blutzellen

Nach Interaktion von Antigenen mit immunkompetenten Zellen werden von B-Zellen Immunglobuline gebildet, die mit Fremdanitigenen reagieren können ('humorale' Immunität), T-Zellen können sich in zytotoxische Effektorzellen differenzieren. Im Rahmen der Immunhämatologie und Transfusionsmedizin werden meist Folgen von Immunreaktionen gegen Blutzellen betrachtet. Hier können nach Bildung von Antikörpern gegen Blutzellen unterschiedliche Mechanismen zur Zellschädigung, bei Erythrozyten z. B. zu einer Hämolyse führen (Abbildung 8, Seite 15). Eine **intravasale Hämolyse** wird nach massiver Komplementaktivierung als Folge einer Reaktion von Antikörpern mit Antigen beobachtet und ist meist von klinisch deutlich wahrnehmbaren Symptomen begleitet. Antigen-Antikörperreaktionen führen zu einer Aktivierung der Komponenten des **klassischen Reaktionswegs** (C1, C2, C4, C3) des **Komplementsystems** (Abbildung 9, Seite 19). Der sogenannte terminale Komplementkomplex C5b-9 (*membrane attack complex (MAC)*) führt durch Ausbildung von Poren in der Erythrozytenmembran zur Hämolyse. In der Immunhämatologie wird der Nachweis von Abbaufragmenten von C3: C3b, C3d oder C3dg auf der Erythrozytenmembran als Beleg für eine stattgehabte Immunreaktion gegen Erythrozyten gewertet. Dies kann mit dem direkten Antiglobulintest (Abschnitt 11.1.3) nachgewiesen werden, wenn man ein Anti-Humanglobulin-Seren (AHG) verwendet, die Anti-C3c, Anti-C3d enthält. In [6, Seite 316-318] die Zusammensetzung von AHG für die Erythrozytenserologie besprochen.

Komplementsystem: Neben dem klassischen Weg der Komplementaktivierung kennt man noch den alternativen Weg und den durch mannanbindendes Lektin (MBL) induzierten Weg der Komplementaktivierung (Abb. 9). Beim **alternativen Weg** bindet sich spontan entstehendes C3b an Zellmembranen und geht dort eine Bindung mit dem Faktor B ein (C3B). Der Faktor D spaltet B, damit entsteht $\overline{\text{C3bBb}}^5$, das wiederum C5 in

⁵Ein Querstrich über einem Proteinkomplex deutet in diesem Zusammenhang an, dass dieser Enzymaktivität besitzt.

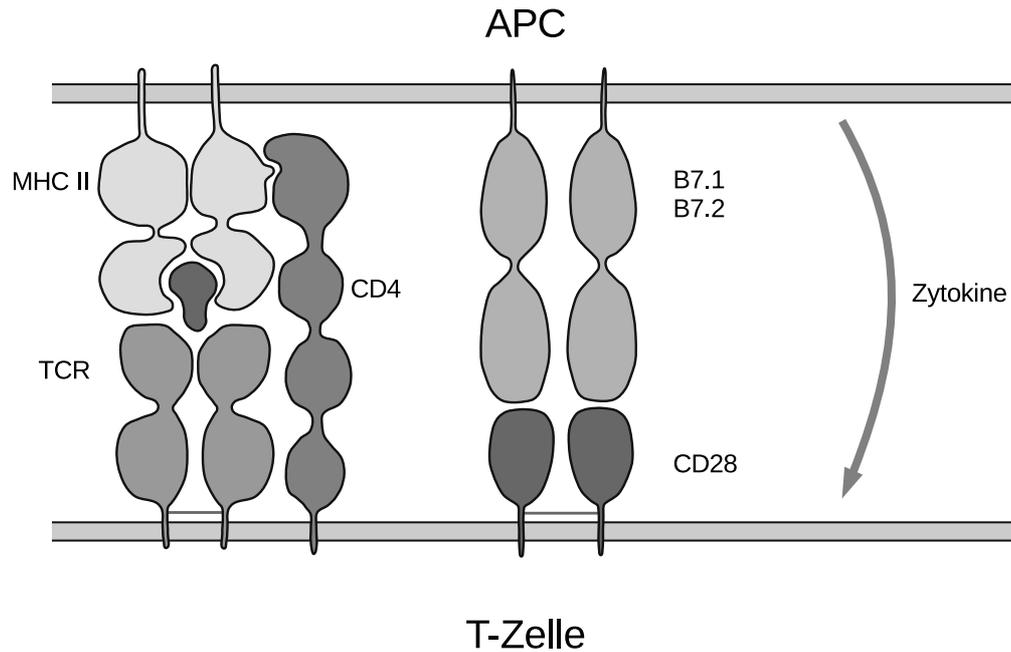


Abbildung 5: T-Zell-Stimulation durch Erkennung von Fremdprotein-Peptiden durch den T-Zell Rezeptor. Dabei wird dieses Peptid in der Grube des MHC Klasse II-Moleküls dem T-Zell Tezeptor präsentiert, das CD4-Molekül stabilisiert den Komplex. Für eine Aktivierung der T-Zelle ist allerdings ein weiteres, kostimulatorisches Signal durch weitere membrangebundene Strukturen, z. B. die Interaktion der Moleküle B7.1 (CD80) und B7.2 (CD86) mit CD28 auf der T-Zelle erforderlich.

C5b und C5a spalten kann. Der „**mannanbindende Lektin-Weg**“ wird initiiert durch die Bindung von mannanbindendem Lektin (MBL) an gruppierte Mannosereste z. B. auf Bakterienmembranen. MBL hat eine zu C1q analoge Struktur und bildet mit zwei *mannanbindenden Lektin-assoziierten Serinproteasen 1, 2 (MASP-1, MASP-2)* einen Komplex (MBL-Komplex). Wenn dieser Komplex sich auf der Oberfläche eines pathogenen Organismus bildet, werden MASP-1 und MASP-2 aktiviert, um C4 und C2 zu spalten und (analog zum klassischen Weg der Komplementaktivierung) die Bildung der C3-Konvertase $C4b2a$ zu bewirken. Das MBL bindet sich u. a. an Mannosereste, die in einem bestimmten Muster angeordnet sind. Körpereigene Zellen und Gewebe werden von diesem Aktivierungsweg des Komplementsystems „verschont“, da diese Strukturen auf menschlichen Zellen durch andere Zuckermoleküle (Sialinsäure) maskiert werden.

Die Komponenten des Komplementsystems werden durch regulatorische Proteine gehemmt, damit es nicht zu unkontrollierten Gewebeschäden kommt. Dazu gehört ein membranständiges Protein: CD55 oder DAF (*decay-accelerating factor*). Ergänzen: weitere Inhibitoren Ausführliche und verständliche Übersichten über das Komplementsystem finden sich in Lehrbüchern der Immunologie (z. B. [21] und [19]) und in einer ausführlichen Übersichtsarbeit [30,31].

Zu einer früher als **extravasale Hämolyse** bezeichnetem Vorgang kommt es, wenn Antikörper der Klasse IgG mit Erythrozyten reagierten und diese sensibilisierten Erythrozyten in den Zellen des mononukleär phagozytären Systems (MPS) abgebaut werden. Die Erkennung der antikörperbeladenen Blutzellen durch diese Zellen erfolgt u. a. durch Fc-Rezeptoren in der Membran von Mono-

Üblicherweise wurde das jeweils kleinere Fragment mit dem Buchstaben „a“ und das größere Fragment „b“ gekennzeichnet wird, mit der Ausnahme von C2, heißt die C3- Konvertase $C4b2a$, leider wird dies manchmal auch gelegentlich umgekehrt gehandhabt.

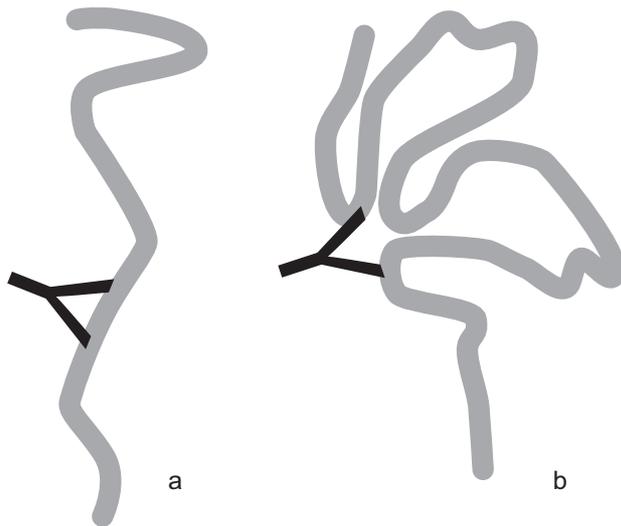


Abbildung 6: Sequenzspezifisches (a) und konformationsspezifisches Epitop (b). Die aus nicht unmittelbar zusammenhängenden Abschnitten eines Proteins gebildeten, konformationsspezifischen Epitope verlieren ihre Antigenität nach Denaturieren leichter. Beide Typen von Antigenen kommen auf Blutzellen vor.

zyten/Makrophagen, neutrophilen Granulozyten. Vor allem **Fc γ RI** (CD64), ein hochaffiner Rezeptor für monomeres IgG findet sich in hoher Dichte auf Monozyten und Makrophagen und ermöglicht die Phagozytose antikörperbeladener Zellen.

Weitere Fc-Rezeptoren: niedrigaffine **Fc γ RIII** (CD16) findet sich auf NK-Zellen und neutrophilen Granulozyten, genetische Varianten von Fc γ RIIIb sind die Grundlage granulozytenspezifischer Alloantigene. **Fc γ RII** (CD32) findet sich auf Thrombozyten, Granulozyten und Makrophagen.

Nur Immunglobuline der Klasse IgG können über die Placenta transferiert werden. Diese Eigenschaft ist Grundlage für die von der Schwangeren bereitgestellten passiven Immunisierung in den ersten Lebenswochen, sie ist aber auch verantwortlich für die verschiedenen Formen fetomaternaler Inkompatibilität, die nach Alloimmunisierung der Mutter zu einer Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie beim Feten oder Neugeborenen führen können. (Abschnitt 9). Verantwortlich für diesen Transfer von IgG ist der **FcRn** (*neonatal FcR*), ein spezieller Fc-Rezeptor im Synzytiotrophoblast. Er spielt darüber hinaus eine zentrale Rolle bei der Verlängerung der Zirkulationszeit von IgG.

Wie bereits besprochen, sind IgG-Antikörper in der Lage, Phagozytose auszulösen. Von den vier Subklassen von IgG induzieren besonders IgG₁ und IgG₃ über den Fc γ RI vor allem auf Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen eine Immunphagozytose z. B. von antikörperbeladenen Blutzellen, IgG₄ dagegen schwächer. Bei der **Aktivierung von Komplement** über den klassischen Reaktionsweg sind Antikörper der Klasse IgM besonders effizient, gefolgt von IgG₃ und IgG₁. Diese Merkmale und weitere Eigenschaften der **Immunglobuline** verschiedener Klassen (Abbildung 7) sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Antikörper gegen Blutzellen (Erythrozyten, Thrombozyten, neutrophile Granulozyten) gehören meist der Klasse IgG oder IgM an, seltener IgA.

2.7 Immungenetische Beziehung zwischen Individuen: Antigenquelle – immunologisch reagierendes Individuum

Transplantationen und Transfusionen können bei genetischen Unterschieden zwischen Blut- und Organspender einerseits und Empfänger zu Immunreaktionen des Empfängers gegen die übertragene Zellen und Plasmaproteine führen. Die Intensität entsprechender Reaktionen nimmt mit dem genetischen Abstand zu.

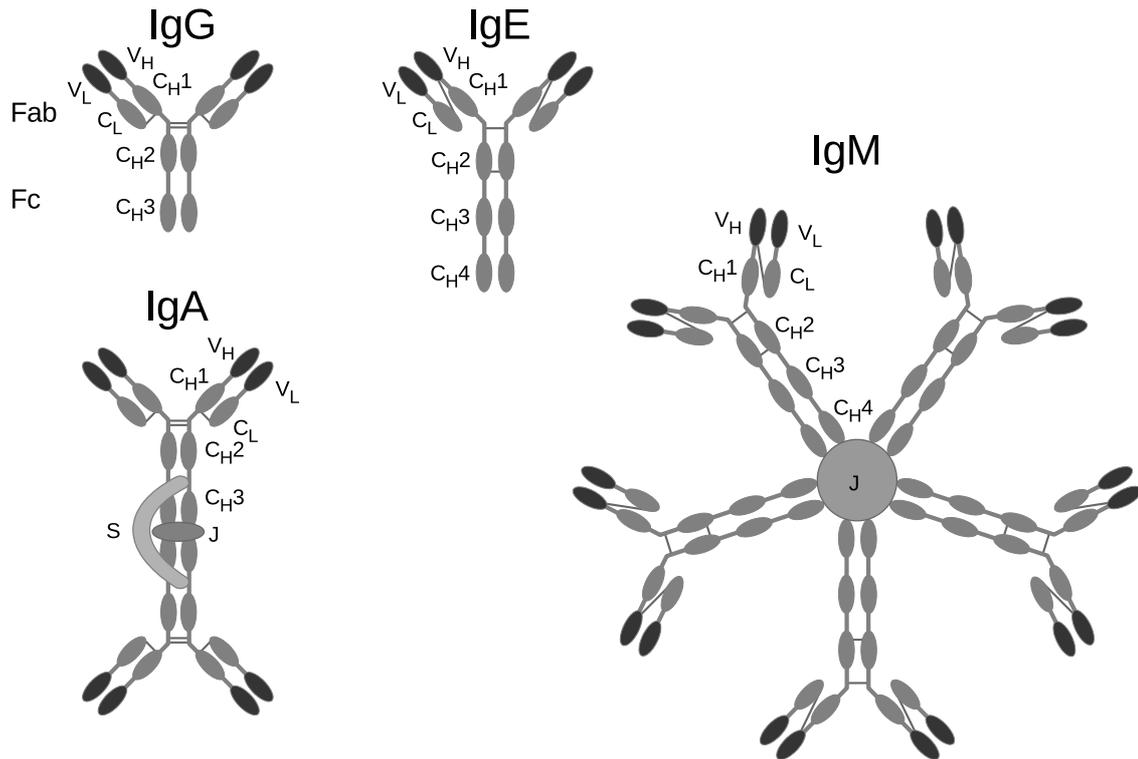


Abbildung 7: Struktur der Immunglobuline, links oben das „Grundmodell“ eines Ig-Moleküls: IgG; **V_H**: variable Domäne der schweren (H) Kette, **V_L**: variable Domäne der leichten (L) Kette; **C_H1..4**: konstante Domänen der schweren Kette; **S**: sekretorische Komponente (*secretory component*); **J**: J-Kette (*J-chain*); **Fab**: antigenbindende Region; nach Pepsinverdau unterhalb der Disulfidbrücken entsteht ein divalenten Fragment: F(ab')₂, bestehend aus 2 Leichtketten und den zwei V_H/C_H1-Fragmenten; Nach Papain-Verdau (oberhalb der Disulfidbindungen) entstehen zwei monovalente Fab-Fragmente. **Fc**: konstantes Fragment (*crystallizable fragment*), ist nach erfolgter Antigenbindung für die Auslösung der Effekte (Phagozytose, Komplementaktivierung) verantwortlich.

Da im transfusionsimmunologischen und transplantationsimmunologischen Labor Antikörper sowohl gegen eigene als auch gegen fremde Zellen untersucht werden, sollen an dieser Stelle noch einmal die Begriffe genannt werden und die Eigenschaften entsprechender Antikörper beschrieben werden.

2.7.1 Autoantikörper

Patienten mit Autoimmunerkrankungen bilden **Autoantikörper** gegen eigene Gewebe und gegen Blutzellen, obwohl ihr Immunsystem diese nicht als „fremd“ erkennen sollte. Autoantikörper reagieren mit eigenen Zellen, aber auch mit entsprechenden Zellen anderer Individuen. Bei Autoantikörpern gegen Blutzellen, also erythrozytären, thrombozytären oder granulozytären Antikörper beobachtet man bei Untersuchung der Reaktionen mit einem Satz an Testzellen (einem „Testzellpanel“) häufig gleich starke Reaktionen mit den eigenen Zellen wie mit fremden allogenen Zellen.

Wenn Autoantikörper mit einem Protein oder Glykoprotein reagieren, das auch polymorphe Determinanten (Alloantigene) aufweist, spricht man in solch einem Fall davon, dass diese Autoantikörper mit **monomorphen Determinanten** auf dem Glykoprotein reagieren. So reagieren thrombozytäre Autoantikörper in der Regel mit monomorphen Determinanten

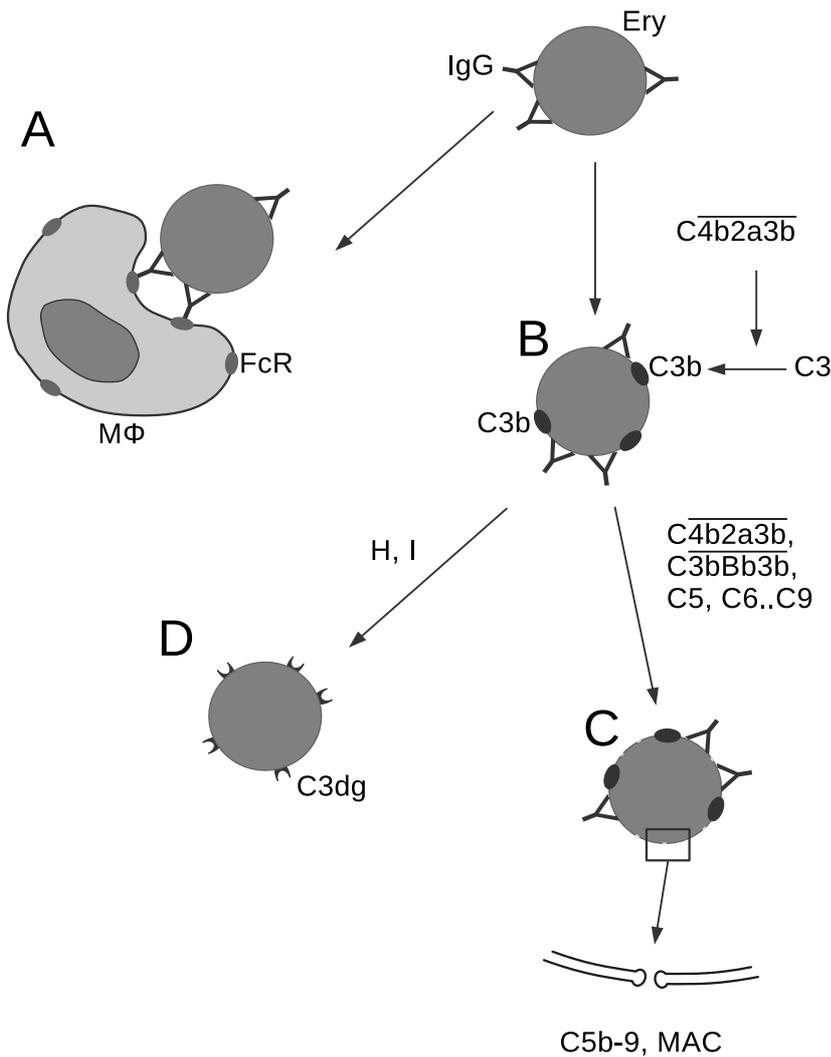


Abbildung 8: Immunologische Effektormechanismen zur Elimination von Erythrozyten (Ery). Nach Bindung von IgG-Antikörpern an Erythrozyten werden diese „opsonisiert“, d. h. sie werden Makrophagen (MΦ) „schmackhaft“ gemacht, die Phagozytose (A) wird über Fc-Rezeptoren (FcR) auf MΦ initiiert (extravasale Immunhämolyse, z. B. in der Milz). IgG- und IgM-Antikörper können Komplement (über den klassischen Weg s. Abb. 9, Seite 19) aktivieren, dadurch entsteht C3b auf der Zellmembran (B). Die Komplementaktivierung kann fortschreiten bis zur Bildung terminaler Membranangriffskomplexe (*membrane attack complex*) MAC, was zu einer intravasalen Immunhämolyse führt (C). C3b auf der Erythrozytenmembran kann zu C3d oder C3dg inaktiviert werden (D), diese Erythrozyten werden nicht mehr beschleunigt abgebaut.

auf dem GP-Komplex IIb/IIIa, wobei dieser Glykoproteinkomplex auch polymorphe Epitope oder Alloantigene aufweist. Autoantikörper und Antikörper gegen Alloantigene sind bei der medizinischen Labordiagnostik streng voneinander zu unterscheiden. Einzelheiten zu thrombozytären Alloantigenen finden sich in Abschnitt 12.1.

In einigen Fällen ergibt die Antikörperdifferenzierung bei Patienten mit einer autoimmunhämolytischen Anämie vom Wärmetyp (s. Abschnitt 13.1.1) überraschenderweise ein Reaktionsmuster, das zunächst einen Alloantikörper vermuten lässt, so findet sich bei Patienten mit dieser Diagnose bei der Antikörperdifferenzierung nicht selten ein Reaktionsmuster, das wie ein Anti-e aussieht. In der Regel findet man dann bei der Bestimmung der Rhesusantigene auf den (autologen) Patientenerthrozyten, dass diese das Merkmal e tragen.

Ähnliches ist nicht selten bei Patienten mit einer autoimmunen Neutropenie zu beobachten, Einzelheiten hierzu sind in Abschnitt 13.6 beschrieben. Bei der Autoimmunthrombozytopenie (ITP) reagieren frei im Serum nachweisbare Antikörper dagegen fast immer mit monomorphen Determinanten.

Autoantikörper können nicht nur gegen membranständige Antigene gerichtet sein, sondern auch gegen im Plasma gelöste Proteine: So handelt es sich bei Rheumafaktoren (die z. B. bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis nachgelesen werden können) um Autoantikörper gegen die Fc-Region von IgG. Die erworbene Hemmkörperhämophilie ist Folge von Autoantikörpern gegen Gerinnungsfaktor VIII, diese sind zu unterscheiden von den Alloantikörpern (oder Isoantikörpern, s. u.), die nach Faktor VIII-Substitution von Patienten mit einer Hämophilie A gebildet werden.

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
H-Kette	γ	α	μ	δ	ϵ
Subklassen (H-Kette)	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	$\alpha_1, \alpha_2,$			
L-Kette	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ
Molekulare Formel	γ_2L_2	$\alpha_2L_2^1, (\alpha_2L_2)_2SCJ^2$	$(\mu_2L_2)_5J$	δ_2L_2	ϵ_2L_2
Sed.-K. (S)	6.6	$7^1, 11\ddot{5}$	19	7	8
MW [kDa]	150	$160^1/400^2$	900	180	190
Komplementaktivierung ⁴	++	0	++++	0	0
Opsonisierung	+++	(+)	0	0	0
HWZ (Tage)	23	6	5	3	2

Tabelle 3: Eigenschaften menschlicher Immunglobuline; **MW**: Molekulargewicht; **Sed.-K.**: Immunglobuline wurden früher anhand ihrer Sedimentationskonstante identifiziert; ¹monomeres IgA; ²sekretorisches IgA; ³SC: sekretorische Komponente, J: J-Kette (*J-chain*); ⁴klassischer Weg der Komplementaktivierung

2.7.2 Immunreaktionen gegen „Fremdes“: Alloantikörper, Isoantikörper, Xenoantikörper

Alloantikörper entstehen, wenn Blutzellen, Gewebezellen oder Plasma oder in einen fremden Organismus der gleichen *species* übertragen werden (durch Transfusion, Transplantation oder im Rahmen einer Schwangerschaft). Sie sind gegen genetisch „andere“ Varianten von z. B. Proteinen, Glykoproteinen gerichtet, die sich auf den immunisierenden Zellen oder im übertragenen Plasma befanden. Alloantikörper reagieren typischerweise nicht mit den eigenen Zellen des immunisierten Individuums, wobei es allerdings mindestens eine Ausnahme gibt, die posttransfusionelle Purpura, deren Immunpathogenese in Abschnitt 5.9 beschrieben wird. Im Falle von Alloantikörpern gegen Blutzellen bestimmt man die **serologische Spezifität** durch Tests eines Serums mit einem Testzellpanel, bei dem die Alloantigene aller Zellen möglichst vollständig bekannt sind. Durch Vergleich des Reaktionsmusters mit den Antigenmustern des Testzellpanels schliesst man auf die Spezifität. Dieses Verfahren der Antikörperdifferenzierung ist in Abschnitt 11.1.2 für erythrozytäre Antikörper beschrieben. Gelegentlich wird bei Transfusionen und Transplantationen der Begriff **homolog** synonym zu **allogen** verwendet.

Die Verwendung der Vorsilbe **iso-** ist dagegen verwirrend und teilweise inkonsequent: in der immunologischen Literatur (z. B. [21, S. 436]) wird unter **isograft** ein Transplantat zwischen genetisch identischen Individuen verstanden (z. B. zwischen Individuen eines Inzuchtstamms bei Tiermodellen, was einem Transplantat zwischen eineiigen Zwillingen entspricht). Leider verwendet man im Labor-Sprachgebrauch der Transfusionsserologie immer noch den historischen Begriff **Isoagglutinin** oder **Isohämagglutinin** für Anti-A, B-Alloantikörper (das wäre die „korrektere“ Bezeichnung). Der Begriff **Isotyp** (engl: *isotype*) wird im Zusammenhang mit Antikörpern synonym mit **Immunglobulinklasse** (IgG, IgA, ...) verwendet.

In der aktuellen immunhämatologischen Literatur verwendet man den Begriff **Isoantikörper** (auch im internationalen Sprachgebrauch: *isoantibody*) für Antikörper, die von einem Individuum gebildet werden, dem ein bestimmtes Protein auf der Zellmembran bestimmter Zellen oder im Plasma fehlt und das nach Transfusion „normaler“ Zellen oder einem Transplantat Antikörper gegen dieses Protein bildet. Dabei reagieren solche Antikörper in der Regel mit monomorphen Epitopen auf dem antigenen Molekül.

Ein Beispiel für Isoantikörper im Sinne dieser Definition ist der thrombozytäre Antikörper gegen den Glykoproteinkomplex IIb/IIIa, der von Patienten mit einem genetisch bedingten Fehlen dieses Molekülkomplexes (einer Thrombasthenia Glanzmann) nach Transfusionen (z. B. von Thrombozyten) oder nach einer Schwangerschaft gebildet werden kann.

Nicht nur bei Antikörpern gegen Fremddantigene spricht man von alloimmunen Reaktionen, auch bei der zellulär vermittelten Abstoßung eines soliden Organs (beispielsweise einer Niere) liegt eine Alloimmunreaktion vor.

Bei einer **xenogenen Transplantation** werden Organe, Gewebe, Zellen oder gelöste Proteine zwischen Individuen unterschiedlicher *Species* übertragen. Die dadurch ausgelösten Immunreaktionen können intensiver sein als bei Transplantationen innerhalb einer *Species*. Dieser Umstand erschwert die Transplantation tierischer Organe auf den Menschen.

Weitere Beispiele: Die Gabe von Antitoxinen gegen Schlangengifte, bei denen es sich um Seren vom Tier (z. B. vom Pferd) handelt, induziert beim Empfänger eine **xenogene Immunreaktion**, in deren Rahmen es zu einer Serumkrankheit kommen kann, einer Typ III-Reaktion nach Gell und Coombs. Bei der Entwicklung therapeutischer monoklonaler Antikörper versucht man, durch „Humanisierung“ des Ig-Moleküls xenogene Reaktionen gegen Immunglobuline z. B. der Maus möglichst zu vermindern. Dies erreicht man, in dem ein Teil der mausspezifischen Immunglobulin-Sequenzen durch Sequenzen aus humanen Immunglobulinen ersetzt wird.

2.8 Nachweis von Antikörpern gegen Blutzellen

Den verbreitetsten Verfahren (Abbildung 10) zum Nachweis von erythrozytären Antikörpern in der Blutgruppenserologie Immunhämatologie und der Transfusionsmedizin liegen **Agglutinationsreaktionen** zugrunde. Immunglobuline der Klasse IgM sind in der Lage, Erythrozyten, die in isotonscher Kochsalzlösung suspendiert sind, zu agglutinieren („komplette“ erythrozytäre Antikörper in der Begrifflichkeit der Immunhämatologie). Zum Nachweis von erythrozytären Antikörpern der Klasse IgG („inkomplette“ erythrozytäre Antikörper), werden verschiedene Techniken verwendet: Zusatz von Supplementen (Hilfsstoffen) wie Albumin, Behandlung der Erythrozyten mit Proteasen wie Bromelin, Verstärkung der Agglutinationsreaktion mit Hilfe von Anti-Humanimmunglobulin (Antihumanglobulintest, Coombs-Test). Technische Einzelheiten zu diesen Techniken und ihrem Einsatz in der Transfusionsserologie werden in Abschnitt 11 ab Seite 92 beschrieben.

Zum Nachweis von Antigen-Antikörperreaktionen zwischen Lymphozyten und HLA-Antikörpern wird der **lymphozytotoxische Test** [32] eingesetzt. Das Verfahren wird im Abschnitt 14.5 beschrieben.

Zum Nachweis von thrombozytären Antikörpern werden Agglutinationstests heute nicht mehr verwendet. Als Suchtests werden Enzymimmuntests (ELISA⁶) oder Immunfluoreszenztests unter Verwendung von enzymmarkierten oder fluoreszenzmarkierten Antikörpern gegen menschliche Immunglobuline eingesetzt. Inzwischen spielen glykoproteinspezifische Tests eine große Rolle. Antikörper gegen neutrophile Granulozyten werden im Granulozyten-Agglutinationstest und im Granulozyten-Immunfluoreszenztest untersucht, es gibt darüber hinaus für spezielle Fragestellungen glykoproteinspezifische Tests.

2.9 Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- Ordnen Sie die folgenden Transfusionsreaktionen pathologischen Immunreaktionen nach Gell und Coombs zu:
 - akute hämolytische Transfusionsreaktion
 - transfusionsbedingte graft-versus-host-Reaktion
 - anaphylaktische Reaktion durch Anti-IgA

⁶ELISA: enzyme linked immuno sorbent assay

- *posttransfusionelle Purura (PTP)*
- *Beschreiben Sie die Struktur der Immunglobuline verschiedener Klassen*
- *Was versteht man unter einer allogenen, autologen, xenogenen Transplantation/Transfusion?*
- *Beschreiben Sie Nachweisverfahren für Antikörper gegen Erythrozyten, Thrombozyten, Lymphozyten, Granulozyten.*
- *Prägen Sie sich „Effektormechanismen“ bei Schädigung antikörperbeladener Blutzellen ein: klassischer Aktivierungsweg des Komplementsystems, FcR-vermittelte Immunphagozytose.*
- *Ordnen Sie die Begriffe „intravasale“, „extravasale“ Hämolyse diesen beiden Effekturemechanismen zu.*
- *Beschreiben Sie das Prinzip, das der rekombinatorischen Erzeugung der Variabilität von Ig- und TCR-Ketten-Genen zugrundeliegt.*

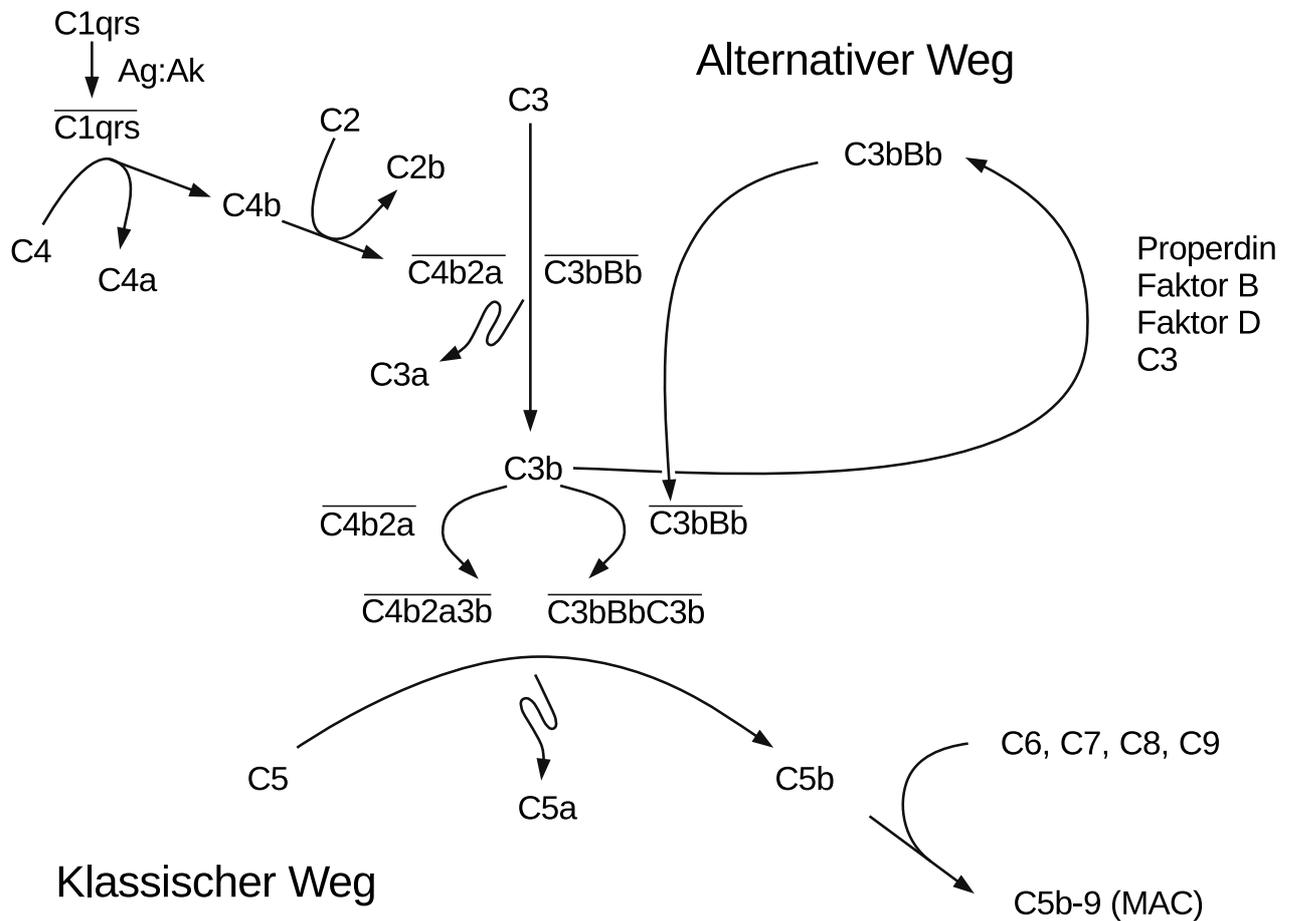


Abbildung 9: Reaktionswege des Komplementsystems: links sind die ersten Schritte des **klassischen Wegs (k. W.) der Komplementaktivierung** dargestellt, rechts der **alternative Weg (a. W.)**. Beide Wege finden zusammen in der Aktivierung von C3 in C3b durch die C3-Konvertase C4b2a des k. W. und C2bBb des a. W. (mit Überstrich gekennzeichnete Gruppen besitzen Enzymaktivität). IgM-Antikörper und IgG (vor allem der Subklassen IgG1 und IgG3) können nach Bindung an Antigen einen Aktivierungsmechanismus des C1qrs-Komplexes in Gang bringen, der dann C4 spaltet C4b spaltet dann C2, wonach sich die zellständige C3 Konvertase C4b2a bildet. Ähnlich entstehen die C5-Konvertasen C4b2a3b und C3bBbC3b. C5b initiiert zusammen mit den Komponenten C6-C9 den Membranangriffskomplex (MAC). Der **alternative Weg** startet mit der Bindung von C3b auf Zelloberflächen und der Bindung von Faktor B: C3bB, Faktor B in diesem Komplex wird dann von Faktor D gespalten: C3bBb. Die Bindung von Properdin stabilisiert diesen Komplex. Der auf dieser Abbildung nicht dargestellte **Lektin-Weg** der Komplementaktivierung analog zum klassischen Weg, wird aber ausgelöst durch gruppierte Mannosegruppen, Einzelheiten im Text auf Seite 12.

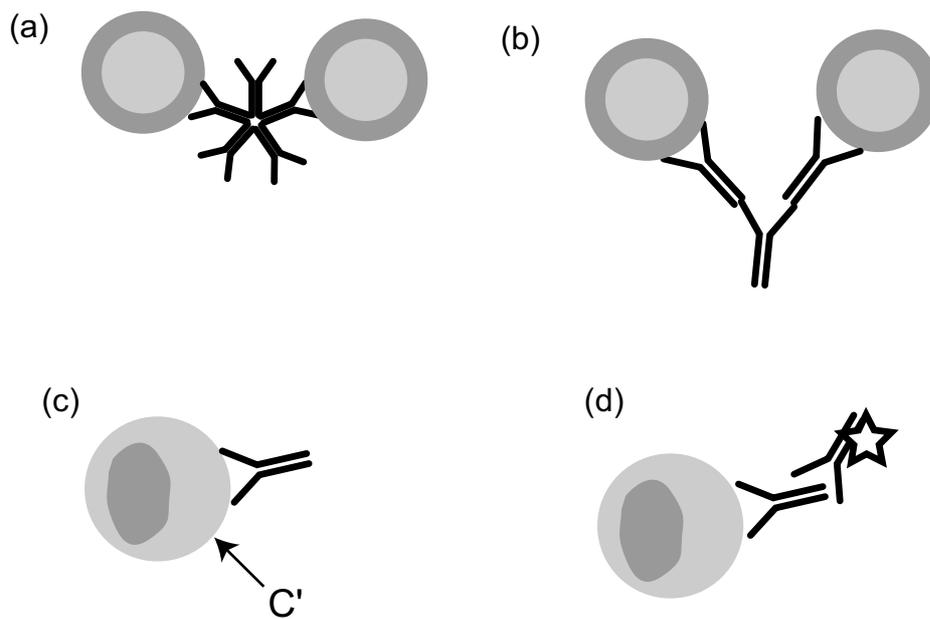


Abbildung 10: Nachweismethoden von Antikörpern gegen Blutzellen in der Immunhämatologie: Agglutinationstests werden in großem Umfang zum Nachweis erythrozytärer Antikörper eingesetzt. **Komplette Antikörper** (meist IgM) vermögen bereits in isotonomischer Kochsalzlösung suspendierte Erythrozyten zu agglutinieren (a). Zum Nachweis erythrozytärer IgG Antikörper (b) ist der **indirekte Antiglobulintest** besonders geeignet. Die Reaktion leukozytärer Antikörper (HLA-Antikörper) im **lymphozytotoxischen Test** wird durch Farbausschlußverfahren sichtbar gemacht: nach der Ag-Ak-Reaktion und nachfolgender Membranschädigung durch Komplement können Farbstoffe in die Zelle eindringen, in ungeschädigte Zellen jedoch nicht (c). Antikörper gegen Thrombozyten und Granulozyten werden üblicherweise mit **Antiglobulinbindungstests** unter Verwendung enzymmarkierter oder fluoreszenzmarkierter Antikörper gegen menschliche Immunglobuline nachgewiesen (d).

3 Herstellung von Blutkomponenten

Ausgangspunkt für die Herstellung der meisten Blutkomponenten ist eine **Vollblutspende**. Die Eignung einer Spenderin oder eines Spenders zur Blutspende wird anhand von Kriterien überprüft, die in den *Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)* beschrieben sind [15] (s. Abschnitt 15.1).

3.1 Erythrozytenkonzentrate

Die ursprünglich als „Standardprodukt“ hergestellte und transfundierte **Vollblutkonserve** wird praktisch nicht mehr eingesetzt und gilt als obsolet. Ausnahmen sind allenfalls in Katastrophensituationen denkbar. Die Fraktionierung von Vollblut [33] erlaubt die Gewinnung von Blutkomponenten für eine „Hämotherapie nach Maß“: Weitergehende, detaillierte Empfehlungen zur *Anwendung* von Blutkomponenten finden sich in den *Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten* [16] (s. Abschnitt 4).

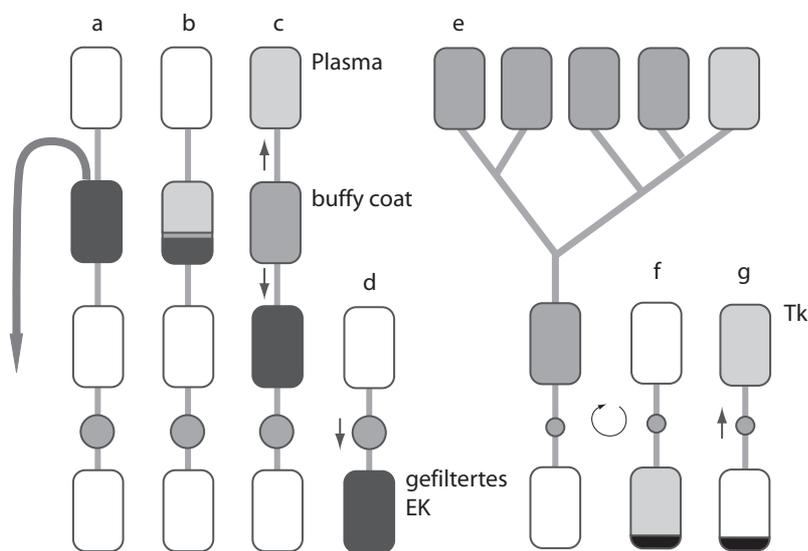


Abbildung 11: Fraktionierung von Vollblut in einem Vierfachbeutelssystem (a), hochtourig zentrifugiertes Vollblut (b), Plasma und Erythrozytenkonzentrat werden in Nachbarbeutel gedrückt (c), das Erythrozytenkonzentrat durch ein Leukozytenfilter in den Lagerbeutel passiert (d). Vier buffy coat-Beutel werden mit Plasma zusammengeführt (e), der gepoolte buffy coat niedrigtourig zentrifugiert, wobei Thrombozyten weitgehend im Überstand verbleiben (f), das Thrombozytenkonzentrat im Überstand wird abschließend in den Lagerbeutel durch ein Leukozytendepletionsfilter passiert (g).

Bei einer normalen Blutspende werden 450–500 ml Blut in den Primär-Entnahmebeutel⁷ eines Systems entnommen, das meist aus 3–5 mit Schläuchen verbundenen Beuteln besteht. Das Vollblut wird (Abbildung 11) in **Erythrozytenkonzentrat** und **Plasma** aufgetrennt. Das Erythrozytenkonzentrat läuft anschließend durch ein Leukozytendepletionsfilter in den endgültigen Lagerungsbeutel. In diesen wird vom Hersteller des Entnahmesystems eine Konservierungslösung (additive Lösung⁸) vorgelegt, die eine möglichst lange Lagerung der Erythrozytensuspension bei 4 °C ermöglichen soll. Nach der hochtourigen Zentrifugation des Vollbluts befinden sich die Erythrozyten im Sediment, das Plasma im Überstand. In einer weißlich gefärbten Grenzschrift (häufig als „**buffy coat**“ bezeichnet) befinden sich Leukozyten und Thrombozyten. Aus dieser Schicht können die **Thrombozyten** mehrerer Vollblutentnahmen in einem weiteren Präparationsschritt gewonnen werden.

Da Erythrozytenkonzentrate aufgrund des Herstellungsverfahrens nur wenige Milliliter an Plasma

⁷in diesem ist in der Regel ein citrathaltiges Antikoagulans vorgelegt

⁸Beispiel: SAG-M (Natrium (*Sodium*), Adenin, Glukose, Mannitol)

enthalten können diese in Ausnahmefällen zwar Blutgruppen-ungleich aber in jedem Fall major-kompatibel transfundiert werden, so könnte ein Patient der Blutgruppe AB ein Erythrozytenkonzentrat der Blutgruppe B erhalten (niemals aber umgekehrt!) [15]. Die im Restplasma enthaltene Menge an Anti-B reicht nicht aus, um beim Empfänger eine Hämolyse zu induzieren. Grundsätzlich sollen Erythrozytenkonzentrate aber ABO-gleich transfundiert werden. Weitere kompatible Konstellationen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Gewaschene EK Manche Patienten reagieren auf die in Erythrozytenkonzentraten noch vorhandenen Restmengen mit allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen. Für solche Patienten können „gewaschene Erythrozytenkonzentrate“ hergestellt werden.

Dazu wird ein Erythrozytenkonzentrat über ein noch von der vorangegangenen Präparation vorhandenes blindes Schlauchsegment steril mit einem Beutel isotonischer Kochsalzlösung zur Infusion konnektiert und mit der Kochsalzlösung so weit wie möglich aufgefüllt. Nach Durchmischen des Beutelinhalts wird der Beutel zentrifugiert und dann der Beutel steril mit einem Leerbeutel konnektiert. Der Überstand aus dem Erythrozyten-Beutel wird durch Abpressen in den Leerbeutel überführt. Diese Waschvorgänge werden noch zweimal wiederholt.

3.2 Thrombozytenkonzentrate

Grundsätzlich gibt es zwei Methoden zur Herstellung von Thrombozytenkonzentraten, die die für einen Erwachsenen benötigte Dosis von $2-4 \times 10^{11}$ Thrombozyten enthalten. Einerseits gewinnt man aus *buffy-coat* von 4 (bis 6) Vollblutspenden **Pool-Thrombozytenkonzentrate** mit der im vorigen Abschnitt (3.1) beschriebenen Methode und andererseits kann diese Menge an Thrombozyten von einem einzigen Spender mit einem Aphereseverfahren gewonnen werden (**Apherese-Thrombozytenkonzentrat**).

In Deutschland werden beide Präparate als leukozytenarme Produkte hergestellt mit einem Restleukozytengehalt von unter 1×10^6 pro Präparat [15, Abschnitt 3.2.2].

Bei vielen Indikationen können grundsätzlich beide Präparatetypen eingesetzt werden. Eine wichtige Ausnahme stellen gegen HLA Klasse I-Antigene oder gegen plättchenspezifische Alloantigene **immunisierte Patienten** dar: hier wird eine therapeutische Dosis von einem einzelnen ausgewählten Spender benötigt, ein solches Präparat lässt sich nur durch Apherese herstellen.

3.3 Granulozytenkonzentrate

Granulozytenkonzentrate werden heute ausschließlich mit dem Verfahren der Leukozytapherese unter Verwendung von Zellseparatoren gewonnen. Die geringen Dichteunterschiede zwischen Erythrozyten und Granulozyten [34, S. 22] machen die Gewinnung von Granulozyten technisch schwierig. Zur Erhöhung der Ausbeute einer Leukozytapherese werden dem Spender „Sedimentationsbeschleuniger“ (z. B. Hydroxyäthylstärke) verabreicht oder es werden dem Zellspender vor der Spende zur Erhöhung der Zahl zirkulierender Granulozyten Corticosteroide gegeben. Auf diese Weise können Präparate mit einem Gehalt von ungefähr 1×10^{10} Granulozyten gewonnen werden. Eine weitere Steigerung der Granulozytenausbeute (ca. 4×10^{10}) wurde durch Stimulierung der Granulozytopoese mit G-CSF möglich. Spender sollen nicht häufiger als viermal jährlich Granulozyten spenden [35]. Granulozytenkonzentrate sind unmittelbar nach der Herstellung zu transfundieren. Vor der Transfusion

müssen sie zur Vermeidung einer transfusionsassoziierten Graft-versus-host-Krankheit (s. Abschnitt 5.11) bestrahlt werden [16].

3.4 Bestrahlung von zellulären Blutkomponenten

Zur Vermeidung einer transfusionsinduzierten Graft-versus-Host Krankheit (TA-GvHD, s. Abschnitt 5.11) werden zelluläre Blutprodukte radioaktiv mit 30 Gy bei entsprechender Indikation bestrahlt [15, Abschnitt 3.2.1.4, 3.2.2.3]. Granulozytenkonzentrate werden in jedem Fall vor Anwendung bestrahlt. Für diesen Bestrahlungsvorgang werden häufig spezielle Geräte mit einer ^{137}Cs -Quelle verwendet, in letzter Zeit auch für diesen Zweck geeignete Röntgengeräte.

3.5 Gefrorenes Frischplasma (GFP)

Gefrorenes Frischplasma wird entweder (in einem Volumen von ca 200 ml) durch Zentrifugation aus Vollblut oder maschinell mit dem Verfahren der Plasmapherese gewonnen und innerhalb von 6–18 Stunden bei -30 °C eingefroren. Die Proteinkonzentration ist abhängig von der Plasmaproteinkonzentration des Blutspenders, die bei mindestens 60 g/l liegen muß. Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren wird in Einheiten angegeben, wobei eine Einheit (E) eines Gerinnungsfaktors als diejenige Aktivität definiert ist, die in 1 ml eines Plasmapools enthalten ist. Diese Aktivitäten unterliegen individuellen Schwankungen von 0.6 bis 1.4 E/ml. Neben den Gerinnungsfaktoren und Fibrinolyseenzymen enthält GFP auch deren Inhibitoren.

GFP muß seit Juli 1995 einer Quarantänelagerung unterworfen werden, die zunächst auf 6 Monate bemessen war, seit 2003 wird vom Paul-Ehrlich-Institut eine Quarantänezeit von 4 Monaten für ausreichend gehalten [36]. Alternativ kann ein Verfahren zur Virusinaktivierung eingesetzt werden, gegenwärtig ist gepooltes Solvent-Detergent-virusinaktiviertes Plasma zugelassen. GFP soll nach dem Auftauen innerhalb von 1/2–1 Stunde transfundiert werden.

3.6 Lagerung und Transport von Blutkomponenten

Erythrozytenkonzentrate können bei 4 °C maximal 35 bis 42 Tage gelagert werden. Im Regelfall sollte von einer Aufwärmung unmittelbar vor der Transfusion abgesehen werden. Eine Unterbrechung der „Kühlkette“ ist ebenso zu vermeiden wie ein versehentliches Anfrieren in Kühlschränken und an Kühlaggregaten während des Transports (Gefahr der Hämolyse!). Wie bei allen anderen Blutprodukten auch ist es **verboten**, weitere Medikamente in Erythrozytenkonzentrate einzubringen.

Thrombozytenkonzentrate sind bei $20\text{--}22\text{ °C}$ unter ständiger Rotationsbewegung zu lagern, die maximale Lagerungsdauer liegt bei 5 (nie mehr!) Tagen. Unmittelbar vor dem Verbrauch ist darauf zu achten, daß das Produkt keine Thrombozytenaggregate enthält und der sogenannte *swirling* noch nachweisbar ist.

Granulozytenkonzentrate sollten möglichst innerhalb von 6 Stunden nach der Herstellung transfundiert werden. Eine kurzfristige Lagerung sollte bei $20\text{--}24\text{ °C}$ ohne Bewegung erfolgen.

Gefrorenes Frischplasma wird bei -30 °C gelagert (Lagerdauer 1 Jahr, bei -40 °C 2 Jahre) und sollte

unmittelbar nach dem Auftauen verwendet werden. Ein erneutes Einfrieren zur späteren Verwendung ist ebenfalls nicht zulässig.

3.7 Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- *Bei welchen Temperaturen und unter welchen Lagerungsbedingungen werden Erythrozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma und Thrombozytenkonzentrate gelagert?*
- *Wie lange können Erythrozytenkonzentrate und Thrombozytenkonzentrate nach Abschluss der Herstellung gelagert werden?*
- *Was versteht man unter quarantänegelagertem GFP?*
- *Wie viele Thrombozyten (absolut) sind in einer Standarddosis Thrombozytenkonzentrat enthalten?*
- *Welche Techniken zur Gewinnung von Thrombozytenkonzentraten zur Transfusion gibt es?*
- *Beschreiben Sie das Prinzip der Auftrennung von dem Produkt einer Vollblutentnahme in Erythrozytenkonzentrat, Plasma und Thrombozytenkonzentrat*

4 Therapie mit Blutkomponenten

4.1 Erythrozyten

4.1.1 Indikation

Erythrozytenkonzentrate werden transfundiert, um unerwünschte Folgen einer **chronischen Anämie** zu vermeiden oder um eine vitale Bedrohung durch einen **akuten Blutverlust** abzuwenden. Bei der Indikationsstellung zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bezeichnet man unter der Begriff des „Trigger“-Werts die Grenze der Hämoglobinkonzentration, unterhalb der eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten angezeigt ist. Hier kann als „Faustregel“ gelten, daß jüngere Patienten mit normaler kardialer Funktion Hämoglobinkonzentrationen um 6–7 g/dl tolerieren, bei älteren Patienten mit koronarer Herzkrankheit kann dagegen die Aufrechterhaltung einer Hämoglobinkonzentrationen zwischen 10–12 g/dl notwendig sein [37]. Für den aktuellen Bedarf an Erythrozytenkonzentrat gibt es noch eine Reihe anderer Aspekte wie das Lebensalter, die Geschwindigkeit, mit dem es zu einem Blutverlust gekommen ist und das Vorhandensein von Begleiterkrankungen.

In letzter Zeit werden Fragen der **Indikationsstellung von Erythrozytenkonzentraten** zunehmend **kritischer** diskutiert. Die Resultate einer großen kanadischen Studie [38] lassen die Schlußfolgerung zu, daß Komplikationsraten und Überlebenszeitraten bei Intensivpatienten bei einem restriktiven Transfusionsregime (angestrebte Hämoglobinkonzentration 7–10 g/dl) im Vergleich zu einem „liberaleren“ Regime deutlich überlegen waren. Selbst kardiologische Patienten profitierten in dieser Studie nicht von „hohen“ Hämoglobinkonzentrationen. Ursachen für diese Zusammenhänge sind noch nicht völlig klar. Auch die Daten von Vincent et al. lassen einen Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen und einer verlängerten Liegedauer auf Intensivstationen, erhöhten Mortalitätsraten und ausgeprägterem Organversagen erkennen [39].

Das „Standard“-**Erythrozytenkonzentrat in Stabilisatorlösung** (z. B. SAGM) ist durch mechanische Trennverfahren vom größten Teil des im Vollblut enthaltenen Plasmas und der meisten leukozytären Zellen befreit. Dieses Produkt wurde bisher für die meisten Patienten verwendet, bei denen keine Indikation für die im folgenden beschriebenen beiden Spezialpräparate besteht⁹.

Durch Filtration weitergehend **leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate** werden bei Patienten mit HLA-Antikörpern zur Vermeidung febriler nichthämolytischer Transfusionsreaktionen eingesetzt und bei Patienten, die über längere Zeit mit Blutprodukten behandelt werden sollen und bei denen es deshalb nicht zu einer Immunisierung gegen HLA-Antigene kommen soll.

Die weitgehend von Plasmaresten befreiten **gewaschenen Erythrozytenkonzentrate** sind bei solchen Patienten indiziert, die meist immunologisch bedingte Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Plasmaproteine aufweisen. Dazu gehören Patienten mit anaphylaktischen Transfusionsreaktionen (s. Abschnitt 5.6) nach Transfusion plasmahaltiger Blutpräparate.

4.1.2 Dosierung

Dosierung: Bei einem 70 kg schweren Patienten kommt es nach Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats zum Anstieg der Hämoglobinkonzentration um 1–1,5 g/dl (0.62–0.93 mmol/l). Zur Vermeidung einer Transfusion von (Mikro-) Aggregaten wird das Blut über ein Filter mit 170 µm Porenweite übertragen.

⁹In der Bundesrepublik Deutschland ist gegenwärtig (seit 2001) die ausschließliche Verwendung leukozytendepletierter zellulärer Blutpräparate angeordnet

Bei dauerhafter Erythrozytensubstitution kann es nach 100 Ek zu einer **Hämosiderose** kommen, wenn der Akkumulation von Eisen nicht durch eine Chelattherapie entgegengesteuert wird (z. B. Deferoxamin [Desferal®]).

Blutgruppe („Antigen“)	vorhandene Isoagglutinine
0	Anti-A, Anti-B
A ₁ , A ₂	Anti-B
B	Anti-A
A ₁ B, A ₂ B	Keine

Tabelle 4: Merkmale des ABO-Blutgruppensystems und Isoagglutinine

4.1.3 Berücksichtigung von Blutgruppen, irregulären Antikörpern

Nach Möglichkeit sollte **blutgruppengleich im ABO-System** transfundiert werden. Dabei ist zu berücksichtigen (Tabelle 4), daß die Blutgruppen A und B gegenüber O als dominante Merkmale imponieren. Die Alloantikörper gegen die immunogenen Merkmale des ABO-Systems bezeichnet man als **Isoagglutinine**. Sie sind—da üblicherweise natürlich entstanden—bereits bei der ersten Bluttransfusion, die ein Mensch erhält, zu berücksichtigen. Bei der Konstellation, die zu einer **hämolytischen Transfusionsreaktion** führen kann, hat der Transfusionsempfänger Alloantikörper gegen eine Blutgruppe auf den Erythrozyten des transfundierten Spenderblutes. Bei den plasmaarmen Erythrozytenkonzentraten müssen die Isoagglutinine im verbleibenden Plasmarest der Konserve dagegen im Regelfall nicht berücksichtigt werden, d. h. die in Tabelle 5 genannten Konstellationen sind zulässig.

Rhesus D-negative Patienten sollten D-negative Erythrozytenkonzentrate erhalten (s. Abschnitt 4.1.4). Patienten, die voraussichtlich länger mit Erythrozyten substituiert werden müssen, erhalten Erythrozytenkonzentrate, die nicht zu einer Immunisierung gegen Rhesus D, -C -c (möglichst auch -E und -e) und gegen K (Kell) führen.

Wenn ein Patient einen irregulären erythrozytären Antikörper gebildet hat (z. B. Anti-Kell), der bekannt dafür ist, daß er hämolytische Reaktionen auslösen kann oder zu einer Verkürzung der Zirkulationszeit transfundierter, Antigen-positiver Erythrozyten führen kann, so ist dieser Antikörper ebenfalls bei der Auswahl von Erythrozytenkonzentraten zu berücksichtigen.

Erythrozytäre Autoantikörper, die zu einer autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA, s. Abschnitt 13.1) führen, verkürzen die Zirkulationsdauer transfundierter Erythrozyten ähnlich wie sie einen beschleunigten Abbau der autologen Erythrozyten bewirken. Sie verursachen häufig positive Reaktionen in der serologischen Verträglichkeitsprobe, lösen aber glücklicherweise meist keine lebensbedrohlichen akuten hämolytischen Transfusionsreaktionen aus wie dies viele erythrozytäre Alloantikörper tun. Die serologische Diagnose bzw. der Ausschluß erythrozytärer Alloantikörper in Seren von Patienten mit einer AIHA kann im Einzelfall schwierig sein.

4.1.4 Exkurs: Transfusionsstrategie bei Mangel an Rhesus D-negativen Erythrozytenkonzentraten

Wie in Abschnitt 4.1.3 erwähnt, sollen Rhesus D-negative Patienten D-negative Erythrozytenkonzentrate erhalten. Es kommt jedoch immer wieder vor, dass die Einrichtung, die Krankenstationen oder

transfundierende Ambulanzen mit Blutpräparaten versorgt, zeitweilig nicht in der Lage ist, ausreichend D-negative Erythrozytenkonzentrate (Ek) für alle zu versorgenden Patienten bereitzustellen. Oft dauert eine solche Mangelsituation mehrere Tage oder wenige Wochen.

Es ist dann erforderlich, dass in der versorgenden Einrichtung entschieden wird, wie die Verteilung der zur Verfügung stehenden Rhesus D-negativen Erythrozytenpräparate erfolgen soll. Transfundierenden Ärzten sollte bekannt sein, welche Überlegungen auf Seiten der versorgenden Einrichtung in einer solchen Situation angestellt werden:

- Kein Rhesus D-negativer Patient soll in einer Mangelsituation zu Schaden kommen, weil eine lebensnotwendige Transfusion mit D-positivem Blut unterbleibt.
- Rhesus D-negative Patienten, die bereits aufgrund früherer D-inkompatibler Transfusionen ein Anti-D gebildet haben, erhalten im Blutungsnotfall Rhesus D-negatives Blut mit sehr hoher Priorität
- Rhesus D-negative weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und Mädchen erhalten im Blutungsnotfall Rhesus D-negative Ek mit hoher Priorität.
- Patienten, deren Diagnose erwarten läßt, dass sie in Zukunft häufiger Transfusionen von Ek erhalten (z.B. Patienten mit hämatologisch onkologischen Erkrankungen) erhalten Rhesus D-negative Ek mit hoher Priorität.
- Die versorgende Einrichtung wird darauf achten, bei der Versorgung während einer Mangelsituation möglichst wenig Patienten Rhesus D-positive Ek erhalten und damit einem Immunisierungsrisiko ausgesetzt sind.

Ein Beispiel: zu einem gegebenen Zeitpunkt stehen einer versorgenden Einrichtung 6 D-negative Ek (Blutgruppe O) zur Verfügung. Es werden Erythrozytenkonzentrate für drei D-negative Patienten der Blutgruppe O benötigt, davon voraussichtlich für einen Patienten mehr als 10 Ek (es liegt ein Blutungsnotfall vor, die Ek für ihn werden bereitgestellt, bevor die Anforderung für die übrigen zwei Patienten bearbeitet wird) und für die übrigen zwei Patienten werden jeweils jeweils 3 Ek benötigt.

Es wird entschieden, dass der Patient mit dem Bedarf von über 10 Ek von Beginn an D-positive Ek erhält. Auf diese Weise wird nur **ein** Patient einem Immunisierungsrisiko für Rhesus D ausgesetzt. Wenn dagegen alle Patienten zunächst jeweils zwei O D-negative Ek erhielten, würden alle drei Patienten mindestens ein positives Ek erhalten und damit möglicherweise immunisiert werden.

- Wenn D-negative Patienten, die D-positive Ek erhalten haben, in den Folgetagen weitere Präparate benötigen, kann während einer Mangelsituation für D-negative Ek entschieden werden, die Gabe D-positiver Ek fortzusetzen, solange es keinerlei Hinweise gibt, dass der Patient Anti-D bildet. Dazu muss engmaschig, z.B. mindestens alle zwei Tage und in jedem Fall vor jeder weiteren D-positiven Transfusion der direkte Antiglobulintest durchgeführt werden. Bei einem (auch schwach) positiven Resultat ist ein Eluat anzufertigen und in dieses ist in einer Antikörperdifferenzierung zu untersuchen. Sobald ein Anti-D nachweisbar ist muß die Transfusionsserie mit D-negativen Präparaten fortgesetzt werden.

Die aktuellen Querschnitts-Leitlinien [16, Abschnitt 1.5.3] diskutieren die Frage einer Rhesusprophylaxe nach Transfusion Rhesus D-inkompatibler Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und empfehlen diese bei D-inkompatiblen Transfusionen bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter. Die empfohlene Dosierung liegt bei 20 µg Anti-D pro ml transfundiertem Erythrozytenkonzentrat. Um das Risiko einer Hämolyse zu vermindern, sollte eine solch hohe Dosis über mehrere Tage fraktioniert gegeben werden. Es ist dabei zu bedenken, dass die Antikörpergabe zu einem beschleunigten Abbau der Erythrozyten führt und damit den Nutzen der transfundierten Präparate stark reduziert.

Eine Rhesusprophylaxe ist daher nach Gabe von D-positiven Ek an D-negative männliche Patienten und Frauen nach der Menopause nicht zu empfehlen.

Bei D-negativen Patienten, die D-positive Ek erhalten haben, ist zu veranlassen, dass sie 2-4 Monate nach der Transfusion mit Antikörperscreening und ggf. -differenzierung auf das Vorhandensein von Anti-D (Anti-CD, Anti-CDE) untersucht werden [16, Abschnitt 1.5.3].

Bei Patienten, die D-positive Ek erhalten, sind die Umstände der D-positiven Transfusion genau zu dokumentieren. Dazu gehören die Unabweisbarkeit der Indikation zur Transfusion, Einzelheiten zur Mangelsituation einschliesslich ihrer voraussichtlichen Dauer und die Versorgungssituation bei benachbarten Einrichtungen, von denen Erythrozytenkonzentrate bezogen werden könnten. Der transfundierende Arzt muß vor der geplanten Transfusion darüber informiert werden, dass für einen D-negativen Patienten D-negative Ek nicht bereitgestellt werden können, damit ggf. organisatorisch auf die Situation reagiert werden kann.

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Regeln oder vergleichbare Festlegungen zur Rhesus D-inkompatiblen Transfusion [40] müssen in jeder transfundierenden Einrichtung in einem Dokument des QM-Systems (SOP, transfusionsmedizinische Dienstanweisung o.ä.) festgelegt werden.

Um Mangelsituationen bei der Versorgung von Rhesus D-negativen Patienten mit Erythrozytenkonzentraten zu vermeiden, sollten Rhesus D-negative Ek möglichst ABO-blutgruppengleich und **ausschliesslich für D-negative Patienten** verwendet werden.

Die in manchen Einrichtungen übliche Bereitstellung von ausschließlich O D-negativen Erythrozytenkonzentraten in Notfalldepots für die kurzfristige Akutversorgung aller lebensbedrohlich blutenden Patienten ist aus diesem Grund ebenfalls abzulehnen. In solchen Notfalldepots sollten O D-positiv Erythrozytenkonzentrate bereitgestellt werden.

4.1.5 Notfall- und Massivtransfusionen

Unter einer **Notfalltransfusion** versteht man die aus vitaler Indikation akut durchgeführte Transfusion. Bei einer **Massivtransfusion** wird innerhalb von 24 Stunden mindestens einmal das gesamte Blutvolumen in der Zirkulation ausgetauscht (ca 10 Einheiten Erythrozytenkonzentrat bei Erwachsenen). Nach einem einfachen Austausch verbleiben nur etwa 37 % des ursprünglichen Blutvolumens. Spezifische Risiken und Probleme der Massivtransfusion treten allerdings nach Transfusion von einem Blutvolumen innerhalb von 3–4 Stunden bzw. nach Transfusion von zwei Blutvolumina innerhalb von 24 Stunden auf [41]. So droht bei schnellem und großem Blutverlust bei ausschliesslichem Ersatz durch Erythrozytenkonzentrate eine **Verdünnungskoagulopathie**. Massivtransfusionen gehen mit metabolischen Veränderungen wie Zitratoxizität, Hyperkaliämie, Azidose und einer Verschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve nach links einher. Dies ist Folge der Erniedrigung des 2,3-DPG durch die vorausgegangene Lagerung. Innerhalb von 24 Stunden kommt es zu einer Regenerierung. Der Verlust an ATP führt zu einer Herabsetzung der erythrozytären Verformbarkeit mit negativem Effekt auf die Fließeigenschaften des Blutes in kleinen Gefäßen.

Substitutionsstrategie bei massiven Blutverlusten: Bei Massivtransfusionen kann durch frühzeitige zusätzliche Gabe von Frischplasma die Entstehung hämostaseologischer Funktionseinschränkungen („Verdünnungskoagulopathie“, Verlustkoagulopathie) vermieden werden [16]. In einer solchen Situation wird von einer **Verlustkoagulopathie** ausgegangen, wenn die Thrombozytenzahl unter

Als „Trigger“ für prophylaktische Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen werden Werte zwischen 5.000 und 20.000 Thrombozyten/ μl zur Blutungsprophylaxe diskutiert [44–51]. Transfusionstrigger im Zusammenhang mit operativen und diagnostischen Eingriffen werden in [16] genannt.

Klinische Situation	Anzustrebende Thrombozytenzahl
Hämostaseologisch stabile Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren	10 000/ μl
Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (Temperatur über 38 °C, plasmatische Gerinnungsstörungen, schneller Thrombozytenabfall zu Beginn einer Chemotherapie)	20 000/ μl
Chirurgische Eingriffe mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr	50 000/ μl
Lumbalpunktion, Epiduralpunktion, Organbiopsie	50 000/ μl
Neurochirurgische Operationen	80 000/ μl

Tabelle 6: Empfehlungen zu Thrombozytenzahlen bei hämatologischen Patienten, bei Patienten mit vermehrten Risiken vor operativen und diagnostischen Eingriffen (nach [16])

Eine Indikation ((+) in Tabelle 7) zur **prophylaktischen Thrombozytentransfusion** wird üblicherweise bei einer Thrombozytopenie aufgrund einer Einschränkung der Thrombozytopoese gesehen, bei Thrombozytopenien aufgrund eines beschleunigten Abbaus oder Verbrauchs der Thrombozyten dagegen im allgemeinen nicht. Eine Zusammenfassung zur Indikationsstellung von Thrombozytenkonzentraten findet sich in Tabelle 7 (Seite 31).

Bei Patienten mit hämatologisch/onkologischen Erkrankungen, die über einen längeren Zeitraum mit Blutprodukten substituiert werden müssen, ist eine Immunisierung gegen HLA–Antigene möglichst zu vermeiden. Dies gilt in besonderem Maße dann, wenn eine Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen geplant ist. Nach einer Immunisierung kann es während oder nach Thrombozytentransfusionen zu febrilen Transfusionsreaktionen (s. Abschnitt 5.5) kommen. Außerdem steigen Thrombozytenzahlen nach Thrombozytentransfusionen nicht mehr auf die erwartete Höhe an oder sie fallen rascher als erwartet wieder auf niedrigere Werte (sog. **Refraktärzustand**)¹⁰.

Eine HLA–Immunisierung ist weniger wahrscheinlich, wenn leukozytenarme Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden (sind darüber hinaus zusätzlich Erythrozytentransfusionen erforderlich, sollten diese mit Hilfe von Spezialfiltern leukozytenarm gemacht werden). Obwohl Thrombozyten große Mengen an HLA Klasse I Antigenen tragen, ist das Risiko einer Immunisierung von Transfusionsempfängern dann größer, wenn Leukozyten in den transfundierten Blutprodukten enthalten sind. Es wird vermutet, daß es vor allem die Antigen–präsentierenden Zellen¹¹ unter den Leukozyten des Blutprodukts sind, die für die Immunisierung verantwortlich sind.

¹⁰Die Bewertung des Anstiegs der Thrombozytenzahl nach Thrombozytenzahl ist in Abschnitt 4.2.3 beschrieben

¹¹APC: antigen–presenting cells

- Thrombozytopenie als Folge einer Bildungsstörung
 - (+) Thrombozytopenie als Folge einer Behandlung mit die Blutbildung schädigenden Substanzen (Chemotherapie)
 - (+) hämatologische Erkrankung, die zu einer Verminderung der Thrombozytopenie führt.
- thrombozytäre Funktionsstörung
 - (+/-) Thombasthenie Glanzmann¹
 - (+/-) Bernard–Soulier–Syndrom²
 - (+) Wiskott–Aldrich–Syndrom
- Thrombozytopenie durch beschleunigten Abbau/Verbrauch
 - (-) Autoimmunthrombozytopenie
 - (-) posttransfusionelle Purpura
 - (+) neonatale Alloimmunthrombozytopenie
 - (-) thrombotisch–thrombozytopenische Purpura (TTP)
 - (-) hämolytisch–urämisches Syndrom
 - (-) Heparin–induzierte Thrombozytopenie Typ II
 - (-/+) DIC
- Thrombozytopenie infolge vermehrter Speicherung
 - (+/-) Hypersplenie

Tabelle 7: Thrombozytopenie und Indikation zur prophylaktischen Thrombozytentransfusion; (+): eine Indikation zur Thrombozytentransfusion ist bei bestehender Gefährdung des Patienten gegeben, (-): eine Indikation bei diesen Zuständen/Erkrankungen wird in der Regel nicht gesehen; (+/-): die Indikation in diesen Fällen ist umstritten; ¹angeborener Funktionsdefekt mit Fehlen des thrombozytären Fibrinogenrezeptors (GP IIb/IIIa); ²angeborener Funktionsdefekt mit (z. T. partiellem) Fehlen des thrombozytären vWF–Rezeptors (GP Ib/IX/V).

4.2.2 Berücksichtigung von plättchenreaktiven Alloantikörpern

Am häufigsten kommt es bei Transfusionen von Thrombozyten zu einer Immunisierung gegen HLA Klasse I-Antigene, 15-25% aller HLA-immunisierten Patienten weisen darüberhinaus eine Immunisierung gegen plättchenspezifische Alloantigene auf, meist sind dies Anti-HPA-5b oder Anti-HPA-1b [52]. Wenn es zu einer Immunisierung gegen HLA-Antigene gekommen ist, können nur noch mit einem Zellseparator von einem HLA-kompatiblen Spender gewonnene Thrombozyten eingesetzt werden. Thrombozyten tragen **Merkmale des ABO–Blutgruppensystems**, dennoch können in dringlichen Situationen auch ABO–inkompatible Thrombozyten eingesetzt werden. Zwar tragen Thrombozyten keine Rhesus-Antigene, dennoch kann es in seltenen Fällen bei Rhesus-D negativen Empfängern zu einer Anti–D Bildung durch kontaminierende Erythrozyten im Thrombozytenkonzentrat kommen (i.v. Anti-D Prophylaxe, Vorsicht, i.m.-Injektionen bei Thrombozytopenie vermeiden: Blutungsgefahr).

4.2.3 Dosierung und Beurteilung des Transfusionserfolgs

Zur Beurteilung des Erfolgs einer Thrombozytentransfusion (gemessen am Anstieg der Thrombozytenzahlen) wird als Maßzahl häufig das „corrected count increment“ (CCI) berechnet:

$$CCI = \frac{Incr \times KOberfl \times 10^{11}}{n}$$

mit *Incr*: „platelet increment“ (Thrombozytenanstieg), *KOberfl*: Körperoberfläche, *n*: Anzahl transfundierter Thrombozyten. Ein Beispiel zur Berechnung:

$$CCI = \frac{25.000 \times 1.73 \times 10^{11}}{4 \times 10^{11}} = 10.800$$

Das CCI wird oft zur Definition des Refraktärzustands gegenüber Thrombozytentransfusionen verwendet. Allgemein gilt ein CCI unter 7.500 (gemessen 1 Stunde nach Transfusion) und 5.000 (20 Stunden nach Transfusion) als unzureichend.

4.3 Granulozyten

Progrediente bakterielle/mykotische Infektionen bei schwerer Neutropenie (weniger als 500 Granulozyten/ μ l), die trotz adäquater antibiotischer/antimykotischer Therapie über mehr als nicht beherrschbar sind, werden als Indikation zur Transfusion von Granulozytenpräparaten diskutiert [16]. Vor allem in der Vergangenheit wurde der Nutzen von Granulozytenkonzentraten sehr kontrovers bewertet. Einerseits war es bisher technisch schwierig, therapeutisch ausreichende Dosen zu gewinnen, teilweise kam es nach Granulozytentransfusionen zu schweren Transfusionsreaktionen, z. B. Lungeninfiltraten beim Empfänger. Mit der Verfügbarkeit von G-CSF¹² zur Gewinnung von Granulozytenpräparaten werden gegenwärtig Indikationen zur Granulozytentransfusion in Studien einer erneuten Bewertung unterzogen.

Granulozytenkonzentrate dürfen nur nach Bestrahlung mit 30 Gy transfundiert werden. Wegen der erheblichen Beimengungen von Erythrozyten ist vor Transfusion von Granulozytenkonzentraten eine serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) anzusetzen. Die Präparate sollten ABO- und D-kompatibel sein. Für CMV-negative Empfänger sollten Granulozyten von Anti-CMV negativen Spendern präpariert werden.

4.4 Gefrorenes Frischplasma

4.4.1 Indikation

Indikationen zur Plasmatransfusion: Faktormangelzustände, für deren Substitution keine Faktorpräparate zur Verfügung stehen (F V, F XI), Plasmaaustauschtherapie bei der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP), Austauschtransfusion bei Neugeborenen, Verlust- oder Verdünnungskoagulopathie, Blutung bei Leberparenchymerkrankungen mit nachgewiesener Koagulopathie. **Nicht indiziert** ist GFP als Volumenersatz, zur Einsparung von Albumin, zum Ersatz von Proteinverlust und zur Substitution von Immunglobulinen. **Kontraindiziert** ist GFP bei Plasmaunverträglichkeit (z. B. bei anaphylaktischen Transfusionsreaktionen nach Plasmatransfusion, s. Abschnitt 5.6).

¹²Die Vorbehandlung von Blutspendern vor der präparativen Leukapherese mit G-CSF wird – solange Langzeitbeobachtungen zur Anwendung dieser Substanz bei gesunden Personen nicht existieren – von manchen Transfusionsmedizern allerdings z. Zt. noch als problematisch eingeschätzt.

Patient	kompatibles Plasma
A	A oder AB
B	B oder AB
0	0, A, B oder AB
AB	AB

Tabelle 8: Blutgruppenungleiche Plasmatransfusion: kompatible Blutgruppenkonstellationen

4.4.2 Dosierung

Dosierung: Die angemessene Dosierung von GFP setzt eine gerinnungsphysiologische Untersuchung voraus.

Faustregel: 1 ml GFP/kg Körpergewicht erhöht den Faktorengehalt um ca 1–2%

Im Notfall sollte initial 15 ml/kg gegeben werden, die weitere Therapie richtet sich nach den Ergebnissen der Gerinnungsuntersuchungen und der klinischen Wirksamkeit. Eine wirksame Therapie mit Plasma setzt eine ausreichend hohe Dosierung voraus, bei Erwachsenen sind Einzeldosen unter 600–750 ml nicht sinnvoll [53].

4.4.3 Berücksichtigung von Blutgruppen

Die ABO–Blutgruppen sind zu berücksichtigen: grundsätzlich ist kein Plasma zu transfundieren, das Isoagglutinine gegen die Erythrozyten des Empfängers enthält. Daraus ergeben sich die in Tabelle 8 genannten Blutgruppenkonstellationen.

4.5 Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- *Wie groß ist der zu erwartende Hb–Anstieg bei der Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates?*
- *Mit welchem Aktivitätsanstieg der Gerinnungsfaktoren kann man beim Patienten pro ml transfundierten GFPs und kg Körpergewicht rechnen? Welcher Anstieg der Gerinnungsfaktoren ist nach Gabe von 1000 ml GFP bei einem 70 kg schweren Patienten zu erwarten?*
- *Welches sind „erlaubte“ Blutgruppenkonstellationen bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, bei gefrorenem Frischplasma?*
- *Mit welcher Maßzahl wird der Anstieg der Thrombozytenzahl nach Plättchentransfusion bewertet?*
- *Welche „Triggerwerte“ für Thrombozyten–, Erythrozytentransfusion werden diskutiert?*
- *Welches sind akzeptierte Indikationen für die Gabe von gefrorenem Frischplasma?*
- *Welche Effekte hat die Entfernung von Leukozyten (durch Filtration) aus zellulären Blutprodukten?*

5 Transfusionsreaktionen

5.1 Übersicht

In diesem Abschnitt werden diejenigen Transfusionsreaktionen beschrieben, die nicht Folge einer Übertragung einer Infektionskrankheit sind (Tabelle 9). Eine etwas ausführlichere Übersicht findet sich in [54].

- | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hämolytische Transfusionsreaktionen <ul style="list-style-type: none"> – Akute hämolytische Transfusionsreaktion – Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion¹ – Hämolytische Reaktionen, die nicht durch Antikörper bedingt sind • Febrile, nicht hämolytische Transfusionsreaktion • Anaphylaktische Transfusionsreaktion • Hypotone Transfusionsreaktionen • Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz² • Posttransfusionelle Purpura (PTP) • Passive alloimmune Thrombozytopenie. • Transfusionsinduzierte Graft-versus-Host-Krankheit (TA-GvHK) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabelle 9: Transfusionsreaktionen; ¹engl: delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR), ²engl: transfusion-related acute lung injury (TRALI)

5.2 Akute hämolytische Transfusionsreaktion

Häufige Ursache für eine akute hämolytische Transfusionsreaktion ist eine meist im ABO-Blutgruppensystem inkompatible Transfusion (Verwechslung, unpräzise organisatorische Abläufe). Sie wird hervorgerufen durch einen Alloantikörper im Serum des Patienten, der nach Reaktion mit den transfundierten Erythrozyten zu einer meist **intravasalen Hämolyse** beim Patienten führt. Von der dramatischeren intravasalen Hämolyse unterscheidet man bisher die **extravasale Hämolyse**, bei der die Elimination antikörperbeladener Erythrozyten in den Zellen des mononukleär-phagozytären Systems im Vordergrund steht. Andere irreguläre erythrozytäre Antikörper, die eine intravasale Hämolyse verursachen können: Anti- V_{el} , Anti- PP_1P^k (beide jedoch extrem selten!). Symptome einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion sind: Temperaturerhöhung, Blutdruckabfall, allgemeines Unwohlsein, plötzliche Hautrötung, Dyspnoe, Tachypnoe, Flankenschmerz, Brustschmerz. Dunkelrot gefärbter Urin ist ein objektives Zeichen für eine Hämolyse. Neben einem Nierenversagen droht der Übergang in einen Zustand von Kreislaufinsuffizienz (Schock) und/oder in eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC).

Bei einem klinischen Verdacht auf eine akute hämolytische Transfusionsreaktion sollten die in Tabelle 10 beschriebenen organisatorischen Vorkehrungen getroffen werden. Die in Tabelle 11 genannten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sind nach Diagnose einer antikörperbedingten akuten hämolytischen Transfusionsreaktion zu erwägen [55].

Die **Laboruntersuchung** zur Einschätzung der klinischen Situation sollte umfassen: K^+ , freies Hämoglobin im Plasma, ausführlicher Gerinnungsstatus, LDH, Haptoglobin. Blutkultur vom Patientenblut

- Transfusion abbrechen, venösen Zugang offenhalten, Therapie einleiten
- Therapie einleiten, s. Tabelle 11
- Erneute Überprüfung der Identität von Patient und Erythrozytenkonserve(n)
- Kontakt mit nächstgelegener transfusionsmedizinischer Einrichtung suchen: serologische Diagnostik veranlassen, dazu Konservenrest und neu entnommene Blutprobe zur Verfügung stellen¹
- Klären, ob eine Hämolyse vorliegt: EDTA-Blutprobe entnehmen und sofort (!) zentrifugieren lassen – roter Überstand? Später: roter Urin?
- Weiteren Blutbedarf abschätzen, Planung mit der transfusionsmedizinischen Einrichtung abstimmen.

Tabelle 10: Organisatorische Vorkehrungen bei Verdacht auf eine akute hämolytische Transfusionsreaktion; ¹In den aktuellen Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) [15] wird empfohlen, Konservenbehältnisse mit dem Transfusionsbesteck bei 4 °C 24 Stunden aufzubewahren.

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

Tabelle 11: Diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion

veranlassen!

Wenn es unter Transfusion zu einer Hämolyse ohne die beschriebenen intensiven Symptome kommt, sind andere Ursachen in Erwägung zu ziehen: **Transfusion hämolysierten Blutes** (Zugabe von H₂O, Medikamenten, Erythrozytenkonzentrat überhitzt, angefroren (häufig!)). Differentialdiagnostisch ist ebenfalls an **Transfusion einer bakteriell kontaminierten Konserve** zu denken.

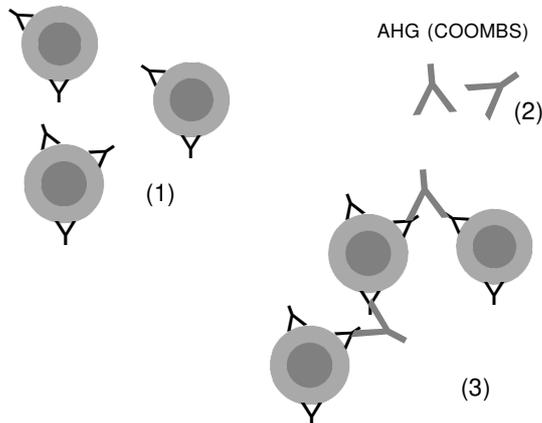


Abbildung 12: Prinzip des direkten Antihumanglobulintests: Mit IgG oder C3d beladene Erythrozyten agglutinieren in isotonischer Kochsalzlösung nicht spontan (1). Erythrozyten aus EDTA-Blut werden zur Entfernung von Plasmaresten gewaschen und mit AHG ((2) Antihumanglobulin, „Coombs-Serum“: in Kaninchen oder anderen Tieren durch Immunisierung gewonnenes Anti-human IgG, Anti-human C3d) agglutiniert (3). Das Verfahren wurde bereits 1945 erfunden [56].

Von der transfusionsmedizinischen Einrichtung durchzuführende Diagnostik: Erneute Bestimmung von Blutgruppe bei Empfänger und möglichst allen transfundierten Erythrozytenkonzentraten. Bestimmung der IgG, IgM, C3d-Beladung der Patientenerthrozyten (direkter Antihumanglobulintest, direkter Coombs-Test: Abbildung 12) und der Erythrozyten des Blutspenders. Die serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) ist zu wiederholen. Suche nach irregulären erythrozytären Antikörpern im Patientenserum, bei positivem Suchtest Antikörperdifferenzierung. In möglichst allen Fällen eine Blutkultur aus den Konservenresten ansetzen und untersuchen lassen (Einzelheiten sind in Abschnitt 11.2.3 beschrieben).

5.3 Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion

Zu einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion kommt es bei Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt einen irregulären erythrozytären Antikörper gebildet hatten, dieser aber zu späteren Zeitpunkt der Transfusion nicht mehr (sicher) nachweisbar war. Ausgelöst werden kann diese Reaktion, wenn ein Erythrozytenkonzentrat eines Spenders transfundiert wird, dessen Erythrozyten das von dem früher gebildeten Antikörper erkannte Antigen tragen. Diese Transfusion führt dann zu einer anamnестischen Immunreaktion, nach einigen Tagen werden die transfundierten Erythrozyten von diesem Antikörper abgebaut. Fast alle verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktionen sind so Folge einer sekundären Immunantwort.

Klinische Symptome: Ikterus 5–10 Tage nach der Transfusion, Fieber, rascher Abfall der Hämoglobinkonzentration. Zu einer Niereninsuffizienz kommt es nur selten [34].

Serologische Befunde: Eines der wichtigsten Symptome ist ein positives Resultat des direkten Antihumanglobulintests, darüberhinaus kann man die entsprechenden Antikörper eluieren. Besonders

Blutgrup- pensystem	Antikörperspezifitäten	relative Häufig- keit
Rh	-D, -C, -C ^w , -e, -c, -E	++++
Jk	-Jk ^a , -Jk ^b	++++
Fy	-Fy ^a	+++
Kell	-K	+++
MNSs	-M, -S, -s	+
Lewis	-Le ^a	(+)
ABO	-A ₁	(+)

Tabelle 12: Alloantikörper, die eine verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion auslösen können (nach [34])

häufig verursachen Antikörper der Spezifitäten Anti-Jk^a, -Jk^b, -Fy^a und Anti-Kell eine verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion (Tabelle 12).

5.4 Hämolytische Reaktionen, die nicht durch Antikörper bedingt sind

Wenn nach Transfusion objektive Zeichen einer Hämolyse feststellbar sind und die üblichen serologischen Untersuchungen keinen Hinweis auf eine immunologische Unverträglichkeit geben (negativer direkter Antiglobulintest beim Transfusionsempfänger, kompatible ABO-Blutgruppenkonstellation, nicht feststellbare irreguläre erythrozytäre Antikörper beim Empfänger, auch bei Wiederholung negative serologische Verträglichkeitsprobe), sollte der Rest des **Blutpräparats** daraufhin untersucht werden, ob er **hämolytisch** war. Das geschieht am raschesten durch visuelle Bestimmung freien Hämoglobins nach Zentrifugation einer Blutprobe aus dem Konserveninneren¹³. Mögliche Ursachen für ein hämolytisches Erythrozytenkonzentrat sind: Anfrieren in einem zur Lagerung von Blutpräparaten ungeeigneten Haushaltskühlschrank, Massive Überwärmung während der Lagerung und während des Transports, Verwendung nach erheblicher Überschreitung der Lagerungszeit, Hämolyse durch unzulässigerweise beigemengte Medikamente und Infusionslösungen.

Wenn der Inhalt des Blutbeutels nicht hämolytisch war, muß überprüft werden, ob es bei der Transfusion zu einer **mechanischen Schädigung** der Erythrozyten gekommen sein kann. Dazu sollten Schläuche, Kanülen und Abbruchventile auf kritische Stellen hin untersucht werden und es sollte eruiert werden, ob das Blutpräparat aufgrund von Verengungen in diesen Bereichen unter Druck transfundiert wurde.

Da auch eine **bakterielle Verkeimung** eines Blutpräparats eine Hämolyse (oft zusätzlich auch eine Verfärbung) verursachen kann, sollte in jedem Fall der Transfusion eines hämolytischen Blutpräparats dieses anschließend auf das Vorhandensein pathogener Keime untersucht werden.

5.5 Febrile, nichthämolytische Transfusionsreaktion

Febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen (FNHTR) beginnen 30 Minuten bis 2 Stunden nach Transfusionsbeginn, dabei kommt es zu einem Temperaturanstieg um mindestens 1 °C. Diese Reaktionen gehen mit Kältegefühl und Schüttelfrost einher. Ursache sind Alloantikörper gegen

¹³nicht aus einem abgeschweißten Schlauchsegment!

Leukozyten und Thrombozyten. Das Fieber geht in der Regel spontan zurück.

Ursachen: Es ist bereits lange bekannt, daß febrile Transfusionsreaktionen häufig durch **leukozytäre Antikörper** bedingt sind. Bei immunisierten Patienten ist die „Schwellendosis“ inkompatibler Leukozyten in Blutprodukten für die Auslösung einer febrilen Reaktion sehr variabel: für einen Temperaturanstieg von 1 °C sind zwischen $0,25 \times 10^9$ und $2,5 \times 10^9$ kontaminierende Leukozyten erforderlich [57]. Seltener werden FNHTR durch thrombozytäre oder granulozytäre Antikörper ausgelöst. Eine weitere wichtige Ursache für febrile Transfusionsreaktionen sind **Zytokine im Überstand von zellulären Blutprodukten**. So verursacht der Plasmaüberstand von Thrombozytenkonzentraten deutlich mehr febrile Reaktionen als die zellulären Bestandteile aus dem gleichen Produkt aus [58]. Zytokine wie IL-1, TNF- α , IL-6 und IL-8 sollen auch eine pathogenetisch wichtige Rolle bei der Auslösung nicht-hämolytischer febriler Transfusionsreaktionen spielen [59].

Differentialdiagnose: Bei Auftreten von Fieber bei einer Transfusion ist eine hämolytische Transfusionsreaktion und die Transfusion einer bakteriell kontaminierten Blutkonserve auszuschließen.

Zur **Vermeidung** von febrilen nichthämolytischen Transfusionsreaktionen **bei bereits immunisierten Patienten** werden bei der Erythrozytensubstitution gefilterte Erythrozytenkonzentrate transfundiert, zur Thrombozytensubstitution sind mit einem Zellseparator von einem ausgewählten Spender hergestellte immunologisch kompatible Thrombozyten (z. B. 'HLA-kompatible Thrombozytenkonzentrate') einzusetzen. Dabei ist vor der Transfusion die Verträglichkeit mit einem Crossmatch-Verfahren zu überprüfen (lymphozytotoxischer Test, ELISA zum Nachweis thrombozytenreaktiver Antikörper). Wenn es bei alloimmunisierten Patienten auch nach Transfusion von kompatiblen Thrombozytenkonzentraten oder bei Gabe der heute als Standardprodukt verfügbaren leukozyten-depletierten Erythrozytenkonzentrate zu febrilen Reaktionen kommt, ist die Gabe von antipyretischen Substanzen sinnvoll. Bei den Patienten, die auf Transfusion mit febrilen Reaktionen und mit einer Urticaria reagieren, kann vor der Transfusion die Gabe von Antihistaminika versucht werden.

5.6 Anaphylaktische Transfusionsreaktion

Zu anaphylaktischen Transfusionsreaktionen kann es bereits nach Infusion kleiner Volumina von Blut oder Plasma kommen. Der Nachweis des Blutbestandteils, gegen den sich der Transfusionsempfänger immunisiert hat, gelingt nur selten. Allerdings kommt es bei Patienten mit einem IgA-Mangel zur Bildung von Antikörpern gegen IgA, die diese Reaktion auslösen können [60]. Ein angeborener IgA-Mangel kommt mit einer Häufigkeit von 1:700 vor. Die meisten durch Anti-IgA-bedingten anaphylaktischen Reaktionen ereignen sich bei Patienten, die IgA-defizient sind (Mangel aller IgA-Subklassen, Gesamt-Serum-IgA <0.05 mg/dl). **Klinische Erscheinungsformen:** Urticaria, asthmatische Beschwerden, Blutdruckabfall, Übergang in einen Kreislaufschock. Die therapeutischen Sofortmaßnahmen entsprechen denen bei anaphylaktischen Reaktionen anderer Ursache. **Diagnose:** Sie wird gestellt durch den passiven Hämagglutinationstest, mit dem allerdings nur Anti-IgA der Klassen IgG, IgM nachgewiesen werden kann.

In einzelnen Fällen wurden IgE Anti-IgA bei Patienten mit 'common variable immunodeficiency' und 'Hypogammaglobulinämie' nachgewiesen, jedoch nicht bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel und anaphylaktischen Transfusionsreaktionen (zit. in [60]). Vereinzelt weisen Patienten mit Anti-IgA auch normale IgA-Spiegel auf, darüberhinaus gibt es Patienten mit Anti-IgA, die zuvor nie mit Blutprodukten Kontakt hatten, so daß Anti-IgA in einzelnen Fällen auch als Autoantikörper anzusehen

sind [60]. Kürzlich wurden anaphylaktische Transfusionsreaktionen bei japanischen Patienten mit Haptoglobinmangel und IgG-Antikörpern gegen dieses Plasmaprotein nachgewiesen [61].

5.7 Hypotone Transfusionsreaktionen

Unerwartete schwere hypotone Transfusionsreaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die unter einer Therapie mit ACE-Hemmern zelluläre Blutkomponenten mit „Bedside“-Leukozytenfiltern transfundiert erhielten [62, 63]. Die Entstehung dieser Reaktionen wird darauf zurückgeführt, daß durch Interaktion mit dem Filtermaterial Bradykinin entsteht. Bei Patienten mit gehemmtem „*angiotensin converting enzyme*“ kann dieses Bradykinin nicht umgehend abgebaut werden. Solche Reaktionen können vermieden werden durch die Verwendung von unfiltrierten Blutpräparaten oder durch Verwendung von Blutprodukten, die bereits bei der Herstellung filtriert wurden (Abbau des Bradikinin während der Lagerung).

5.8 Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz

Zu einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz¹⁴ kommt es nach Transfusion von Blutprodukten, die (im Plasma) Alloantikörper gegen granulozytäre Antigene (s. Abschnitt 12.2) enthalten oder nach Transfusionen bei Patienten mit granulozytären Antikörpern [64–67]. **Symptome:** Innerhalb von 1–6 Stunden kommt es zu Hustenreiz, Dyspnoe, Zyanose, Fieber. Die entstehende respiratorische Insuffizienz ist differentialdiagnostisch gegen kardiale Ödeme und gegen ein ARDS aufgrund anderer Ursachen abzugrenzen. Die Lungenaufnahme läßt in der Regel ein beidseitiges Infiltrat erkennen. **Therapie:** Bei extrem raschem Beginn der Symptome¹⁵ ist die Transfusion abubrechen, in der Mehrzahl der Fälle wird eine Beatmung zur Behandlung der Ateminsuffizienz notwendig. Nach 1–4 Tagen verschwinden die Symptome der TRALI (klinische Symptome und Lungeninfiltrat). Die Verwendung von Diuretika ist im Gegensatz zur Situation der transfusionsbedingten Volumenüberladung nicht empfehlenswert, bei manchen Patienten ist Flüssigkeitszufuhr erforderlich. Die **Diagnose** wird in der Regel durch den Nachweis granulozytärer Antikörper (Anti-NB2, Anti-HNA-1a (Anti-NA1), Anti-HNA-1b (Anti-NA2), Anti-HNA-3a (Anti-5b)) gestellt (granulozytäre Alloantigene werden im Abschnitt 12.2 beschrieben). Darüberhinaus sollen auch HLA-Antikörper, die *in vitro* eine Leukozytenagglutination auslösen, eine TRALI verursachen können.

Immer wieder werden Fälle von TRALI beobachtet, ohne daß die beschriebenen Antikörper z. B. in transfundierten Produkten nachweisbar sind und es wurde bemerkt, daß sich Patienten mit einer solchen Transfusionsreaktion vor dem Ereignis in klinischen Situationen wie vorausgegangenen Operationen oder Infektionen befanden, bei denen es zu einer Aktivierung des Gefäßendothels und von Granulozyten mit nachfolgender Anreicherung in der Lunge kommen kann. Sillimann vermutet, daß es bei diesen Patienten zu einer zeitweiligen Schädigung der Lungenfunktion durch ein „zweites Ereignis“ kommt, bei dem Granulozyten durch Antikörper, Cytokine, aber auch durch Lipide im Überstand lange gelagerter Blutkonserven aktiviert werden können [68].

Die **Häufigkeit** transfusionsassoziiierter akuter Lungeninsuffizienzen wird auf 1:2000 bis 1:7000 aller transfundierten Einheiten sowie auf 1:625 bis 1:2500 aller transfundierten Patienten geschätzt

¹⁴engl: transfusion-related acute lung injury (TRALI)

¹⁵d. h. bei einem Beginn der Symptome noch während der Transfusion

[67]. Häufige Ursache für die Bildung granulozytärer Antikörper bei weiblichen Blutspendern sind Schwangerschaften, dabei soll es mit einer Wahrscheinlichkeit von 6 auf 1000 (unausgelesene Schwangerschaften) zu einer Alloimmunisierung gegen HNA-1a (NA1) oder HNA-1b (1b) kommen [69]. Es ist davon auszugehen, daß diese Transfusionsreaktion gegenwärtig zu selten diagnostiziert wird, da sie transfundierenden Ärzten relativ wenig bekannt ist.

5.9 Posttransfusionelle Purpura

Die posttransfusionelle Purpura (PTP) ist eine sehr seltene Transfusionsreaktion, die fast ausschließlich weibliche Patienten betrifft. Die betroffenen Patientinnen sind meist älter als 40 Jahre und wurden zu einem früheren Zeitpunkt gegen ein thrombozytäres Alloantigen¹⁶ auf dem Glykoprotein IIb/IIIa (meist HPA-1a) immunisiert [70, 71]. Zu dieser Erstimmunisierung kommt es meist im Rahmen einer Schwangerschaft. Wenn dann eine vorimmunisierte Patientin Blutkomponenten transfundiert erhält, kann dies zu einer sekundären Immunreaktion führen. Heute lösen meist Erythrozytenkonzentrate eine PTP aus. Man muss davon ausgehen, dass die Restmenge des in den Präparaten enthaltenen thrombozytären Materials für die Auslösung dieser Reaktion ausreicht. Patientinnen, die eine PTP entwickeln, bilden fast ausnahmslos innerhalb der ersten 7–11 Tage nach Transfusion einen hochtitrigen Antikörper gegen dieses Alloantigen. Typisch für eine PTP ist ein Zeitintervall von 7-11 Tagen zwischen Transfusion und plötzlichem Abfall der Thrombozytenzahl. Bei einigen Patientinnen kommt es bei oder kurz nach der Transfusion zu einer febrilen Transfusionsreaktion. Lange wurde nicht verstanden, warum diese Antikörper auch für eine schnelle Elimination der Patiententhrombozyten sorgen, wodurch es zu einer oft extremen Thrombozytopenie kommt, die allerdings auf einige Tage bis wenige Wochen zeitlich begrenzt ist.

Bei einer PTP kommt es nicht selten zu bedrohlichen Blutungen. Gründe dafür sind der meist sehr schnelle Abfall der Thrombozytenzahl und die sehr niedrigen Thrombozytenwerte (oft unter 5.000/ μ l).

Zur Erklärung der **Pathogenese** tragen experimentelle Daten bei, die zeigen, dass ein HPA-1a-Antikörper bei PTP auch mit HPA-1(a-b+) Thrombozyten und reagieren kann [72]. Dies ist eine mögliche Erklärung dafür, dass die Patientinnen (deren Thrombozyten ebenfalls HPA-1(a-b+) sind) im Rahmen der Alloimmunisierung selbst thrombozytopenisch werden.

Die **Diagnose** wird durch den Nachweis eines auffallend stark reagierenden thrombozytären Alloantikörpers (z. B. Anti-HPA-1a) im Serum gestellt. Die Knochenmarkuntersuchung läßt eine normale Megakaryopoese erkennen, dieser Befund spricht für einen beschleunigten Abbau der Thrombozyten. **Therapie:** hochdosiertes IgG (0.4 g/kg KG) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, bzw (1 g/kg KG) an 2 Tagen (s. Therapie der Autoimmunthrombozytopenie). Nach einem durch ivIgG bedingten Anstieg der Thrombozytenzahl sollten die Thrombozyten weiter kontrolliert werden, da es zu einem erneuten Abfall kommen kann, der dann erneut mit ivIgG zu behandeln ist. In der Therapie der PTP haben sich Corticosteroide als nicht ausreichend wirksam erwiesen.

¹⁶die thrombozytären Alloantigene werden im Abschnitt 12.1 beschrieben

5.10 Passive alloimmune Thrombozytopenie

Wenn ein Blutprodukt übertragen wird, dessen Plasma einen plättchenspezifischen Alloantikörper enthält, kann es zu einer passiven alloimmunen Thrombozytopenie kommen [73]. Hierbei tritt die Thrombozytopenie praktisch unmittelbar nach der Transfusion auf. Zur **Vermeidung** solcher Transfusionsreaktionen ist die Übermittlung entsprechender Informationen an den Blutspendedienst erforderlich, damit der Blutspender identifiziert werden kann. Beweisend für die Diagnose ist der Nachweis eines thrombozytären Antikörpers (meist Anti-HPA-1a oder Anti-HPA-5b).

5.11 Transfusionsinduzierte Graft-versus-Host-Krankheit (TA-GvHK)

Die transfusionsassoziierte Graft-versus-host-Krankheit (TA-GvHK) ist ähnlich wie die GvHK nach Transplantation hämatopoetischer Stammzellen Folge des Überlebens von Spender-T-Lymphozyten im Empfänger [74, 75]. Diese T-Lymphozyten „erkennen“ u. a. HLA-Antigene des Wirtsgewebes als fremd und werden deshalb stimuliert und aktiviert. Diese zelluläre Immunreaktion schädigt Gewebe des Empfängers. Da bei der TA-GvHK (im Gegensatz zur GvHK nach Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen) auch die Hämatopoese des Empfängers von den T-Zellen des Transplantats als fremd erkannt wird, kommt es bei den transfusionsinduzierten Formen zusätzlich zu einer (hämatologischen) Panzytopenie.

Symptome: Fieber und Hautausschlag, zunächst zentrale erythematöse makulopapuläre Effloreszenz, mit Tendenz zur Ausbreitung über die gesamte Körperoberfläche und Ausbildung von Blasen. Weitere Symptome: Anorexie, Nausea, Erbrechen, wäßrige und blutige Durchfälle. Teilweise kommt es zu Erhöhung der Transaminasen und einer Hyperbilirubinämie. Im Gegensatz zur GvHK bei Knochenmarkstransplantation kommt es bei TA-GvHK zu einer Knochenmarkaplasie mit der Folge einer Panzytopenie. Wegen der hohen Mortalität (ca. 85% [74]) ist die TA-GvHK besonders gefürchtet. Der Verlauf wird durch therapeutische Versuche nicht wesentlich beeinflusst. Das in Japan beschriebene Krankheitsbild des *postoperative erythroderma* nach Frischbluttransfusionen im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe ist identisch mit der TA-GvHK (s. u.).

Tierexperimentelle Daten sprechen dafür, daß 10^7 lebensfähige Lymphozyten/kg ausreichen, um eine GvHK auszulösen. In einem einzelnen Fall reichten 10^4 Leukozyten/kg in einem Frischplasma aus, um eine TA-GvHR auszulösen (zit. in [75]). Dagegen kommt es durch gefrorenes Frischplasma nicht zu TA-GvHK.

Durch Filtration kann eine ausreichende Reduktion der Lymphozytenzahl **nicht** sicher erreicht werden. Eine TA-GvHK läßt sich aber durch γ -**Bestrahlung** der zu transfundierenden zellulären Blutprodukte vermeiden. Z. Zt. wird in der Bundesrepublik eine Dosis von 30 Gy empfohlen [15]. Bei der Findung dieser Dosis wurden Experimente zur Unterdrückung der Stimulation von Lymphozyten in der gemischten Lymphozytenkultur¹⁷ herangezogen.

Die Bestrahlung der Blutprodukte schaltet die Vermehrungsfähigkeit von Lymphozyten aus. Die Dosis soll jedoch ausreichend niedrig sein, um nicht eine unnötige Schädigung der Zellfunktion zu bewirken. So bewirkt die Bestrahlung von Erythrozytenkonzentraten eine Freisetzung intrazellulären Kaliums. Deshalb wird empfohlen, Erythrozytenkonzentrate bis zum 14. Tag der Lagerzeit zu bestrahlen, diese können dann längstens für weitere 14 Tage verwendet werden. Die K^+ -Konzentration

¹⁷MLC: mixed lymphocyte culture

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• Patienten mit unzureichender immunologischer Abwehr<ul style="list-style-type: none">– intrauterine Transfusionen– Austauschtransfusion bei Neugeborenen– Neugeborene, die intrauterin transfundiert wurden– kongenitale Immundefekte mit T-Zell Defizienz– Patienten bei KMT nach Konditionierung, bis zum Ende der GvHK-Prophylaxe mit Cyclosporin (z. B. 6 Monate)– Patienten mit Hodgkin-Lymphom• Patienten mit 'normaler' immunologischer Abwehr<ul style="list-style-type: none">– Transfusionen zwischen Verwandten 1. und 2. Grades– HLA-ausgewählte Transfusionen– Empfänger von Granulozytentransfusionen |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabelle 13: Indikationen für die Verwendung bestrahlter zellulärer Blutpräparate

liegt nach der Bestrahlung beim doppelten der Konzentration unbestrahlter Konserven [76]. Auf die Funktion von Thrombozytenkonzentraten hat die Bestrahlung keinen Einfluß.

Zur Vermeidung dieser schweren Transfusionskomplikation ist es wichtig, Patienten mit einem besonderen Risiko für eine TA-GvHK zu erkennen. Diese sollten ausschließlich bestrahlte Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate erhalten (Tabelle 13).

Bei Patienten mit normaler immunologischer Abwehr kann es zu einer TA-GvHK kommen, wenn der Spender homozygot für einen HLA-Haplotyp des Empfängers ist [77], dies ist wahrscheinlicher unter Blutsverwandten 1. und 2. Grades [78] (Abb. 13). In dieser Situation kann das Immunsystem des Empfängers die Zellen des Spenders nicht als fremd erkennen, dagegen 'sehen' die transfundierten Zellen den fremden HLA-Haplotyp in den Geweben des Empfängers und werden immunologisch stimuliert. Bei unverwandten Spendern wird das Risiko, daß der Spender homozygot für einen Empfängerhaplotyp ist („one-way HLA match“), auf 1:500 geschätzt [79]. In Japan wurde eine TA-GvHR aufgrund einer bestimmten Transfusionspraxis (Vollblut wurde frisch, z. T. kurzfristig nach der Entnahme transfundiert) bei Patienten nach offenen Herzoperationen mit einer Häufigkeit von 1:300 bis 1:600 [79] beobachtet („postoperative erythroderma“). Ohto und Andersen schätzen, daß bei Berücksichtigung der HLA-A, -B, -C, -DR und -DQ Antigene die Wahrscheinlichkeit, daß ein Individuum homozygot für einen Haplotyp ist, den es mit einem unverwandten Individuum teilt, bei Japanern bei 1:874 und bei Weißen in den U. S. A. bei 1:7.174 liegt [80]. Der häufigste Haplotyp bei Japanern (A24B52) war für die meisten Fälle von TA-GvHR verantwortlich, dieser Haplotyp ist bei Japanern mit 9,2% häufiger als der häufigste Haplotyp A1B8DR3 bei Weißen (2%–6%) [80].

5.12 Häufigkeit transfusionsbedingter Todesfälle

In Tabelle 14 [81] sind Todesursachen bei schwerwiegenden Transfusionsreaktionen in Deutschland von 1997-2020 zusammengestellt. Diesen Daten liegt das „Hämovigilanz“-Meldesystem beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zugrunde. Dabei stehen Todesfälle durch akute hämolytische Transfusionsreaktionen, Fehltransfusionen, TRALI, akute allergische Reaktionen im Vordergrund. Bis zur Einführung von Maßnahmen zur Vermeidung einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI) durch das PEI im Jahr 2009 war TRALI häufigste Ursache für transfusionsassoziierte Todesfälle.

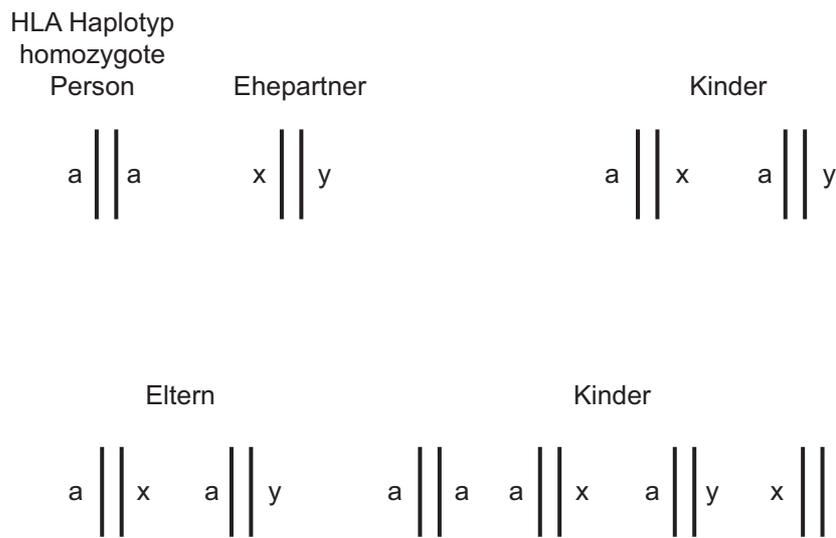


Abbildung 13: Konstellationen im Sinne eines „one-way-match“ zwischen Verwandten, die bei gerichteten Transfusionen unter Verwandten zu TA-GvHR führen können. Von den Individuen zweier Familien sind HLA-Haplotypen mit den Buchstaben a, x, und y gekennzeichnet. In der Familie der ersten Reihe wären Blutpräparate des HLA Haplotyp homozygoten Elternteils für beide Kinder potentiell gefährlich. Bei der Familie, die in der zweiten Reihe dargestellt ist, wäre die Transfusion von Blutpräparaten des Kindes mit den HLA-Haplotypen a/a auf die Geschwister mit den Haplotypen a/x und a/y und auf beide Eltern potentiell gefährlich

Ursache	n _(best) , n _(letal)
akute allergische/anaphylaktische TR	1866, 34
transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	246, 23
hämolytische TR	437, 25
Fehltransfusionen	272, 18
posttransfusionelle Purpura	18, 0
transfusionsassoziierte GvHD	3, 1
transfusionsassoziierte Dyspnoe (TAD)	163, 0
febrile nicht hämolytische TR	877, 0
andere schwerwiegende Transfusionsreaktionen	44, 0
transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO)	566, 16
transfusionsbedingte bakterielle Infektionen	134, 20
transfusionsbedingte virale Infektionen	77, 3
Summe	4703, 140

Tabelle 14: Schwerwiegende Transfusionsreaktionen mit tödlichem Ausgang in Deutschland im Zeitraum 1997–2020, n_{best}: Anzahl bestätigter Fälle, n_{letal}: davon Anzahl letaler Fälle, (aus dem Hämovigilanzbericht des PEI, [81], zusammengestellt 2021)

Ursache	n
verzögerter Transfusionsbeginn	54
transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO)	92
febrile, allergische und hypotensive TR (FAHR)	13
transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	7
transfusionsassoziierte Dyspnoe (TAD)	15
andere Ereignisse	26

Tabelle 15: Schwerwiegende Transfusionsreaktionen mit tödlichem Ausgang im Vereinigten Königreich 2010–2021. Die Daten stammen aus dem *serious hazards of transfusion (SHOT)*-Meldesystem [82]

Im Vereinigten Königreich werden Hämovigilanzdaten durch das *serious hazards of transfusion (SHOT)*-Meldesystem¹⁸ gewonnen. Die entsprechenden Zahlen zu tödlichen Reaktionen sind in Tabelle 15 wiedergegeben. In beiden Zusammenstellungen erscheint seit wenigen Jahren als neue Kategorie einer Reaktion mit pulmonalen Symptomen: „transfusionsassoziierte Dyspnoe“ (TAD). Damit werden pulmonale Symptome zusammengefasst, die im Zusammenhang mit einer Transfusion stehen aber nicht die Kriterien von TACO oder TRALI erfüllen.

5.13 Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

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

¹⁸<https://www.shotuk.org/>

6 Erkennung und Behandlung von Störungen der Hämostase

6.1 Grundlagen zur Gerinnung und Thrombose

Die Blutgerinnung fasst alle Systeme zusammen, die benötigt werden, um eine Blutung, aufgrund einer verletzten oder geschädigten Gefäßwand, zu stoppen. Das Blutgerinnungssystem ist durch pro- und antikoagulatorische Faktoren bestimmt, die unter normalen Bedingungen im Gleichgewicht vorliegen. Gefäßverletzungen werden durch das Gerinnungssystem verschlossen und spontane Gefäßverschlüsse durch die Fibrinolyse wieder aufgelöst. Durch Verschiebung des Gleichgewichts im Hämostasesystem hin zur Blutgerinnung wird die Entstehung von Thrombosen begünstigt, die zum Gefäßverschluss führen können. Pro- und antikoagulatorische Systeme sind in komplexen Kaskaden reguliert, an denen Blutzellen (Thrombozyten, Monozyten, Endothelzellen), Enzyme, Kofaktoren, Phospholipide und Kalzium beteiligt sind. Auch physikalische Rahmenbedingungen wie der Blutfluss, Strömungsturbulenzen und die Blutviskosität beeinflussen den Ablauf der Kaskaden, die miteinander interagieren.

6.1.1 Gerinnungsfaktoren

Gerinnungsfaktoren sind Glykoproteine, die meist mit römischen Ziffern benannt sind. Diese wurden den Gerinnungsfaktoren zum Zeitpunkt ihrer Charakterisierung zugeordnet, sie spiegeln daher nicht die Abfolge ihrer Aktivierung in der Gerinnungskaskade wieder. Mit Ausnahme des von-Willebrand-Faktors (vWF) werden Gerinnungsfaktoren in der Leber synthetisiert. Sie weisen unterschiedliche Halbwertszeiten und Plasmakonzentrationen auf. Teilweise sind sie in Thrombozyten und Endothelzellen gespeichert und können während der Aktivierung von diesen Zellen freigesetzt werden. Hierdurch können höhere Konzentration der entsprechenden Faktoren am Ort der Gefäßwandverletzung (z.B. vWF) erzielt werden. Mit Ausnahme der Faktoren V und VIII handelt es sich bei den Gerinnungsfaktoren um Enzyme, abgesehen von Faktor XIII, gehören sie zur Klasse der Serinproteasen (Faktor II, VII, IX, X, XI, XII). Im Blut zirkulieren sie normalerweise in ihrer inaktiven Form (Proenzyme) und werden nur im Rahmen der Gerinnungsaktivierung aktiviert.

Abweichend hiervon zirkuliert zu ca. einem Prozent die aktive Form von Faktor VII (FVIIa) im Plasma, ohne dass er dabei die Gerinnungskaskade aktiviert. Seine enzymatische Aktivität wird durch die Bindung an den Tissue-Factor (Gewebefaktor) verstärkt. Tissue-Factor wird unter physiologischen Bedingungen nicht auf Zellen exprimiert, die direkten Kontakt zum strömenden Blut haben. Er ist jedoch stark auf der subendothelialen Matrix und bei Entzündungen auch auf Endothelzellen und Monozyten exprimiert. Faktor VIII und Faktor V werden als Kofaktoren benötigt, um Komplexe mit den aktivierten Faktoren X und IX zu bilden. Im Blut zirkuliert Faktor VIII im Komplex mit vWF. Da der freie Faktor VIII enzymatisch abgebaut wird, fehlt dementsprechend den Patienten mit ausgeprägtem Mangel an von-Willebrand-Faktor auch der Faktor VIII.

6.1.2 Aktivierung der Gerinnungskaskade

Die Schritte der Gerinnungskaskade (Abb. 14) verlaufen über multimolekulare Komplexe der Gerinnungsfaktoren, bei denen sich typischerweise meist 3 Faktoren zusammenbinden. Die trimolekularen Komplexe bestehen aus Enzym, seinem Kofaktor und dem Substrat. Die für eine op-

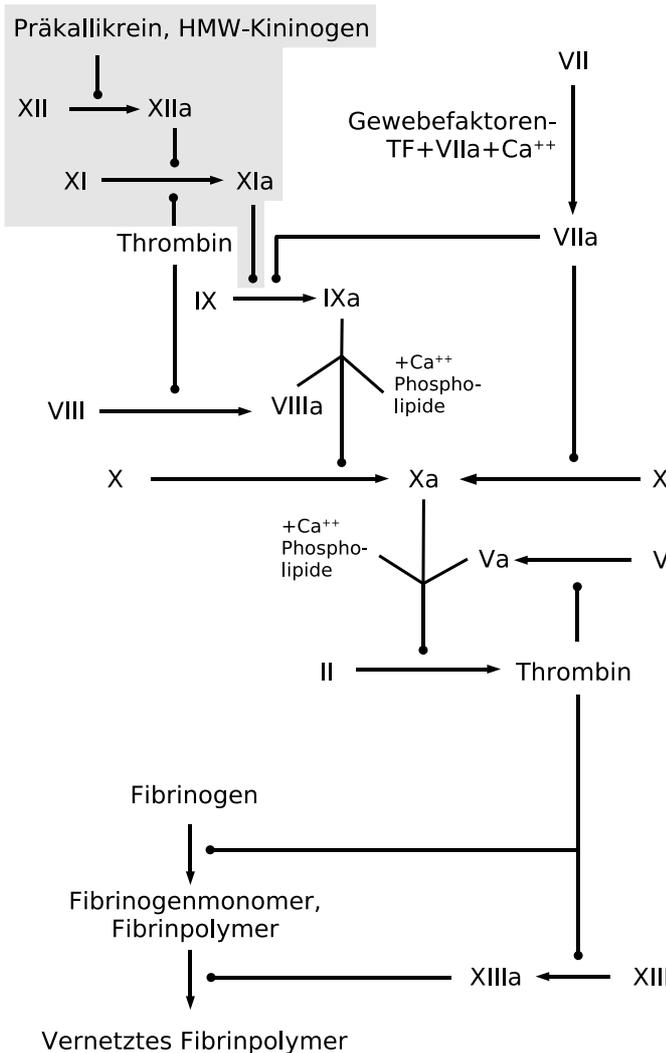


Abbildung 14: Schema der plasmatischen Gerinnung (die Anteile des Aktivierungssystems, die *in vivo* kaum eine Rolle spielen, sind grau hinterlegt). Runde Köpfe an Linien zeigen die Förderung einer Reaktion an. FIXa + FVIIIa + Phospholipide/Ca⁺⁺: Tenasekomplex, FXa + FVa + Phospholipide/Ca⁺⁺: Prothrombinasekomplex

timale Reaktion notwendige räumliche Ausrichtung der Komplexpartner wird gewöhnlich über die negative geladene Phospholipidoberfläche aktivierter Zellen gewährleistet.

Die aus didaktischen Gründen in vielen Darstellungen des Gerinnungssystems noch beibehaltene Differenzierung zwischen intrinsischem und extrinsischem Gerinnungssystem ist überholt. Der wichtigste Aktivator der Gerinnungskaskade ist der Komplex aus Faktor VIIa und Tissue-Factor. Da Tissue-Factor unter normalen Bedingungen nicht auf Blut- bzw. Endothelzellen exprimiert wird, jedoch in hoher Dichte auf anderen Zelltypen, wird die Blutgerinnung erst aktiviert, wenn Faktor VIIa mit Tissue-Factor in Berührung kommt. Da Faktor VIIa als einziger Gerinnungsfaktor bereits in niedriger Konzentration in aktiver Form im Blut vorliegt, kann diese Reaktion ohne Verzögerung beginnen. Dieser Komplex aus Faktor VIIa und Tissue-Factor aktiviert die Serinproteasen Faktor X und Faktor IX und autokatalytisch die weitere Aktivierung von Faktor VII. Im nächsten Schritt bildet sich auf der Oberfläche von Zellen, die negativ geladene Phospholipide exprimieren, ein Komplex aus Faktor Xa zusammen mit seinem geschwindigkeitsbestimmenden Kofaktor Va und seinem Substrat Prothrombin (Faktor II). Dieser Prothrombinasekomplex setzt das aktive Enzym Faktor IIa (Thrombin) frei. Die Bedeutung der Phospholipidoberfläche auf Zellen wird klar, wenn man sich vor Augen hält, dass die Aktivität des Faktor Xa zur Bildung von Thrombin nach Bindung an Phospholipidober-

flächen ca. 300.000 mal höher ist als die Aktivität von ungebundenem Faktor Xa. Die wichtigste Quelle der Phospholipidoberfläche im Blut sind aktivierte Thrombozyten. Thrombozyten setzen darüber hinaus Faktor V während ihrer Aktivierung frei, so dass die zelluläre und plasmatische Gerinnung an dieser Stelle eng miteinander verbunden sind. Auch aktivierter Faktor IX verstärkt die initiale Gerinnungskaskade, indem er zusammen mit seinem Kofaktor Faktor VIII einen Komplex mit Faktor X bildet und Faktor X aktiviert. Die klinische Relevanz dieses Verstärkungsprozesses wird durch die Krankheitsbilder der Hämophilie A (Faktor VIII-Mangel) und Hämophilie B (Faktor IX-Mangel) deutlich. Ist erst einmal Thrombin entstanden, verstärkt dieses seine eigene Bildung um den Faktor 1000 bis 10.000, indem es wiederum Faktor VIII und Faktor IX aktiviert. Der früher als „intrinsischer Gerinnungsweg“ bezeichnete Aktivierungsschritt über Faktor XII, Praekallikrein, Kininogen ist wahrscheinlich von untergeordneter klinischer Bedeutung. Patienten mit angeborenem Mangel von Faktor XII, Praekallikrein oder Kininogen zeigen keine klinischen Blutungssymptome.

6.1.3 Die Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren

Die Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren haben große klinische Bedeutung, weil auf ihnen das Therapieprinzip der Vitamin K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) beruht. Diese Faktoren werden auch ohne Vitamin K in der Leber gebildet, sie können jedoch erst in Anwesenheit von Vitamin K in ihre für die weitere Aktivierung notwendige carboxilierte Form, überführt werden. Das heißt, dass bei normaler Lebersyntheseleistung durch die Substitution von Vitamin K eine sehr schnelle Normalisierung der Aktivität dieser Gerinnungsfaktoren erreicht werden kann. Bei eingeschränkter Lebersyntheseleistung hingegen müssen die Faktoren substituiert werden. Von bislang weitgehend unterschätzter Bedeutung ist, dass zu den Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren sowohl prokoagulatorische als auch antikoagulatorische Faktoren gezählt werden. Die prokoagulatorischen Faktoren (II, VII, IX und X) und die antikoagulatorischen Faktoren (Protein C und Protein S) sind bei Vitamin K-Mangel betroffen.

6.1.4 Bildung von Fibrin

Der Vorläufer des Fibrins, das Fibrinogen, wird in der Leber synthetisiert. Thrombin katalysiert die Abspaltung der Fibrinopeptide A und B, so dass die entstehenden Peptidketten miteinander polymerisieren und ein Fibrinmonomer bilden können. Diese Fibrinmonomere sind instabil. Ein stabiles Gerinnsel entsteht durch die kovalente Vernetzung der Fibrinmonomere mit Hilfe des Faktors XII-Ia, der wiederum durch Thrombin gebildet wird. Er vernetzt das Fibrin auch mit subendothelialen Strukturen wie Kollagen, Fibronectin, Vitronectin und von-Willebrand-Faktor. Beides, die kovalente Vernetzung der Fibrinmonomere und die Vernetzung der Polymere mit der Gefäßwand stabilisieren das Blutgerinnsel. Aus diesem Grund zeigen Patienten mit Faktor XIII-Mangel zunächst eine ausreichende Blutgerinnung. Wenn sich dann mit einer Verzögerung von einigen Stunden das instabile Gerinnsel wieder löst, treten Nachblutungen auf.

6.1.5 Regulation des Gerinnungsprozesses

Ohne Gegenregulation würden die oben beschriebenen sich selbst verstärkenden Mechanismen der Gerinnungskaskade zu einem völligen Verschluss aller Blutgefäße führen, sobald eine Gefäßverlet-

zung auftritt. Das Grundprinzip der Kontrolle liegt darin, entweder direkt Gerinnungsfaktoren zu inaktivieren, wie den Faktor Xa und Faktor IIa, oder Kofaktoren zu inaktivieren.

6.1.5.1 Tissue Factor Pathway Inhibitor Der Tissue-Factor Pathway-Inhibitor (TFPI) bindet zunächst an Faktor Xa und inaktiviert diesen. Der Komplex aus TFPI und Faktor Xa bindet dann an Tissue Factor/Faktor VIIa-Komplexe und inaktiviert diese. Damit wird der Startpunkt der Inaktivierung der Gerinnungskaskade neutralisiert. Dieser Mechanismus wird durch Heparin verstärkt.

6.1.5.2 Das Antithrombin-Heparansulfat/Heparinsystem Antithrombin (AT) wird in der Leber synthetisiert. Es bildet 1:1 Komplexe mit Faktor Xa und Faktor IIa. Diese Komplexe werden im Retikuloendothelialen System abgebaut. Unter physiologischen Bedingungen wird die Aktivität von Antithrombin durch das an Endothelzellen gebundene Heparansulfat katalysiert. Die Katalyse von Antithrombin ist das Hauptprinzip des Antikoagulans Heparin. Unfraktioniertes Heparin katalysiert dabei die Bindung von AT an Faktor Xa und Faktor IIa, während kleinere Heparinmoleküle (niedermolekulares Heparin) nur die Inaktivierung von Faktor Xa katalysieren.

Neben AT ist Heparin Kofaktor II ein antikoagulatorisches Protein, das durch Heparin in seiner Aktivität verstärkt wird. Während Patienten mit Antithrombin-Mangel klinisch eine erhöhte Thrombose- neigung haben, sind Patienten mit Heparin Kofaktor II-Mangel klinisch unauffällig.

6.1.5.3 Das Protein C-System Das Protein C-System ist der wichtigste antikoagulatorische Mechanismus. Es wird durch Thrombin aktiviert. Damit verstärkt Thrombin nicht nur seine Bildung durch eine positive Rückkopplung, sondern auch gleichzeitig seine Inaktivierung. Hierfür bindet Thrombin an einen Kofaktor auf den Endothelzellen, dem Thrombomodulin. Der Komplex aus Thrombin und Thrombomodulin aktiviert Protein C. Aktiviertes Protein C (APC) bildet Komplexe mit Protein S, die Faktor VIIIa und Faktor Va inaktivieren. Dies hemmt die Bildung von Thrombin.

Die klinische Bedeutung dieses Systems wird durch die sogenannte APC-Resistenz deutlich. Ungefähr 30 bis 40 % der Patienten mit familiärer Thrombophilie zeigen eine Störung des Protein C-Systems. Diese liegt in den meisten Fällen an einer Mutation des Faktor V (Faktor V Leiden). Durch diese Mutation kann der Komplex aus APC und Protein S Faktor Va nicht mehr spalten. Hierdurch ist der negative Rückkopplungsmechanismus auf die Thrombingenerierung gehemmt. Ca. 4-7 % der mitteleuropäischen Bevölkerung tragen diesen Polymorphismus des Faktor V. Angeborene Mangelzustände von Protein S oder Protein C sind sehr viel seltener (< 1%).

Am häufigsten wird ein Protein C-Mangel iatrogen, zu Beginn einer Therapie mit oralen Antikoagulantien ausgelöst (siehe unten). Ein neuer Aspekt des Protein C-Systems ist die Reduktion der Mortalität bei Patienten im septischen Schock durch rekombinantes Protein C. Die molekularen Mechanismen dieses Effektes werden derzeit untersucht.

6.1.6 Fibrinolyse

Die Fibrinolyse von Blutgerinnseln ist ein weiteres System zur Kontrolle des Gerinnungssystem mit Plasmin als Schlüsselenzym. Sein Proenzym Plasminogen wird in der Niere synthetisiert. Plasminogenaktivator aktiviert Plasminogen. Aktiviertes Plasmin verstärkt seine Bildung wiederum selbst.

Plasmin spaltet Fibrin an verschiedenen Stellen. Von großer praktischer Relevanz ist dabei die Spaltung der Fibrin-Gamma-Kette mit den daraus entstehenden D-Dimeren. D-Dimere sind spezifisch für eine Plasmin-abhängige Spaltung des Fibrins. Sie können einfach im Labor nachgewiesen werden. Ihr Stellenwert liegt vor allem im Ausschluss einer Thrombose. Ein negativer Test für D-Dimere hat einen hohen negativen prädiktiven Wert für den Ausschluss einer Thrombose. Therapeutisch sind t-PA und Urokinase neben Streptokinase die wichtigsten Fibrinolytika.

Die Bildung von Plasmin wird durch den Plasminaktivator Inhibitor (PAI) gehemmt. Dieser wird von Endothelzellen freigesetzt. Ein Mangel an Plasminaktivator Inhibitor, z.B. bei ausgeprägter Leberzirrhose, führt zu einer überschießenden Reaktion des fibrinolytischen Systems mit nachfolgenden Blutungskomplikationen. In diesen Fällen ist die Therapie mit einem Antifibrinolytikum sinnvoll.

6.2 Antikoagulantien

Antikoagulantien hemmen die Gerinnungskaskade und damit die Bildung von Thrombin bzw. Fibrin. Antikoagulantien werden eingesetzt, um insbesondere venösen Thrombosen vorzubeugen bzw. diese zu behandeln. Venöse Thrombosen bestehen vor allem aus Fibrin und Erythrozyten. Sie werden gewöhnlich in Venen mit niedrigen Flussgeschwindigkeiten geformt. Die häufigste Form der Thrombose ist die tiefe Beinvenenthrombose. Die gefährlichste Komplikation der venösen Thrombose ist die Lungenembolie. Heparine und niedermolekulare Heparine hemmen verschiedene Schritte der Aktivierung der Gerinnungskaskade, die neueren direkten Thrombininhibitoren hemmen Thrombin direkt, die oralen Antikoagulantien führen zu einer Reduktion der aktivierbaren Faktoren II, VII, IX und X (aber nicht zu deren Synthesehemmung).

6.2.1 Vitamin K Antagonisten (Cumarine)

Die meisten oralen Antikoagulantien sind Cumarinderivate, die Vitamin K antagonisieren. Vitamin K wird für die posttranslationale Modifikation von Faktor II, Faktor VII, Faktor IX und Faktor X benötigt. Ohne Vitamin K ist die Karboxylase inaktiv, welche eine Karboxylgruppe an die oben genannten Gerinnungsfaktoren anhängt. Phenprocoumon (Europa) und Warfarin (USA; Kanada, Großbritannien) sind die beiden am häufigsten verwendeten Cumarine. Wegen der langen Halbwertszeit von Faktor II (Prothrombin) mit 60 Stunden wird eine therapeutische Antikoagulation unter Cumarintherapie frühestens nach 5 Tagen erreicht. Aufgrund dessen kurzer Halbwertszeit sinkt die Plasmakonzentration von Protein C innerhalb eines Tages, während die Konzentration der prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren erst nach 4-5 Tagen den therapeutischen Bereich erreicht. Deshalb ist es zwingend notwendig, die Therapie mit Vitamin K-Antagonisten nur unter gleichzeitiger parenteraler Antikoagulation mit Heparin zu beginnen und diese überlappende Therapie für mindestens 5 Tage beizubehalten. Wird vor Tag 5 eine INR im therapeutischen Bereich festgestellt, ist dies meist durch einen isolierten FVII Mangel bedingt. Vor Beendigung der überlappenden parenteralen Antikoagulation sollte in diesen Fällen durch Einzelfaktornachweis sichergestellt werden, dass auch die Faktoren FX und FII im therapeutischen Bereich erniedrigt sind. Je höher die Anfangsdosierung der Vitamin K-Antagonisten ist, desto ausgeprägter ist das anfängliche Ungleichgewicht des Gerinnungssystems, ohne dass dadurch die therapeutische Antikoagulation schneller erreicht wird. Deshalb sollte grundsätzlich nur mit der Erhaltungsdosis (max. 6 mg/Tag) oraler Antikoagulantien begonnen werden.

Die Cumarine haben eine hohe inter- aber auch intra-individuelle Variabilität, so dass ein regelmäßiges Monitoring notwendig ist. Ihre therapeutische Breite ist relativ gering. Lebensbedrohliche Blutungen, insbesondere intrazerebrale Blutungen, sind bei therapeutischer Antikoagulation in 1/1000 Patienten pro Jahr zu erwarten. Die pharmakologische Wirkung der Cumarine wird durch Diät (z.B. Kohl) und Komedikation, die den Cumarinmetabolismus beeinflussen (z.B. Cotrimoxazol, Erythromycin, Barbiturate, Carbamazepin) stark beeinflusst. Die Überwachung erfolgt anhand der internationalen normalisierten Ratio (INR). Diese wird aus dem Quickwert rechnerisch abgeleitet und berücksichtigt die unterschiedliche Sensitivität von Laborreagenzien und Geräten, so dass INR-Werte zwischen verschiedenen Laboratorien vergleichbar sind. Der Quickwert ist nur zur Überwachung von Patienten geeignet, die in einem Labor untersucht werden. Quickwerte des gleichen Patienten in verschiedenen Laboratorien können erhebliche Unterschiede aufweisen.

Wenig beachtet wird, das Phenprocoumon und Warfarin deutlich unterschiedliche Halbwertszeiten zeigen. Die Halbwertszeit des Phenprocoumons ist wesentlich länger als die des Warfarins. Die meisten internationalen Studien wurden mit Warfarin durchgeführt.

6.2.2 Heparine und niedermolekulare Heparine

6.2.2.1 Heparine Heparin ist ein stark sulfatiertes Glykosaminoglycan. Es wird aus der Schweinedarmmukosa gewonnen und besteht aus Polymeren mit einem Molekulargewicht zwischen 3.000 und 30.000 Dalton. Durch enzymatische oder chemische Degradation wird aus Heparin niedermolekulares Heparin hergestellt. Die niedermolekularen Heparine enthalten Polymere mit einem Molekulargewicht von 1.000 bis 10.000 Dalton. Das Grundprinzip der Wirkung aller Heparine auf die Gerinnung besteht in der Fähigkeit, als Kofaktor die inhibitorische Wirkung von Antithrombin steigern zu können. Diese erfolgt über eine spezifische Sequenz von 5 Zuckern, die sogenannte Antithrombin-Bindungssequenz. Dieses Pentasaccharid ist in ca. 30 % der Heparinketten enthalten. Der Rest des Heparins hat primär keine antikoagulatorische Wirkung, ist aber für die unerwünschten Wirkungen von Bedeutung. Heparin-Antithrombin-Komplexe inaktivieren vor allem Faktor Xa, während die Inaktivierung von Faktor IXa, Faktor XIa, Tissue-Faktor/FVIIa klinisch wahrscheinlich weniger relevant ist. Heparinmoleküle, die größer als 18 Monosaccharide sind, katalysieren auch die Inaktivierung von Thrombin durch Antithrombin. Niedermolekulare Heparine katalysieren vor allem die Inaktivierung von Faktor Xa durch Antithrombin. Das Verhältnis von Thrombininaktivierung zur Faktor Xa-Inaktivierung und die Pharmakokinetik der niedermolekularen Heparine hängt von der Verteilung der Heparin-Kettenlängen ab. Die verschiedenen kommerziellen niedermolekularen Heparinpräparate werden mit verschiedenen Verfahren hergestellt. Sie unterscheiden sich in ihren physikalischen und biochemischen Eigenschaften. Ihre Wirksamkeit muss dementsprechend in klinischen Studien nachgewiesen sein. Verschiedene niedermolekulare Heparinpräparate sind nicht ohne weiteres gegeneinander austauschbar oder gleichzusetzen.

6.2.2.2 Überwachung der Heparintherapie Die Überwachung der Heparintherapie erfolgt mit der aktivierten Partiellen Thromboplastinzeit oder aPTT. Sie ist geeignet, um den Effekt des unfraktionierten Heparins zu überwachen. Bei einer Vollantikoagulation sollte die aPTT um das 1,5 bis 2,5 fache verlängert sein. Dieses entspricht einem Anti-Faktor Xa-Spiegel von 0,3 bis 0,6 Einheiten/ml. Häufig wird nicht beachtet, dass die Sensitivität des aPTT-Reagenz in jedem Labor individuell aus titriert werden muss. Ansonsten ist eine Vergleichbarkeit der Laborwerte mit den in der Literatur

publizierten Werten nicht gegeben.

Die prophylaktische Gabe von Heparin, in einer Dosis von beispielsweise 3 x 5.000 Einheiten/Tag s. c., muss nicht überwacht werden. Bei Antikoagulation in therapeutischer Dosierung ist die tägliche Überwachung der Heparinwirkung notwendig. Einige Patienten benötigen große Mengen an unfraktioniertem Heparin, um eine Verlängerung der aPTT zu erreichen. Ursache dieser aPTT-Resistenz ist in der Regel eine hohe Konzentration akuter Phase-Proteine, die Heparin binden, so dass dieses nicht mehr für die Aktivierung von Antithrombin zur Verfügung steht. Da nur die langkettigen Heparinmoleküle aPTT-wirksam sind, sollte die max. Tagesdosis 35.000 Einheiten nicht übersteigen. Ist hiermit keine ausreichende aPTT-Verlängerung zu erreichen, muss die Antikoagulation über die Bestimmung der Anti-F Xa-Aktivität überwacht werden, da die Gefahr besteht, dass kleinkettige Heparinmoleküle akkumulieren und trotz normaler aPTT Blutungskomplikationen auftreten.

Eine Überwachung der Therapie mit niedermolekularem Heparin ist in der Regel nicht notwendig. Im Gegensatz zum unfraktionierten Heparin ist die antikoagulatorische Wirksamkeit des niedermolekularen Heparins bei einer festen Dosis gut vorhersagbar. Ausnahmen bilden Patienten mit Niereninsuffizienz, bei denen niedermolekulares Heparin akkumuliert, und Schwangere. Zur Kontrolle der Therapie mit niedermolekularen Heparinen eignet sich allein der Anti-Faktor-Xa-Test. Die aPTT ist nicht sensitiv für kurzkettige Heparinmoleküle. Wird niedermolekulares Heparin entsprechend dem Körpergewicht dosiert, muss unbedingt beachtet werden, dass das Idealgewicht und nicht das absolute Körpergewicht zu Grunde gelegt wird. Heparin verteilt sich im Intravasalraum, nicht aber im extrazellulärem Raum. Da Fettgewebe wenig durchblutet ist, korreliert das Intravasalvolumen bei Übergewichtigkeit nicht mit dem Körpergewicht.

6.2.3 Danaparoid, Fondaparinux, direkte Thrombininhibitoren

Danaparoid ist eine Mischung aus Glykosamino-Glykanen. Es weist vor allem Anti-Faktor Xa Aktivität auf. Es wird über die Anti-Faktor Xa-Teste überwacht. Danaparoid wird als Reserveantikoagulanz bei Heparinunverträglichkeit eingesetzt (siehe HIT).

Während alle o.g. Heparine und Heparinoide aus biologischem Material stammen, wird das Pentasaccharid Fondaparinux synthetisch hergestellt. Fondaparinux (Arixtra[®]) hat ein Molekulargewicht von 1.728 Dalton. Es entspricht in seiner Struktur der Sequenz aus 5 Zuckern (Pentasaccharid), die die Antithrombinaktivität katalysiert. Fondaparinux kann nur über die anti-Faktor Xa Aktivität überwacht werden. Es ist durch eine lange Halbwertszeit gekennzeichnet und akkumuliert bei Niereninsuffizienz. Derzeit ist Fondaparinux nur zur Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Operationen zugelassen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Zulassung auch für die therapeutische Antikoagulation innerhalb der nächsten Jahre erweitert wird.

Die Bedeutung des rekombinanten Hirudins Lepirudin liegt in seiner Anwendung als Reserveantikoagulanz bei Heparinunverträglichkeit (siehe HIT).

Zwei synthetische direkte Thrombininhibitoren sind Melagatran und der orale Thrombininhibitor Ximelagatran. Beide Substanzen befinden sich derzeit im europäischen Zulassungsverfahren und werden bald zur Thromboseprophylaxe und zur therapeutischen Antikoagulation zur Verfügung stehen. Es ist zu erwarten, daß Ximelagatran die Cumarine in weiten Bereichen ablösen wird. Die direkten Thrombininhibitoren werden mit der aPTT überwacht. Da Ximelagatran eine gut vorhersagba-

re Dosis-Wirkungs-Beziehung hat, ist eine regelmäßige Überwachung der Therapie wahrscheinlich nicht notwendig. Für die direkten Thrombininhibitoren steht momentan kein Antidot zur Verfügung. Inwieweit dies die Sicherheit der Anwendung außerhalb klinischer Studien beeinflusst, kann zur Zeit nicht sicher beurteilt werden.

6.2.4 Unerwünschte Wirkungen der Antikoagulantientherapie

6.2.4.1 Blutungen Blutungen sind die häufigsten Komplikationen der Therapie mit Antikoagulantien, oft sind sie ausgelöst durch Überdosierungen. Bei Patienten mit schweren Blutungskomplikationen, die bei therapeutischer Dosierung von Antikoagulantien auftreten, sind diese oft durch Kofaktoren, wie Magen-Darm-Ulcera, Hypertonie oder Einschränkung der Leberfunktion bedingt.

6.2.4.2 Maßnahmen bei Phenprocoumon-Überdosierung Die Maßnahmen bei Cumarin-Überdosierung hängen von der klinischen Situation ab. Liegt die INR über 4.5, ohne dass der Patient Blutungssymptome zeigt, sollte die Cumarineinnahme pausiert werden, bis die INR im therapeutischen Bereich liegt. Im Fall von geringgradigen Blutungssymptomen kann durch die orale Gabe von Vitamin K innerhalb von 6 Stunden eine Reduktion der INR erreicht werden. Voraussetzung hierfür ist eine normale Lebersyntheseleistung. Im Fall von lebensbedrohlichen Blutungen oder dringender Operationsindikation (z.B. Unfallpatient) kann durch Prothrombinkomplekonzentrate (PPSB) eine schnelle Normalisierung der INR erreicht werden. Vor der Gabe von PPSB muss der Antithrombinspiegel auf mindestens 80% angehoben werden. Der Bedarf an PPSB rechnet sich nach der Formel: 1 Einheit PPSB hebt den Quickwert um 1 % an. In der Praxis hat sich bewährt, zunächst die halbe Dosierung zu geben, danach den Quickwert zu bestimmen und die weitere Dosierung dementsprechend anzupassen. Um eine überschießende prokoagulatorische Aktivität zu vermeiden, sollten max. 30 Einheiten PPSB/ kg KG auf einmal gegeben werden.

Unfraktioniertes Heparin wird durch Protaminsulfat antagonisiert (1mg Protamin neutralisieren ca. 100 Einheiten Heparin). Von praktischer Bedeutung ist, dass Protamin eine kürzere Halbwertszeit aufweist als Heparin, so dass es trotz Beendigung der Heparin-gabe und Normalisierung der aPTT nach Protamingabe zu einem erneuten aPTT-Anstieg kommen kann. Daher sollte die aPTT nach 2 Stunden kontrolliert und ca. 30-50% der Protamindosis nochmals verabreicht werden.

Protamin kann nur langkettige Heparinmoleküle antagonisieren. Niedermolekulare Heparine werden nur zu 40 bis max. 60% durch Protamin neutralisiert.

Für kleinere Heparinmoleküle, sowie für Danaparoid, Fondaparinux und die direkten Thrombininhibitoren steht kein Antidot zur Verfügung.

6.2.4.3 Cumarinnekrose Eine seltene Komplikation der Cumarintherapie ist die Cumarin-induzierte Hautnekrose. Diese beginnt typischerweise 3-6 Tage nach Beginn der Cumarintherapie. Durch mikrovaskuläre Thrombosen des Haut- und Unterhautgewebes kommt es zu ausgedehnten Nekrosen. Typischerweise sind hiervon der Stamm, die Brust und die Oberschenkel betroffen. Die häufigsten Ursachen sind ein Mangel an Protein C oder eine gleichzeitig bestehende immunologische Unverträglichkeit gegen Heparin (HIT, s. u.).

6.3 Thrombozyten

6.3.1 Funktion der Thrombozyten

Thrombozyten sind essentiell für die primäre Hämostase. Die Thrombozytenfunktion besteht aus den Schritten: Adhäsion an subendotheliale Matrix, Signalübertragung, Aktivierung, Freisetzung gespeicherter Granula-Substanzen, Expression einer prokoagulatorischen Phospholipid-Oberfläche und der Aggregation. An diesen Funktionen ist eine Vielzahl von Proteinen und Enzymen beteiligt. Ein Mangel an Thrombozyten (Thrombozytopenie) oder eine Störung der Funktion der Thrombozyten (Thrombozytopathie) führen zu Störungen der primären Hämostase. In jüngster Zeit wird diskutiert, ob häufige Mutationen (Polymorphismen) von thrombozytären Glykoproteinen mit einer erhöhten Aktivität der Thrombozyten einhergehen und dadurch einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen.

6.3.2 Thrombozytopenie und Thrombozytopathien

Veränderungen der Thrombozytenzahl und der Thrombozytenfunktion können erworben oder angeboren sein. Erworbene Thrombozytopenien und -pathien sind sehr viel häufiger als hereditäre.

6.3.2.1 Thrombozytopenie Ursache einer Thrombozytopenie sind Bildungsstörungen, Verlust oder ein erhöhter Verbrauch (Abb 15).

Die häufigste erworbene Bildungsstörung ist die Therapie mit Zytostatika, gefolgt von hepatischen (meist alkohol-toxischen) Erkrankungen. Im Kindesalter sind passagere Thrombozytopenien bei akuten viralen Infektionen der Megakaryozyten (z.B. durch Masernviren) häufige Ursache für eine Verminderung der Thrombozytenwerte, die klinisch jedoch kaum ins Gewicht fällt. Eine in Europa klinisch bedeutsame Form der viral induzierten Thrombozytopenie ist die HIV-assoziierte Thrombozytopenie.

Bildungsstörungen bei komplexen Erkrankungen des Knochenmarks, z.B. Leukämien, aplastischen Anämien und Tumordinfiltration sind weitere Ursachen einer Thrombozytopenie, die aufgrund des klinischen Gesamtbildes meist leicht eingeordnet werden können.

Erworbene Thrombozytopenien durch erhöhten Verlust sind eine Komplikation der Massivtransfusion und ab der Gabe von ca. 10-15 Erythrozytenkonzentraten zu erwarten. Bei der Verbrauchskoagulopathie bzw. der disseminierten intravasalen Koagulopathie steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Ist die Thrombozytopenie ausgeprägt (Thrombozytenzahlen $< 10.000/\mu\text{l}$), können cerebrale Blutungen auftreten. Hier führt die Transfusion mit Thrombozyten in der Regel nicht zu einem ausreichenden Anstieg der Thrombozytenwerte.

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) wird durch einen angeborenen oder häufiger erworbenen Mangel eines Enzyms bedingt (ADAMTS-13), das den von-Willebrand-Faktor in kleinere Molekülaggregate spaltet. Die überlangen von-Willebrand-Faktor-Moleküle binden und aktivieren spontan Thrombozyten. Die Folge sind mikrovaskuläre Gefäßverschlüsse, die mit Hämolyse und Fragmentozyten assoziiert sind. Zerebrale Gefäßverschlüsse verursachen die neurologische Symptomatik.

Eine Sonderform ist die immunologische Heparin-induzierte Thrombozytopenie, die mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen verbunden ist. In Abb. 15 ist das diagnostische Vorgehen zur Abklärung einer Thrombozytopenie zusammengefasst.

Thrombozytopenie < 80 000/μl

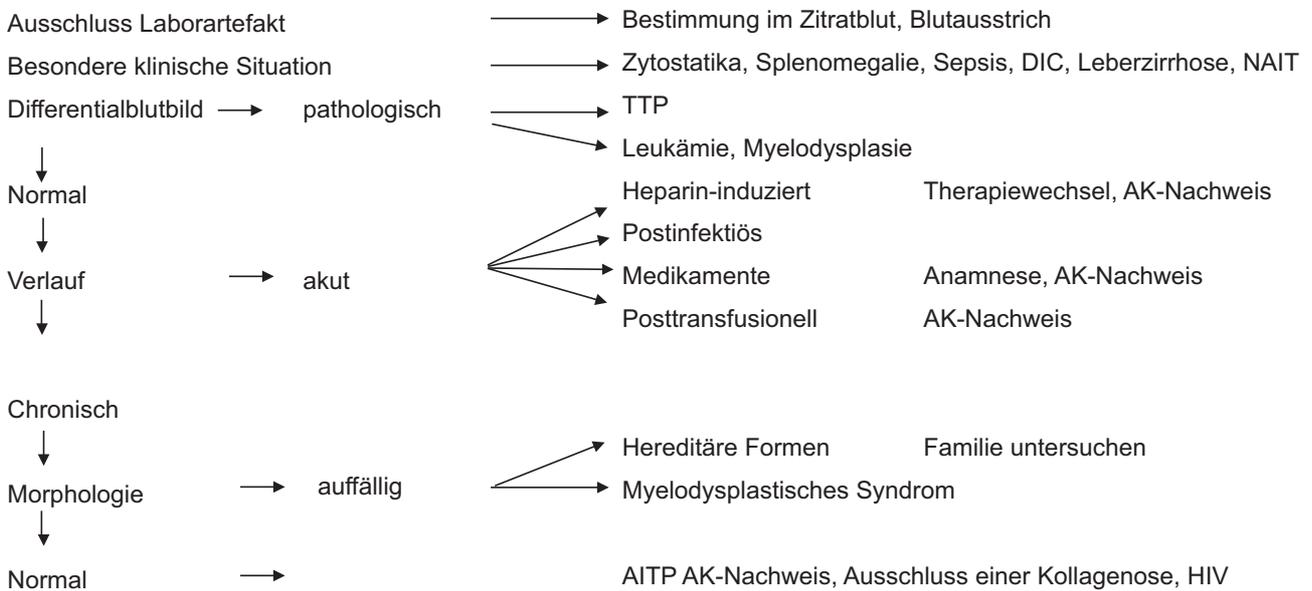


Abbildung 15: Stufendiagnostik bei erniedrigter Thrombozytenzahl

6.3.2.2 Thrombozytopathien Thrombozytopathien sind durch eine erhöhte Blutungsneigung gekennzeichnet, die durch die Thrombozytenzahl nicht erklärt werden kann (Abb. 16).

Die weitaus häufigste Ursache für Thrombozytopathien ist die Einnahme nicht-steroidaler Antiphlogistika (z.B. Acetylsalicylsäure) und anderer Thrombozyten-Funktionshemmer (z.B. Clopidogrel). Einschränkungen der Thrombozytenfunktion bei Bildungsstörungen des Knochenmarks sind häufig beim myelodysplastischen Syndrom und bei Leukämien. Hier sind vor allem die Signalübertragung der Thrombozyten oder die Speichergranula (Storage-Pool Erkrankungen) betroffen. Bei einer Amyloidose und dem Plasmozytom ist die Hemmung der Thrombozytenfunktion durch die pathologisch erhöhten Plasmaproteine erklärbar. Betroffene Patienten zeigen trotz pathologisch erhöhter Thrombozytenzahlen eine verstärkte Blutungsneigung.

Immunologisch bedingte Thrombozytopathien bei normaler Thrombozytenzahl sind eine Rarität, können aber mit schweren Blutungskomplikationen kombiniert sein.

Hereditäre Thrombozytopenien und -pathien sind durch eine familiäre Häufung (dominant vererbte Formen) und durch lebenslange Symptomatik (dominante und rezessive Formen) gekennzeichnet.

Mutationen thrombozytärer Glykoproteine sind bislang nur in größeren epidemiologischen Studien mit einem schwach erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolien assoziiert. Eine individuelle Risikoabschätzung ist derzeit nicht möglich.

Thrombozytenzahl > 130.000/ μ l, INR, PTT, Fibrinogen normal

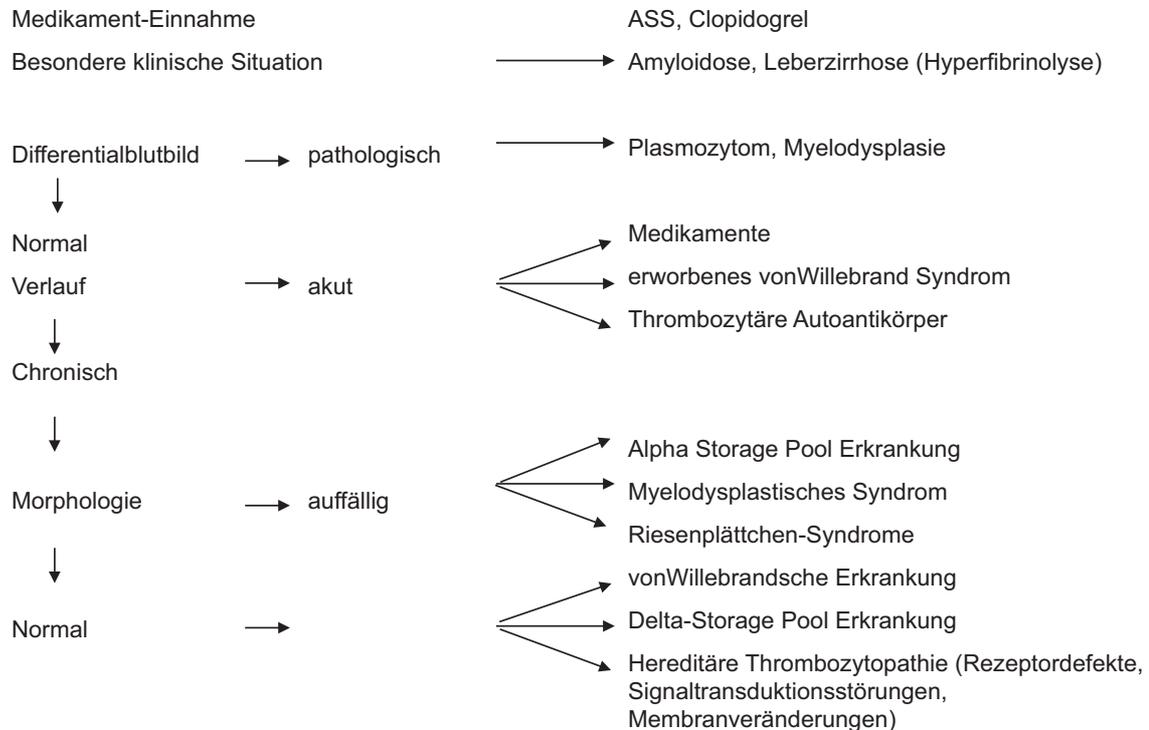


Abbildung 16: Differetialdiagnose bei Verdacht auf Thrombozytopathie

6.3.2.3 Diagnostik bei Thrombozytopenie/-pathie Jede Erniedrigung der Thrombozytenwerte erfordert eine weitergehende Abklärung, da sie erstes Symptom für eine schwerwiegende Erkrankung sein kann. Nach Ausschluss von Grunderkrankungen, die einer spezifischen Therapie zugeführt werden können, sollte sich das Ausmaß der Diagnostik an der klinischen Blutungsneigung orientieren.

Eine Thrombozytopathie sollte bei Patienten mit einer erhöhten Blutungsneigung bei normalen Globalparametern (INR, aPTT, Fibrinogen) ausgeschlossen werden, die durch die Thrombozytenzahlen nicht erklärt werden kann. Dies kann auch bei Thrombozytose und mäßig- und mittelgradigen Thrombozytopenien > 50.000/ μ l der Fall sein.

Typische klinische Symptome sind muko-kutane Hämatomneigung, erhöhtes Nachbluten bei Zahnextraktionen, Menorrhagien, die oft zur Eisenmangelanämie führen, und Blutungskomplikationen bei chirurgischen Eingriffen. Zunächst sollten Medikamenten-Einflüsse, eine Hyperfibrinolyse (häufig bei Lebererkrankungen) und eine von-Willebrandsche Erkrankung ausgeschlossen werden.

Eine erweiterte Thrombozytenfunktionsdiagnostik sollte bei Patienten mit chronischer Blutungsneigung durchgeführt werden, insbesondere wenn eine familiäre Häufung der Symptomatik auftritt. Die erweiterte Diagnostik sollte möglichst nicht während eines akuten (perioperativen) Blutungsereignisses durchgeführt werden. Hier steht die symptomatische Therapie der Blutung im Vordergrund.

Tabelle 16 fasst das Vorgehen bei Blutungen und normalen Globalparametern (INR, aPTT, Fibrinogen, Thrombozytenzahl) nach Ausschluss einer chirurgischen Blutung zusammen.

- Ausschluss einer chirurgischen Blutungsquelle
- Kurzinfusion von DDAVP (Minirin) 0,3µg/kg KG (nach 24h wiederholen).
Wenn kein Erfolg:
- Gabe eines Antifibrinolytikums z.B. ε-Aminocaprinsäure 3x1g/Tag, bei klinischem Verdacht auf Lebererkrankung, und Hyperfibrinolyse bereits präoperativ mit Antifibrinolytikum beginnen.
- Hämatokrit auf mindestens 35-40% durch Transfusion anheben.
Wenn kein Erfolg:
- Gabe eines von-Willebrand-Faktor-haltigen FVIII Präparates (z.B. 2000E Haemate).
Wenn kein Erfolg:
- Transfusion von Thrombozyten.
Wenn kein Erfolg, bei lebensbedrohlicher, nicht beherrschbarer Blutung
- rFVIIa (NovoSeven) 90µg/kg KG als Bolus, ggf. nach 1h wiederholen

Tabelle 16: Vorgehen bei unklarer Blutung und normalen Globalparametern

Die Basisdiagnostik bei Verdacht auf Thrombozytopenie oder Thrombozytopathie umfasst: Thrombozytenzahl, Thrombozytenvolumen, Thrombozytenverteilungskurve und Thrombozytenmorphologie im Differentialblutbild.

Der Normbereich für Thrombozyten liegt zwischen 150.000 und 450.000/µl, das Thrombozytenvolumens beträgt, abhängig vom Messprinzip, ca. 7-10 fl. Das Thrombozytenvolumen ist lognormal verteilt. Diese Parameter werden von jedem modernen Partikelzählgerät bestimmt. Die Normwerte unterscheiden sich geringfügig in Abhängigkeit des verwendeten Gerätes. Die Bestimmung der Thrombozytenzahl kann durch Pseudothrombozytopenien falsch niedrig sein. Pseudothrombozytopenien sind verursacht durch:

1. In-vitro Aggregatbildung der Thrombozyten vor allem im EDTA Blut. Diese kann aber auch im Citratblut auftreten. Besonders häufig ist die Aggregatbildung bei Patienten, die mit GPIIb/IIIa-Inhibitoren therapiert werden.
2. Rosettenbildung von Thrombozyten um Leukozyten
3. Abnorme Größe der Thrombozyten, die dann als Erythrozyten oder Leukozyten gezählt werden.

Bei einer Pseudothrombozytopenie ist das Thrombozytenvolumen meist erhöht und die Verteilungskurve ist breitbasig. Eine Pseudothrombozytopenie kann nur durch die mikroskopische Beurteilung des Blutausriches sicher ausgeschlossen werden.

Die präoperative Abklärung bei Patienten mit substitutionsbedürftiger Thrombozytopenie erfordert die Berücksichtigung möglicher Immunisierungen. Dies trifft vor allem auf Patienten nach Transfusionen und auf Frauen zu, die schwanger waren. Beide Patientengruppen können sich gegen HLA-Klasse I immunisiert haben (eine Immunisierung gegen Thrombozyten-spezifische Antigene ist dagegen sehr viel seltener). Thrombozyten tragen HLA-Klasse I. Daher kann bei immunisierten Patienten nur mit HLA ausgewählten, kompatiblen Thrombozyten-konzentraten ein ausreichender Anstieg

der Thrombozytenwerte erreicht werden. Die Auswahl geeigneter Spender ist aufwändig und erfordert in der Regel 1–2 Tage.

6.3.3 Thrombozytenfunktionshemmer

Die wichtigsten Medikamente, die zur Hemmung der Thrombozytenfunktion eingesetzt werden, sind Acetylsalicylsäure, die Thienopyridine (Hemmung des ADP-Rezeptors) und GPIIb/IIIa Antagonisten. Eine Reihe weiterer Medikamente hemmt ebenfalls die Thrombozytenfunktion (Tabelle 17). Diese sollten bei der Operationsplanung bei blutungsgefährdeten Patienten berücksichtigt werden. Bei den neuen GPIIb/IIIa Antagonisten nimmt der humanisierte Antikörper (Fab-Fragment) Abciximab eine Sonderstellung ein. Auch nach Absetzen der Therapie zirkulieren die Fab-Fragmente und binden immer wieder mit hoher Affinität an Thrombozyten. Die Wirkung kann durch die Transfusion von Thrombozyten antagonisiert werden. Bei den beiden anderen zugelassenen Medikamenten Integri- lin und Aggrastat sind in den ersten 3-4 h nach Gabe des Medikamentes Thrombozytentransfusionen nicht geeignet, die Wirkung zu antagonisieren, da die antransfundierte Thrombozyten durch das Medikament in ihrer Funktion sofort gehemmt werden.

Wirksubstanz	Hemmung/Blockierung	Wirkdauer nach Absetzen der Therapie
Acetylsalicylsäure	Zyklooxygenase	ca. 7 Tage
Indomethazin, Phenylbutazon, Ibuprofen	Zyklooxygenase	wenige Stunden
Ticlopidin, Clopidogrel	ADP-Rezeptor	ca. 5 Tage
Serotonin-Antagonisten (Antidepressiva)	Serotonin Aufnahme	(abhängig von der Wirksubstanz) mehrere Tage
Prostaglandinanaloga	Adenylatzyklase (Aktivierung!)	1–2 Stunden
Theophyllin	Phosphodiesterase	5–8 Stunden, länger bei Retardpräparaten
Dipyridamol	Phosphodiesterase, Hemmung der Adenosin-Aufnahme	2 Stunden, länger bei Retardpräparaten
NO, Isosorbitdinitrat	Guanylzyklase	Stunden
Abciximab	GP IIb/IIIa	2-5 Tage
Eptifibatide	GP IIb/IIIa	4–8 Stunden
Tirofiban	GP IIb/IIIa	4–8 Stunden

Tabelle 17: Antithrombozytäre Substanzen

6.4 Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT; auch HIT Typ II genannt) ist eine durch das Antikoagulans Heparin-induzierte, prothrombotische Erkrankung, bei der Antikörper Thrombozyten aktivieren. Dies führt zu Thrombozytopenie und vermehrter Thrombinbildung. Betroffene Patienten

haben ein hohes Risiko für neue venöse und arterielle Gefäßverschlüsse [83]. Die HIT ist ein klinisch-pathologisches Syndrom, das mit der Bildung von Antikörpern einhergeht. Sie tritt typischerweise zwischen dem 5. und 14. Tag der Heparin-gabe auf, da das Immunsystem einige Tage benötigt, bis Antikörper in ausreichender Konzentration gebildet werden; unter Umständen früher, wenn der Patient innerhalb der letzten drei Monate Heparin erhalten hat. Die Thrombozytenwerte fallen meist abrupt um mehr als 50%. Insbesondere nach größeren Operationen tritt eine reaktive Thrombozytose auf, so dass für die Beurteilung des relativen Thrombozytenabfalls der höchste Wert seit Beginn der Heparin-gabe verwendet werden muss. Meist fallen die Werte auf 40.000-80.000 Thrombozyten/ μ l, doch bei ca. 10% der Patienten sinken sie nicht unter 150.000/ μ l; in weniger als 10% der Fälle auf Werte < 20.000/ μ l, dies vor allem bei gleichzeitiger Verbrauchskoagulopathie. Paradoxe Weise treten bei der HIT nur selten Blutungen, sondern häufig Gefäßverschlüsse auf. Das Risiko bei Thrombozytenabfall HIT-assoziierte Gefäßverschlüsse zu entwickeln, liegt bei 50 - 75 Prozent. Werden diese mit einer Erhöhung der Heparindosis behandelt, können schwerste Komplikationen auftreten. Durch die frühzeitige Diagnose und neue Therapieoptionen wurde die Komplikationsrate der HIT deutlich gesenkt (Mortalität 6-7%, Amputationen 5-6%). Eine Besonderheit ist die verzögerte HIT: Diese Patienten fallen typischerweise einige Tage nach Entlassung und Absetzen des Heparins mit einer akuten thromboembolischen Komplikation und Thrombozytopenie auf. Bei diesen Patienten lassen sich HIT-ähnliche Autoantikörper in hoher Titerstufe nachweisen [84]. Daher sollte bei Patienten mit akuten thromboembolischen Komplikation, die innerhalb der letzten 14 Tage Heparin erhalten haben, die Thrombozytenwerte bestimmt werden, um ggf. eine HIT zu erkennen.

Plättchenfaktor 4 (PF4) ist das wichtigste Antigen der HIT [85]. Nachdem Heparin an PF4 bindet, wird ein Krypt- oder Autoantigen exponiert. Bei symptomatischen HIT-Patienten finden sich meist Antikörper der Klasse IgG gegen diese Neoantigene.

Die regelmäßige Bestimmung der Thrombozytenzahlen, insbesondere unter der Gabe von unfraktioniertem Heparin, ist die geeignetste Maßnahme, eine HIT frühzeitig zu erkennen. In Tabelle 18 ist ein Vorschlag für die Häufigkeit der Bestimmung der Thrombozytenwerte zusammengefasst [86].

Ein Screening auf HIT-Antikörper bei asymptomatischen Patienten ist nicht sinnvoll! Die Bedeutung des in-vitro Nachweises von HIT-Antikörpern liegt in der Absicherung der klinischen Verdachtsdiagnose einer HIT. Diese sollte, auch im Hinblick auf spätere Behandlungen, grundsätzlich erfolgen. HIT-Antikörper sind nur wenige Wochen sicher nachweisbar. Daher muss die Labordiagnostik zeitnah durchgeführt werden.

Prospektive Studien haben gezeigt, dass sich die klinischen Symptome einer HIT nur bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten mit HIT-Antikörpern manifestieren, abhängig vom verwendeten Heparin und der Grunderkrankung. Unfraktioniertes Heparin induziert eine HIT ca. 10 mal häufiger als niedermolekulare Heparine. Patienten nach größeren Operationen, insbesondere nach Hüftgelenkendoprothesen-Operationen haben ein besonders hohes HIT-Risiko von 2,5-3%, wenn sie UFH zur Thromboseprophylaxe erhalten [86]. Unter NMH sind weit weniger Patienten, wahrscheinlich < 0,1%, betroffen. Auch Patienten nach Schlaganfall, die UFH erhalten, scheinen ein Risiko für eine HIT von annähernd 3% zu haben [87].

Der alleinige Nachweis von HIT-Antikörpern, ohne gleichzeitige Symptome wie Thrombozytenabfall oder neue thromboembolische Komplikationen, erfordert keine Änderung der Heparintherapie.

Etwa die Hälfte aller Patienten mit akuter HIT haben zum Zeitpunkt der Diagnose noch keine Throm-

bose. Hier ist der Thrombozytenabfall das Leitsymptom. In einer retrospektiven Studie an 62 dieser Patienten, haben 52,8% in den nächsten 30 Tagen nach Absetzen des Heparins eine Thrombose entwickelt. Daher sollten diese Patienten alternativ antikoaguliert und sorgfältig auf das Vorliegen einer klinisch inapparenten tiefen Beinvenenthrombose untersucht werden [88]. Die Antikoagulation sollte mindestens solange beibehalten werden, bis sich die Thrombozytenzahlen normalisiert und an zwei aufeinander folgenden Tagen ein Plateau erreicht haben. Patienten mit HIT und Thrombose müssen in therapeutischer Dosierung alternativ antikoaguliert werden. Hierfür stehen derzeit das rekombinante Hirudin Lepirudin und das Heparinoid Danaparoid zur Verfügung.

Danaparoid Das Heparinoid Danaparoid-Natrium (Orgaran[®], zugelassen für die Prophylaxe und Therapie von Thrombosen bei HIT) [89] zeigt vor allem anti-FXa Aktivität mit einer Halbwertszeit von 24 h. Seine Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100%. Plasmaspiegel sind daher gut vorhersagbar und die Überwachung der Therapie wird nur bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion, extrem niedrigem oder hohem Körpergewicht, lebensbedrohlichen Thrombosen, unerwarteten Blutungskomplikationen oder kritisch kranken Patienten notwendig. aPTT, ACT oder INR sind für die Überwachung der Danaparoidtherapie ungeeignet. Die Labormethode der Wahl ist die Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität. Da Danaparoid vor allem über die Niere ausgeschieden wird, sollte die Dosierung bei stark niereninsuffizienten Patienten um ca. 30% reduziert werden. Es gibt keine Möglichkeit, Danaparoid zu antagonisieren. HIT-Antikörper kreuzreagieren in vitro mit Danaparoid in Abhängigkeit vom verwendeten Labortest in 7-50% der Fälle. Nur in Einzelfällen hat dies klinische Konsequenzen. Es erscheint daher vertretbar, die Kreuzreaktionstestung erst dann durchzuführen, wenn sich unter Therapie mit Danaparoid die Thrombozytenwerte nicht erholen, oder neue Komplikationen auftreten.

Hirudin Hirudine sind direkte Thrombininhibitoren. Derzeit stehen Desirudin (Revasc[®]) und Lepirudin (Refludan[®]) (zugelassen für die therapeutische Antikoagulation bei HIT mit thromboembolischer Komplikation) zur Verfügung [89].

Hirudin wird zu über 90% über die Niere ausgeschieden. Die normale Halbwertszeit von 1-2 Stunden verlängert sich daher dramatisch bei Niereninsuffizienz. Bei nephrektomierten Patienten beträgt sie ca. 200 h. Nierenfunktionsstörungen, zum Beispiel bei älteren Patienten, zeigen sich nicht immer in den Routineparametern Harnstoff und Kreatinin. Deshalb sollte die Therapie in Abweichung von der Dosierungsempfehlung der Zulassung ohne Bolusgabe mit einer niedriger dosierten Dauerinfusion (0,1 mg/kg KG) begonnen werden, um Überdosierungen zu vermeiden. Die weitere Dosierung wird anhand der aPTT angepasst, Zielbereich 55-65 Sekunden. Unter Vollnarkose kann es zu renalen Perfusionseinschränkungen kommen. Dies muss bei der perioperativen Antikoagulation beachtet werden.

Zur Überwachung der Therapie kann die aPTT verwendet werden. Der empfohlene aPTT-Bereich liegt zwischen dem 1,5-2,5fachen des mittleren Labor-Normalwertes. Ab einer aPTT von ca. 70 Sekunden flacht die Dosis-Wirkungskurve stark ab, und die aPTT gibt keine zuverlässige Aussage. Die Ecarin-Clotting-Time (ECT) oder ein chromogener Substrattest zur Messung der anti-IIa-Aktivität sollten daher bei Patienten verwendet werden, die hohe Hirudinspiegel benötigen. Für Hirudin steht kein Antidot zur Verfügung. Hämofiltration kann die Elimination von Hirudin beschleunigen. Dies ist nur mit einigen Filtersystemen möglich (z.B. Polysulfone[®] F80, Fresenius, Bad Homburg).

Hirudin kann anti-Hirudin Antikörper induzieren. Bei einigen Patienten beeinflussen anti-Hirudin Antikörper die Hirudinausscheidung. Dies kann durch aPTT-gesteuerte Anpassung der Hirudin-

Dosis kompensiert werden. In seltenen Fällen, insbesondere nach Reexposition, können zu Beginn der Lepirudingabe, anaphylaktische Reaktionen, vor allem nach Bolusgabe, auftreten.

1.

Patienten mit dem höchsten Risiko für eine HIT (1-5%) Postoperative Patienten, welche unfraktioniertes Heparin zur Thromboseprophylaxe nach großen chirurgischen/orthopädischen Eingriffen erhalten: Thrombozytenkontrollen unter Heparinabgabe mindestens jeden zweiten Tag ab Tag 4 bis Tag 14¹ (oder bis zum Ende der Heparinabgabe). Alle Patienten, welche unfraktioniertes Heparin in therapeutischer Dosierung erhalten: tägliche Thrombozytenkontrollen² ab Tag 4 bis Tag 14¹ (oder bis zum Ende der Heparinabgabe).

Patienten mit mittlerem Risiko für eine HIT (0,1-1,0%) Internistische/gynäkologische Patienten, welche eine Prophylaxe mit unfraktioniertem Heparin erhalten; Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin nach großen chirurgischen/orthopädischen Eingriffen; postoperative Patienten, welche Katheterspülungen mit unfraktioniertem Heparin erhalten: Thrombozytenkontrollen unter Heparinabgabe mindestens alle 2 bis 3 Tage ab Tag 4 bis Tag 14¹ (oder bis zum Ende der Heparinabgabe, wenn durchführbar).³

Patienten mit niedrigem Risiko für eine HIT (<0,1%) Internistische/gynäkologische Patienten, welche eine Prophylaxe oder Therapie mit niedermolekularem Heparin erhalten; internistische Patienten, welche Katheterspülungen mit unfraktioniertem Heparin erhalten; Patienten nach kleinen chirurgischen Eingriffen, welche niedermolekulares Heparin zur Prophylaxe erhalten: Thrombozytenkontrollen nicht notwendig^{4,5}

2.

Der entscheidende Zeitraum für das Erfassen einer HIT mit typischem Zeitverlauf liegt zwischen Tag 4 bis 14¹ nach Start von Heparin, wobei der höchste Thrombozytenwert ab Tag 4 (inklusive) den Ausgangswert darstellt.

3.

Bei innerhalb von 100 Tagen mit Heparin reexponierten Patienten kann ein 24 Std. nach Reexposition gemessener Thrombozytenwert Patienten mit „rapid onset“ HIT durch zirkulierende HIT-Antikörper erfassen.

4.

Bei Patienten, welche eine Thrombose unter oder bald nach Heparintherapie entwickeln, oder welche ein ungewöhnliches klinisches Ereignis (z.B. Heparin-induzierte Hautläsionen, akute systemische Reaktion nach Heparin Bolus) im Zusammenhang mit Heparinabgabe entwickeln, sollte unverzüglich ein Thrombozytenwert gemessen und mit vorangehenden Werten verglichen werden.

5.

Selbst wenn der Thrombozytennadir über Werten von $150 \times 10^9/L$ bleibt, kann ein Abfall von über 50% vom Ausgangswert eine HIT anzeigen, selbst noch geringere Thrombozytenabfälle bei HIT können mit thrombotischen Ereignissen assoziiert sein.

Tabelle 18: Thrombozytenzählung zum Ausschluß einer HIT, ¹erster Tag der Heparintherapie=Tag 0 ²tägliche Thrombozytenkontrollen sind zumutbar, da Blut für das aPTT-Monitoring der Heparintherapie abgenommen werden muss ³Thrombozytenkontrollen können bei ambulanten Patienten schwer durchführbar sein ⁴Thrombozytenkontrollen wie in der Gruppe „mittleres Risiko“ sollten bei Patienten durchgeführt werden, welche eine oder mehrere Dosen unfraktioniertes Heparin vor dem Umsetzen auf niedermolekulares Heparin erhalten haben

7 Durch Transfusion übertragbare Infektionskrankheiten

Die Befürchtung, dass Infektionskrankheiten durch Blutkomponenten übertragen werden könnten, spielt eine zentrale Rolle bei der Sorge von Patienten, die sich z. B. einer größeren Operation unterziehen müssen und bei denen es deshalb möglich ist, dass sie eine Bluttransfusion erhalten. Behandelnde und transfundierende Ärzte müssen daher in der Lage sein, über die Risiken einer Übertragung von Infektionskrankheiten angemessen Auskunft zu geben. Die aktuellen Übertragungswahrscheinlichkeiten sind in Tabelle 20 aufgeführt.

Grundsätzlich kann jedes Virus, das Menschen infiziert und über einen bestimmten Zeitraum im Blut zirkuliert (*Virämie*) durch Blut oder Blutprodukte übertragen werden. Einen Einfluß auf die Gefährdung, die von einem Erreger bei der Übertragung von Blut auf einen Patienten ausgeht, haben unter anderem:

- Häufigkeit der Erkrankung in der Population und damit auch bei Blutspendern
- Dauer der Virämie
- Erkennbarkeit der Virämie anhand von Krankheitszeichen
- Art und Ausmaß der Immunität gegen den Erreger
- Stabilität des Erregers bei der Verarbeitung und Lagerung der Blutkomponenten
- die Schwere der vom Erreger ausgelösten Erkrankung

Im folgenden sollen die für unsere Region wichtigsten Infektionskrankheiten besprochen werden, bei denen eine Übertragung durch Bluttransfusion prinzipiell möglich ist (Tabelle 19, Übersicht in [90,91]).

	Erreger/Erkrankung	Risiko
Bakterien	<i>Treponema pallidum</i>	gegenwärtig offenbar gering
Parasiten	Malaria <i>Plasmodium</i>	+
Viren	HIV-1/2	+
	Hepatitis B, Delta Virus	+
	Hepatitis C	+
	Hepatitis E	+
	Hepatitis A	Risiko bei Transfusion von typischen „Blutbankprodukten“ relativ gering, vereinzelt Übertragung bei industriell hergestellten Gerinnungsfaktoren
	Parvovirus B 19	Risiko bei Transfusion von typischen „Blutbankprodukten“ relativ gering; vereinzelt Übertragung bei industriell hergestellten Gerinnungsfaktoren
	Zytomegalievirus	(+) Risiko bei immunsupprimierten Patienten
Sonstige	Variante der CJD	Risiko der Übertragung durch Transfusion in extremen Einzelfällen nachgewiesen

Tabelle 19: Übersicht: ‘transfusionsrelevante’ Infektionskrankheiten; CJD: Creutzfeldt–Jakob disease; +: eine Übertragung durch Blutkomponenten eines infizierten Spenders ist grundsätzlich möglich.

Bei der Beratung von Patienten, die über das Risiko einer Infektion durch Transfusion aufgeklärt

werden müssen, sollte der Arzt die Übertragungswahrscheinlichkeit der wichtigsten transfusionsrelevanten Erkrankungen (HBV, HCV, HIV-1) kennen. In das Risiko der Übertragung einer HIV-Erkrankung, einer Hepatitis C oder B geht neben der Prävalenz der entsprechenden Infektionen unter Blutspendern die Dauer des „diagnostischen Fensters“ (der Phase zwischen Infektion und Nachweisbarkeit der Infektion im Labor) ein [92, 93]. Mit der Einführung von Techniken zur Diagnostik von Virusgenomen¹⁹ bei Blutspendern hat sich das „Restrisiko“ für die Übertragung dieser Viruserkrankungen weiter bedeutend verringert.

Nach Angaben des Paul-Ehrlich-Instituts [81] lag im Zeitraum von 2000 bis 2020 die Häufigkeit für die gesicherte Übertragung einer HIV-Infektion bei annähernd 1 : 23 Millionen. Für eine HCV-Infektion lag dieser Wert bei 1 : 38 Millionen und für eine HBV-Infektion bei 1 : 6 Millionen (Tabelle 20).

Die Zahlen der dem Paul-Ehrlich-Institut als *Verdacht einer Übertragung* mitgeteilten Fälle liegen deutlich höher als die Häufigkeiten der tatsächlich *gesicherten Übertragungen*. Aufgrund des Ablaufs der Rückverfolgungsverfahren ist es möglich, dass in Einzelfällen z. B. aufgrund fehlender Rückstellungsproben oder nicht mehr verfügbarer Proben von Empfängern, ein „Beweis“ einer durch Transfusion übertragenen Infektionskrankheit nicht mehr geführt werden kann. Daher unterschätzen die in Tabelle 20 genannten Häufigkeiten gesicherter Übertragungen wahrscheinlich die „wahren“ Übertragungswahrscheinlichkeiten.

Da auch die Angabe einer relativen Häufigkeit mit einer Ungenauigkeit in Bezug auf die „richtige“ Übertragungswahrscheinlichkeit verbunden ist, enthält Tabelle 20 in der letzten Spalte die Obergrenzen des 95%-Konfidenzintervalls als konservative Schätzwerte der Übertragungswahrscheinlichkeiten.

Tabelle 20 enthält zum Vergleich Schätzwerte für die Übertragungswahrscheinlichkeiten aus dem Bereich der Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes, die mit einem anderen methodischen Ansatz erhoben wurden [93]. Besonders auffallend sind die Unterschiede bei der Übertragungswahrscheinlichkeit von HBV.

7.1 Syphilis

Früher stellte die Lues ein ernstes Problem bei der Sicherheit von Transfusionen dar, heute kommt es dagegen nur selten zur Übertragung dieser Erkrankung durch Transfusionen. In mit Zitrat anticoagulierte, bei 4–6 °C gelagertes Blut überleben Spirochäten wahrscheinlich nicht länger als 72 Stunden. Es ist aber zu vermuten, daß *Treponema pallidum* die Lagerungsbedingungen für Thrombozytenkonzentrate (22 °C, 5 Tage) überleben können.

In Deutschland müssen Spender, die an einer Syphilis litten oder erkrankt sind von der Blutspende ausgeschlossen werden. Dazu müssen Antikörper gegen *Treponema pallidum* untersucht werden, es wird als Screeningtest der *Treponema-pallidum*-Hämagglutinationstest (TPHA) eingesetzt, positive Befunde sind mit dem Fluoreszenz–*Treponema*–Antikörper–Absorptionstest (FTA–ABS) zu überprüfen.

7.2 Humanes Immundefizienzvirus (HIV)

Retroviren waren bis 1980 nie in Verbindung mit einer Übertragung durch Transfusionen gebracht worden. Im Jahre 1981 wurden in den USA mehrere Fälle von durch *Pneumocystis-carinii* ausgelösten Pneumonien vor allem bei jungen Männern beobachtet. In anderen Fällen wurde gehäuft Kaposi-

¹⁹Die verschiedenen Untersuchungstechniken zum Nachweis von DNS- oder RNA-Virusgenom werden heute unter dem dem Begriff „Nukleinsäure-Amplifikationstechniken“ (NAT) zusammengefasst

Erreger	Wahrscheinlichkeit einer Übertragung [93] ¹	rel. Häufigk. gesicherter Übertragungen (PEI) [81] ²	Schätzungen der max. Übertragungswahrsch. (PEI) [81] ³
HIV 1/2	1:4.300.000	1 : 22.862.000 (n=5) ⁴	1 : 9.797.000
HCV	1:10.880.000	1 : 38.103.000 (n=3) ⁴	1 : 13.038.000
HBV	1:360.000	1 : 5.715.000 (n=20) ⁴	1 : 3.701.000

Tabelle 20: ¹Daten zur Wahrscheinlichkeit einer Übertragung von HIV 1/2, HCV und HBV durch Transfusion (in Deutschland, 1997-2005) geschätzt unter Berücksichtigung der Risiken durch Spenden während der Fensterphase [93] und ^{2,3}anhand der Hämovigilanzdaten des Paul-Ehrlich-Instituts über gesicherte durch Transfusion übertragene Infektionen (2000-2020) [81]. ³Zur „konservativen“ Schätzung der Übertragungswahrscheinlichkeit sind in dieser Spalte die Obergrenzen der Konfidenzintervalle der relativen Häufigkeiten² angegeben. Die in Klammern⁴ angegebenen absoluten Häufigkeiten beziehen sich auf 114.309.971 Transfusionen. Berücksichtigt sind in [81] alle Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und therapeutischen Plasmen.

Sarkome beobachtet. Betroffen waren vor allem Homosexuelle und Drogenabhängige. Das diesen Erkrankungen zugrundeliegende HIV-Virus (ein RNA-Virus) wurde 1983 entdeckt. Bereits 1982 wurde der erste Fall einer transfusionsbedingten Übertragung einer HIV-Infektion berichtet. Seit 1985 wird in der Bundesrepublik jede Blutspende in einem Screening-Test (meist ELISA) auf das Vorhandensein von Anti-HIV 1/2 getestet. Proben von reaktiven Personen werden in einem Bestätigungstest (z. B. **Immunoblot**) untersucht. Bei diesem Verfahren können gegen bestimmte Virusbestandteile gerichtete Antikörper identifiziert werden. Seit 1. Mai 2004 sind Blutspender zusätzlich mit einem NAT-Verfahren auf HIV-1-Genom zu untersuchen.

7.3 Hepatitis B

Das Hepatitis-B-Virus, ein DNA-Virus mit einer lipidhaltigen Proteinhülle, wird durch infiziertes Blut, Plasma und Plasmaprodukte übertragen. Auch durch Nadelstichverletzungen, Sexualkontakte, kontaminierte Nadeln beim Tätowieren oder bei unsachgemäß durchgeführten Akupunkturbehandlungen kann es zu einer Übertragung kommen.

HBsAg wurde bei 0,2-0,5% aller Personen, die sich zu einer ersten Blutspende vorstellen, nachgewiesen und bei etwa 0,002-0,005 aller „Mehrfachspender“ [90]. Bereits in den 40er Jahren wurden durch Transfusion übertragene Hepatitis B Virus Infektionen beobachtet. Im Jahr 1968 wurde mit dem Nachweis des „Australia-Antigens“ die virämische Phase der Hepatitis B erkennbar. Wenn HBV durch Transfusion übertragen wird, dauert die Inkubationsphase ca. 63 Tage (30–150) [91].

Zur Vermeidung einer Hepatitis B-Übertragung durch Transfusionen ist die Untersuchung jeder Spenderblutprobe auf HBsAg in einem immunologischen Test vorgeschrieben sowie die Bestimmung von Anti-HBc²⁰. Eine Zulassung zur Spende kann nur erfolgen, wenn HBsAg negativ ist. Wenn Anti-HBc nachweisbar ist, wird der Spender in einer PCR-Untersuchung auf das Vorhandensein von Hepatitis B-Genome untersucht und es wird eine quantitative Anti-HBs-Bestimmung vorgenommen. Wenn die Untersuchung auf Hepatitis B-DNA (in einem Einzelansatz mit einer Nachweisempfindlichkeit ≤ 12 IU/mL) negativ ausfällt und Anti-HBs eine Konzentration über 100 IU/L aufweist, können HBs-Antigen negative Spender dennoch spenden [94]²¹.

²⁰Der obligatorische HBsAg-Test wurde Anfang der 70er Jahre eingeführt, die Pflicht zur Bestimmung von Anti-HBc und ggf. Anti-HBs und HBV DNA gilt seit 1.10.2006

²¹URL: http://www.pei.de/cIn_043/nn_431524/SharedDocs/bekanntmachungen/2006/banz-109-13-06-

Grund für die Einführung der Anti-HBc war die Tatsache, daß in seltenen Fällen kann eine Hepatitis B durch HBsAg-negative Spender übertragen werden kann: in der frühen Phase einer Infektion, kurz vor Erreichen der Nachweisbarkeitsschwelle des HBsAg („diagnostisches Fenster“) [95], bei als „*low-level-carrier*“ in Erscheinung tretenden Blutspendern, bei denen die HBsAg-Spiegel zum Nachweis im Test nicht ausreichen, beim Vorliegen serologischer Varianten des HBsAg, die im Testverfahren nicht erkannt werden. Bei der Herstellung von Plasmaprodukten wird eine Virusinaktivierung oft durch Zerstörung der Viruslipide mit organischen Lösungsmitteln (Tabelle 21) erreicht. Gegen Hepatitis B geimpfte Blutspender gelten als sicherer verglichen mit ungeimpften Personen [96].

7.4 Hepatitis-Delta-Virus

RNS-Virus, das zur Replikation auf Hüllproteine des Hepatitis B-Virus angewiesen ist. In Europa häufig in Süditalien, Griechenland, Rumänien. Zur Vermeidung einer Infektion müssen HBsAg-positive Blutspender ausgeschlossen werden.

7.5 Hepatitis C

Nach Einführung der HBsAg-Testung stellte sich heraus, daß es andere, durch Transfusion übertragene Fälle von Hepatitis gab. 1975 wurde dafür der Begriff Non-A-Non-B-Hepatitis posttransfusionelle Hepatitis²² geprägt. Als ‘Surrogatmarker’ für das Risiko einer Hepatitis-Übertragung wurden ALT und Anti-HBc bestimmt. Nach Entdeckung des Hepatitis C-Virus [97] (eines RNA-Virus) im Jahre 1989 mit Hilfe von molekularbiologischen Methoden wurde es mit Anti-HCV-Tests möglich, die Rate von HCV-Übertragungen zu vermindern. Wegen der Häufigkeit von HCV-Infektionen, wegen des relativ langen diagnostischen Fensters und wegen der gravierenden Folgezustände ist es ab April 1999 in Deutschland vorgeschrieben, auch eine Testung auf HCV-RNA bei jeder Blutspende vorzunehmen. Dazu wird z. B. die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) eingesetzt. Wegen des großen technischen und finanziellen Aufwandes kann diese Untersuchung zunächst in „Pools“ durchgeführt werden.

7.6 Hepatitis E

Das Hepatitis E-Virus (HEV) wird meist oral, z. B. durch kontaminiertes Wasser oder Nahrungsmittel übertragen [98]. Eine Infektionsquelle stellt z. B. rohes Schweinefleisch dar. Nach 2000 wurden vermehrt Fälle berichtet, für eine Übertragbarkeit des HEV auch durch Transfusionen sprachen. Dabei zeigte sich, dass HEV kann durch zelluläre Blutprodukte und durch therapeutisches Plasma übertragen werden kann. Man unterscheidet bei den humanpathogenen Varianten vier Genotypen (G1-G4). In Deutschland wird bei Screeninguntersuchungen von Blutspendern Genotyp 3 nachgewiesen [98]. HEV-Infektionen mit G3 können bei immunkompromittierten Patienten persistierende Erkrankungen auslösen [99].

Für eine effektive Spendertestung zur Vermeidung einer HEV-Übertragung kommen nur Nukleinsäure-Amplifikationstechniken in Frage. NAT-Untersuchungen auf HEV-Genom an

[2006-s4370.html](#)

²²NANB-PTH

Blutspendern in Deutschland ergaben positive Befunde mit Häufigkeiten zwischen 1:1240 und 1:4525 [99].

Seit dem 1.1.2020 dürfen daher zelluläre Blutprodukte und seit dem 1.1.2021 quarantänegelagertes Plasma nur von Spenden mit einem negativen NAT-Befund auf HEV-Genom in Verkehr gebracht und angewendet werden [100].

7.7 Hepatitis A

Bei der Hepatitis A [101] gibt es keine langanhaltenden virämischen Phasen, bei Transfusion immunglobulinhaltiger Blutkomponenten (Plasmaresten) muß man darüber hinaus davon ausgehen, daß bei vielen Spendern neutralisierende Antikörper vorkommen (in Großbritannien bei ca. 21%, in der Dritten Welt immunisieren sich fast alle Individuen bis zum 10. Lebensjahr!). Die Übertragung von Hepatitis A-Infektionen durch „Blutbankprodukte“ ist daher eine ausgesprochene Seltenheit [91], Einzelne Fälle wurden jedoch beschrieben [102, 103]. In den 90er Jahren wurden jedoch Hepatitis A-Infektionen bei Hämophiliepatienten beobachtet, die bestimmte Faktor VIII-Präparate erhalten hatten, möglicherweise werden Hepatitis A-Viren wegen ihrer nicht lipidhaltigen Hülle nicht ausreichend sicher durch das Solvens-Detergens-Verfahren (s. Tab. 21) inaktiviert (Übersicht in [104]).

7.8 Parvovirus B19

Das einzige humanpathogene Parvovirus, B19, ein nicht-umhülltes DNA-Virus, löst *erythema infectiosum* (Ringelröteln), bei Erwachsenen ein rheumaähnliches Bild aus. Parvovirus B19 kann bei Patienten mit beschleunigtem Erythrozytenumsatz aplastische Krisen auslösen. Das Virus ist extrem stabil gegenüber Inaktivierungsverfahren und wurde in der Vergangenheit gelegentlich durch industriell hergestellte Gerinnungspräparate übertragen [105]. Gegenwärtig werden daher durch NAT-Testung identifizierte hochvirämische Plasmen von der Zugabe in die Plasmapools für die Herstellung z. B. von Gerinnungspräparaten ausgeschlossen [106].

Eine Übertragung durch Blutkomponenten wie (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate) scheint dagegen eine Ausnahme darzustellen. Bei immunologisch gesunden Personen verläuft die Infektion meist unauffällig. Eine kurz zuvor stattgehabte Infektion kann durch IgM Anti-Parvovirus B19 belegt werden, IgG Anti-B19 zeigt dagegen eine länger zurückliegende Infektion an. Eine Virämie wird bei ca 1:10 000 Spendern festgestellt, innerhalb einer „Saison“ mit höherer Infektionswahrscheinlichkeit bei annähernd 1:300 [106].

Obwohl gesetzlich nicht vorgeschrieben²³, verfügen Blutspendedienste, sofern sie gleichzeitig industriellen Herstellern Plasma für die Herstellung von Medikamenten (Gerinnungspräparate, Immunglobuline) liefern, über Informationen zum B19-Virämiestatus ihrer Blutspender. Auf diese Weise könnten sie in Einzelfällen für Risikopatienten „Parvovirus B19“ sichere Präparate zur Verfügung stellen. Dazu gehören z. B. Patienten mit ausgeprägter Hämolyse und gesteigerter Erythropoese oder Schwangere ohne IgG-Parvovirus B19 Antikörper [106]

²³Stand März 2022

7.9 Zytomegalievirus (CMV)

Das Zytomegalievirus ist ein großes DNA-Virus, das bei gesunden Individuen eher harmlose Infekte auslöst, bei immuninkompetenten Patienten aber lebensbedrohliche Infektionen (z. B. Pneumonien) verursachen kann. Bei immuninkompetenten Patienten kann ein mononukleoseähnliches Bild entstehen (Postperfusionssyndrom). Eine stattgefundene Infektion manifestiert sich z. B. bei Blutspendern durch Antikörper gegen CMV. Allerdings sind die meisten Antikörperträger (30–80 % der Spenderpopulation, der Durchseuchungsgrad nimmt mit steigendem Alter zu) nicht infektiös. Zur Vermeidung von CMV-Übertragungen können leukozytendepletierte zelluläre Blutkomponenten verwendet werden, da das Zytomegalievirus durch infizierte Leukozyten übertragen wird, eine Alternative ist die Gewinnung von Blutprodukten von Spendern, die Anti-CMV negativ getestet wurden. Ob bei Patienten mit einem besonders hohen Risiko für eine CMV-Infektion (allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen bei seronegativen Patienten, Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht, deren Mütter seronegativ waren) die Leukozytendepletion der transfundierten Blutprodukte ausreichend sicher ist oder oder die Gewinnung leukozytendepletierter zellulärer Blutpräparate von antikörpernegativen Spendern erforderlich ist, wird z. Zt. kontrovers diskutiert.

Granulozytenpräparate sind in bezug auf die Übertragung von CMV besonders gefährlich, zur Vermeidung einer Übertragung einer Zytomegalievirusinfektion muß auf nicht infizierte Spender zurückgegriffen werden.

Bei folgenden Patientengruppen ist die Verwendung CMV-sicheren Blutes indiziert:

- (vor allem Anti-CMV-negative) Knochenmarkempfänger
- Frühgeborene und Feten
- Anti-CMV-negative Schwangere
- Anti-CMV-negative HIV-Infizierte

7.10 West-Nil-Virus

Im Jahr 1999 kam es in New York zu einer unerwarteten Häufung von Infektionen mit dem West-Nil-Virus (WNV), einem Flavivirus (RNA). Bei diesem handelt es sich um eine Zoonose, die in verschiedenen Regionen der Welt vorkommt [107, 108]. Der Erreger wird durch Stechmücken (*Culex pipiens*), als Erregerreservoir gelten Vögel. Offensichtlich kann das WNV auch durch Transfusionen übertragen werden [109]. Im September 2003 ordnete daher das Paul-Ehrlich-Institut für das deutsche Blutspendewesen an, daß Personen, die sich zwischen dem 1. Juni und 30. November jeden Jahres in Nordamerika einschließlich Mexiko aufgehalten haben, dann von der Spende auszuschließen sind, wenn seit der Rückkehr weniger als vier Wochen vergangen sind. ²⁴

Seit 2020 sind Spender, die sich zwischen 1. Juni und 30. November an mehr als zwei aufeinander folgenden Tagen in einem WNV-Endemiegebiet in *Deutschland* aufgehalten haben, für vier Wochen von der Blut- Plasma- oder Stammzellspenden zurückzustellen [110]. Wenn eine Blutprobe, die zum Zeitpunkt der Spende entnommen wurde, mit einer geeigneten NAT-Untersuchungstechnik mit negativem Resultat auf West-Nil-Virusgenom untersucht wurde, kann die Rückstellung entfallen.

²⁴<https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bundesanzeiger/veroeffentlichungen/2003/banz-180-25-09-2003-s21665.html;jsessionid=241DFE9B3C85B7328BDD3A6B5D30329E.intranet221?nn=169418>

7.11 Posttransfusionelle Malaria

Die Übertragung einer Malaria ist durch Transfusion von Blutprodukten möglich, die kleinste Mengen Erythrozyten enthalten. Der Erreger bleibt für mindestens 1 Woche infektiös. In Nicht-Endemiegebieten liegt die Häufigkeit einer posttransfusionellen Malaria bei annähernd 0,6 : 1.000.000 transfundierter Einheiten (Kanada [6]). Die vier menschenpathogenen Plasmodium-Arten (*P. vivax*, *P. ovale*: *M. tertiana*, *P. malariae*: *M. quartana*, *P. falciparum*: *M. tropica*), können durch Transfusionen übertragen werden [6, Seite 737-740].

In Deutschland dürfen Blutspender nach Besuch von Malariaendemiegebieten erst wieder nach 6 Monaten spenden [15, Abschnitt 2.2.4.3.2.2]. Blutspender, die in einem Malaria-Endemiegebiet geboren oder aufgewachsen sind oder sich kontinuierlich mehr als 6 Monate in einem Endemiegebiet aufgehalten haben, müssen 3 Jahre nach Verlassen der Endemieregion von der Spende ausgeschlossen werden. Sie können (wieder) zur Blutspende zugelassen werden, wenn durch eine gezielte Anamnese, klinische Untersuchung und eine qualitätsgesicherte Labordiagnostik festgestellt wurde, dass kein Anhalt für Infektiosität besteht [15].

7.12 Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit (vCJD)

Nach dem Auftreten einer Epidemie von boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) in Großbritannien kam es 1996 zu ersten Fällen von Creutzfeldt-Jakob Krankheit beim Menschen, deren klinischer Verlauf sich von den früher sporadisch auftretenden Formen unterschied. Aufgrund neuropathologischer und epidemiologischer Daten wird diese Erkrankung als **Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit**²⁵ bezeichnet. Es wird davon ausgegangen, daß es durch orale Aufnahme rindfleischhaltiger Nahrungsmittel in den mittleren und späten achtziger Jahren zur Infektion kam.

Bei der vCJD handelt es sich um eine Prionenkrankheit, die bei Tieren und Menschen nach Inokulation und manchmal nach oraler Aufnahme infektiösen Materials auftreten kann. Gegenwärtig wird davon ausgegangen, daß es sich bei dem infektiösen Agens um eine in der Konformation geänderte Variante (PrP^{Sc}) des normalen PrP^C handelt. PrP, ein Sialoglykoprotein, kommt auf Zellmembranen in zwei Isoformen vor: PrP^C (empfindlich gegenüber Proteinaseverdau) bei Gesunden und PrP^{Sc} im Gehirn von Individuen mit übertragbarer spongiformer Enzephalopathie²⁶. Dabei soll es nach Interaktion des „gesunden“ PrP^C mit der ‘pathologischen’ Form des PrP^{Sc} auf Zellmembranen zur Umwandlung von PrP^C in PrP^{Sc} kommen können. Gegenwärtig wird diskutiert, ob das infektiöse Agens (bei dem es sich also offenbar nicht um ein Virus handelt), durch Bluttransfusionen übertragbar ist. Da tierexperimentelle Daten vermuten lassen, daß B-Lymphozyten eine Rolle bei der Ausbreitung der Krankheit im Organismus spielen könnten, werden gegenwärtig Befürchtungen geäußert, daß das infektiöse Agens auch durch Leukozyten in Transfusionsblut übertragen werden kann [111]. In Großbritannien wurde daher vor kurzem angeordnet, nur noch leukozytendepletierte Blutprodukte zu verwenden und möglichst ausschließlich importiertes Plasma für die Herstellung von Plasmaprodukten einzusetzen sind [112].

Auch in Deutschland wird gegenwärtig (z. T. auch aus anderen Gründen) eine generelle Leukozytendepletion aller Blutprodukte durchgeführt. Ein Grund für die entsprechende Anordnung war die Vermutung, daß eine mögliche Übertragung

²⁵engl.: variant Creutzfeldt-Jakob disease: vCJD

²⁶TSE: engl. ‘transmissible spongiform encephalopathy’

Verfahren	Beschreibung	Effektivität
„trockene Hitze“	60–80 °C, 24 – 153 Stunden	effektiv in Bezug auf HIV, HCV, HBV
Pasteurisierung	Erhitzung der Lösung auf 60 °C, 10 Std., Zusatz von Stabilisatoren: Salze, Zucker, Aminosäuren; Problem: Stabilisatoren können auch Viren schützen, Dosierung; ca. 60 % der F VIII-Aktivität bleibt erhalten	vereinzelt HBV, HCV-Übertragung bei Gerinnungspräparaten, offenbar sicher bei Humanalbumin
Dampfbehandlung	gefriergetrocknetes Konzentrat wird mit Wasserdampf behandelt	vereinzelt HBV-, HCV-Übertragungen
Solvens-Detergens	Zerstörung der Virus-Lipidhülle mit organischem Lösungsmittel und Detergens	praktisch keine Übertragung von HIV, HCV, HBV
β -Propiolacton	Kaltsterilisation: Behandlung mit β -Propiolacton/UV-Licht	unklare HIV-Übertragung durch ein PPSB-Präparat
„Photochemische Inaktivierung“	Virusinaktivierung von (Einzel-) Plasma Methylenblau + Licht: unter der Bestrahlung entstehen sehr reaktive Sauerstoffradikale	Wirksamkeit nicht unumstritten; Veränderungen auch von Fibrinogen? Vorteil: bei Herstellung von GFP muß nicht gepoolt werden

Tabelle 21: Verfahren zur Virusinaktivierung von Plasmaprodukten

wahrscheinlicher durch die zellulären Blutbestandteile erfolgen würde. Bereits jetzt sollen aber Blutspender, in deren Familie Fälle der Creutzfeldt–Jakob Krankheit aufgetreten sind oder die Dura- oder Corneatransplantate erhalten haben oder die mit Hypophysenhormonen (z. B. Wachstumshormon) menschlichen Ursprungs behandelt wurden, dauerhaft von der Blutspende ausgeschlossen werden [15, Abschnitt 2.2.4.3.1]. Die möglichen Risiken einer Übertragung der vCJD durch Transfusionen und ihre Implikationen für die Transfusionspraxis werden z. Zt. (2005) kontrovers und intensiv diskutiert. In [113] ist ein genetischer Polymorphismus der Prion-Proteingens beschrieben, der Einfluß auf die Empfänglichkeit gegenüber einer vCJD-Übertragung zu haben scheint. In Großbritannien wurden zwei Fälle beschrieben, bei denen eine Übertragung des Erregers durch Transfusion wahrscheinlich ist [114, 115].

Für Deutschland hat das Paul-Ehrlich-Institut für den Zeitraum ab 1.5.2005 angeordnet, daß kein Ausgangsmaterial aus Spenden für die Herstellung von Blutprodukten verwendet werden darf, deren Spender sich nach dem 1.1.1980 einer oder mehrerer Operationen in Großbritannien oder Nordirland unterzogen haben oder die dort in diesem Zeitraum Transfusionen erhielten [116]. Von einer zeitweilig geplanten Anordnung, alle Empfänger von Blutprodukten als Blutspender in Deutschland auszuschließen, wurde inzwischen Abstand genommen, da der zu erwartende Nutzen aufgrund einer Modellrechnung nur marginal war [117].

7.13 Virusinaktivierung von Plasmaprodukten

Zur Virusinaktivierung von Gerinnungspräparaten aus Plasma werden verschiedene Verfahren eingesetzt (Übersicht in [118, 119]). Das Hauptproblem bei der Herstellung von Gerinnungspräparaten: Plasmen von hunderten bis tausenden Spendern werden zusammengeführt ('gepoolt'), damit erhöht

sich die Gefahr, daß das Plasma eines infizierten Spenders den gesamten Pool kontaminiert. Heute müssen Hersteller nachweisen, daß sie infektionsserologisch negative Ausgangs-Plasmaspenden verwendet haben, daß der gesamte Pool mit PCR-Testungen negativ befundet wurde und das Material einem Virusinaktivierungsverfahren (Tabelle 21) oder einer Kombination von Virusinaktivierungsverfahren unterworfen wurde.

In den letzten beiden Jahrzehnten sind zahlreiche Übertragungen von Infektionen durch Plasmadeivate bekanntgeworden. Die Sicherheit der Produkte nimmt jedoch allgemein zu.

7.14 Bakterielle Kontamination von Blutprodukten

Eine Sepsis durch bakteriell kontaminierte Blutprodukte [120] ist glücklicherweise selten. In Erythrozytenkonzentraten finden sich—wenn es zu einer Verkeimung kommt—gramnegative Keime, z. B. *Yersinia enterocolitica*, in Thrombozytenkonzentraten finden sich häufiger Keime der Hautflora (z. B. Staphylokokken). Zu einer bakteriellen Kontamination kann es bei der Blutentnahme als auch bei der (unsachgemäßen) Komponentenpräparation kommen. Bei unklaren Transfusionszwischenfällen mit Fieber sollte immer auch die Transfusion einer kontaminierten Blutkonserve in Erwägung gezogen werden. Die Häufigkeit kontaminierter Blutkomponenten wird gegenwärtig eher unterschätzt, sie soll bei 0,3-0,4% liegen [120].

7.15 Organisatorische Vorkehrungen zur Vermeidung einer Übertragung von Infektionskrankheiten durch Transfusion

Für die Auswahl von Blutspendern gibt es eine Reihe von Festlegungen (s. Abschnitt 15.1), die vor allem in den jeweils aktuellen Hämotherapie-Richtlinien [15] beschrieben sind. Dabei werden Spender anhand von anamnestischen Angaben zeitweilig oder dauerhaft von der Blutspende ausgeschlossen. Dazu wird ein umfangreicher **Fragebogen** verwendet. Nach der Blutspende können Blutspender ihr Blut von der Weiterverarbeitung in therapeutische Blutpräparate ausschließen (**Spenderselbstausschluß**). Darüber hinaus ist die **infektionsdiagnostische Untersuchung** aller Blutspenden (*Treponema pallidum*-Ak, Anti-HIV, HIV-RNA, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HCV, HCV-RNA [15, Abschnitt 2.5.2, Tabelle 2.5] vorgeschrieben. Wenn möglich, soll autologes Blut bei geplanten operativen Eingriffen gewonnen und verwendet werden (**präoperative Eigenblutspende**). Therapeutisches Plasma (GFP) ist erst nach **Quarantänelagerung** für die Therapie beim Patienten einsetzbar. Dabei wird das Plasma nach der Präparation bei mindestens -30 °C eingeforen und erst dann freigegeben, wenn eine weitere Probe des Spenders, die frühestens 4 Monate nach der Spende gewonnen wurde, erneut auf die o. g. Infektions-Laborparameter mit negativen Testresultaten untersucht wurde. Alternativ kann therapeutisches Plasma einem zugelassenen **Virusinaktivierungsverfahren** unterzogen werden. Bei vermuteter Übertragung einer Infektion durch Transfusion bei einem Patienten und bei Serokonversion eines Blutspenders ist ein sogenanntes **Rückverfolgungsverfahren** (Abschnitt 15.2) einzuleiten, um die Infektion weiterer Patienten zu vermeiden oder bereits erfolgte Infektionen zu entdecken (betroffen sind häufig Empfänger von Blutprodukten, die in der sog. Fensterphase eines infizierten Blutspenders gewonnen wurden).

7.16 Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- *Auf welche „Infektionsmarker“ werden Blutspender gegenwärtig untersucht? Mit welchen Labor-
methoden erfolgt dies?*
- *In welcher Größenordnung liegt die Wahrscheinlichkeit daß es in Deutschland durch Transfu-
sion einer unter regulären Bedingungen gewonnenen Blutkonserve zur Übertragung von HIV,
Hepatitis B, Hepatitis C kommt?*
- *Gibt es Indikationen für CMV-sichere Blutprodukte?*
- *Wie stellt man man „CMV-sichere“ Blutprodukte her?*
- *Aus welchem Grund werden seit einigen Jahren (potentielle) Blutspender, die mit Wachstumshor-
mon menschlichen Ursprungs behandelt wurden, dauerhaft von der Blutspende ausgeschlossen?*
- *Was versteht man unter „diagnostischem Fenster“ im Zusammenhang mit der „Infektiosität“ z. B.
von Blutspendern?*
- *Welche möglichen Gesundheitsrisiken gehen vom Parvovirus B19 im Zusammenhang mit der
Infektionssicherheit von Blutprodukten aus und warum?*

8 Autologe Bluttransfusion

8.1 Übersicht: Blutsparende Verfahren

Nach Urteilen des BGH sind Patienten über das Risiko von Infektionen mit Hepatitis- oder HI-Viren aufzuklären, wenn ernsthaft damit gerechnet werden muß, daß intraoperativ oder postoperativ eine Bluttransfusion erforderlich werden kann²⁷. Solche Patienten sind darüberhinaus auf die Alternative einer Eigenblutspende hinzuweisen, soweit für sie diese Möglichkeit besteht [121].

Als Vorteile der Transfusion von autologem Blut gilt neben der Vermeidung der Übertragung von Infektionskrankheiten das fehlende Risiko einer Alloimmunisierung gegen erythrozytäre Blutgruppen, HLA-Antigene sowie thrombozytäre und granulozytäre Alloantigene. Darüberhinaus wird als möglicher Nutzen der Wegfall einer vermuteten immunmodulatorischen Wirkung von homologen Bluttransfusionen [122, 123] diskutiert. Von manchen Zeugen Jehovas (nicht allen!) wird Eigenblut im Gegensatz zu Fremdblut akzeptiert.

Zur Gewinnung von autologen Erythrozyten des Patienten zum Zwecke der anschließenden Transfusion stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung [124]:

- Intraoperative (maschinelle) Autotransfusion
- Normovolämische Hämodilution
- präoperative Eigenblutspende

Bei der **intraoperativen Autotransfusion**²⁸ wird versucht, das intraoperativ ausgetretene Blut aufzufangen und die daraus gewonnenen Erythrozyten dem Patienten zurückzutransfundieren. Bei der **Hämodilution**²⁹ werden dem Patienten zu Beginn der Operation 2–3 Einheiten Vollblut entnommen und das gleiche Volumen Dextranlösung oder Hydroxyäthylstärke zugeführt. Beide Verfahren liegen üblicherweise in den Händen des Anästhesisten oder Chirurgen, während die **präoperative Bereitstellung von Eigenblut**³⁰ in der Regel durch transfusionsmedizinische Einrichtungen vorgenommen wird.

8.2 Präoperative Eigenblutspende

Voraussetzung für eine präoperative Eigenblutspende ist, daß der Zeitpunkt der geplanten Operation und der zu erwartende Blutbedarf bekannt ist und daß beim Patienten die Bereitschaft und die medizinische Eignung zur Eigenblutspende besteht. Kontraindikationen für die Eigenblutspende sind in Tabelle 22 genannt (nach [121]).

Eine starre obere Altersgrenze gibt es nicht. Bei Kindern soll Eigenblut nicht bei einem Körpergewicht unter 10 kg entnommen werden. Eine z. Zt. im experimentellen Stadium befindliche Möglichkeit für Frühgeborene besteht in der Aufarbeitung des Plazentarestblutes.

Vor einer ersten Eigenblutspende sollte der Patient auf Marker für HIV-Infektion, Hepatitis B und

²⁷Nach der Aussage einer Expertenkommission ist dies der Fall, wenn in mehr als 10% der vergleichbaren Operationsfälle mehr als 2 Einheiten Blut benötigt werden

²⁸engl.: intraoperative salvage

²⁹engl.: acute normovolemic hemodilution

³⁰engl.: preoperative autologous blood donation

- | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• bakterielle Infektionen mit der Möglichkeit einer hämatogenen Streuung• Symptome einer unklaren akuten Erkrankung• Anämie mit Hb-Konzentrationen unter 11,0 g/dl• Frischer Herzinfarkt (innerhalb der letzten 3 Monate)• instabile Angina pectoris• koronare Hauptstammstenose• klinisch wirksame Aortenstenose• dekompensierte Herzinsuffizienz• Synkopen unklarer Genese |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabelle 22: Kontraindikationen der Eigenblutspende

C untersucht werden [15, Abschnitt 2.6.2.3], wird hier ein positiver Befund erhoben oder lehnt der Patient diese Untersuchungen ab, muß über die Entnahme nach Abwägung möglicher Risiken entschieden werden.

Um eine möglichst lange Lagerungsdauer bei möglichst geringen lagerungsbedingten Schäden der Blutkomponenten zu ermöglichen, ist die Auftrennung in Erythrozytenkonzentrat und Plasma empfehlenswert. Dabei sollte der sog. „buffy-coat“ entfernt werden. Wenn die Erythrozyten darüber hinaus in sogenannten additiven Lösungen suspendiert (z. B. SAGM, PAGGS) werden, können sie maximal 42–49 Tage gelagert werden. Als Alternative kann Vollblut nach zuvor erfolgter Leukozytendepletion gelagert werden. Eine weitere Ausdehnung der Lagerungsdauer ist nur noch durch Kryokonservierung der Erythrozyten möglich, das wegen des damit verbundenen Aufwands z. Zt. jedoch nur selten genutzt wird. Das früher genutzte Verfahren der Bocksprungtechnik³¹ gilt als obsolet.

8.3 Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- *Möglichkeiten zur Einsparung von homologen Blutkonserven: Intraoperative (maschinelle) Autotransfusion, (normovolämische) Hämodilution, präoperative Eigenblutspende*
- *Welche Kontraindikationen sind bei der präoperativen Eigenblutspende zu beachten?*

³¹Dabei wurde an einem ersten Entnahmeterrin eine Bluteinheit entnommen, bei weiteren Entnahmeterrinen wurden zwei Konserven entnommen und eine Einheit zurückgegeben. Damit konnte der Entnahmezeitraum ausgedehnt werden.

9 Fetomaternale Inkompatibilität

Betroffenes Zellsystem	Erkrankung	Klinische Symptome, Komplikationen	häufigste Antikörper
Erythrozyten	Morbus haemolyticus neonatorum	Anämie, Hydrops, Kernikterus (mögliche neurologische Spätschäden)	Anti-D, Anti-c
Thrombozyten	neonatale Alloimmunthrombozytopenie	Thrombozytopenie, Hautblutungen, zerebrale Blutungen (mögliche neurologische Spätschäden)	Anti-HPA-1a, Anti-HPA-5b
Granulozyten	alloimmune neonatale Neutropenie	Granulozytopenie, bakterielle Infektionen, (Pyodermien, Otitis, Omphalitis, Pneumonie, Meningitis)	Anti-HNA-1a, Anti-HNA-1b, Anti-HNA-2

Tabelle 23: Übersicht: Neonatale Alloimmunhämozytopenien

Während einer Schwangerschaft kann es zur Übertragung von Blutzellen (Erythrozyten, Thrombozyten, neutrophile Granulozyten) in den mütterlichen Blutkreislauf kommen ('fetomaternale Transfusion'). Alloantigene auf den fetalen Blutzellen können vom mütterlichen Immunsystem als fremd erkannt werden, was zur Bildung entsprechender Alloantikörper gegen diese Alloantigene auf den kindlichen Zellen führt [125, 126]. Wenn von der Mutter Alloantikörper der Klasse IgG gebildet werden, so können diese diaplazentar auf den Feten übertragen werden und dort eine Hämozytopenie (Tabelle 23) hervorrufen.

9.1 Hämolytische Anämien durch Alloantikörper

Einige Blutgruppeninkompatibilitäten zwischen Feten und Mutter können einen Morbus haemolyticus fetal/neonatorum³² auslösen, wenn es dabei zur Bildung mütterlicher IgG-Alloantikörper kommt.

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des MHN spielen Antikörper gegen die Merkmale des Rhesus-Blutgruppensystems vor allem gegen das Merkmal D (früher als Rh₀ bezeichnet, in der neueren numerischen Nomenklatur als RH1). Hierbei handelt es sich um ein Peptidantigen, das nahezu ausschließlich auf Erythrozyten exprimiert wird. Personen, die das D-Antigen nicht tragen, werden als

³²Im folgenden sei als Kürzel 'MHN' für den Morbus haemolyticus neonatorum verwendet, im Englischen wird die Bezeichnung *hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN)* verwendet [34].

Antigen	alternative Bezeichnungen	Frequenz
D	RH1 Rh ₀	85
C	RH2, rh'	70
c	RH4, hr'	80
C ^w	RH8	1
E	RH3, rh''	30
e	RH5, hr''	98

Tabelle 24: Häufigkeit der wichtigsten Merkmale des Rhesus–Blutgruppensystems (nach [127])

Rhesus–negativ bezeichnet. Sie können z. B. während einer Schwangerschaft ein Anti–D bilden. Neben D gibt es am D/d–Locus ein stummes Allel d, das sich gegenüber D und D^{weak} (einer schwächeren Variante von D, die früher als D^u bezeichnet wurde) rezessiv verhält: gegen d kann man sich nicht immunisieren. Rhesus–positiv sind 85 % aller Personen. Mit dem D/d Locus eng gekoppelt sind die Merkmale C/c und E/e (Tabelle 24) gegen diese Antigene können Alloantikörper gebildet werden, wenn der Empfänger eines Blutprodukts die Merkmale auf den autologen Erythrozyten nicht trägt.

Auch eine AB0–Inkompatibilität kann eine meist milde fetale und neonatale Hämolyse verursachen, der klinische Verlauf ist fast stets jedoch viel milder als eine MHN im Zusammenhang mit Rhesus–Antikörpern. Voraussetzung ist, daß von der Schwangeren ein relativ starker IgG Anteil (verglichen mit dem IgM–Anteil) eines Anti–A oder Anti–B Isoagglutinins gebildet wird und der IgG–Titer relativ hoch ist. Bei einem vermuteten „AB0–MHN“ spricht Anti–A oder Anti–B Titer (bestimmt im indirekten Antiglobulintest) über 512 für diese Diagnose [6, Seite 533]. Bei Neugeborenen mit einer durch Anti–A oder Anti–B bedingten Hämolyse ist der direkte Antiglobulintest überraschend häufig negativ [6, Seite 533].

Ein Grund dafür, dass Anti–A/B Isoaggluninine relativ selten klinisch relevante Hämolysen verursachen, liegt in der sehr „breiten“ Gewebeverteilung der AB0–Antigene. Sie ist der Grund dafür, dass ein kleiner Anteil an die fetalen Erythrozyten bindet, ein anderer Teil bindet sich an die entsprechenden Bindungsstellen auf anderen Geweben [6, Seite 531], außerdem sind die Blutgruppen A und B auf Erythrozyten von Neugeborenen noch nicht vollständig exprimiert.

Andere erythrozytäre Alloantikörper, die ebenfalls einen MHN verursachen können, sind Anti–c, Anti–E (selten klinisch bedeutsam), Anti–Kell, Anti–Fy^a, Anti–M (die entsprechenden Blutgruppensysteme werden in Abschnitt 10 besprochen).

Die häufigste Ursache für einen klinisch schweren MHN ist die Immunisierung einer Rhesus D negativen Schwangeren gegen das Rhesus–Antigen D. Vor der Einführung der Anti–D–Prophylaxe (s. u.) wurde die Häufigkeit eines MHN mit einem Kind auf 170 Geburten geschätzt, die Rate von Todesfällen durch einen durch Anti–D bedingten MHN lag 1953 bei 1 auf 2180 Geburten [6, Seite 526]. Das klinische Bild ist variabel: bei leichten Formen sind eine leichte Anämie und ein Ikterus nach der Geburt zu verzeichnen. In schweren Fällen steigt der Bilirubinspiegel nach der Geburt rasch an. Bei Bilirubinkonzentrationen über 20 mg/dl kann es bei reifen Neugeborenen zur Auslösung eines **Kernikterus**³³ kommen.

Dabei handelt es sich um ein neurologisches Syndrom bei dem unkonjugiertes Bilirubin Hirnzellen

³³Der Begriff *kernicterus* wird auch im angelsächsischen Sprachraum verwendet!

schädigt. Klinische Zeichen: Lethargie, unzureichende Nahrungsaufnahme, zunehmende Schwäche mit vermindert auslösbaren Sehnenreflexen und Opisthotonus, später kann es zu Krämpfen kommen. Wenn das Kind älter wird, werden Muskelspasmen, extrapyramidale Symptome, Krämpfe, eine eingeschränkte intellektuelle Entwicklung beobachtet. Nur schwach betroffene Kinder weisen eine gewisse Unkoordiniertheit der Motorik und eine teilweise Taubheit auf.

Zur **Therapie**: Mit der **Phototherapie** kann der Ikterus durch Herabsetzung der Bilirubinkonzentration gebessert werden. Dabei wird das Kind einer intensiven Belichtung (Bilirubin absorbiert Licht mit einem Maximum bei 420–470 nm) ausgesetzt. Nach 1–3 tägiger Phototherapie liegen die Bilirubinkonzentrationen reifer Neugeborener bei etwa der Hälfte der Konzentration unbehandelter Kinder.

In schweren Fällen kann die Bilirubinkonzentration durch eine **Austauschtransfusion** gesenkt werden. Dazu wird die Umbilikalvene punktiert und es werden je 20 ml kindlichen Blutes entnommen und das gleiche Volumen Transfusionsblut rücktransfundiert. Es wird versucht, auf diese Weise das zweifache Volumen des Kindes auszutauschen. Bei einer Austauschtransfusion ist stets Transfusionsblut zu wählen, das ABO-kompatibel ist und das vom mütterlichen Antikörper erkannte Antigen nicht trägt. Bei Fällen von durch Anti-D ausgelöstem MHN ist damit Rhesus D-negatives Blut zu wählen.

Zur Verhinderung einer Immunisierung gegen das D-Antigen wird bei Rhesus-negativen Schwangeren innerhalb der ersten 72 Stunden postpartal eine Standarddosis von 300 µg Anti-D appliziert (**Anti-D-Prophylaxe**). In Deutschland ist außerdem die Gabe einer Standarddosis in der 28–30. SSW üblich. Bei der Wahl der Dosierung wurde davon ausgegangen, daß mit 20 µg Anti-D 1ml Erythrozytensediment eliminiert werden können, der genaue Mechanismus der Rhesus-Prophylaxe ist übrigens nicht bekannt.

Diagnose: Bei Anämie und oder/bei einem Ikterus eines Neugeborenen ist die IgG-Beladung der kindlichen Erythrozyten zu bestimmen: das Resultat eines direkten Antiglobulintests (direkten Coombs-Tests) ist ein Hinweis auf eine Beladung kindlicher Erythrozyten mit Antikörpern der Klasse IgG. Im Serum der Mutter kann der Alloantikörper mit einem Verfahren der Antikörperdifferenzierung nachgewiesen werden. Bei einer durch mütterliche Alloantikörper bedingten Neugeborenenhämolyse sind die mütterlichen Erythrozyten *nicht* mit IgG beladen.

9.2 Neonatale Alloimmunthrombozytopenie

Wie der MHN durch erythrozytäre Alloantikörper ausgelöst wird, so kann eine Immunisierung gegen plättchenspezifische Alloantigene eine Thrombozytopenie beim Feten und Neugeborenen verursachen: neonatale Alloimmunthrombozytopenie (Übersicht in [128]). Anders als beim MHN ist oft bereits das erste Kind einer Mutter betroffen. Mit einer geschätzten Häufigkeit von 0,5–1 Fall auf 1000 Geburten ist die NAIT nicht selten. Neugeborene kommen oft mit ausgeprägten Zeichen einer hämorrhagischen Diathese zur Welt. Besonders gefürchtet sind zerebrale Blutungen, zu denen es in ca. 15 % der Fälle kommt, auch deshalb ist die NAIT ein Krankheitsbild mit erheblicher Bedeutung, dessen Kenntnis für den neonatologisch tätigen Arzt ähnlich wichtig ist wie die des MHN. Die häufigsten Antikörper, die das Krankheitsbild verursachen, sind Anti-HPA 1a und Anti-HPA 5b.

Zur **Diagnose** gehört der Nachweis thrombozytärer Alloantikörper, die früher meist mit dem Plättchen-Immunfluoreszenztest (PIFT) vorgenommen wurde [129]. Mit dem PIFT werden alle Antikörper nachgewiesen, die irgendwie mit Thrombozyten reagieren. Da sehr viele Schwangere sog.

HLA-Antikörper bilden, die auch mit HLA Klasse I Antigenen auf Thrombozyten reagieren, diese Antikörper aber offenbar nicht in der Lage sind, eine NAIT auszulösen, ist klar, dass solche 'globalen' Antihumanglobulintests häufiger falsch positive Resultate liefern. Man kann zur Charakterisierung von thrombozytären Antikörpern das Wissen über die molekulare Zuordnung auf thrombozytären Glykoproteinen benutzen, um Antikörperspezifitäten zu charakterisieren. Heute werden zum Nachweis von Antikörpern gegen Thrombozyten bevorzugt glykoproteinspezifische Tests verwendet, bei denen man das interessierende Antigen mit monoklonalen Antikörpern isoliert, ein Beispiel für einen glykoproteinspezifischen ELISA ist der MAIPA³⁴ Assay [130, 131].

Bei der **Therapie** sind zwei verschiedene Situationen zu betrachten. Einerseits kann das unerwartet mit einer schweren Thrombozytopenie zur Welt gekommene **Neugeborene**. Nach Ausschluß anderer Ursachen einer Thrombozytopenie (Sepsis, konnatale Infektion, hereditäre Thrombozytopenie) kann man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine NAIT (verursacht in der Regel durch mütterliches Anti-HPA-1a) vermuten. In einem solchen Fall können bei einer Thrombozytenzahl von unter 30 000/ μ l [16] HPA-1a-negative ABO-plasmakompatible Thrombozyten transfundiert werden. Wenn ein HPA-kompatibles Thrombozytenkonzentrat nicht zur Verfügung steht, kann zunächst ein unausgewähltes Thrombozytenkonzentrat gegeben werden [132].

Andererseits ist bei einer **HPA-1a immunisierten Schwangeren** das Risiko für eine schwere Blutung bei Feten abzuschätzen. Der Fet ist natürlich nur dann potentiell betroffen, wenn er wieder das HPA-1a Antigen geerbt hat. Damit besteht bei einem heterozygoten (HPA-1a+b+) Vater ein Risiko von 50% für das Kind. Im Fall einer inkompatiblen Antigenkonstellation gilt das Risiko als besonders groß, wenn es bei einer vorangegangenen Schwangerschaft zu einer intrazerebralen Blutung beim Feten im Rahmen einer NAIT gekommen war. Eine therapeutische Option besteht dann in der Gabe von ivIgG an die Mutter, 1 g/kg Körpergewicht wöchentlich [133]. Darüber hinaus ist zu abwägen, ob aus geburtshilflicher Sicht eine Entbindung durch eine Sectio nicht weniger riskant ist.

9.3 Alloimmune neonatale Neutropenie

Die Alloimmune neonatale Neutropenie (ANN) ist gekennzeichnet durch eine z. T. schwere, vorübergehende Neutropenie des Neugeborenen, die zu lokalen oder systemischen Infektionen führt [134]. Die ANN kann erst mit einer Verzögerung von 1–3 Tagen nachweisbar sein. Betroffen kann bereits das erste Kind sein. Klinisch stehen beim Neugeborenen bakterielle Infektionen der Haut (Pyodermien, Nabelentzündungen) und des Respirationstraktes im Vordergrund. Später kann es zu Meningitis oder Sepsis kommen. Die Dauer der Neutropenie beträgt 3–28 Wochen (im Mittel 11 Wochen). **Diagnose:** Nachweis mütterlicher Alloantikörper gegen Granulozyten mit Hilfe eines glykoproteinspezifischen Assays, dessen Prinzip auf dem MAIPA Assay beruht, aber auf Granulozyten übertragen wurde (MAIGA) [135]. Zu den Antikörpern, die eine ANN auslösen können, gehören Anti-HNA-1a, Anti-HNA-1b, Anti-HNA-2. **Therapie:** symptomatische Therapie mit Antibiotika, hochdosiertes ivIgG (0,4 g/kg, 5 Tage) wurde versucht, neuerdings G-CSF (5 μ g/kg).

³⁴monoclonal antibody immobilization of platelet antigens

9.4 Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- *Pathophysiologie des Morbus haemolyticus neonatorum, der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie, und der alloimmunen neonatalen Neutropenie?*
- *Was versteht man unter 'Rhesusprophylaxe'?*
- *Therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung eines Morbus haemolyticus neonatorum?*
- *Welcher irreguläre Antikörper löst am häufigsten einen Morbus haemolyticus neonatorum aus?*
- *Welcher thrombozytenspezifische Antikörper löst am häufigsten eine neonatale Alloimmunthrombozytopenie aus?*

10 Blutgruppen auf Erythrozyten

Die ersten Blutgruppen (ABO) wurden entdeckt, nachdem beobachtet wurde, daß Erythrozyten durch Seren einiger, aber nicht aller Menschen agglutiniert werden. Karl Landsteiner ermöglichte mit seinen bahnbrechenden Entdeckungen die Vorhersage der Verträglichkeit von Blutübertragungen von Mensch zu Mensch. Als **Blutgruppen** kann man grundsätzlich alle im Blut nachweisbaren Varianten und Polymorphismen bezeichnen. Normalerweise werden aber nur **Alloantigene auf Blutzellen** und im engeren Sinne auf **Erythrozyten** Blutgruppen genannt. Manche Blutgruppen sind bevorzugt oder ausschließlich auf Erythrozyten exprimiert, so z. B. die Rhesusantigene. Andere haben eine breitere Gewebeverteilung³⁵. Biochemisch werden **Protein-** und **Peptidantigene**, die das primäre Produkt der Blutgruppengene darstellen, von Blutgruppen unterschieden, bei denen die antigenen Determinanten auf **Glykoproteinen** und **Glykolipiden** sitzen, wobei die zugrundeliegenden Gene für spezifische Glykosyltransferasen kodieren. Bei manchen Antigenen wird die Expression der Antigene von der zugrundeliegenden Aminosäuresequenz kodiert, die immunologische Erkennung setzt jedoch die **Glykosylierung der Glykoproteine** voraus.

Bei vielen Proteinen, die Blutgruppen tragen, sind inzwischen Funktionen vor allem als Rezeptoren, Ionenkanäle, Enzyme oder komplementmodulierende Proteine bekannt geworden (Tabelle 25).

(Glyko-) Protein, Blutgruppensystem	Funktion
Transportproteine	
Rhesus Membrankomplex	möglicherweise NH ₄ -Transporter
Kidd (Jk)-Glykoprotein	Harnstoff-Transporter
Band 3: Diego Antigen	Anionen-Transporter (anion exchanger 1: AE1, CD233)
Colton-Glykoprotein	Aquaporin-1, AQP1
Proteine mit Rezeptorfunktionen	
Duffy-Glykoprotein	<i>Chemokinrezeptor</i> : Duffy antigen receptor for chemokines (DARC), Rezeptor für <i>plasmodium vivax</i>
P-Antigen (Globosid)	Rezeptor für Parvovirus B19
komplementmodulierende Glykoproteine	
Cromer-Glykoprotein	Decay accelerating factor (DAF, CD55)
Knops-Glykoprotein	Complement receptor 1 (CR1, CD35)
Komplementproteine	
Chido, Rodgers	Komplementprotein C4
Enzyme	
Cartwright (Yt)-Glykoprotein	Acetylcholinesterase (AChE)
Kell-Glykoprotein	Endopeptidase (Spaltung einer inaktiven Vorstufe von Endothelin)

Tabelle 25: Funktion Blutgruppen tragender Proteine und Glykoproteine (Übersicht in [136])

Als **Blutgruppensysteme** werden ein oder mehrere Antigene bezeichnet, die entweder von einem

³⁵Im englischen Sprachgebrauch werden Antigenensysteme mit sehr breiter Gewebeverteilung wie z. B. die des ABO-Systems als „histo-blood group antigens“ bezeichnet

Genort gesteuert werden oder von einem Komplex von 2 oder mehr homologen Genen, zwischen denen es praktisch keine Rekombinationen gibt. Gruppen von ähnlichen Antigenen, denen nicht der Status eines Systems zuerkannt werden kann, werden in **Kollektionen** zusammengefaßt. Darüberhinaus gibt es noch die **Serien** der **hochfrequenten**³⁶ und **niedrigfrequenten** Antigene³⁷. Eine Arbeitsgruppe der International Society of Blood Transfusion (ISBT) vereinheitlicht die Nomenklatur der Erythrozytenantigene.

In diesem Abschnitt werden Sie mit klinisch wichtigen Blutgruppensystemen vertraut gemacht. Detailliertere Informationen können Sie in der immunhämatologischen Literatur finden [34, 127, 137–142].

10.1 Das ABO-Blutgruppensystem

Die Merkmale dieses Blutgruppensystems wurden zuerst entdeckt, weil natürlicherweise Alloantikörper, sog. Isoagglutinine, gegen Alloantigene des Systems gebildet werden, die auf den Erythrozyten des Individuums fehlen (sog. Landsteiner-Regel). Auf diese Weise ist bereits eine erste ABO-inkompatible Transfusion wegen einer akuten Immunhämolyse gefährlich. Bei anderen Blutgruppensystemen kommt es erst nach Kontakt zu allogenem Blut im Rahmen von Transfusionen oder Schwangerschaften zu einer Alloimmunisierung.

Typ	Struktur
Typ 1	Gal β 1 \rightarrow 3GlcNAc β 1 \rightarrow R
Typ 2	Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc β 1 \rightarrow R
Typ 3	Gal β 1 \rightarrow 3GalNAc α 1 \rightarrow R
Typ 4	Gal β 1 \rightarrow 3GalNAc β 1 \rightarrow R
Typ 5	Gal β 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow R
Typ 6	Gal β 1 \rightarrow 4Gal β 1 \rightarrow R

Tabelle 26: Präcursorsubstanzen

Chemisch handelt es sich bei den Blutgruppenantigenen A und B um endständige Kohlenhydratabschnitte (Tabelle 28), die von spezifischen Glykosyltransferasen an die H-Substanz „gehängt“ werden. Die H-Substanz selbst entsteht aus einer Präcursorsubstanz („Vorstufen-Substanz“). Von dieser Präcursorsubstanz kennt man insgesamt 6 Typen (Tabelle 26), von denen die Typen 1-4 und 6 beim Menschen wirklich vorkommen. Typ 1 ABH und Lewis-Strukturen (s. u.) kommen in Sekreten und Plasma vor, Typ 2-Strukturen stellen die wichtigsten ABH-Oligosaccharide auf Erythrozyten dar, kommen aber auch in Sekreten vor. Bei dem seltenen Bombay O_H-Phänotyp, bei dem das rezessive Merkmal *h* (und darüberhinaus *se*, s. u.) in homozygoter Form geerbt wurde, fehlt diesen Glykosyltransferasen das Substrat, so daß sie bei oberflächlicher Betrachtung phänotypisch als „O“ imponieren.

Die primären Genprodukte der ABO-Gene sind Glykosyltransferasen, die die H-Substanz als Akzeptor benutzen (Tabelle 28). Die A- und B-Glykosyltransferasen lassen sich auf den erythrozytären Zellmembranen und im Serum nachweisen. Bei O/O-Individuen wird eine enzymatisch inaktive Glykosyltransferase gebildet. So imponiert das H-Antigen als Produkt des amorphen O-Gens.

³⁶engl.: 'high frequency antigens', Häufigkeit >99%

³⁷engl. 'low frequency antigens', Häufigkeit <1%

ABO Blutgr	Ag auf Erythr.	Isoagglutinine	Antigen-Nummer (ISBT)	Genotyp
O	keine	Anti-A,B		<i>O/O</i>
A	A	Anti-B	001	<i>A/A</i> oder <i>A/O</i>
A	A ₁	Anti-B	004	<i>A1/A2</i> oder <i>A1/A1</i> oder <i>A1/O</i>
A	A ₂	Anti-B		<i>A2/A2</i> oder <i>A2/O</i>
B	B	Anti-A	002	<i>B/B</i> oder <i>B/O</i>
AB	A,B	keine	003	<i>A/B</i>

Tabelle 27: ABO-Antigene und Isoagglutinine („Serumeigenschaften“)

Präcursor	$\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$
H	$\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$ 2 ↑ Fuca1
A	$\text{GalNAc}\alpha 1 \rightarrow 3\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$ 2 ↑ Fuca1
B	$\text{Gal}\alpha 1 \rightarrow 3\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$ 2 ↑ Fuca1

Tabelle 28: ABO-Antigene, immunodeterminante Oligosaccharide

Die **Häufigkeiten** der ABO-Blutgruppen-Phänotypen in Deutschland [143]: O (41.21%), A (43.26%), B (10.71%) AB (4.82%). In der gleichen Studie wurden die Allelfrequenzen bestimmt mit: O: 0.640, A: 0.279, B: 0.081. Die Häufigkeit der Blutgruppe B ist in Westeuropa relativ niedrig und nimmt in Richtung Osteuropa zu [136].

Klinische Bedeutung: Wegen der fast stets vorhandenen Isoagglutinine müssen Erythrozyten ABO-kompatibel transfundiert werden. Major-inkompatible Transfusionen sind lebensbedrohlich und gehen in der Regel mit schweren Hämolysen einher. Meist ist ein größerer Anteil der Isoagglutinine IgM, teilweise kommt aber auch ein IgG-Anteil vor. Anti-A, und Anti-B können einen MHN verursachen, der klinisch jedoch meist weniger schwer verläuft als bei Anti-D oder Anti-c. Anti-A, Anti-B kann in seltenen Fällen bei gesunden Personen (bei denen man es erwarten würde) fehlen. Isoagglutinine werden beim Kind mit ca 3-6 Monaten nachweisbar, maximale Titer werden mit 5-10 Jahren erreicht. Bei akuten Leukämien kann es zu einer deutlichen Abschwächung des A-Antigens kommen. Selten kann es bei Patienten der Blutgruppe A₁ mit Darmerkrankungen (z. B. Tumoren) zu einem ‘erworbenen B-Antigen’³⁸ kommen. Möglicherweise ist das Phänomen dadurch bedingt, daß bakterielle Deacetylasen N-Acetylgalaktosamin in Galaktosamin umwandeln (Tabelle 28). Diese Patienten besitzen

³⁸engl.: acquired B

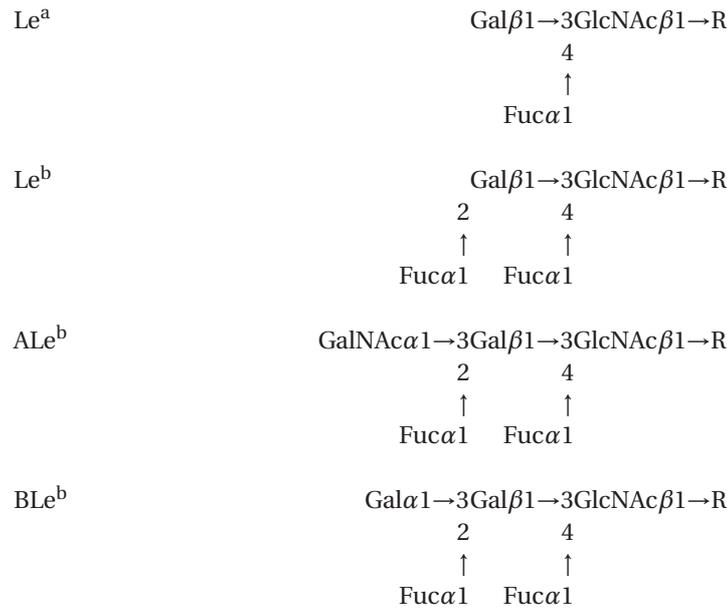


Tabelle 29: Immunodeterminante Oligosaccharide der Lewis-Antigene

Genotyp		Erythrozyten	Sekrete	
Lewis	Sekretor		Le ^a	Le ^b
<i>Lel/Le</i> oder <i>Lelle</i>	<i>Se/Se</i> oder <i>Se/se</i>	Le(a-b+)	+	+
<i>Lel/Le</i> oder <i>Lelle</i>	<i>se/se</i>	Le(a+b-)	+	-
<i>le/le</i>	<i>Se/Se</i> oder <i>Se/se</i>	Le(a-b-)	-	-
<i>le/le</i>	<i>se/se</i>	Le(a-b-)	-	-

Tabelle 30: Lewis-Antigene

ein Anti-B, das jedoch nicht mit dem (meist schwach ausgeprägten) B reagiert.

10.2 H-System, Se-System

Das H-Antigen und die Sekretoreigenschaft werden durch benachbarte, wahrscheinlich durch Genduplikation entstandene Genorte (*H* und *Se*) auf dem Chromosom 19 kodiert. Bei 80 % der Individuen ('Ausscheider', Sekretoren, Genotyp *HH*, *SeSe* oder *HH*, *Sese*) werden ABH-Antigene im Speichel und anderen Körperflüssigkeiten nachgewiesen, bei den Nichtsekretoren (20 % Genotyp *HH*, *sese*) fehlen sie.

10.3 Lewis-System

Auch die Lewis-Antigene werden als 'Blutgruppenantigene' betrachtet, obwohl sie nicht auf den Erythrozyten selbst synthetisiert werden. Sie entstehen im Plasma und werden anschließend auf die Erythrozytenmembran absorbiert. Bei der Bestimmung der Ausprägung der Lewis-Antigene auf der Erythrozytenmembran und in Sekreten verschränken sich die Wirkungen zweier Systeme (Tabelle 30):

Se und *Le*. Auch am Lewis-Genort existieren nur 2 Hauptallele: *Le*, das dominant vererbt wird und *le*, das wahrscheinlich ein stummes Allel ist. Grundsätzlich gilt: **Erwachsene mit *Le*-Gen sind *Le(a+b-)* oder *Le(a-b+)*: ABH-Sekretoren sind *Le(a-b+)*, Nichtsekretoren sind *Le(a-b-)*; Homozygote *lele* sind *Le(a-b-)***. Diese hier stark vereinfacht dargestellten Verhältnisse kennen einige Ausnahmen und Besonderheiten.

Bei den Glykosyltransferasen der *H*-, *Se*- und *Le*-Gene handelt es sich Fucosyltransferasen, die von unterschiedlichen Abschnitten auf dem Chromosom 19 kodiert werden, sie werden in der systematischen numerischen Nomenklatur mit *FUT1 (H)*, *FUT2 (SE)* und *FUT3 (LE)* bezeichnet. Das Genprodukt des *Lewis*-Gens katalysiert den Transfer von L-Fucose auf das N-Acetylglucosamin der Typ 1-Präcursorsubstanz (dabei entsteht das *Le^a*-Antigen) oder des Typ 1 H-Antigens, wobei das *Le^b*-Antigen entsteht. In analoger Weise entstehen *ALe^b*, *BLe^b* (Tabelle 29, vgl. Tabelle 28). Bei Nichtsekretoren wird im Plasma keine H-Substanz aus der Präcursorsubstanz gebildet, deshalb entsteht hier die *Le^a*-Substanz, die auch auf die Erythrozyten adsorbiert wird, die dann *Le(a+b-)* sind. Bei Sekretoren entsteht dagegen aus H *Le^b* (bzw. aus A *ALe^b* und aus B *BLe^b*).

Anti-*Le^a* wird ausschließlich von Personen gebildet, die *Le(a-b-)* sind, **Anti-*Le^b*** von *Le(a-b-)*-Individuen und—seltener—von Individuen mit dem Phänotyp *Le(a+b-)* der Blutgruppen *A₁B* oder *A₁*.

10.4 Rhesus-System

Das Rhesus-Blutgruppensystem ist eins der komplexesten Antigenensysteme auf Erythrozyten. Wegen der hohen Immunogenität des Antigens D ist es auch von praktischer Bedeutung (Transfusionsreaktionen, MHN). Neben D gibt es am *D/d*-Locus noch das stumme Allel *d*. Personen, die homozygot *d/d* sind, bezeichnet man als Rhesus-negativ. Darüberhinaus gibt es noch die *C/c* und *E/e*-Genloci, die untereinander und mit dem *D/d* Genort eng gekoppelt sind.

Die folgenden Daten zur Phänotyphäufigkeit wurden in Baden-Württemberg erhoben [143]: Rhesus D-positiv sind in dieser Population annähernd 82,7% aller Individuen, Rhesus negativ 17,3%³⁹. Die Häufigkeiten Rhesus-positiver Phänotypen mit stark nachweisbarem D-Antigen und die Häufigkeiten unterschiedlicher Rhesus-negativer Phänotypen finden sich in Tabelle 31, die zugehörigen Haplotypfrequenzen in Tabelle 32.

Die Biochemie und Molekularbiologie des Rhesus-Blutgruppensystems wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht [144]. Zwei Rhesusgene, *RHD* und *RHCE*, kodieren die Membranproteine D und CE mit einem Molekulargewicht von 45.5 kD. Bei D-negativen Individuen fehlt meist das D-Gen oder es ist defekt. Das *RHCE*-Gen kodiert für ein die *C/c* und *E/e* Antigene tragendes Protein.

Sehr wahrscheinlich ist der Aminosäurepolymorphismus Ser103Pro für die Expression der *C/c*-Antigene verantwortlich, und Pro226Ala für *E/e* [145]. Bei *Rh_{Null}*-Erythrozyten fehlen die D- und die CE-Proteine. Schwache Ausprägungen des D-Antigens mit einer **verminderten Dichte qualitativ „normaler“ D-Antigene** werden als *D^{weak}* bezeichnet (Häufigkeit ca. 0.3–1.7 %, die höhere Häufigkeitsangabe gilt für Personen afrikanischer Herkunft). Manche Individuen, die phänotypisch als Rhesus-positiv imponierten, konnten unerwartet ein Anti-D bilden. Bei diesen Personen können einzelne Epitope des D-Antigens fehlen, ein Allo-Anti-D kann dann gegen diese fehlenden Bestandteile

³⁹Diese Angaben stammen aus einer Spenderpopulation von 624 163 Individuen, die Prozentsätze von *ccddee*-Individuen (auch in der Tabelle 31) sind korrigiert um den erhöhten Wert, der sich aufgrund einer Überrepräsentation Rhesus-negativer Individuen aufgrund häufiger Aufrufe an Rhesus-negative Blutspender zur Spende ergibt [143]

Rhesus positiv ¹	
CcDee	30,11%
CCDee	16,63%
CcDEe	10,65%
ccDEe	9,57%
ccDEE	1,72%
ccDee	1,41%
CCDEe	0,12%
CcDEE	0,03%
CCD.EE	0,0003%
Rhesus negativ	
ccddee	15,81% ²
Ccddee	0,83%
ccddEe	0,43%
CcddEe	0,00016%
CcddEE	0,00016%

Tabelle 31: Frequenzen von Rhesus-Phänotypen, ¹aufgeführt sind nur die Häufigkeiten der Rhesus-positiven Individuen mit normal starker Expression des D-Antigens, die Summe aller Prozentsätze in dieser Tabelle ist nicht 100; ²korrigiert aufgrund der verzerrten Phänotypfrequenzen bei Untersuchung in Blutspenderpopulationen, siehe Fußnote 39.

des Antigens gebildet werden. Heute bezeichnet man solche Varianten mit **qualitativ verändertem D-Antigen** als **Partial D**, diese werden als Kategorien (II, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, Va, Vb, VI, VII etc.) weiter klassifiziert. Relativ „häufig“ ist in unserer Bevölkerung die Kategorie VI des Partial D (D^{VI}) (0.02%–0.04%).

Klinische Bedeutung: Wegen der hohen Immunogenität des Antigens D ist möglichst immer D-kompatibel zu transfundieren. Anti-D ist für die schwersten Fälle von MHN verantwortlich. Zur **Rhesusprophylaxe** z. B. nach Entbindung einer Rhesus D-negativen Mutter von einem Rhesus-positiven Neugeborenen wird IgG Anti-D in einer Standarddosierung von 200–300 µg injiziert. Auch Anti-c kann schwere Fälle von MHN verursachen. Häufiger sind ‘natürliche’ Antikörper der Spezifität Anti-E nachweisbar. Viele Autoantikörper, die im Rahmen einer autoimmunhämolytischen Anämie vom Wärmetyp entstehen, reagieren mit Determinanten auf den Rhesusproteinen, die meisten imponieren mit einer scheinbaren Alloantikörper-Spezifität ‘Anti-e’.

10.5 LW-System

Das LW-System besitzt keine große praktische Bedeutung, sei an dieser Stelle aber genannt, weil es historisch Beziehungen zur Entdeckung der Rhesus-Antigene gibt. Landsteiner und Wiener immunisierten 1940 Kaninchen und später Meerschweinchen mit Erythrozyten von Affen der Species *macacus rhesus*. Der erhaltene Antikörper schien die gleiche Spezifität aufzuweisen wie die humanen Alloantikörper, von denen wir heute annehmen, daß sie die Spezifität Anti-D aufwiesen. Später wurde allerdings gezeigt, daß es sich bei den humanen „Rhesus“-Antikörpern um Antikörper handelte, die

Haplotyp	cde	CDe	cDE	cDe	Cde	cdE	CDE	CdE
Frequenz	0,394	0,431	0,136	0,021	0,011	0,0056	0,0015	< 0,0001

Tabelle 32: Frequenzen der Rhesus-Haplotypen (Baden-Württemberg [143])

Phänotyp	Häufigkeit
LW(a+b-)	0.9429
LW(a+b+)	0.0563
LW(a-b+)	0.0008

Tabelle 33: LW-Antigene in Finnland

mit einem anderen Antigen reagieren als die von Landsteiner und Wiener beschriebenen Antikörper, das von ihnen beschriebene 'D-ähnliche' Antigen erhielt später den Namen LW [138]. Obwohl die Antigene D und LW unterschiedlich sind, gibt es eine phänotypische Beziehung zwischen Ihnen: Anti-LW reagiert viel stärker mit D(+) Erythrozyten als mit D(-) Erythrozyten. Andererseits ist das LW-Antigen viel stärker auf den Erythrozyten Neugeborener (D(+) und D(-)) nachweisbar. Antikörper gegen die LW-Antigene spielen praktisch keine klinische Rolle, sie sind nicht im Zusammenhang mit hämolytischen Transfusionsreaktionen und Fällen von MHN beobachtet worden.

10.6 Das Kell-System

Genotyp	Frequenz
<i>K/K</i>	0.2 %
<i>K/k</i>	8.8 %
<i>k/k</i>	90.9 %

Tabelle 34: Frequenzen der Genotypen der Merkmale *K* (*KEL1*) und *k* (Cellano, *KEL2*)

Die wichtigsten Antigene im Kell-System sind *K* und *k* (Tabelle 34). Anti-*K* ist nach Antikörpern gegen Merkmale der ABO- und Rhesus-Systeme der häufigste erythrozytäre Antikörper. Die „Immunogenität“ von *K* soll zweimal so hoch wie die von *c*, zwanzigmal so hoch wie die von *Fy^a* sein. Die Antikörper, die sich nach einer Immunisierung entwickeln, gehören meist der Klasse IgG an. Anti-*K* kann hämolytische Transfusionsreaktionen und Fälle von MHN verursachen. Grundsätzlich wird empfohlen, *K*-negativen weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter *K*(-) Erythrozytenkonzentrate zu verabreichen.

Es gibt neben *K* und *k* noch (mindestens) drei weitere Paare jeweils antithetischer Antigene im Bereich des *KEL*-Locus (Tabelle 35): *Kp^a*, *Kp^b*, *Kp^c*; *Js^a*, *Js^b*; *K11* und *K17*. Die Kell-Antigene können auf einem Glykoprotein lokalisiert werden, das ein Molekulargewicht von 93 000 hat und von dem etwa

Antigen	Numerische	
	Bezeichnung	% pos Individuen
<i>Kp^a</i>	<i>K3</i>	2
<i>Kp^b</i>	<i>K4</i>	99.9
<i>Js^a</i>	<i>K6</i>	< 0.1
<i>Js^b</i>	<i>K7</i>	99.9
<i>Côté</i>	<i>K11</i>	> 99.9
<i>Wk^a</i>	<i>K17</i>	0.3

Tabelle 35: Frequenzen weiterer Antigene des Kell-Blutgruppensystems

Phänotyp	Frequenz	
	Weißer	Afrikaner
Fy(a+b-)	17	9
Fy(a+b+)	49	1
Fy(a-b+)	34	22
Fy(a-b-)	< 0.1	68

Tabelle 36: Phänotypfrequenzen des Fy-Systems

4000-8000 Kopien pro Erythrozyt nachgewiesen werden konnten. Im Kell-System kennt man auch einen Null-Phänotyp: K₀, bei ihm fehlen alle Kell-Antigene (ungefähre Häufigkeit: 1 von 25000 [138]).

10.7 Duffy (Fy)-System

Praktisch bedeutsam sind die beiden Allele Fy^a, Fy^b (Tabelle 36).

Fy^a und Fy^b werden kodominant vererbt. Anti-Fy^a weist etwa 1/3 der Häufigkeit auf wie Anti-Kell. Anti-Fy^a ist in der Lage, (akute und verzögerte) hämolytische Transfusionsreaktionen auszulösen und (in vereinzelt Fällen schwere) Fälle von MHN zu verursachen. Anti-Fy^b ist nur 1/20 so häufig wie Anti-Fy^a.

Bei Afrikanern wird der in Europa extrem seltene Phänotyp Fy(a-b-) häufiger beobachtet (Tabelle 36). Personen mit dem Phänotyp Fy(a-b-) sind gegenüber dem Erreger der Malaria tertiana (*Plasmodium vivax*) resistent. *In vitro*-Untersuchungen mit *P. Knowlesi* (pathogen bei Affen) zeigten, daß dieser Erreger (Merozoit) in Fy(a-b-) Erythrozyten vom Menschen nicht eindringen kann. Das verwandte *Plasmodium vivax* kommt in Westafrika nicht vor, wo über 90 % der Bevölkerung Fy(a-b-) sind.

Das Duffy-Glykoprotein (kodiert von einem Gen auf dem Chromosom 1) hat die Funktion eines Erythrozyten-Chemokinrezeptors, der Peptide wie IL-8, MCP-1 und RANTES bindet. Es hat ein Molekulargewicht von ca. 36 000–50 000 und weist 7 transmembranöse Domänen auf [136, S. 324–341]. Vielleicht besitzt es eine Funktion beim Abräumen von proinflammatorischen Peptiden. Für den Fy^aFy^b-Polymorphismus ist ein einziger Basenaustausch verantwortlich. Bei der serologischen Untersuchung von Antikörpern mit Fy-Spezifität ist zu beachten, daß Fy^a und Fy^b durch Proteasen leicht zerstört wird.

10.8 Kidd (Jk)-System

Die Merkmale Jk^a und Jk^b sind antithetische Allele und in allen Populationen polymorph. Während Kidd-Antikörper kaum für Fälle von MHN verantwortlich sind, lösen sie nicht selten schwere akute hämolytische Transfusionsreaktionen und verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen aus.

Die Erythrozyten von Personen mit dem seltenen Jk(a-b-) Phänotyp weisen eine große Resistenz gegenüber einer Hämolyse in einer 2 M Harnstofflösung auf. Die Merkmale des Jk-Systems sind auf einem Harnstofftransportprotein lokalisiert (bei intaktem Transporter werden die Erythrozyten rasch hypertonisch und lysieren).

Phänotyp	Frequenz
Jk(a+b-)	27.5
Jk(a+b+)	49.4
Jk(a-b+)	23.1
Jk(a-b-)	< 0.1

Tabelle 37: Phänotypfrequenzen des Jk-Systems (aus [140])

Phänotyp	Weißer	Farbige (USA)
M+, N-	28 %	25 %
M+, N+	50 %	49 %
M-, N+	22 %	26 %

Tabelle 38: Häufigkeiten der M, N-Antigene [146]

10.9 MNS-System

In der Geschichte der Transfusionsmedizin war das MNS-System das zweite entdeckte Blutgruppensystem. Die Antigene M und N wurden von Landsteiner und Levine mit Kaninchenserum solcher Tiere charakterisiert, die mit menschlichen Erythrozyten immunisiert worden waren. Schon bald nach Entdeckung der beiden Antigene S und s wurde klar, daß beide Genloci miteinander gekoppelt sind (Tabelle 40).

Die Biochemie des (inzwischen sehr komplexen) MNS-Systems ist aufgeklärt. Die MN-Determinanten sind auf Glykophorin A (GPA) lokalisiert. Dabei handelt es sich um ein Haupt-Sialoglykoprotein (SGP). S und s sind auf dem Glykophorin B (GPB) lokalisiert. Personen, die homozygot für das MNS-Null Gen sind (M^K), tragen kein GPA und GPB auf ihren Erythrozyten. Personen mit dem seltenen En(a-)-Phänotyp fehlt GPA (und damit M, N) auf den Erythrozyten.

Anti-M ist ein gelegentlich natürlich auftretender kältewirksamer (Temperaturoptimum bei 4 °C) Antikörper (IgM). Anti-N ist seltener. Die Antikörper gegen die Merkmale des MNS-Systems sind meist von klinisch untergeordneter Bedeutung.

10.10 P-Blutgruppen

Ca. 75 % aller Weißen tragen auf ihren Erythrozyten das Antigen P_1 . P_1 -negative Erythrozyten werden als P_2 (25 %) bezeichnet. Anti- P_1 ist ein häufig anzutreffender erythrozytärer Alloantikörper, der

Phänotyp	Weißer	Farbige (USA)
S+, s-	11 %	5.9 %
S+, s+	44 %	25.5 %
S-, s+	45 %	68.1 %
S-, s-	0	1.5 %

Tabelle 39: Häufigkeiten der S, s-Antigene [146]

MN Phänotyp	Ss-Phänotyp		
	Alle (%)	S+ (%)	s+ (%)
Alle	100	55	89
M+N-	28	72	78
M+N+	50	56	92
M-N+	22	31	97

Tabelle 40: Häufigkeiten der MNS-Phänotypen bei Personen nordeuropäischer Herkunft (nach [147]). Auffallend ist die unterschiedliche Häufigkeit von S(+)-Individuen bei den unterschiedlichen MN-Phänotypen. Sanger postulierte anhand dieser Daten eine (genetische) Assoziation zwischen MN und S

Genotypfrequenz	Phänotypfrequenz
Lu ^a /Lu ^a 0.0015	
Lu ^a /Lu ^b 0.0750	Lu(a+) 0.0765
Lu ^b /Lu ^b 0.9235	Lu(a-) 0.9235

Tabelle 41: Genotypfrequenzen und Phänotypfrequenzen der Merkmale Lu(a), Lu(b)

praktisch niemals Hämolysen auslöst⁴⁰. Chemisch handelt es sich bei P₁ um ein Glykosphingolipid.

Eine verwandtes Antigen ist P (chemisch ein Globosid, ebenfalls ein Glykolipid). Personen mit dem seltenen Phänotyp P^k (bei ihnen tragen die Erythrozyten P^k, ein Ceramid-Trihexosid) können einen Alloantikörper Anti-P bilden. Ein Auto-Anti-P der Klasse IgG wird häufig bei Patienten mit einer paroxysmalen Kältehämolglobinurie gefunden. P (Globosid) ist der Rezeptor für das Parvovirus B19 auf Erythrozyten und Vorstufen, Personen mit dem seltenen p-Phänotyp haben eine natürliche Resistenz gegenüber Infektionen mit Parvovirus B19 [148]. Das P₁-Antigen wird auf dem Hundebandwurm (*Echinococcus granulosus*) und in Taubenkot nachgewiesen, entsprechende Expositionen können zu Anti-P₁-Bildung führen.

Der gegen ein extrem hochfrequentes Alloantigen gerichtete Antikörper Anti-Tj(a) steht ebenfalls in Beziehung zu den P-Blutgruppen: Individuen, die diesen oft stark hämolysierenden Alloantikörper bilden, sind P₁-negativ. Der erythrozytäre Phänotyp dieser Patienten wird heute als „p“ bezeichnet und Anti-Tj(a) gilt als synonym mit Anti-PP₁P^k [140]. Patienten mit einem Anti-PP₁P^k sind transfusionsmedizinisch extrem schwierig zu versorgen bei einer Häufigkeit des p-Phänotyps von ca. 1:5 800 000 ([140, S. 300] s. Abschnitt 10.15).

10.11 Lutheran-Blutgruppen

Lutheran-Antigene sind auf Glykoproteinen von 78 und 85 kDa lokalisiert. Ein Paar von antithetischen Merkmalen (Lu^a, Lu^b) wird durch Alloantikörper definiert, die keine bedeutende Rolle bei hämolytischen Transfusionsreaktionen und beim MHN aufweisen. Wie auch in anderen Blutgruppensystemen kennt man beim Lutheran-System einen Lu_{null}-Typ, der in Großbritannien bei ca. 0.005-0.032% beobachtet wird. Interessanterweise gibt es Lu_{null}-Typen mit unterschiedlichem genetischem Hintergrund: (1) einen homozygoten Zustand eines rezessiven Gens am LU-Locus, (2) ein heterozygoten Vorkommen eines (dominanten) Suppressorgens (*In(Lu)*), das nicht mit LU gekoppelt ist und

⁴⁰Anti-P₁ wird meist in Agglutinationstests in der Kälte nachgewiesen

(3) ein hemizygoten Auftreten eines X-chromosomalen Suppressorgens (*XS2*). Bemerkenswert ist, daß (*In(Lu)*) auch die Expression anderer Blutgruppenmerkmale supprimiert (alle weiteren hochfrequenten Lutheran- und para-Lutheranantigene, CD44, AnWj, MER2).

10.12 Wright Antigene

Anti-Wr^a, ein nicht ganz seltener erythrozytärer Alloantikörper reagiert mit einem Antigen auf dem Band 3-Protein (Diego-Antigen, s. Tabelle 25), das in einer Frequenz von 1:1000 bei Weißen nachweisbar ist. Anti-Wr^b ist ein seltener Alloantikörper gegen ein hochfrequentes Antigen. Anti-Wr^b wird dagegen häufiger als Autoantikörper nachgewiesen [34].

10.13 Colton-Antigene

Co^a (Antigenfrequenz bei Weißen 99,8%) und Co^b (Antigenfrequenz 8,5%) beruhen auf einem Aquaporin-1-Polymorphismus (s. Tabelle 25). Anti-Co^a kann eine ausgeprägte Hämolyse im Rahmen eines MHN verursachen.

10.14 Niedrigfrequente Antigene

In seltenen Fällen von MHN wurden Antikörper identifiziert, die zunächst nicht mit „normalen“ Erythrozyten identifiziert wurden, sondern ausschließlich mit kindlichen Erythrozyten oder Erythrozyten des Vaters reagierten. Gelegentlich wurden in Seren, die zur Bestimmung von Blutgruppen eingesetzt wurden, weitere mit nur wenigen Erythrozyten reagierende Alloantikörper identifiziert. Die von solchen Antikörpern erkannten Merkmale werden heute meist als niedrigfrequente Antigene ('low frequency antigens') oder 'private' Antigene⁴¹ bezeichnet. Beispiele sind Sw^a, Wu, Wr^a, Rd^a. Üblicherweise stellen Antikörper gegen niedrigfrequente Antigene kein wesentliches Problem bei Bluttransfusionen dar. Allerdings können bei den (extrem seltenen) Konstellationen, bei denen ein Empfänger Antikörper gegen ein niedrigfrequentes Antigen aufweist, Transfusionen eines Antigen-positiven Erythrozytenkonzentrates nur mit der serologischen Verträglichkeitsprobe vermieden werden. Darüberhinaus sind unerkannte Antikörper gegen niedrigfrequente Antigene unerwünscht in Reagenzien zur Blutgruppenbestimmung.

10.15 Hochfrequente Antigene

Hochfrequente Antigene, die nicht bisher bekannten Blutgruppensystemen zugeordnet werden konnten, wurden zur numerischen 901er-Serie zusammengestellt. Antigene mit einer Frequenz von über 99 % werden als 'public antigens' bezeichnet. Zwei hochfrequente Antigene, die zu hämolytischen Transfusionsreaktionen führen können, **Vel** und **Lan**, haben eine Frequenz von weit über

⁴¹Als private Antigene werden nach einem Vorschlag von Race, Sanger und Cleghorn vor allem solche bezeichnet, die eine Häufigkeit von unter 1:400 aufweisen [147]. Wenn für vererbte seltene Antigene gezeigt werden kann, daß sie nicht einem der bisher bekannten Blutgruppensysteme zugeordnet werden können, von anderen niedrigfrequenten Merkmalen unterscheidbar sind, und wenn für andere Untersucher Seren und Testerythrozyten verfügbar sind, können sie der numerisch klassifizierenden 700er Serie von Blutgruppen zugefügt werden.

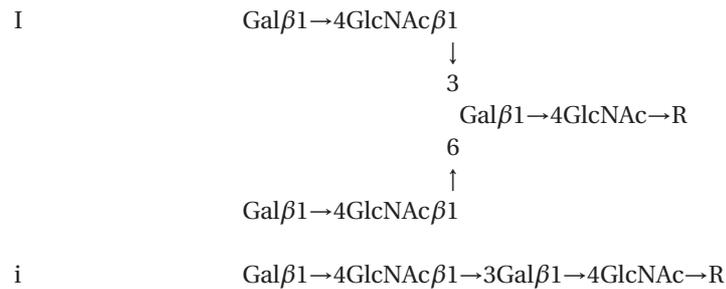


Tabelle 42: Immunodeterminante Oligosaccharide der Ii-Antigene, den Ii-Antigenen liegt die Typ 2-Präcursorstruktur zugrunde

99.9 %. Es ist damit äußerst schwierig, für Patienten, die einen entsprechenden Antikörper gebildet haben, kompatible Konserven zu bekommen, wenn Transfusionen notwendig werden. Weitere hochfrequente Antigene aus der 901er Serie sind **At^a**, **Jr^a**, **JMH**, **AnWj**. Eine ähnliche Problematik wie bei Antikörpern gegen die in diesem Abschnitt beschriebenen Merkmale ergibt sich bei Anti-Tj(a) (s. Abschnitt 10.10) oder Anti-k (Cellano).

10.16 Ii Antigene

Autoantikörper vom Kältetyp reagieren bei 4 °C optimal mit Erythrozyten. Die meisten dieser Antikörper reagieren nur schwach mit Erythrozyten von Neugeborenen, stärker mit Erythrozyten der meisten erwachsenen Individuen. Diese Spezifität wird dem I-Antigen zugeordnet, die Neugeborenenerythrozyten tragen das Merkmal i. Darüberhinaus kennt man ein sehr seltenes **adultes i**, wobei dieses Alloantigen als rezessives Merkmal vererbt wird. Die immunogenen Determinanten werden Oligosacchariden zugeschrieben, die auf verwandten Strukturen, wie den ABH-Antigenen (ausgehend von Typ 2-Präcursorsubstanz) lokalisiert sind. Dabei ist die I-Antigenaktivität mit verzweigten Strukturen assoziiert (Tabelle 42).

Die Expression der I und i Antigene auf Erythrozyten verhält sich reziprok. Da sich Ii-Antigene auf den meisten Körperzellen finden und auf löslichen Glykoproteinen in Körperflüssigkeiten, werden diese Antigene wie die ABO-Antigene auch als Histo-Blutgruppenantigene bezeichnet.

Anti-I kann autoimmunhämolytische Anämien vom Kältetyp hervorrufen, ein Allo-Anti-I wird meist im Serum von Personen mit adultem i gefunden. Anti-i wird gelegentlich bei Patienten mit einer infektiösen Mononukleose gefunden.

10.17 Blutgruppenspezifische Lektine

Eine Reihe von aus Pflanzen gewonnenen Lektinen reagiert so spezifisch mit erythrozytären Blutgruppen, daß die z. T. zur Antigenbestimmung eingesetzt werden können [149] (Tabelle 43). Lektine sind kohlenhydratbindende Proteine, die sich spezifisch an die terminalen Positionen von Oligosaccharidketten binden.

Herkunft	Blutgruppenspezifität
<i>Phaseolus lunatus</i>	A
<i>Dolichus biflorus</i>	A1
<i>Ptilota plumosa</i>	B
<i>Ulex europaeus</i>	H

Tabelle 43: Für erythrozytäre Antigene spezifische Lektine

10.18 Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- Häufigkeit der Merkmale des ABO-Blutgruppensystems in Europa?
- Was versteht man unter 'Sekretoreigenschaft'? Wie häufig ist diese annähernd bei Europäern?
- Was besagt die „Landsteiner-Regel“?
- In welcher Weise werden die ABO-Antigene bei der Bluttransfusion berücksichtigt?
- Immunodeterminante Gruppen der ABO- und Le-Blutgruppensysteme?
- Lewis-Antigene auf Erythrozyten adsorbiert, Zusammenhang zwischen Lewis-Phänotyp und Sekretoreigenschaft?
- Wichtigste Merkmale des Rhesus-Blutgruppensystems?
- Welche Gene kodieren für die Rhesus-Antigene?
- In welcher Weise werden Rhesusantigene bei der Bluttransfusion berücksichtigt?
- Wie häufig ist das Rhesus-D-Antigen bei Europäern?
- Individuen mit einem 'D^{weak}' gelten als D-positiv, sie bilden kein Anti-D nach Übertragung von D-Erythrozyten, Individuen mit einem Partial D dagegen können u. U ein Anti-D bilden.
- Wie bezeichnet man die beiden wichtigsten Merkmale des Kell-Blutgruppensystems?
- Worin liegt die praktische Bedeutung von Antikörpern gegen hochfrequente Antigene? Was versteht man unter niedrigfrequenten, „privaten“ Antigenen?

11 Blutgruppenserologische Untersuchungen vor Transfusionen

Die Organisation der vorbereitenden transfusionsserologischen Untersuchungen (Abb. 17) bei Patienten, bei denen damit gerechnet werden muß, daß Transfusionen notwendig werden könnten, folgt einer Reihe von „Standards“, die u. a. durch die offiziellen Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten [15] verbindlich festgelegt sind. Darüber hinaus haben sich in den meisten transfusionsmedizinischen Einrichtungen aus der praktischen Erfahrung heraus organisatorische Prinzipien entwickelt, die ein hohes Maß an Sicherheit aller Abläufe gewährleisten sollen.

Bei allen Patienten, bei denen im Rahmen eines Eingriffs oder einer bestimmten klinischen Situation ein Risiko von mehr als einem Promille besteht⁴², daß es zu einer tranfusionspflichtigen Blutung kommt, ist eine Blutgruppenbestimmung und ein Antikörperscreening vorzunehmen. Bei einer 10 %igen Transfusionswahrscheinlichkeit (ermittelt in einer einrichtungsinternen Statistik) sind in der Verträglichkeitsprobe voruntersuchte („gekreuzte“) Erythrozytenkonzentrate bereitzustellen.

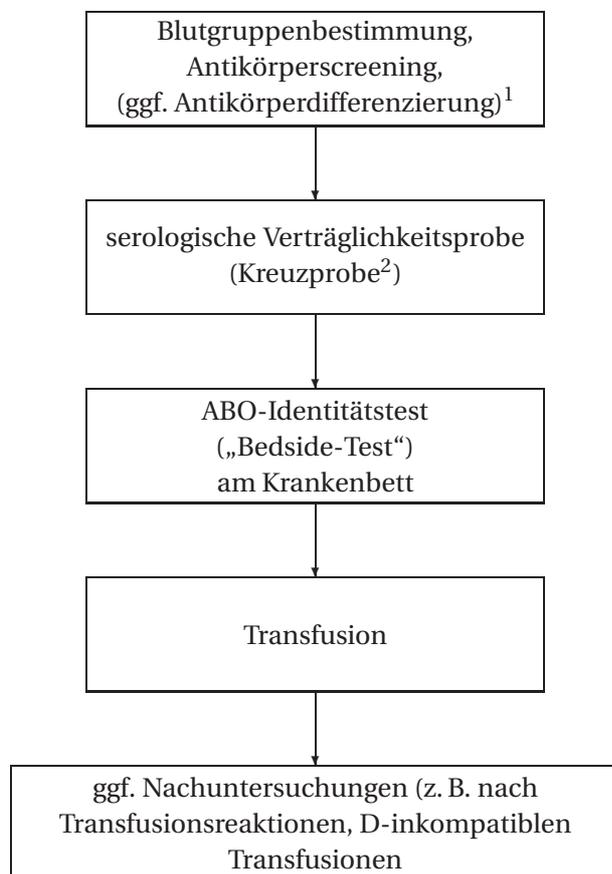


Abbildung 17: Blutgruppenserologische Untersuchungen vor und nach Bluttransfusionen. ^{1,2}Blutproben für die Blutgruppenbestimmung und die Verträglichkeitsprobe müssen aus zwei getrennten Entnahmen stammen.

11.1 Blutgruppenserologische Untersuchungstechniken

Den meisten transfusionsserologischen Untersuchungsmethoden liegt das Prinzip des **Erythrozytenagglutinationstests** in den unterschiedlichsten technischen Varianten zugrunde, sofern es zu-

⁴²Prof. Kretschmer, Marburg, pers. Mitteilung

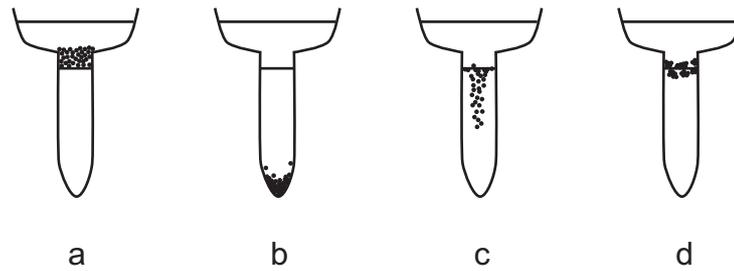


Abbildung 18: Prinzip des Gelzentrifugationstests: in kleinen Röhren, die in Kunststoffkarten eingeschweißt sind, befindet sich ein Gel, durch das einzelne Erythrozyten „hindurchzentrifugiert“ werden können, Agglutinate jedoch nicht. Das zu untersuchende Serum und die Testerythrozyten werden in die Kavität oberhalb des Gels pipettiert (a), nach der Inkubationszeit werden die Karten mit den Gelröhren zentrifugiert. Im Fall eines negativen Resultats sedimentieren die Erythrozyten in die Spitze des Röhrens (b), im Falle positiver Reaktionen bleiben die Agglutinate im oberen Anteil des Gels „stecken“ (d), kleinere Agglutinate bei grenzwertig nachweisbaren Antikörpern bleiben im mittleren Bereich des Gels hängen (c).

sätzlich zu einer **Hämolyse** kommt, wird auch dies bei der Ablesung transfusionsserologischer Tests registriert. Die in Röhren durchgeführten und abgelesenen Agglutinationstests wurden in vielen Labors vom Gelzentrifugationstest (Abb. 18) abgelöst. Im Milieu isotonischer Kochsalzlösung werden vor allem erythrozytäre Antikörper der Klassen IgM nachgewiesen (s. Abschnitt 2.8), IgG-Antikörper gegen Erythrozyten im indirekten Antihumanglobulintest (AHG-Test, indirekter Coombs-Test), gelegentlich auch im Agglutinationstest mit proteasebehandelten Erythrozyten.

11.1.1 Blutgruppenbestimmung

Beschreibungen transfusionsserologischer Techniken finden sich in [150, 151]. Zur Vorbereitung einer Bluttransfusion wird bei Patienten die Blutgruppe im ABO-System und das Rhesusmerkmal D bestimmt. Die **ABO-Antigene** auf Erythrozyten werden in der Regel in einem Erythrozytenagglutinationstest mit monoklonalen Testreagenzien Anti-A und Anti-B bestimmt. Zur vollständigen Blutgruppenbestimmung gehört auch die Feststellung der „Serumeigenschaften“ (Tabelle 27). Dazu werden Testerythrozyten der Blutgruppe A₁, A₂, B und O verwendet (Tabelle 44). Wenn die Befunde der Serumeigenschaften und die festgestellten Erythrozytenmerkmale Widersprüche erkennen lassen, so ist die Ursache für mögliche Abweichungen zu klären. So sind Isoagglutinine bei Neugeborenen oft nicht eindeutig zu bestimmen.

Etwa 80% aller Individuen der Blutgruppe A weisen die Untergruppe A₁ auf. Auf Erythrozyten dieser Personen ist das A-Antigen stärker exprimiert als auf Erythrozyten von Personen der Blutgruppe A₂. Zur Unterscheidung der Untergruppen A₁ und A₂ [152] verwendet man „Anti-A₁“ und „Anti-H“ (Tab. 45). Als Anti-A₁ kann ein Serum einer Person der Blutgruppe B, das zuvor mit A₂ Erythrozyten absorbiert wurde, oder ein pflanzliches Lektin (s. Abschnitt 10.17, Tabelle 43), z. B. aus *Dolichus biflorus* verwendet werden [140, 153], als „Anti-H“ das Lektin aus *Ulex europaeus*. In Einzelfällen kann die Abgrenzung gegenüber weiteren A-Untergruppen schwierig sein.

Das **Rhesusmerkmal D** wird **bei Patienten** im Erythrozytenagglutinationstest mit mindestens zwei Testreagenzien bestimmt, die ein Partial-D z. B. der Kategorie D^{V1} (s. Abschnitt 10.4) nicht erfassen: man hat bei dieser Festlegung sicherstellen wollen, daß Patienten mit einem Partial D (z. B. der Kate-

Serumgegenprobe				Antigenbestimmung			Blutgruppe
Probandenserum + Testerythrozyten				Probandenery. + Testserum			
O-Ery.	A1-Ery.	A2-Ery.	B-Ery.	Anti-A	Anti-B	neg. Ko ¹	
-	+	+	-	-	+	-	B
-	-	-	+	+	-	-	A
-	-	-	-	+	+	-	AB
-	+	+	+	-	-	-	0

Tabelle 44: Eine vollständige Blutgruppenbestimmung im ABO-System besteht stets aus dem Antigennachweis und der Feststellung der Isoagglutinine („Serumgegenprobe“); ¹antikörperfreies Medium: Puffer, isotonische Kochsalzlösung, Albuminlösung anstelle eines Antiserums. Wenn dieser Ansatz aufgrund von Spontanagglutination positiv ist, kann die unter diesen Bedingungen durchgeführte Blutgruppenbestimmung nicht bewertet werden.

Reagenz	A ₁	A ₁ B	A ₂	A ₂ B
Anti-A ₁ (verd.)	+	+	-	-
Anti-A ₁ (unverd.)	++	++	(+)	-
Anti-H (verd.)	-	-	++	+
Anti-H (unverd.)	+	(+)	++	+

Tabelle 45: Zur Unterscheidung der A-Untergruppen in Agglutinationstests nutzt man die Tatsache, daß Erythrozyten der Blutgruppe A₂ mehr H-Substanz tragen als Erythrozyten der Blutgruppe A₁: bei einer angemessenen Verdünnung beider Reagenzien (Anti-A₁, Anti-H) ist bei A₁, A₁B-Erythrozyten die durch Anti-A₁ ausgelöste Agglutination ausgeprägter, bei Erythrozyten der Blutgruppe A₂, A₂B ist die Agglutination durch Anti-H ausgeprägter.

gorie VI) als Rhesus-negativ eingeschätzt werden und deshalb ausschließlich Rhesus-negatives Blut erhalten, damit es nicht zu einer D-Immunsierung kommt⁴³.

Zur Bestimmung des kompletten Rhesus-Phänotyps werden Patientenerythrozyten zusätzlich zu Anti-D mit Anti-C, Anti-c, Anti-C^w, Anti-E und Anti-e untersucht. In Tabelle 46 wird gezeigt, wie aus abgelesenen Reaktionen der Rhesus-Phänotyp abgeleitet wird. Bei den Merkmalen C und c, bzw. E und e handelt es sich jeweils um Produkte von Allelen. Das relativ seltene Merkmal C^w⁴⁴ ist nach heutiger Auffassung kein Produkt eines Allels zu C und c. C^w ist meist mit C assoziiert [138, 140], besonders häufig wird es vom CDe-Haplotyp exprimiert.

Die Bestimmung von Blutgruppen anderer Systeme soll mit jeweils zwei unterschiedlichen Testreagenzien erfolgen. Bei monoklonalen Antikörpern unterschiedlicher Hersteller ist dabei darauf zu achten, daß diese Antikörper von unterschiedlichen Klonen stammen. Bei der Antigenkontrolle sind positive und negative Kontrollen mitzuführen.

⁴³Bei **Blutspendern** soll das D-Antigen dagegen mit zwei verschiedenen Testreagenzien bestimmt werden, von denen eines sicher Partial D und D^{weak} erkennt.

⁴⁴Häufigkeit annähernd 2,6% in Großbritannien

Anti-C	Anti-c	Anti-C ^w	Anti-D	Anti-E	Anti-e	Phänotyp
+	+	-	+	-	+	CcD.ee
-	+	-	-	-	+	ccddee
+	+	+	+	-	+	C ^w cD.ee
-	+	-	-	+	+	ccddEe

Tabelle 46: Bestimmung des Rh-Phänotyps: die zu untersuchenden Erythrozyten werden mit Antiseren inkubiert. Wenn bei den Ee- und Cc-Antigenen nur ein Merkmal vom entsprechenden erkannt wird, wird Homozygotie angenommen, was meist, aber nicht immer zutrifft. Bei Nachweis des Merkmals D wird in der üblichen Phänotyp-Kennzeichnung mit „D.“ signalisiert, daß unklar ist, ob das betreffende Individuum homozygot oder heterozygot ist. Die Bestimmung anderer Phänotypen erfolgt analog.

klinische Bedeutung

Alloantikörper

meist/häufig relevant

Anti-A, -B, -H (bei Personen mit „Bombay“ (O_H)-Phänotyp), -Fy^a, -Fy^b, -Jk^a, -Jk^b, -Kell, -S, -s, -Vel, -Rh

in Einzelfällen relevant

Anti-Le^a (IgG), -M, -Lu^a

in der Regel irrelevant

Anti-P1, -Le^b (IgM) -LW

Tabelle 47: Klinische Relevanz häufigerer erythrozytärer Alloantikörper in Bezug auf akute und verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen, nach [154, 155]. Diese Tabelle dient nur der orientierenden Übersicht. Bei geplanten inkompatiblen Tranfusionen sollten stets umfassendere Übersichten zu Rate gezogen werden: [6, 7, 140]

11.1.2 Antikörperscreening und -differenzierung

Antikörperscreening und ggf. Antikörperdifferenzierung dienen der Suche nach **irregulären erythrozytären Antikörpern**. Darunter versteht man Alloantikörper gegen Blutgruppen außerhalb des ABO-Blutgruppensystems, die in der Regel nicht spontan, sondern als Folge von Transfusionen und/oder Schwangerschaften entstehen. Beim Vorommen von komplizierten Antikörpergemischen kann es schwierig sein kompatible Erythrozytenkonzentrate bereitzustellen. Da die **biologische Wirksamkeit** verschiedener Alloantikörper in Bezug auf die Auslösung einer Hämolyse unterschiedlich sind, unterscheiden sich Alloantikörperspezifitäten in Bezug auf ihre **klinische Relevanz** (Tabelle 47). In kritischen Fällen wird man nach sorgfältiger Abwägung Antikörperspezifitäten mit geringer klinischer Relevanz unberücksichtigt lassen.

Beim Antikörperscreening läßt man das zu untersuchende Serum mit zwei oder drei Testzellen reagieren. Jedes der Antigene: C, C^w, c, D, E, K, k, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, S, s, M, N, P₁, Le^a, Le^b (s. Abschnitt 10) soll dabei auf mindestens einer Testzelle vorhanden sein. Das Antikörperscreening ist Bestandteil jeder Blutgruppenbestimmung. Nach den z. Zt. gültigen Richtlinien [15] ist es bei jeder Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) zu wiederholen, wenn die Blutentnahme, aus der das vorangegangene Antikörperscreening bestimmt wurde, länger als drei Tage zurückliegt. Ein Antikörperscreening muß in jedem Falle im indirekten Antihumanglobulintest angesetzt werden und ggf. in weiteren Testverfahren, die mindestens die gleiche Empfindlichkeit oder Spezifität aufweisen.

	D	C	E	c	e	K	k	...	Resultat
1	+	+	-	-	+	-	+	...	0
2	+	+	-	+	+	-	+	...	0
3	+	+	-	-	+	-	+	...	0
4	+	+	+	+	+	-	+	...	3
5	-	+	-	+	+	-	+	...	0
6	-	-	-	+	+	-	+	...	0
7	-	-	+	+	+	+	+	...	4
...

Abbildung 19: Prinzip der Differenzierung erythrozytärer Antikörper mit einem Testzellpanel. In die Spalte „Resultat“ des abgebildeten Auswertungsformulars sind die Ergebnisse der Agglutinationsreaktion eingetragen; meist sind auf dem Formular weitere Antigene aufgelistet und das Panel enthält üblicherweise mehr als 7 Testzellen. Das abgebildete Resultat ist mit einem Anti-E vereinbar, ein Anti-K müßte aufgrund weiterer Untersuchungen mit zusätzlichen E(-), K(+)-Zellen ausgeschlossen oder bestätigt werden.

- autoimmunhämolytischen Anämie
- vorausgegangene hämolytische Transfusionsreaktionen
- *Morbus haemolyticus neonatorum*, z. B. durch mütterliches Anti-D
- Hämolyse nach Induktion von Autoantikörpern bei Gabe bestimmter Medikamente (selten)
- IgG-Beladung ohne klinische Relevanz (selten)

Tabelle 48: Ursachen für einen positiven direkten Antihumanglobulintest

Wenn im Antikörperscreening die Reaktion eines Antikörpers im Serum mit mindestens einer Testzelle beobachtet wird, so ist die serologische Spezifität⁴⁵ mit Hilfe einer Antikörperdifferenzierung („Antikörperidentifizierung“) zu bestimmen. Dabei läßt man das zu untersuchende Serum mit den Erythrozytensuspensionen eines Testzellpanels reagieren und vergleicht das Reaktionsmuster mit den Angaben des Herstellers des Testzellpanels zu den Antigenen auf den Erythrozytensuspensionen.

11.1.3 Direkter Coombs-Test, Untersuchung von Eluaten

Mit dem direkten Antihumanglobulintest (direkter Coombs-Test) werden Antikörper (vor allem IgG) und Komplementproteine (vor allem C3d) auf den Zellen des Patienten nachgewiesen. Das Prinzip dieses Testverfahrens ist im Abschnitt 5.2 beschrieben (Abb. 12). Bei seiner Durchführung sollten mindestens zwei verschiedene polyspezifische Antihumanglobuline (meist ein Anti-IgG und ein Anti-C3d) verwendet werden. Klinische Fragestellungen, die zur Suche nach zellulär gebundenen Immunproteinen veranlassen, sind in Tabelle 48 genannt.

Im Falle einer nachgewiesenen IgG-Beladung auf den Erythrozyten können diese erythrozytären Antikörper abgesprengt („eluiert“) werden. Dies geschieht heute meist, indem die beladenen Erythrozyten in einen sauren Puffer mit einem pH von 2,8 suspendiert werden, dabei lösen sich die Antikörper von ihrem Antigen auf der Erythrozytenmembran. Die Bindungsfähigkeit der Antikörper kann durch Zurücksetzen des pH auf 7,2 wiederhergestellt werden. Die Spezifität des An-

⁴⁵z. B. Anti-D, Anti-Fy(a)

tikörpers im Eluat kann — wie bei der Untersuchung von Serum — in einer Antikörperdifferenzierung bestimmt werden (Abschnitt 11.1.2). Früher hat man erythrozytäre Antikörper durch Zugabe organischer Substanzen, z. B. von Äther eluiert. Entscheidungspfade zur Abklärung der Ursachen eines direkten Antiglobulintests zeigen Abb. 20 und 21.

11.2 Transfusionsbegleitende Diagnostik

11.2.1 Serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe)

Die serologische Verträglichkeitsprobe muß vor jeder Transfusion erythrozytenhaltiger Blutprodukte angesetzt werden, das Resultat ist zu dokumentieren. Im sogenannten Major-Ansatz der serologischen Verträglichkeitsprobe werden⁴⁶ Konservenerythrozyten gegen das Serum/Plasma des Patienten in einem Erythrozytenagglutinationstest angesetzt. In jedem Fall muß die serologische Verträglichkeitsprobe auch im indirekten Antihumanglobulintest angesetzt werden. Aus der Patientenblutprobe soll immer auch die ABO-Blutgruppe bestimmt werden. Wenn das Blut nach durchgeführter Kreuzprobe bei solchen Patienten, die innerhalb der vorausgegangenen 6 Monate Gelegenheit zu einer erythrozytären Alloimmunisierung hatten⁴⁷, nicht sofort transfundiert wurde, ist diese spätestens drei Tage mit einer frisch entnommenen Patientenblutprobe anzusetzen [15].

11.2.2 Identitätstest am Krankenbett („Bedside-Test“)

Der transfundierende Arzt hat unmittelbar vor der Transfusion von Erythrozyten mit Reagenzien, die für den Einsatz am Krankenbett geeignet sind (z. B. dafür geeigneten Testkarten), die ABO-Blutgruppe des Patienten und ggf. auch der Konserve zu bestimmen. Das Ergebnis ist schriftlich zu dokumentieren. Bei Unstimmigkeiten ist die betreuende transfusionsmedizinische Einrichtung einzuschalten.

Bei Transfusion autologer Blutpräparate ist in jedem Falle die Blutgruppe des Patienten und der Blutkonserve zu bestimmen. Die serologische Verträglichkeitsprobe kann in diesen Fällen entfallen.

11.2.3 Analyse von Transfusionsreaktionen

Im Regelfall enden erythrozytenserologische Untersuchungen mit der komplikationslosen Transfusion. Anders ist dies bei Transfusionsreaktionen („Transfusionszwischenfällen“). In diesem Zusammenhang muß vor allem nach serologischen Zeichen einer hämolytischen Transfusionsreaktion gesucht werden. Zur Nachuntersuchung akuter hämolytischer Transfusionsreaktionen (s. Abschnitt 5.2) muß der übriggebliebene Rest der Konserve, eine Blutprobe des Patienten vor der Transfusion, Nativblut ohne gerinnungshemmende Zusätze und eine mit EDTA antikoagulierte Blutprobe vom Patienten nach der Transfusion(sreaktion) zur Verfügung stehen.

Nach Überprüfung der Identität von Patient (durch den transfundierenden Arzt) und Konserve sind Blutgruppenbestimmungen (ABO, D) an den Erythrozyten der Konserve, an den Patientenblutproben „vor“ und „nach“ anzusetzen. Die serologische Verträglichkeitsprobe wird ebenfalls erneut mit

⁴⁶Der früher ebenfalls untersuchte **Minortest** (Reaktion des Spenderplasmas mit den Erythrozyten des Transfusionsempfängers) ist heute überflüssig geworden, da heute ausschließlich plasmaarme Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden und Spender mit irregulären erythrozytären Antikörpern von der Spende ausgeschlossen werden

⁴⁷z. B. durch Transfusionen oder im Rahmen einer Schwangerschaft

beiden Serumproben vom Patienten angesetzt. Es empfiehlt sich darüberhinaus, ein Antikörperscreening der Patientenblutproben anzusetzen. Mit dem direkten Antiglobulintest (Patientenblut vor und nach Transfusion) wird geklärt, ob es zu einer Beladung der im Patienten zirkulierenden transfundierten Erythrozyten mit Immunglobulinen und Komplementproteinen (z. B. infolge der Reaktion eines Alloantikörpers des Patienten gegen die transfundierten Erythrozyten) gekommen ist. In seltenen Fällen sind Erythrozyten von Blutspendern mit Immunglobulinen beladen (positiver direkter Antiglobulintest der Konservenerythrozyten), ohne daß bei einem solchen Spender unbedingt eine Hämolyse vorgelegen haben muß⁴⁸.

Bei schweren Transfusionsreaktionen sind darüberhinaus noch weitere Sachverhalte zu klären: unter Verwendung steriler Einmalmaterialien ist eine Probe steril dem Blutbeutel zu entnehmen und es ist damit eine Blutkulturflasche zu beimpfen, um klären zu lassen, ob das Blutpräparat bakteriell kontaminiert war.

Wenn der Patient ausgeprägte Hinweise auf freies Hämoglobin geboten hat (Hämoglobinurie), ohne daß erythrozytäre Antikörper feststellbar waren, sollte geprüft werden, ob der Konserveninhalt bereits hämolytisch war. Bei schweren febrilen Reaktionen ist darüberhinaus nach Antikörpern gegen Leukozyten (HLA), Thrombozyten und gegebenenfalls Granulozyten zu suchen.

11.2.4 Immunhämatologische Aspekte der Transfusion bei Patienten nach hämatopoetischen Stammzelltransplantationen

Viele Patienten erhalten ABO-blutgruppenungleiche Transplantate hämatopoetischer Stammzellen. Danach ändert sich die Blutgruppe in den Wochen/Monaten nach der Transplantation von der ehemaligen Spenderblutgruppe zur Blutgruppe des Stammzellspenders. Nicht selten kommt es nach der Transplantation zu Immunhämalysen beim Patienten. Nach der Transplantation ändert sich auch die Transfusionsstrategie was die Blutgruppen der zu transfundierenden Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Plasma) betrifft. Einzelheiten zu dieser Problematik sind in [156] beschrieben.

11.3 Immunhämatologische Befundkonstellationen

Mit den folgenden kurzen Fallbeschreibungen sollen rational begründete Vorgehensweisen im transfusionsserologischen Labor beschrieben werden. Über die Hämotherapie-Richtlinien hinausgehend sollen diese Beschreibungen das diagnostische Vorgehen so begründen, dass auch der Anfänger die üblichen Verfahrensweisen rasch erfasst.

11.3.1 Fall 1

Klinische Situation: Patientin 53 Jahre, geplant ist in zwei Tagen eine Operation mit Wahrscheinlichkeit für einen Blutverlust mit Transfusionsbedarf von 0,2. Angefordert werden von den chirurgischen Kollegen 3 Erythrozytenkonzentrate (Ek) Bei der Patientin werden daher die ABO-, Rh-Merkmale, Kell-Antigen bestimmt. Im Antikörperscreening ist fällt eine positive Reaktion (Score 2) im indirekten Antiglobulintest (IAT) auf. **Transfusionsanamnese:** Transfusion von zwei Ek vor 7 Monaten.

⁴⁸Dies sollte im Regelfall bereits bei der serologischen Verträglichkeitsprobe aufgefallen sein

Weitere Schritte: Um die Bereitstellung von 3 Ek sicherzustellen, wird das Plasma in einer Antikörper-Differenzierung auf irreguläre Antikörper untersucht. Dabei reagiert ein Antikörper im IAT mit den Fy(a)-positiven Erythrozyten des Testzellpanels. Zur Bestätigung des vermuteten Anti-Fy(a) werden die Merkmale des Fy-Antigensystems (serologisch) bestimmt, sie erweisen sich als Fy(a-b+). Für die Patientin sind daher Fy(a)-negative Ek zu suchen oder zu beschaffen, die dann nach einer serologischen Verträglichkeitsprobe an die Station abgegeben werden können.

Für Blutgruppenmerkmale (in diesem Fall Fy(a) negative Erythrozytenkonzentrate stehen leicht zur Verfügung, wenn der Hersteller die (Spender der) Präparate ausgetestet hat und die Merkmalsausprägung auf dem Produktetikett vermerkt ist. Stehen solche „ausgetesteten“ Präparate nicht zur Verfügung, müssen vorhandene **Ek auf die entsprechende Blutgruppe ausgetestet** werden. Dazu wird ein am Beutel verbliebenes Stück Schlauch mit einer Rollzange in den Beutel ausgestrichen, wonach Blut aus dem Beutel in den Schlauch zurückläuft. Anschließend wird ein Schlauchsegment abgeschweißt und abgetrennt. Diesem Schlauchsegment kann eine Probe entnommen werden, die dann in einem Agglutinationstest mit kommerziellen Antiseren untersucht werden.

Vor Beginn einer entsprechenden **Austestung von Ek für alloimmunisierte Patienten** wird man überschlagsmäßig abschätzen, wie viele Ek auf ein bestimmtes Antigen untersucht werden müssen. Dazu legt man die relative Häufigkeit Antigen-negativer Individuen in der Spenderpopulation zugrunde, in diesem Fall sind 34% (0,34). (Tabelle 36). Im Durchschnitt wird man also beim Austesten von 10 Erythrozytenkonzentraten 3-4 Fy(a)-negative Präparate finden oder: im Durchschnitt findet man ein kompatibles Ek bei Austestung von 2,94 Ek.

Bei Patienten mit Kombinationen von klinisch relevanten Alloantikörpern bestimmt man (wenn ein Kopplungsungleichgewicht zwischen den beteiligten Blutgruppensystemen nicht vorliegt) die Wahrscheinlichkeit für Individuen, die für alle der von den Alloantikörpern erkannten Blutgruppen negativ sind. Beispiel: ein Patient mit Anti-Jk(a) und Anti-Fy(a) soll Erythrozytenkonzentrate erhalten: Fy(a)-negative Personen werden mit einer Häufigkeit von 34% (0,34) gefunden, Jk(a)-negative mit einer Häufigkeit von 23,1% (0,231). Da beide Blutgruppensysteme unabhängig voneinander vererbt werden ist die kombinierte Wahrscheinlichkeit für gleichzeitig Fy(a) und Jk(a) negative Personen $0,34 \times 0,231 = 0,079$. In diesem Fall sind also nur ca. 8 % der getesteten Ek kompatibel.

Kommentar: Dieser Fall stellt eine transfusionsserologische Standardsituation dar. Er illustriert die Notwendigkeit bei der Erstuntersuchung eines Patienten mit der Festlegung einer Transfusion frühzeitig neben der Bestimmung der Blutgruppen auch eine Suche auf irreguläre erythrozytäre Antikörper vorzunehmen.

Bei der Bereitstellung sollte in diesem Fall geprüft werden, wie wahrscheinlich es ist, dass bei einem unvorhersehbar ungünstigen Verlauf der Operation sehr rasch weitere Ek benötigt würden.

Wenn dies nicht unwahrscheinlich ist, und der Zeitaufwand für das Bereitstellen weiterer Präparate groß ist, es in diesem Fall sinnvoll, in Vorbereitung auf die Operation weitere Fy(a)-negative Präparate bereitzustellen.

11.3.2 Fall 2

Klinische Situation: Männlicher Patient, 60 Jahre alt Antikörperscreening: positive Reaktionen in Ansätzen mit proteasebehandelten Zellen, Screeningansätze im indirekten Antiglobulintest negativ. Wegen massiver gastrointestinaler Blutung und nach Volumensubstitution Hb-Konzentration von 5,4 g/dl. Von den behandelnden Ärzten Transfusion von 3 Ek innerhalb der kommenden 1-3 Stunden angefordert. In der Antikörperdifferenzierung („Bromelinansätze“) Ant-Le(b) nachgewiesen, Antikörperdifferenzierung im IAT grenzwertige Reaktionen mit 3 von 11 Testzellen. Serologische Phänotypbestimmung der Patientenerythrozyten ergibt, dass diese Le(a-b-) sind.

Aufgrund der dringlichen Situation werden (nicht auf Le ausgetestete) Erythrozytenkonzentrate (im

"Bromelin“-Kreuzprobenansatz 3+, im IAT-Kreuzprobenansatz negativ) ausgegeben und transfundiert. Es kommt nicht zu Transfusionsreaktionen.

Kommentar:

Ein Anti-Le^b, das sich nur mit enzymbehandelten Erythrozyten nachweisen lässt (nicht im indirekten Antiglobulintest!), gehört zu den klinisch meist nicht relevanten Alloantikörpern (Tabelle 47).

Dies gilt auch für eine Reihe anderer erythrozytärer Alloantikörper. Blutgruppenserologische Laboratorien verzichten deshalb häufig darauf, nach irregulären erythrozytären Antikörpern mit proteasebehandelten Erythrozyten zu untersuchen und beschränken sich auf das Antikörperscreening im indirekten Antiglobulintest.

11.4 Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- *Blutgruppenbestimmungen im ABO-System schließen immer eine Bestimmung der Serumeigenschaften (Isoagglutinine) ein.*
- *Aus serologischen Testresultaten zur Bestimmung der Rhesus-Antigene C, c, D, E, e sollten die Rhesus-Phänotypen (Beispiel für die übliche Schreibweise: CcD.ee) abgeleitet werden können.*
- *Beschreiben Sie das Prinzip, das der A₁/A₂-Untergruppenbestimmung zugrundeliegt.*
- *Mögliche Ausprägungen des Rhesus D-Antigens sind D positiv, D^{weak}, Partial-D, D negativ. Wie unterscheiden sich diese?*
- *Bei welchen klinischen Zuständen kann mit dem direkten Antihumanglobulintest eine (vermehrte) Beladung der zirkulierenden Erythrozyten mit IgG und/oder C3d gefunden werden?*
- *Wie klärt man die Ursache für einen direkten Antiglobulintest auf?*
- *Wie stellt man die serologische Spezifität zellulär gebundener erythrozytärer Antikörper fest?*
- *Aus Reaktionsmustern eines Serums mit Zellen eines Differenzierungspanels sollte(n) die serologische(n) Spezifität irregulärer erythrozytärer Antikörper abgeleitet werden können.*
- *Wie können erythrozytäre Alloantikörper von Autoantikörpern unterschieden werden?*
- *Wie wird der Majortest der serologischen Verträglichkeitsprobe angesetzt?*
- *Welche Untersuchungsmaterialien werden für die Nachuntersuchungen einer hämolytischen Transfusionsreaktion benötigt?*
- *Welche immunhämatologischen Befunde werden nach einer hämolytischen Transfusionsreaktion erhoben?*

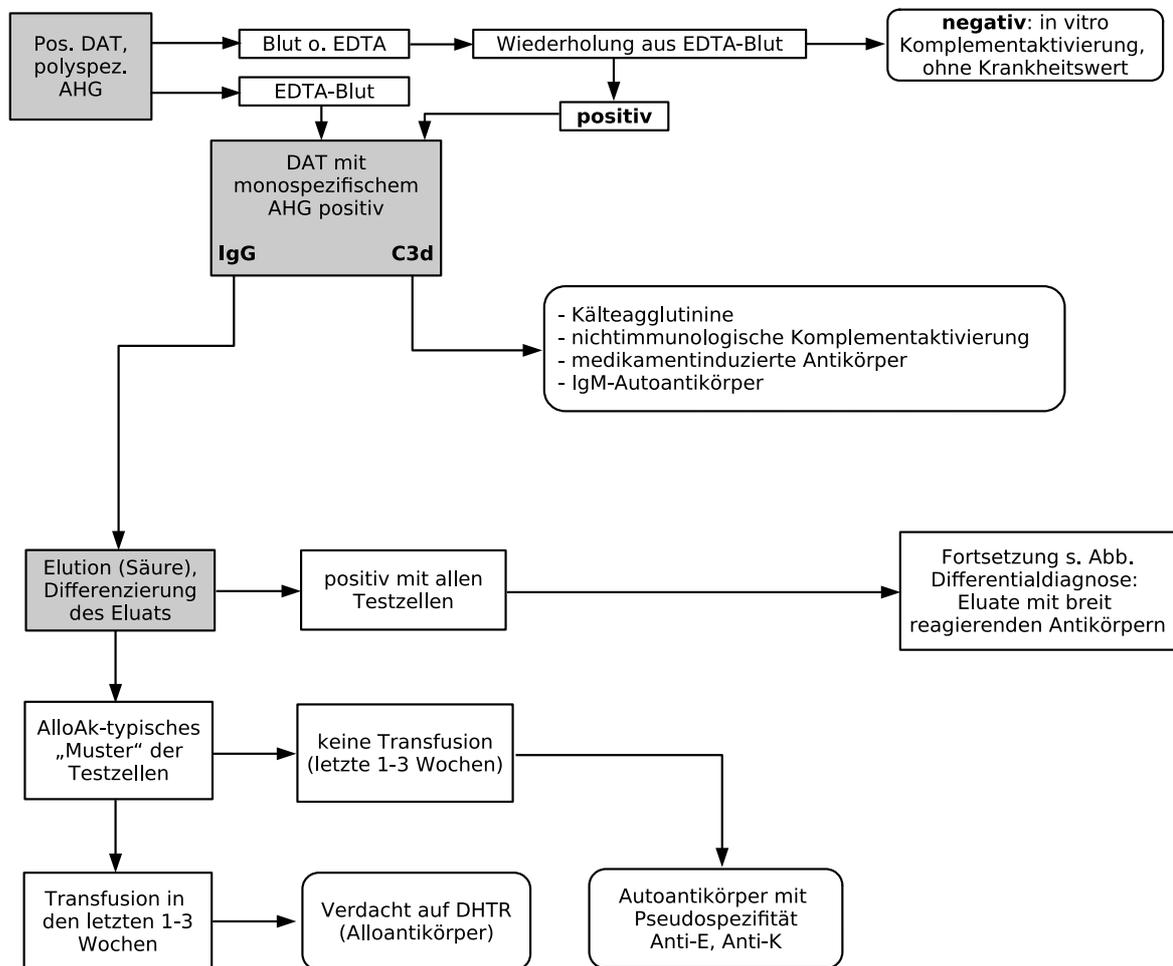


Abbildung 20: Abklärung eines direkten Antiglobulintests (DAT); AHG: Antihumanglobulin, DHTR: verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion (*delayed hemolytic transfusion reaction*) — Bei der Konstellation: „DAT aus geronnener Blutprobe positiv/aus EDTA-Blutprobe negativ“ geht man davon aus, daß es zu einer Komplementaktivierung in vitro gekommen ist: dies ist meist ohne klinische Relevanz. Wenn bei einem positiven DAT ein Eluat in einem normalen Screeningansatz oder Differenzierungsansatz (mit Testzellen der Blutgruppe O!) keine Antikörper aufweist, so kann eine nicht seltene Ursache dafür erythrozytär gebundenes Anti-A oder Anti-B nach Gabe plasmahaltiger Blutpräparate in einer „minor-inkompatiblen“ Konstellation sein, z.B. nach Thrombozytentransfusionen. In diesem Fall wird man diese Antikörper im Eluat mit zusätzlichen Testzellen der Blutgruppen A, B feststellen. Ein positiver DAT bei Neugeborenen kann Folge eines *morbus haemolyticus neonatorum* sein, s. Abschnitt 9.1.

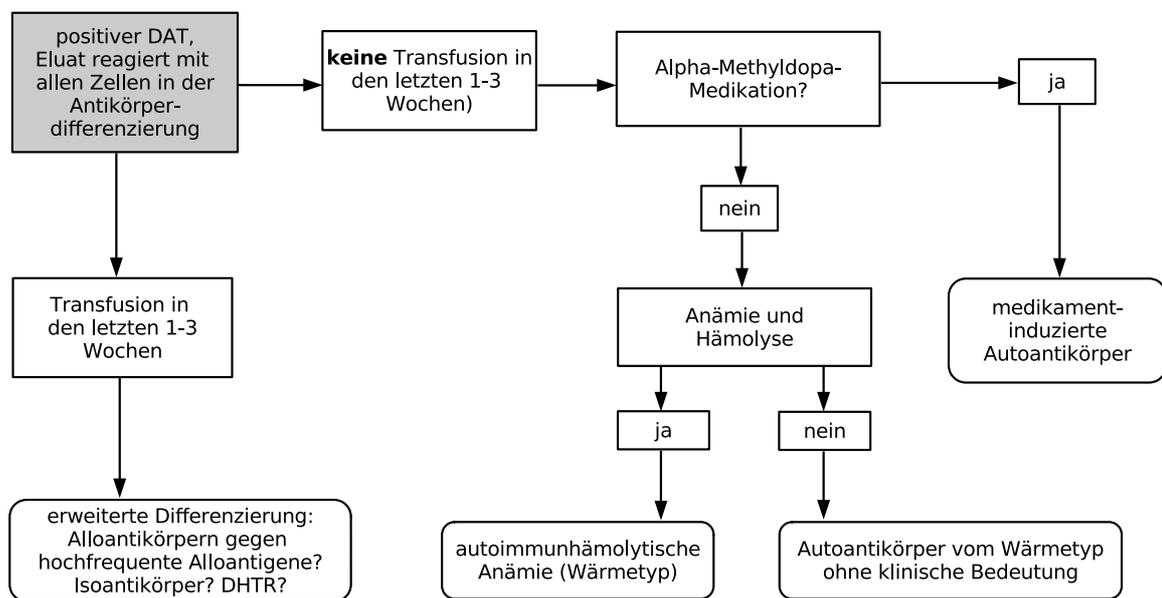


Abbildung 21: Differentialdiagnose der Konstellation: positiver DAT und Eluat mit breit reagierenden Antikörpern: bei IgG-Antikörpern, die mit allen eingesetzten Testzellen reagieren, handelt es relativ häufig um IgG-Autoantikörper, die typisch für eine AIHA vom Wärmetyp sind, gelegentlich aber auch keine Hämolyse induzieren.

12 Alloantigene auf Thrombozyten und Granulozyten

12.1 Thrombozytäre Alloantigene

Antigen	ursprüngl. Name(n)	Aminosäuren	% Ag. positiv
HPA-1a	Pl(A1), Zw(a)	GP IIIa-Leu33	97,5
HPA-1b	Pl(A2), Zw(b)	GP IIIa-Pro33	26
HPA-2b	Ko(a), Sib(a)	GP Ib α -Met145	14
HPA-2a	Ko(b)	GP Ib α -Thr145	99,4
HPA-3a	Bak(a), Lek(a)	GP IIb-Ile843	90
HPA-3b	Bak(b)	GP IIb-Ser843	60
HPA-4a	Yuk(b), Pen(a)	GP IIIa-Arg143	> 99,9
HPA-4b	Yuk(a), Pen(b)	GP IIIa-Gln143	< 0,1*
HPA-5b	Br(a), Zav(a), Hc(a)	GP Ia-Lys505	20
HPA-5a	Br(b), Zav(b)	GP Ia-Glu505	99
HPA-15b	Gov(a)	CD109-Tyr703	81
HPA-15a	Gov(b)	CD109-Ser703	74
HPA-6b	Ca, Tu	GP IIIa-Gln489	niedrigfrequent [†]
HPA-7b	Mo(a)	GP IIIa-Ala407	niedrigfrequent [†]
HPA-8b	Sr(a)	GP IIIa-Cys636	niedrigfrequent [†]
HPA-9b	Max(a)	GP IIb-Met837	niedrigfrequent [†]
HPA-10b	La(a)	GP IIIa-Gln62	niedrigfrequent [†]
HPA-11b	Gro(a)	GP IIIa-His633	niedrigfrequent [†]
HPA-12b	Iy(a)	GP Ib β -Glu15	niedrigfrequent [†]
HPA-13b	Sit(a)	GP Ia-Met799	niedrigfrequent [†]
HPA-14b	Oe(a)	GP IIIa-del611	niedrigfrequent [†]
—	Nak(a)	GP IV	'Isoantigen' [‡]

Tabelle 49: Thrombozytäre Alloantigene; * Frequenz bei Weißen, in orientalischen Populationen ist die Frequenz HPA-4b (Yuk^a)-positiver Individuen dagegen höher; [†]niedrigfrequente Antigene (sog. „low-frequency antigens“, und private Antigene, seltener als 1:400 in der Population); [‡]zu einer Immunisierung kommt es beim Fehlen dieses Glykoproteins, das von dem gebildeten Antikörper erkannte Antigen ist monomorph, d. h. bei allen Individuen vorhanden. *Von praktischer Bedeutung sind vor allem HPA-1a und HPA-5b, da Antikörper gegen diese Antigene am häufigsten gebildet werden.* Weitere niedrigfrequente HPA Antigene sind in einer online zugänglichen Datenbank gelistet [157]

Antikörper gegen thrombozytäre Alloantigene sind für die Auslösung der **neonatalen Alloimmunthrombozytopenie** verantwortlich, sie sind stets nachweisbar bei Patientinnen mit einer **posttransfusionellen Purpura** und sie finden sich bei einem Teil derjenigen Patienten, die nach einer länger dauernden Transfusionstherapie **febrile Transfusionsreaktionen** und einen **Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen** aufweisen. In seltenen Fällen verursachen thrombozytäre Alloantikörper Thrombozytopenien nach **Transplantationen**. Den thrombozytären Alloantigenen liegen Polymorphismen der plättchenständigen Glykoproteine (GP) IIb/IIIa, Ib/IX/V, Ia/IIa (Abb. 22) zugrunde [158].

Thrombozytäre Alloantigene werden seit einigen Jahren in einer numerischen Nomenklatur klassifiziert [159], wobei HPA für „human platelet antigen“ steht. In der Tabelle 49 werden diese neueren

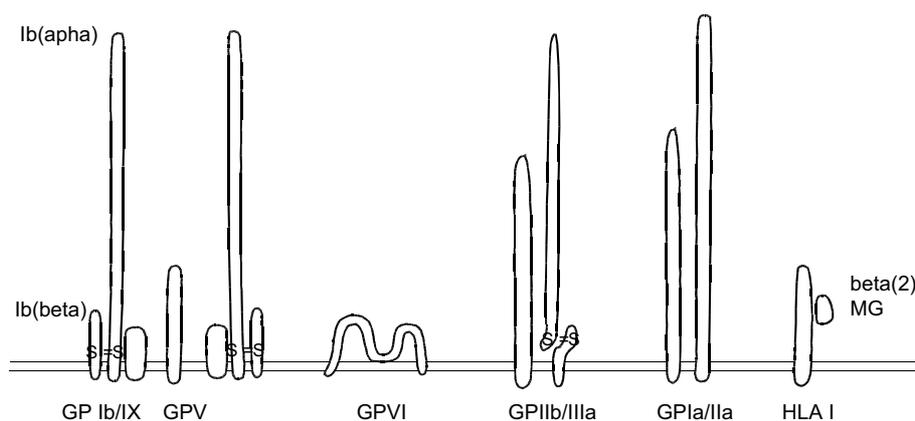


Abbildung 22: Thrombozytäre Glykoproteine: GP Ib/IX/V hat die Funktion eines vWF-Rezeptors, eine Verminderung der Expression wird bei Patienten mit Bernard-Soulier-Syndrom festgestellt. GP IIb/IIIa ist u. a. ein Rezeptor für Fibrinogen, eine gestörte Expression findet man bei der Thrombasthenie Glanzmann, für GP Ia/IIa wird die Funktion eines Kollagen-Rezeptors diskutiert.

Bezeichnungen älteren Bezeichnungen gegenübergestellt, so entspricht HPA-1a dem Antigen PI^{Al} (identisch mit der ebenfalls älteren Bezeichnung Zw^a).

Anti-HPA-1a ist der Alloantikörper, der am häufigsten für Fälle von neonataler und fetaler Alloimmunthrombozytopenie verantwortlich ist, gefolgt von Anti-HPA-5b. Anti-HPA-1a wird auch am häufigsten bei Patientinnen mit posttransfusioneller Purpura gefunden. Bei polytransfunden Patienten, bei denen auch ein thrombozytenspezifischer Alloantikörper gefunden wird, ist Anti-HPA-1b am verbreitetsten. Wenn man unausgewählte Blutspender auf das Vorhandensein plättchenspezifischer Antikörper untersucht, findet man in etwa 1 % der Fälle Anti-HPA-5b, wobei es sich meist um weibliche Blutspender handelt, die sich im Rahmen früherer Schwangerschaften immunisiert hatten.

Thrombozytäre Alloantigene sind auf der Thrombozytenmembran auf den Glykoproteinkomplexen IIb/IIIa, Ia/IIa, Ib/IX und auf den Glykoproteinen (GP) IV und V lokalisiert (Abb 22, Tab. 49). GP IIb/IIIa spielt als Fibrinogenrezeptor eine zentrale Rolle in der Plättchenphysiologie. Bei Mutationen, die die Expression dieses Rezeptors verhindern, kommt es bei normalen Thrombozytenzahlen zum Krankheitsbild der Thrombasthenie Glanzmann. Der Glykoproteinkomplex Ib/IX übt als Rezeptor für von Willebrand Faktor ebenfalls eine wichtige Funktion im Rahmen der primären Hämostase aus, GP V ist ein Substrat für die Protease Thrombin. Eine durch Mutationen bedingte fehlende oder verminderte Expression der Glykoproteine Ib/IX und V geht ebenfalls mit einer massiven Störung der primären Hämostase einher, dieses Krankheitsbild wird als Bernard-Soulier-Syndrom bezeichnet. Der GP-Komplex Ia/IIa hat die Funktion eines Kollagen-Rezeptors. Ein Fehlen des thrombozytären GP IV, das vor allem in ostasiatischen Populationen beobachtet wird, geht offenbar nicht mit Defekten der primären Hämostase einher. Nach Transfusion kann es aber bei GP IV-defizienten Individuen zur Bildung eines Antikörpers ('Isoantikörper' im Jargon der Immunhämatologen) kommen (Anti-Nak^a), der zu einem Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen führen kann.

Zum Nachweis einer Reaktion von thrombozytären Antikörpern mit Plättchen können einfache Antihumanoglobulintests wie z. B. der verbreitete **Plättchen-Suspensionsimmunfluoreszenztest**⁴⁹ eingesetzt werden. Dazu isoliert man Thrombozyten durch Differentialzentrifugation, fixiert sie in Paraformaldehyd und inkubiert sie in dem zu untersuchenden Serum. Nach einem Waschkvorgang werden die Plättchen in einem Puffer mit Anti-human IgG inkubiert, der mit Fluoreszenzfarbstoff⁵⁰ markiert ist. Anschließend werden die Thrombozy-

⁴⁹ engl.: platelet suspension immunofluorescence test (PSIFT)

⁵⁰ z. B. Fluoreszeinisothiozyanat (FITC)

Allel	Epitop(e)	ursprüngl. Name	Frequenz %	Glykoprotein
FCGR3B*01	HNA-1a	NA1	54†/88‡	FcRγIIIb, CD16
FCGR3B*02	HNA-1b, HNA-1d	NA2	88†/52‡	FcRγIIIb
FCGR3B*03	HNA-1b, HNA-1c	SH	5	FcRγIIIb
FCGR3B*04	HNA-1a			FcRγIIIb
FCGR3B*05	HNA-1b			FcRγIIIb
CD177	HNA-2	NB1	97	CD177
SLC44A2*01	HNA-3a	5b	95	CTL2
SLC44A2*02	HNA-3b	5a	36	CTL2
ITGAM*01	HNA-4a	MART	99	CD11b, (MAC-1)
ITGAM*02	HNA-4b		?	CD11b
ITGAL*01	HNA-5a	OND	85	CD11a (LFA-1)

Tabelle 50: Granulozytäre Alloantigene; Häufigkeit bei †Europäern, ‡Ostasiaten (Japan/China); **CTL-2**: choline transporter-like protein-2, **HNA**: human neutrophil antigen(s)

ten in einem Fluoreszenzmikroskop beurteilt [129].

In ähnlicher Weise kann ein Enzymimmuntest (ELISA) mit enzymmarkierten Antikörpern durchgeführt werden. PSIFT und ELISA haben allerdings den Nachteil, daß sie alle Antikörper, die mit der Thrombozytenmembran reagieren, erkennen und deshalb neben plättchenspezifischen Antikörpern auch die häufig vorkommenden HLA-Antikörper nachweisen. Man hat deshalb versucht, glykoproteinspezifische Nachweisverfahren zu entwickeln, von denen der z. Zt. am weitesten verbreitete **MAIPA-Assay**⁵¹ [130, 131] kurz beschrieben sei (Abb 23):

Indirekter MAIPA Assay: Angenommen, in einer Serumprobe soll ein humaner Antikörper gegen den thrombozytären GP IIB/IIIa-Komplex nachgewiesen werden. Dazu inkubiert man Testthrombozyten mit dem zu untersuchenden Serum, entfernt anschließend durch Waschen Reste des humanen Serums und gibt einen monoklonalen Antikörper von der Maus hinzu, damit wird das interessierende Glykoprotein IIB/IIIa „markiert“. Nach einem weiteren Waschschritt zur Entfernung des überschüssigen monoklonalen Antikörpers werden die Thrombozyten in einem Detergens-haltigen Puffer solubilisiert. Das Solubilisat wird anschließend auf eine Mikrotiterplatte pipettiert, die mit Ziege Anti-Maus IgG beschichtet ist. Dieser Antikörper dient dazu den GP-Komplex, der mit dem monoklonalen Antikörper „markiert“ ist, an die „Festphase“ zu immobilisieren. Sofern sich an diesem Komplex ein (aus dem Serum stammender) Antikörper angelagert hatte, so kann dieser mit einem durch Meerrettich-Peroxidase⁵² markierten Anti-human IgG nachgewiesen werden. In Abänderung dieses Verfahrens können übrigens auch plättchenständige Autoantikörper auf den autologen Thrombozyten nachgewiesen werden, dazu entfällt dann der erste Schritt: **direkter MAIPA Assay**.

12.2 Granulozytäre Alloantigene

Antikörper gegen granulozytäre Alloantigene sind Ursache für die alloimmune neonatale Neutropenie und die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI, s. Abschnitt 5.8).

Darüber hinaus haben Autoantikörper einiger Patienten mit einer Autoimmunneutropenie eine Spezifität wie ein Alloantikörper, z. B. Anti-HNA-1a. Wie in der Tabelle 50 zu erkennen, sind einige wich-

⁵¹ monoclonal antibody immobilization of platelet antigens

⁵² engl.: horseradish peroxidase, HRP

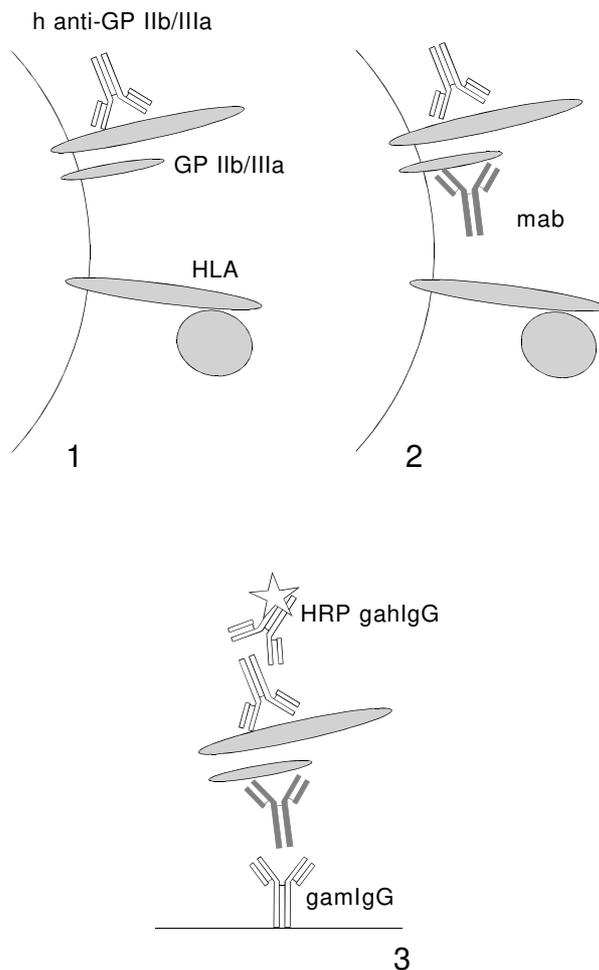


Abbildung 23: MAIPA–Assay: Charakterisierung plättchenreaktiver Antikörper gegen definierte Glykoproteine. Dargestellt ist in (1), (2) ein Ausschnitt der Thrombozytenmembran mit dem GP–Komplex IIb/IIIa und einem HLA–Klasse I–Molekül, in (3) der Komplex auf der Festphase einer Mikrotiterplatte; *h anti–GP IIb/IIIa* humaner Anti–GP IIb/IIIa, *mab* monoklonaler Antikörper (Maus), *HRP gahlgG* mit Meerrettichperoxidase markierter Ziege (goat) Anti–human IgG Antikörper, *gamlgG* Ziege Anti–Maus IgG.

tige Alloantigene auf einem Fc γ –Rezeptor: Fc γ RIIb lokalisiert.

Der Fc γ RIIb auf Granulozyten unterscheidet sich vom Fc γ RIIIa auf NK–Zellen durch Verankerung über einen Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol (GPI)–„Anker“. Auch das HNA-2-Antigen besitzt diese Form der Verankerung in der Zellmembran (Abb. 24). Inzwischen wurde auch für granulozytäre Antigene eine numerische Nomenklatur vorgeschlagen. Die Zusammenhänge zwischen verschiedenen HNA-1-Epitopen und Allelen sind komplexer als bei den HPA-Antigenen [160].

Die wichtigsten Methoden zur Feststellung von Antikörpern gegen granulozytäre Antigene sind [161] der *Granulozyten-Immunfluoreszenztest (GIFT)*, der *Granulozyten-Agglutinationstest (GAT)* sowie der MAIGA–Assay, der analog zum MAIPA–Assay in der Plättchenserologie durchgeführt wird.

12.3 Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- Auf welchen thrombozytären Glykoproteinen befinden sich Alloantigene? Welche Funktion haben diese Glykoproteine in der Physiologie der primären Hämostase?

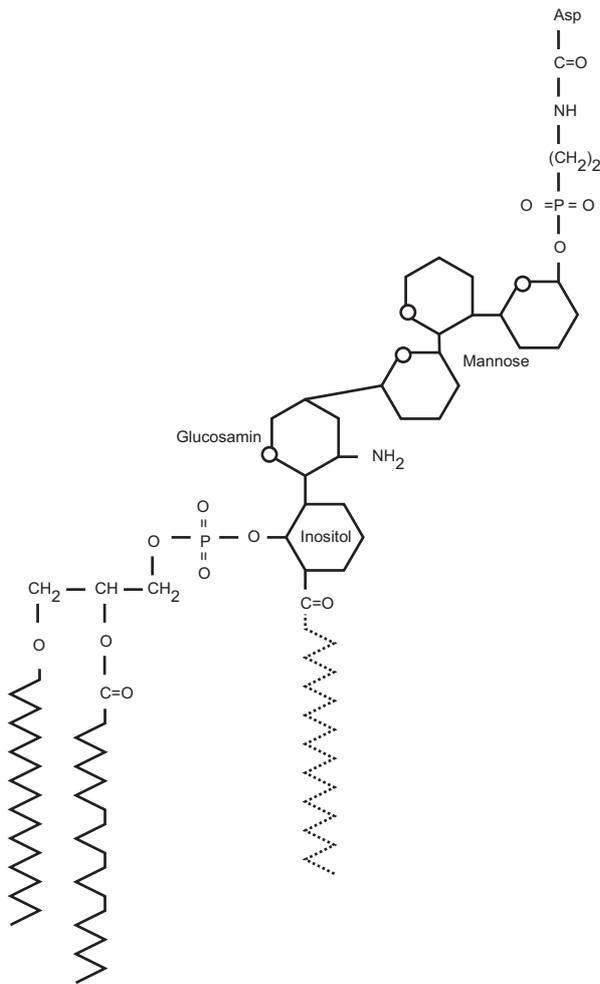


Abbildung 24: GPI-Verknüpfung, über die z. B. FcγRIIIb und das HNA-2 tragende granulozytäre Glykoprotein in der Zellmembran verankert sind.

- Bei welchen Krankheitszuständen und Transfusionsreaktionen spielen thrombozytäre Alloantikörper eine Rolle?
- Welche Erkrankungen und Transfusionsreaktionen werden auf granulozytäre Alloantikörper zurückgeführt?

13 Autoimmunerkrankungen des Blutes

13.1 Autoimmunhämolytische Anämie

Relativ häufige Gruppe von hämolytischen Erkrankungen [162–164], die durch Autoantikörper gegen Erythrozyten verursacht wird. Diese Antikörper und die durch sie ausgelösten Krankheitsbilder werden meist anhand der optimalen Temperatur klassifiziert, bei der es zur Bindung an Erythrozyten und zur Hämolyse kommt (Tabelle 51).

- Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) vom Wärmetyp
- Kälteagglutininkrankheit (Autoimmunhämolytische Anämie vom Kältetyp)
 - akut reversible AIHA vom Kältetyp
 - chronische AIHA vom Kältetyp
 - paroxysmale Kältehämoglobinurie (Donath–Landsteiner)
 - * akut reversible Form bei Kleinkindern
 - * chronische Verlaufsform bei Erwachsenen (z. B. bei Lues)
- medikamentinduzierte Immunhämolyse

Tabelle 51: Übersicht: Immunhämolytische Anämien

13.1.1 Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp

Die akute AIHA vom Wärmetyp beginnt plötzlich mit ausgeprägtem Krankheitsgefühl. In manchen Fällen wird zuvor ein grippaler Infekt beschrieben. Die Symptome der chronischen idiopathischen AIHA entstehen im Verlauf von Wochen und Monaten. Chronische Autoimmunhämolysen gehen oft mit einer Vergrößerung der Milz einher.

Pathogenese: Autoantikörper der Klasse IgG oder IgM, seltener IgM allein, reagieren mit Determinanten auf Erythrozyten. Unabhängig von der Immunglobulinklasse liegt das Temperaturoptimum für die Antikörperbindung bei 37 °C.

Diagnose: Neben der oft ausgeprägten Anämie und klinisch chemischen Zeichen einer Hämolyse (LDH-Aktivität und Bilirubin (gering) erhöht, Haptoglobinkonzentration erniedrigt) kann mit dem direkten Antihumanglobulintest eine Beladung der Erythrozyten mit IgG und Komplement (C3d) gefunden werden. In 30–40% der Fälle sind auch freie Autoantikörper nachweisbar.

Therapie: Corticosteroide (1-2 mg/kg Körpergewicht Prednisolon), Azathioprin (1-2 mg/kg Körpergewicht), Splenektomie, in bedrohlichen Fällen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Die Wirksamkeit von hochdosierten Immunglobulinen (wie bei der Autoimmunthrombozytopenie) und Plasmaaustausch ist umstritten.

13.1.2 Akut reversible AIHA vom Kältetyp

Akut auftretendes Syndrom nach viralen Infekten. Nach Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae* sind vor allem Hämolysen durch Anti-I beschrieben worden. Bei infektiöser Mononukleose kann es zu hämolytische Episoden mit Auto-Anti-i beschrieben (s. Abschnitt 10.16) kommen [163, S. 42–46]. Wie sehr Anti-i zur Hämolyse bei betroffenen Patienten beiträgt, ist nicht immer klar [140, S.1006–8].

Zunehmende Blässe und Ikterus spiegeln bei den meist betroffenen Kindern und jüngeren Erwachsenen die massive Anämisierung wider. Abheilung oft innerhalb weniger Tage. **Diagnostisch** findet man meist eine vermehrte Beladung der autologen Erythrozyten mit C3d, meist nicht mit IgG. Im Serum sind hochtitrige Kälteagglutinine der Spezifität Anti-I nachzuweisen⁵³. Eine eigentliche **Therapie** gibt es nicht. Eine wichtige Maßnahme besteht in der Vermeidung jeder Form von Abkühlung. Bei lebensbedrohlicher Anämie ist die Transfusion vorgewärmter Erythrozytenkonzentrate angezeigt.

13.1.3 Chronische AIHA vom Kältetyp

Die idiopathische Kälteagglutininkrankheit in ihrer chronischen Form tritt jenseits des 60. Lebensjahrs auf. **Symptome:** In der kälteren Jahreszeit livide Verfärbung der Akren oder Abblassen der Finger bei Kälteexposition. Ebenfalls bei Kälteexposition kann es zu anfallsartigen Hämoglobinurien kommen. Der chronischen Kälteagglutininkrankheit liegt meist eine chronische lymphozytäre Proliferation zugrunde. Im direkten Antihumanglobulintest fällt die starke C3d-Beladung der Erythrozyten auf, im Serum ist meist ein hochtitriger Antikörper der Spezifität Anti-I nachweisbar. **Therapie:** eine eigentliche Therapie bei den idiopathischen Formen gibt es nicht, die wichtigste prophylaktische Maßnahme in der kalten Jahreszeit besteht im Schutz vor allem der Akren vor Abkühlung. Die Gabe von Corticosteroiden ist wirkungslos! Bei extremer Anämisierung sollte (zurückhaltend) mit Erythrozytenkonzentraten substituiert werden.

13.1.4 Paroxysmale Kältehämoglobinurie (AIHA vom Donath-Landsteiner-Typ)

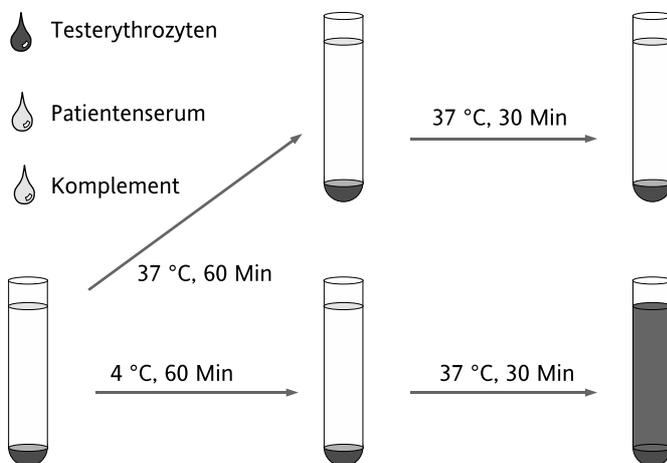


Abbildung 25: Donath-Landsteiner-Test: Nach Inkubation bei 4 °C und anschließend 37 °C hämolysieren biphasische Antikörper (unten). Kontrollansatz: Inkubation allein bei 37 °C (oben). Als Komplementquelle wird frisch gewonnenes humanes Serum eingesetzt. In der Praxis wird meist weitere Kontrollen mitgeführt: Untersuchung eines normalen Serums anstelle des Patientenserums (Komplement-Kontrolle). Der Donath-Landsteiner-Test gilt als positiv, wenn es zu einer Hämolyse nach Inkubation bei 4 °C und 37 °C kommt und die Kontrollen negativ sind. Die Verwendung Protease-behandelter Erythrozyten macht den Test etwas empfindlicher [164].

Bei Kleinkindern (2.-4. Lebensjahr) beobachtet man die häufigere *akute Form* mit z. T. schwerster (intravasaler) Hämolyse, hervorgerufen durch komplementaktivierende biphasische Kälteautoantikörper (Hämolysine vom Donath-Landsteiner-Typ). Sie tritt oft 1–2 Wochen nach einem viralen Infekt auf. Die *chronische Form*, die früher bei Erwachsenen im tertiären Stadium einer Lues beobachtet

⁵³Beim Nachweis von Anti-I macht man sich die Tatsache zunutze, daß Erythrozyten von Neugeborenen I-Antigen in nur geringer Dichte aufweisen: beim Vergleich der Agglutinationsreaktion von Serum mit Erythrozyten der Blutgruppe 0 von Erwachsenen und von Neugeborenen sind die Reaktionen mit den Neugeborenenerythrozyten deutlich schwächer

wurde, kommt heute praktisch nicht mehr vor. **Diagnose:** Die in der akuten Phase der Erkrankung abgenommenen Blutproben sind fast stets hämolytisch. Der direkte Antiglobulintest ist positiv (C3d). Die auslösenden Antikörper (IgG–Antikörper gegen das P–Antigen) sind in der Regel nicht sicher auf den autologen Erythrozyten nachweisbar.

Der *Donath-Landsteiner-Test* (Abb. 25) weist die zugrundeliegenden biphasischen Hämolytine nach: Patientenserum wird mit frischem AB-Serum (Komplementquelle) gemischt und in zwei getrennten Ansätzen mit Testerythrozyten zusammenpipettiert. Der „Donath-Landsteiner-Ansatz“ wird 60 Minuten bei 4 °C und anschließend 30 Minuten bei 37 °C inkubiert. Beim Vorhandensein von Donath-Landsteiner-Antikörpern kommt es zu einer Hämolyse bei 37 °C⁵⁴. Donath-Landsteiner-Hämolytine weisen eine etwa gleichbleibende hämolytische Potenz im pH-Bereich von ca. 6,5–7,4 auf, während Kältehämolysine bevorzugt bei einem pH von 6,5 wirksam sind [165]. Wichtig ist eine korrekte Blutentnahme und Gewinnung der Serumprobe: sofort nach der Blutentnahme läßt man das Blut vollständig bei 37 °C gerinnen und nimmt das Serum von der warmen Blutprobe ab.

13.2 Medikamentinduzierte Immunhämolyse

Die Einnahme von Medikamenten kann über drei verschiedene Mechanismen zu teilweise schwersten Hämolyse führen [166]: Medikamente können über gegenwärtig noch nicht verstandene Mechanismen die Bildung erythrozytärer Autoantikörper auslösen (z. B. α -Methyldopa). Andere Medikamente (Nomifensin, Chinidin, Rifampicin, Diclofenac) oder deren Metaboliten können die Bildung sogenannter medikamentenabhängiger Antikörper auslösen, die wie Autoantikörper mit den eigenen Erythrozyten reagieren, aber nur dann, wenn das Medikament gleichzeitig vorhanden ist. Diese Eigenschaft macht man sich auch bei der Diagnostik zunutze. Diese Gruppe von medikamenteninduzierten Immunhämolyse verläuft oft besonders schwer. Medikamente, gegen die häufiger Immunsierungen vorkommen (Beta-Lactamantibiotika) und die sich leicht an Erythrozyten binden, können positive direkte Antihumanglobulintests verursachen und damit einen Autoantikörpernachweis vortäuschen. Ob dieses Phänomen bei der Auslösung klinisch bedeutsamer Hämolyse eine Rolle spielt, ist umstritten.

13.3 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Patienten mit einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie weisen auf (einem Teil ihrer) Erythrozyten⁵⁵ eine Defizienz an komplementmodulierenden Proteinen auf: *decay accelerating factor* (DAF, CD55), *membrane inhibitor of reactive lysis* (MIRL, CD59) und *C8 binding protein* (C8bp).⁵⁶ Diese Proteine werden auf normalen Blutzellen über einen Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol (GPI)-Anker (s. Abb. 24, Abschnitt 12.2) in der Membran festgehalten⁵⁷.

„PNH-Zellen“ weisen eine vermehrte Sensitivität gegenüber Komplement auf, aufgrund der es ohne Einwirkung von Antikörpern spontan zu einer Hämolyse kommen kann, diese Hämolyse ist be-

⁵⁴nicht aber bei alleiniger Inkubation bei 37 °C, Abb. 25

⁵⁵und auf anderen Blutzellen

⁵⁶Bei der PNH handelt es sich um **keine** autoimmunhämolytische Anämie. Da die Differentialdiagnose PNH bei Patienten mit einer chronischen Hämolyse ausgeschlossen werden muß, wird der im folgenden beschriebene Test meist auch in größeren immunhämatologischen Laboratorien durchgeführt.

⁵⁷Auch CD16 auf Granulozyten ist bei Patienten mit einer PNH nicht oder vermindert nachweisbar (Abschnitt 12.2)

sonders ausgeprägt, wenn zu einer Suspension von Patientenerythrozyten hinzugegebenes frisches Serum (von gesunden Spendern) auf einen sauren pH (6.5) eingestellt wird (sog. Ham-Test [165]).

13.4 Autoimmunthrombozytopenie

Bei dieser Gruppe von Erkrankungen lösen thrombozytäre Autoantikörper, die mit Determinanten auf den thrombozytären Glykoproteinen IIb/IIIa, Ib/IX oder V reagieren, eine Thrombozytopenie aus. Klinisch handelt es sich bei der Autoimmunthrombozytopenie (AITP) meist um eine Ausschlußdiagnose, bei der klinische Zeichen eine verminderte Thrombozytopoese, eine vermehrte Speicherung der Thrombozyten in der Milz oder einen nichtimmunologisch induzierten beschleunigten Thrombozytenabbau unwahrscheinlich machen. Klinisch wird eine akute postinfektiöse Form (Kindesalter, beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen) von einer chronischen Form (Dauer länger als 6 Monate) unterschieden. Neben der „idiopathischen“ Autoimmunthrombozytopenie werden sekundäre Formen bei SLE, Lymphomen, CLL, Sarkoidose, HIV-Infektion beobachtet. Das gleichzeitige Auftreten einer Autoimmunhämolytischen Anämie vom Wärmetyp wird als Evans-Syndrom bezeichnet.

Die Patienten sind bei ausgeprägter Thrombozytopenie gefährdet durch die Blutungsneigung. Besonders gefürchtet sind zerebrale Blutungen, die bei Patienten mit einer chronischen ITP aber relativ selten sind (ca 1 %).

Diagnose: Neben den bereits beschriebenen klinischen Kriterien für eine „idiopathische“ AITP (normale Milzgröße, normales Blutbild außer der Thrombozytopenie, in der Knochenmarkzytologie normale Megakaryozytenzahlen) kann der Plättchenumsatz mit Hilfe radioaktiv markierter Plättchen erhöht gefunden werden. Mit immunologischen Methoden (Plättchen-Immunfluoreszenzest (PIFT, [129]), MAIPA⁵⁸ [130, 131], Abschnitt 12.1, Abb. 23) können die zugrundeliegenden Antikörper auf den autologen Thrombozyten (empfindlicher!) und im Serum nachgewiesen werden. Der Nachweis thrombozytärer Autoantikörper auf den autologen Plättchen gelingt bei etwa 50–60% der Patienten mit einer AITP, freie Autoantikörper sind dagegen nur bei ca. 20% der Patienten nachzuweisen. Autoantikörper sind etwa gleich häufig gegen die thrombozytären Glykoproteinkomplexe IIb/IIIa und Ib/IX gerichtet, seltener findet man Autoantikörper gegen GP V. Definitionsgemäß reagieren Autoantikörper mit den autologen Thrombozyten (z. B. vom Patienten zu einem späteren Zeitpunkt gewonnen). Wenn man sie mit einem größeren „Zellpanel“, also einer Reihe von Thrombozytensuspensionen gesunder Spender, reagieren läßt, zeigen sie eine Reaktion mit Thrombozytensuspensionen **aller** gesunden Spender.

Differentialdiagnostisch ist eine Pseudothrombozytopenie (Aggregatbildung in mit EDTA antikoagulierten Blutproben, bei maschineller Thrombozytenzählung werden dann falsch zu niedrige Plättchenzahlen bestimmt) abzugrenzen. Eine Pseudothrombozytopenie wird am leichtesten mit einem Blutaussstrich aus EDTA-Blut diagnostiziert, der dann größere Thrombozytenaggregate aufweist. Diese Aggregate finden sich meist nicht in Blutaussstrichen, die sofort nach Entnahme aus Nativblut hergestellt wurden.

Therapie: Bei allen Patienten ist die Indikation zur Therapie abzuwägen, keine „Laborkosmetik“!

⁵⁸ein sogenannter glykoproteinspezifischer Enzymimmuntest, benannt nach dem zugrundeliegenden Testprinzip: „monoclonal antibody immobilization of platelet antigens“

Wirksam sind meist Corticosteroide (1–1.5 mg Prednisolon/kg täglich), bei chronischer Autoimmunthrombozytopenie ist meist eine Splenektomie wirksam. Zur raschen Anhebung der Thrombozytenzahlen: hochdosiertes intravenöses Immunglobulin (ivIgG) in einer Dosierung von 0.4 g/kg an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Azathioprin ist in täglichen Dosen von 1–2 mg/kg wirksam. Eine therapeutische Alternative besteht bei Rhesus (D)–positiven Patienten in der Infusion von Anti-D. Thrombozytentransfusionen sind nur in bedrohlichen Notfällen erlaubt.

13.5 Medikamentinduzierte Immunthrombozytopenie

Ähnlich wie bestimmte Medikamente eine akute, immunologisch induzierte Hämolyse auslösen können, kann es zu einer Immunthrombozytopenie kommen, wenn Substanzen wie Chinin, Chinidin, Sulfamethoxazol, Trimethoprim, Rifampicin, Paracetamol, Carbamazepin, Vancomycin oder Ibuprofen eingenommen wurden. Nach einer Ersteinnahme vergehen mindestens sieben Tage bis zur (meist extrem ausgeprägten) Thrombozytopenie. Bei einer vorausgegangenen Episode kann es nach erneuter Exposition innerhalb weniger Stunden zu einem Rückfall kommen. Der Nachweis eines medikamentabhängigen thrombozytären Antikörpers kann im Komplementbindungstest, in Antiglobulinbindungstests wie ELISA, Immunfluoreszenztest oder in glykoproteinspezifischen Tests (MAIPA) erfolgen. Medikamentabhängige thrombozytäre Antikörper reagieren wie Autoantikörper mit den thrombozytären Glykoproteinen Ib/IX, IIb/IIIa und V (ausschließlich in Gegenwart des Medikaments). Gelegentlich kommt es nach Gabe von Goldpräparaten (bei rheumatoider Arthritis) zu Immunthrombozytopenien, wobei die auslösenden Antikörper von einem Autoantikörper bei einer „idiopathischen“ Autoimmunthrombozytopenie nicht zu unterscheiden sind.

Therapie: die erste und wichtigste „therapeutische“ Maßnahme besteht im Weglassen der (vermutlich) auslösenden Substanz. Bei extrem bedrohlicher Blutungsneigung kann hochdosiertes IgG, bei lebensbedrohlichen Blutungen kurzfristig Thrombozytentransfusionen erforderlich werden.

13.6 Autoimmunneutropenie

Auch gegen neutrophile Granulozyten können Autoantikörper mit der Folge einer Neutropenie gebildet werden [167–169]. Primäre Autoimmunneutropenien betreffen zu 80 % Kleinkinder (1. Lebensjahr). Sekundäre Formen (zusammen mit SLE, Autoimmunthrombozytopenie, Lymphomen, Sklerodermie, rheumatoider Arthritis) werden dagegen häufiger im Erwachsenenalter beobachtet. Knochenmarkuntersuchungen lassen meist ein hyperzelluläres Mark erkennen, reife Neutrophile können aber fehlen oder vermindert sein. Bei ausgeprägter Neutropenie kann es zu bakteriellen Infekten der Haut kommen, zu Otitis media, Fieber, Pneumonie. Die **Diagnose** wird gesichert durch den Nachweis granulozytenspezifischer Autoantikörper im Serum Granulozytenimmunfluoreszenztest (GIFT), MAIGA⁵⁹. Bei Alloimmunneutropenie werden auch autoreaktive „Alloantikörper“ (Anti-HNA-1a (NA1), Anti-HNA-2a (NB1)) gefunden, wobei die korrespondierenden Antigene auf den Zellen der Patienten nachgewiesen werden. Zur **Therapie** werden Antibiotika (z. B. Cotrimoxazol) eingesetzt. Bei akuter Autoimmunneutropenie ist G-CSF gut wirksam, die Gabe von Corticosteroiden und hochdosiertem ivIgG ist nicht immer wirksam.

⁵⁹glykoproteinspezifischer Immuntest, entspricht dem des MAIPA–Assays

13.7 Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- *Welche Formen autoimmunhämolytischer Anämien kennen Sie?*
- *Klinik, Diagnose und Therapie der Autoimmunthrombozytopenie?*
- *Klinik, Diagnose und Therapie der Autoimmunneutropenie?*

14 HLA und Transplantationen

14.1 HLA-Antigensystem

HLA-Moleküle (Übersichten: [170–173], weitergehende Darstellungen [174–177]) haben eine bedeutende Funktion im Rahmen der Vorgänge bei der Immunisierung gegen fremde Antigene und spielen sie eine wichtige Rolle als Alloantigene auf Blutzellen im Zusammenhang mit Transfusionen.

Ihre wesentlichste Bedeutung in der praktischen Medizin haben HLA-Antigene als „Gewebeverträglichkeitsmerkmale“ bei Transplantationen gewonnen. Dausset entdeckte 1958 einen ersten Antikörper gegen ein Antigen („Mac“), das heute als HLA-A2 bezeichnet wird, im Blut von polytransfundierten Patienten. In der Folgezeit wurde ein Fülle von Antigenen des MHC⁶⁰ entdeckt. Als „Werkzeuge“ beim Nachweis von Merkmalen des MHC dienten hierzu meist Alloantikörper in Seren von Frauen nach Schwangerschaften sowie Seren alloimmunisierter Patienten nach Transfusionen.

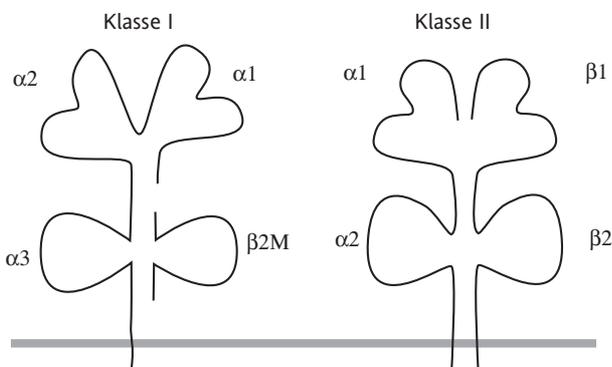


Abbildung 26: Struktur von MHC Klasse I- und Klasse II-Molekülen. Klasse I-Antigene besitzen 3 Domänen auf der schweren Kette $\alpha 1$, $\alpha 2$ und $\alpha 3$. Mit der schweren Kette ist $\beta 2$ Mikroglobulin ($\beta 2M$) assoziiert.

14.2 Struktur des HLA-Genkomplexes, Nomenklatur

Die Gene, die für die Produkte der HLA-Alloantigene kodieren, liegen eng benachbart auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6. Dieser Abschnitt wird auch als Haupthistokompatibilitätskomplex⁶¹ bezeichnet (Abb. 28).

14.2.1 HLA-Klasse I-Antigene

HLA-Klasse I-Antigene (HLA-A, B, C, Abb. 26) bestehen aus einer schweren Kette von 44 kD, an die kovalent β_2 -Mikroglobulin angelagert ist. Der extrazelluläre Anteil der α -Kette besteht aus drei Domänen, von denen die äußersten beiden die durch die Aminosäuresequenz determinierten alloantigenen Determinanten tragen. Der räumliche Aufbau der HLA-Klasse I-Antigene ist inzwischen durch kristallographische Untersuchungen aufgeklärt: Die beiden äußeren Domänen bilden eine Rinne, in die die Peptide passen, die von den MHC-Molekülen „präsentiert“ werden. Bei den Genloci der HLA-A-, B-, C-Antigene liegt ein ausgeprägter Polymorphismus vor.

Es ist erkennbar, daß es *supertypische* Merkmale gibt, die von Antikörpern mit einem breiten „Bindungsspektrum“ (einer allgemeinen Spezifität) erkannt werden und solche Merkmale, die durch Se-

⁶⁰engl.: major histocompatibility complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)

⁶¹major histocompatibility complex

ren mit individueller Spezifität erkannt werden (Tabellen 52, 53). Dies ist dadurch zu erklären, daß HLA-A, B, C-Antigene mehrere Determinanten tragen. So kann ein HLA-A9 tragendes HLA Klasse I-Molekül noch die Determinante HLA-A23 oder HLA-A24 tragen (s. Tabelle 52). Vor allem zwischen Alloantigenen innerhalb einzelner Genorte kommen zahlreiche Kreuzreaktionen vor. Solche Antigenengruppen, gegen die besonders häufig kreuzreagierende Antikörper gebildet werden, werden auch in „kreuzreagierenden Gruppen“ (CREG⁶²) zusammengefaßt (Tabelle 54). Die Merkmale Bw4 und Bw6 sind Determinanten, die auf allen B-Antigenen und einigen A-Antigenen nachweisbar sind. Dabei ist im allgemeinen entweder Bw4 oder Bw6 auf allen HLA-B-kodierten schweren Ketten der HLA-Klasse I-Antigene nachweisbar. Außerdem ist Bw4 auf den einzelnen Produkten von HLA-A9, A25 und A32 nachweisbar. Die wichtigsten HLA-B Assoziationen mit Bw4, Bw6 sind in der Tabelle 55 ausgeführt. Beispiele: die HLA-B-Antigene B5, B49, B63 sind mit HLA-Bw4 assoziiert, HLA-B7, B48 und B64 mit HLA-Bw6.

Enge Assoziationen finden sich darüberhinaus zwischen den Merkmalen des HLA-B und HLA-C-Locus (Tabelle 56 [171]).

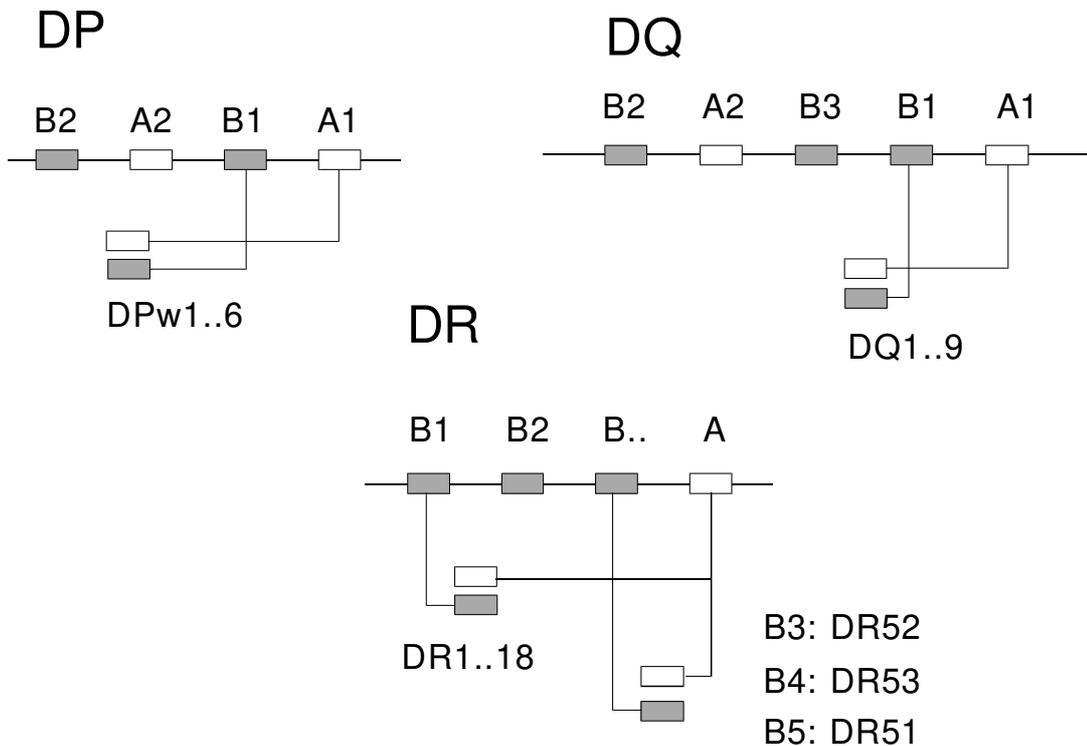


Abbildung 27: Molekulargenetik von HLA Klasse II-Genen.

14.2.2 HLA-Klasse II-Antigene

HLA-Klasse II-Antigene (Abb. 26) bestehen ebenfalls aus zwei Polypeptidketten, einer schweren α -Kette (33 kDa) und einer leichten β -Kette (29 kDa). Es werden im Bereich der für HLA-Klasse II kodierenden Genabschnitte die Subregionen HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP (Abb.27) unterschieden. Die komplexe chromosomale Organisation der HLA-DR-Gene (Abb. 29) ist durch ein Nebeneinander von exprimierten Genen und sogenannten Pseudogenen gekennzeichnet. Die „eigentlichen“ DR-Antigene (1-18) sind mit dem Polymorphismus der DRB1-Kette assoziiert, die als Heterodimer mit DRA angetroffen wird.

Auch bei den DR-Antigenen gibt es breitere, ursprünglich immunologisch definierte Spezifitäten (z. B. DR2), denen nach der neueren numerischen Nomenklatur die Merkmale DRB1*1501 . . . DRB1*1506 entsprechen. Die Ketten DRB5, DRB3, DRB4, bilden zusammen mit DRA Heterodimere, die die Antigene DR51, DR52 bzw. DR53 exprimieren (Abb. 29).

Es bestehen starke Assoziationen zwischen den Antigenen DR51, DR52 und DR53 einerseits und den DRB1-Varianten andererseits (Abb. 29, Tabelle 59 [172]). Dieses Phänomen eines ausgeprägten **Kopplungsungleichgewichts**⁶³ zwischen Allelen verschiedener Genorte wird im HLA-System sehr verbreitet beobachtet.

Die (starken) Kopplungsungleichgewichte (s. u.) zwischen HLA-DR und HLA-DQ sind in Tabelle 60 aufgeführt (nach [171]).

Kopplungsungleichgewicht bei HLA-Antigenen: Man kann ein Kopplungsungleichgewicht anhand der Differenz zwischen beobachteter und erwarteter Allelhäufigkeit quantifizieren. Zur Illustration ein Beispiel: Die HLA-Antigene HLA-B8 und HLA-DR3 werden bei Weißen mit Häufigkeiten von 0.09 und 0.12 festgestellt. Wenn ein positives Kopplungsungleichgewicht nicht bestünde, würde man den Haplotyp B8-DR3 mit einer Häufigkeit erwarten, die dem Produkt der Häufigkeiten der Gene entspräche ($0.09 \times 0.12 = 0.0108$). Die beobachtete Häufigkeit liegt deutlich darüber, bei 0.074%. Die Differenz Δ von 0.0632 spiegelt dabei das Ausmaß des Kopplungsungleichgewichts wider.

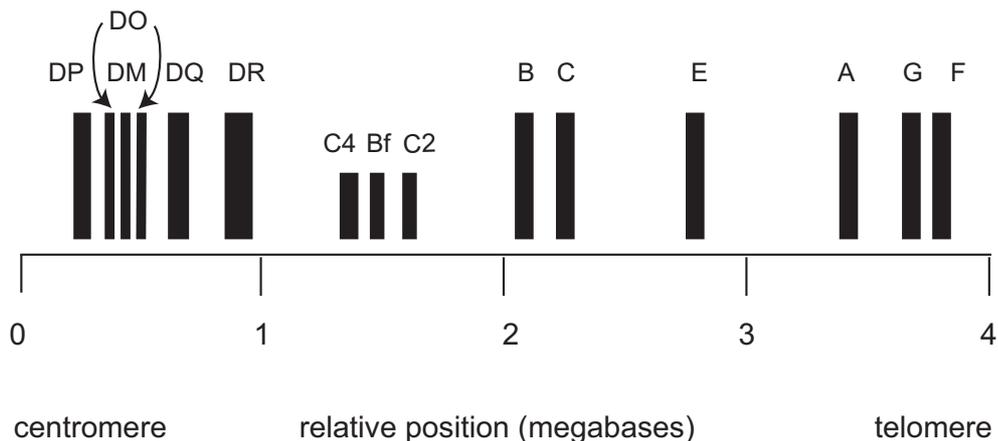


Abbildung 28: Anordnung der HLA-Antigene auf dem kurzen Arm des 6 Chromosoms

⁶²crossreactive groups

⁶³engl.: linkage disequilibrium

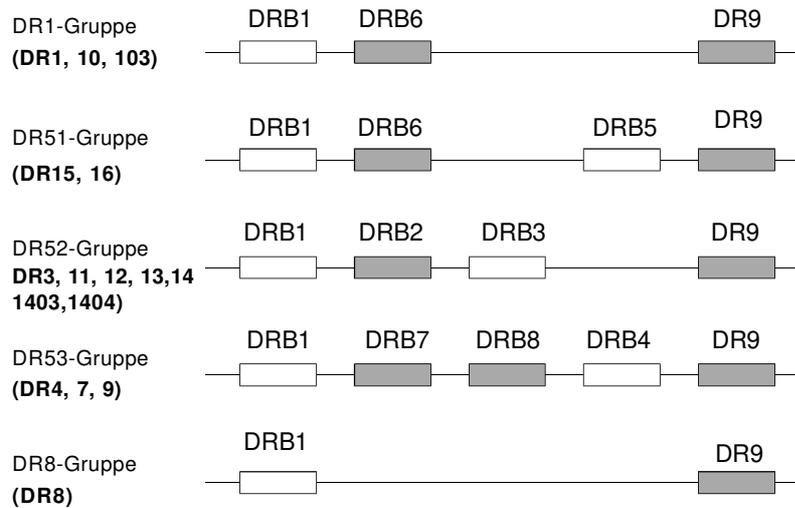


Abbildung 29: Chromosomale Organisation der HLA-DRB-Gene bei verschiedenen Haplotypen. Exprimierte Gene sind durch offene, Pseudogene durch schraffierte Flächen dargestellt. DRA/DRB1-Heterodimere exprimieren die Antigene DR1-18, DRA/DRB5 das Antigen DR51, DRA/DRB3 das Antigen DR52, DRA/DRB4 das Antigen DR53. HLA-DRB2, DR-B6-9 sind nicht exprimierte Pseudogene.

14.2.3 Nomenklatur der HLA-Antigene

Die Benennung der HLA-Antigene erfolgt wegen des unterschiedlichen Informationsgehalts der Resultate immunologischer Methoden (Bindung von Antikörpern, zelluläre Methoden) und von Sequenzdaten „zweigleisig“: so entsprechen in der immunologisch entstandenen Nomenklatur dem Antigen HLA-B8 die genetisch (auf der Grundlage der DNA-Sequenzen) definierten Merkmale B*0801 und B*0802. Dabei steht B für den Genort, 08 für das Hauptmerkmal und 01 oder 02 für die auf DNA-Ebene definierten Untermerkmale. Eine fünfte Ziffer wird gelegentlich zur Bezeichnung von Allelen angehängt, wenn eine „stumme“ Mutation vorliegt, die nicht zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz führt, (Beispiel: DQB1*03031 und DQB1*03032). Ein Allel, das eine Mutation außerhalb der kodierenden Region enthält wird mit weiteren Ziffern gekennzeichnet, z. B. DRB1*1301102, ein nicht exprimiertes Allel („Null-Allel“) wird mit einem angehängten N gekennzeichnet. Allele, die stark vermindert exprimiert sind, werden einem angehängten L gekennzeichnet [179], z. B. A*2402102L.

14.3 Hinweise zur Funktion von HLA-Antigenen

MHC-Genprodukte fallen durch ihre außerordentlich ausgeprägte Vielgestaltigkeit (multiple Allelie) bei verschiedenen *Species* auf. Sie stellen Rezeptoren dar, die bei der Erkennung unterschiedlicher antigener, fremder Determinanten eine Rolle spielen. Dabei ist es offenbar von Vorteil, wenn eine *Species* über MHC-Genprodukte mit einem hohen Maß an Variabilität verfügt, damit eine möglichst große Zahl von Fremdanitgenen erkannt und prozessiert werden kann. Für die Einbeziehung von

Genprodukten des HLA-Systems in die Vorgänge bei der Immunantwort sprechen Befunde, nach denen Helfer-T-Lymphozyten nach Zusatz von Antigenen nur dann proliferieren, wenn diese Fremdsubstanzen durch Monozyten präsentiert werden, die mindestens ein HLA-Klasse II-Genprodukt mit den CD4(+)-T-Lymphozyten gemeinsam besitzen. Weiter können gegen zellgebundene Viren oder Haptene sensibilisierte CD8(+)-T-Lymphozyten Zielzellen nur dann lysieren, wenn sie ein HLA-Klasse-I-Merkmal gemeinsam mit den Effektorzellen aufweisen. Beide Phänomene werden unter dem Schlagwort der *MHC-Restriktion der Immunantwort* zusammengefaßt.

Es wird allgemein unterstellt, daß in den beschriebenen Funktionen der MHC-Produkte z. B. im Rahmen der Infektabwehr eine Ursache für die Entstehung des komplexen Polymorphismus des menschlichen MHC liegt. Bei Vorhandensein einer großen Zahl von Varianten kann damit gerechnet werden, daß die Gesamtheit Individuen einer Species besser gegen Krankheitserreger geschützt ist, da so in der Population mit größerer Wahrscheinlichkeit einige Varianten von HLA-Antigenen vorkommen, die Bestandteile pathogener Erreger besonders effizient den immunkompetenten Zellen des jeweils betroffenen Individuums präsentieren können.

Die biologischen Funktionen des MHC kommen auch in statistischen Assoziationen zwischen HLA-Faktoren und Krankheiten zum Ausdruck [180]. So ist schon lange bekannt, daß Personen, HLA-B27 tragen, ein etwa 80-90 mal größeres Risiko aufweisen, an einem M. Bechterew zu erkranken.

Bei der epidemiologischen Analyse solcher Zusammenhänge zwischen genetischen Markern und von einer Krankheit betroffenen Individuen (Tabelle 61) dient neben einer Reihe weiterer Maßzahlen die *Odds Ratio* als Näherungswert des relativen Risikos⁶⁴:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c} \quad (1)$$

Einige bekannte Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Erkrankungen sind in der Tabelle 62 aufgeführt.

14.4 Transfusionen, Transplantationen

Die große Bedeutung einer guten Übereinstimmung von HLA-Antigenen bei *Nierentransplantationen* ist mittlerweile gut belegt [181], dabei sollten in erster Linie HLA-DR und dann HLA-B und HLA-A bei der Auswahl von Spenderorganen für Patienten berücksichtigt werden. Besonders ausgeprägt ist der Nutzen einer vorherigen HLA-gemäßen Auswahl bei vorimmunisierten Patienten.

Aus praktischen Gründen muß auf eine HLA-Zuordnung bei *Herztransplantationen* wegen der kurzen kalten Ischämiezeit in der Regel verzichtet werden. Dennoch zeigen retrospektive Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen HLA-*match* und der Überlebenszeit.

Bei *Lebertransplantationen* scheint der Einfluß der HLA-Übereinstimmung bei der Ersttransplantation eher gering zu sein, bei Retransplantationen scheint ein HLA-*Matching* jedoch einen Einfluß auf das Transplantatüberleben zu haben.

Eine überragende Bedeutung hat die Berücksichtigung der HLA-Antigene bei allogenen *Knochenmark- und Stammzelltransplantationen*. Hier wird der Spender bezüglich der HLA-A,

⁶⁴RR: relative risk

B-Antigene (serologische Auflösung einschließlich „splits“) und der Klasse II-Antigene DRB1 in der (feinen) Auflösung der DNA-basierten Typisierung ausgewählt. Während bei der Transplantation solider Organe durch eine sorgfältige Auswahl vor allem das Risiko einer **Transplantatabstoßung** ausgeschaltet werden soll⁶⁵, kann es nach der Transplantation hämatopoetischer Zellen auch zu einer „Graft versus Host-Reaktion“⁶⁶ kommen, wenn transplantierte T-Zellen in der „fremden“ Umgebung stimuliert werden. Kürzlich wurden Empfehlungen zur immungenetischen Spenderauswahl publiziert [182]. Diese sind erforderlich, da es nicht für alle potentiellen Empfänger von Knochenmarktransplantaten einen HLA-identischen Spender gibt und deshalb gelegentlich nicht hundertprozentig identische Knochenmarkspender akzeptiert werden müssen. Bei der Suche beginnt man zunächst bei den unmittelbaren Verwandten⁶⁷, wenn dort kein geeigneter Spender gefunden wird, setzt man die Suche unter den Blutsverwandten der erweiterten Familie⁶⁸ fort, schließlich greift man auf unverwandte Spender zurück, die von Spenderorganisationen bereitgestellt werden⁶⁹.

Bei der Transplantation von Knochenmark und peripheren Blutstammzellen haben die Merkmale des HLA-Antigenkomplexes eindeutig Vorrang vor den ABO-Blutgruppenmerkmalen. Daraus folgt, daß ABO- und Rh(D)-ungleiche Transplantationen von Blutstammzellen stattfinden (müssen). Bei ABO-ungleich transplantierten Patienten ändert sich die Blutgruppe, wenn die Erythrozyten des Patienten aufgrund der natürlichen Alterung allmählich verschwinden und die Blutzellen des Transplantats in zunehmendem Anteil in der Zirkulation angetroffen werden. Bei der serologischen Untersuchung von Blutproben solcher Patienten beobachtet man dann sogenannte Mischfeldagglutinationen.

Beobachtungen bei weitestgehend HLA-ident mit hämatopoetischen Stammzellen transplantierten Patienten legten die Vermutung nahe, das es außer den Merkmalen des „MHC“ noch weitere Histokompatibilitätsantigene gibt, die einen Einfluß auf das „Angehen“ des Transplantats haben können oder für eine GvHR verantwortlich sein können. Solche Antigene werden als „**Minor-Histokompatibilitätsantigene**“ bezeichnet. Folgende Strukturen der Zellmembranen werden gegenwärtig diskutiert: Das Merkmal **HA-1** [183], ein Y-chromosomal vererbtes Merkmal **H-Y** und **CD31** ein Adhäsionsmolekül, bei dem kürzlich ein Polymorphismus entdeckt wurde, der in Zusammenhang mit GvHR gebracht wurde [184].

14.5 Techniken zum Nachweis von HLA-Antikörpern, HLA-Typisierung

Je nach klinischer Fragestellung werden im HLA-immunologischen Labor unterschiedliche Sachverhalte untersucht. Bei Patienten, die nach Substitution mit Thrombozyten keinen adäquaten Transfuserfolg zeigen oder die nach Gabe zellulärer Blutprodukte febrile Transfusionsreaktionen entwickeln und bei Patienten, bei denen eine Transplantation (z. B. Niere) bevorsteht, werden Antikörper gegen HLA-Klasse I-Antigene bestimmt, um beispielsweise die Notwendigkeit HLA-ausgewählter Thrombozytenkonzentrate zu klären. Nach Auswahl eines geeigneten Spenders für eine Transfusion oder Transplantation wird die Verträglichkeit in einer sogenannten *Crossmatch-Untersuchung* über-

⁶⁵ d. h. eine Alloimmunreaktion in „host versus graft“-Richtung

⁶⁶ GvHR

⁶⁷ „core family donor search“: CFDS

⁶⁸ „extended family donor search: EMDS“

⁶⁹ „unrelated marrow donor search: UMDS“

prüft. Das wichtigste serologische Verfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen HLA-Antigene ist der *lymphozytotoxische Test* [32]. Er beruht darauf, daß HLA-Antikörper nach Bindung an Lymphozyten Komplement aktivieren können.

Das Prinzip des ursprünglich von Terasaki beschriebenen **lymphozytotoxischen Tests**: Lymphozyten werden mit Hilfe eines Dichtegradienten aus antikoaguliertem Blut gewonnen. Das antikörperhaltige Serum wird zu den Lymphozyten hinzugegeben (nachdem es 30 Minuten bei 56 °C erhitzt wurde, um die noch im Serum vorhandene Komplementaktivität zu inaktivieren). Nach der Bindung der Antikörper an die Lymphozyten wird Kaninchenkomplement hinzupipettiert. An die Lymphozyten gebundene Antikörper aktivieren das Komplement, wodurch diese dann durchlöchert werden. Dies wird sichtbar gemacht, indem ein Farbstoff, z. B. Eosin hinzupipettiert wird. In die beschädigten Lymphozyten dringt der Farbstoff dann ein, so daß diese bei Ableseung im Phasenkontrastmikroskop dunkler erscheinen.

Die Bindung nicht komplementfixierender Antikörper an Lymphozyten kann mit Antiglobulinbindungstests wie z. B. **Immunfluoreszenztest** mit Lymphozyten nachgewiesen werden. Bei der Untersuchung des Immunisierungsgrads (gegen HLA-Antigene) von Patienten läßt man das zu untersuchende Patientenserum mit einer größeren Zahl von Spenderlymphozyten (einem sog. Zellpanel) reagieren. Personen, die zuvor noch nicht transfundiert wurden und Frauen, die zuvor nicht schwanger waren, weisen in der Regel keine HLA-Antikörper auf⁷⁰.

Bei der **serologischen HLA-Typisierung** werden Seren mit spezifischen HLA-Antikörpern zur Bestimmung der HLA-Merkmale verwendet. Es wird auch hierzu der lymphozytotoxische Test in einer Mikromethode verwendet.

Nachdem in den letzten Jahren die dem Polymorphismus der HLA-Antigene zugrundeliegenden Variabilitäten der DNA-Sequenzen erforscht wurden, können Typisierungen der HLA-Antigene auch mit molekularbiologischen Methoden durchgeführt werden. Die direkte **Sequenzierung** der HLA-Gene ist z. Zt. vor allem wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten (dürfte künftig allerdings eine immer größere Rolle auch in der 'Routinetypisierung' spielen), heute wird vor allem die **Polymerase-Kettenreaktion mit sequenzspezifischen Primern verwendet (PCR-SSP)** und die Hybridisierung mit der PCR amplifizierter DNA-Abschnitte mit Oligonukleotiden (**PCR-SSO**).

14.6 Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- *Klasse I-, Klasse II-Antigene:*
 - *Genloci (A, B, C, DR, DQ, DP)*
 - *Gewbeverteilung?*
 - *molekulare Struktur (leichte, schwere Ketten, β_2 Mikroglobulin)?*
 - *Funktion bei der Immunabwehr?*
- *Prinzipien der Nomenklatur von HLA Genen und (serologisch, zellulär definierten) Antigenen*
- *Was versteht man unter einem „Crossmatch“-Test?*
- *Welche Anforderungen gibt es an die Gewbeverträglichkeit bei der Transplantation hämatopoetischer Zellen, bei der Transplantation solider Organe?*
- *Prinzip des lymphozytotoxischen Tests, DNA-basierter Typisierungsverfahren*
- *Nennen Sie Beispiele für „HLA-Krankheitsassoziationen“. Bei welchen Verdachtsdiagnosen sind spezielle immungenetische Untersuchungen sinnvoll?*

⁷⁰Bei ca 25-30% aller schwangeren Frauen kommt es dagegen zur Alloimmunisierung gegen HLA-Antigene, es ist bemerkenswert, daß dies offenbar den Feten bzw. das Neugeborene nicht beeinträchtigt

supertypische Merkmale	subtypische Merkmale
A1	
A2	
A203	
A210	
A3	
A9	A23, A24
A10	A25, A26, A34, A66
A11	
A19	A29, A30, A31, A32, A33, A74
A28	A68, A69
A36	
A43	
A80	
Cw1	
Cw2	
Cw3	Cw9, Cw10
Cw4	
Cw5	
Cw6	
Cw7	
Cw8	

Tabelle 52: Serologisch definierte HLA-A und HLA-C-Antigene

supertypische Merkmale	subtypische Merkmale
B5	B51, B52
B7	
B703	
B8	
B12	B44, B45
B13	
B14	B64, B65
B15	B62, B63, B75, B76, B77
B16	B38, B39
B17	B57, B58
B18	
B21	B49, B50
B22	B54, B55, B56
B27	
B2708	
B35	
B37	
B3901	
B3902	
B40	B60, B61
B4005	
B41	
B42	
B46	
B47	
B48	
B5102	
B5103	
B53	
B59	
B67	
B70	B71, B72
B73	
B78	
B81	
Bw4	
Bw6	

Tabelle 53: Serologisch definierte HLA-B-Antigene

CREG	Assoziierte Genprodukte
1C	A1, 3, 9 (23, 24), 11, 29, 30, 31, 36, 80
10C	A10 (25, 26, 34, 66), 11, 28 (68, 69), 32, 33, 43, 74
2C	A2, 9 (23, 24), 28 (68, 69), B17 (57, 58)
5C	B5 (51, 52), 15 (62, 63, 75, 76, 77), 17 (57, 58), 18, 21 (49, 50), 35, 46, 53, 70 (71, 72), 73, 78
7C	B7, 8, 13, 22 (54, 55, 56), 27, 40 (60, 61), 41, 42, 47, 48, 59, 67, 81, 82
8C	B8, 14 (64, 65), 16 (38, 39), 18, 59, 67
12C	B12 (44, 45), 13, 21 (49, 50), 37, 40 (60, 61), 41, 47

Tabelle 54: Wichtige kreuzreagierende Gruppen der HLA-A und HLA-B Antigene [178]

14 HLA und Transplantationen

HLA-Bw4	HLA-Bw6				
B5		B40		B56(22)	B72(70)
	B7	B41		B57(17)	B73
	B8	B42		B58(17)	
B13		B44(12)	B45(12)	B59	B77
	B14		B46	B60(40)	B75(15)
B17		B47		B61(40)	B76(15)
	B18		B48	B62(15)	
	B22	B49(21)	B50(21)	B63(15)	A9
B27		B51(5)			A25(10)
	B35	B52(5)		B64(14)	A32(19)
B37		B53		B65(14)	
B38(16)	B39(16)		B54(22)	B67	
			B55(22)	B70	
				B71(70)	

Tabelle 55: Assoziationen zwischen HLA-B Antigenen und Bw4/Bw6

B35, Cw4
B65, Cw8
B62, Cw3
B27, Cw2
B64, Cw8
B44, Cw5
B57, Cw6
B13, Cw6
B7, Cw7
B60, Cw3
B56, Cw1
B8, Cw7
B37, Cw6
B61, Cw2
B27, Cw1
B50, Cw6
B55, Cw3
B49, Cw7
B45, Cw6
B51, Cw1
B53, Cw4
B18, Cw5
B47, Cw6

Tabelle 56: HLA-B/C-Assoziationen bei Weißen

supertypische Merkmale	subtypische Merkmale
DR1	
DR103	
DR2	DR15, DR16
DR3	DR17, DR18
DR4	
DR5	DR11, DR12
DR6	DR13, DR14
DR7	
DR8	
DR9	
DR10	
DR1403	
DR1404	
DR51	
DR52	
DR53	

Tabelle 57: Serologisch definierte HLA-DR-Antigene

supertypische Merkmale	subtypische Merkmale
DQ1	DQ5, DQ6
DQ2	
DQ3	DQ7, DQ8, DQ9
DQ4	

Tabelle 58: HLA-DQ-Antigene

DR51 (DRB5*)	DR15, DR16
DR52 (DRB3*)	DR11, DR12, DR13, DR14, DR1403, DR1404, DR17, DR18
DR53 (DRB4*)	DR4, DR7, DR9

Tabelle 59: Assoziationen innerhalb der DR-Subregion bei Weißen

DQ	assoziierte DR-Antigene
DQ1	DR1, DR2, DR6, DR10
DQ2	DR7, DR17
DQ3	DR5, DR9, DR4 (meist)
DQ4	DR8, DR4 (selten)

Tabelle 60: Assoziationen zwischen DR und DQ-Antigenen

	Marker positiv	Marker negativ
Patienten (erkrankt)	a	b
Kontrollpersonen (nicht erkrankt)	c	d

Tabelle 61: Zusammenhang zwischen Auftreten von Erkrankungen in Abhängigkeit von Risikofaktoren

Erkrankung	Merkmal	RR
Birdshot Chorioretinopathie	A29	224.3
Idiopathische Hämochromatose	A3	8.2
M. Bechterew	B27	87.4
M. Reiter	B27	37.0
Chron. Hepatitis B	B35	5.0
Psoriasis vulgaris	Cw6	13.3
Narkolepsie	DR2	> 100
Goodpasture Syndrom	DR2	15-9
Systemischer Lupus Erythematodes	DR3	5.8
Sjögren/Sicca-Syndrom	DR3	9.7
Idiopathischer M. Addison	DR3	9.3
Hereditäre IgA-Defizienz	DR3	17.0
Typ I Diabetes mellitus	DR4	6.4
	DR3	3.3
Rheumatoide Arthritis	DR4	4.2
Felty-Syndrom	DR4	76.0
Pemphigus vulgaris	DR4	14.4
Perniziöse Anämie	DR5	5.4
HPA-1a-Immunsierung (Thrombozyten)	DR52a	24.9
HPA-5b-Immunsierung (Thrombozyten)	DR6	

Tabelle 62: HLA-Krankheitsassoziationen, RR *relative risk*

15 Bestimmungen und Richtlinien zur Bluttransfusion

Die Herstellung von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten, gefrorenen Frischplasma und anderen Blutprodukten unterliegt in der Bundesrepublik Deutschland dem **Arzneimittelgesetz** [185]. Für die Herstellung von „gerichtet“, d. h. gezielt für einzelne Patienten hergestellten Blutprodukten (Beispiele: autologe präoperativ entnommene Blutspenden) ist für die Einrichtung, die diese Produkte herstellt eine Herstellungserlaubnis nach § 13, erforderlich. Wenn Blutprodukte dagegen auf Vorrat, d. h. als Fertigarzneimittel hergestellt werden (normale, homologe Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma), so muß die herstellende Einrichtung diese Produkte gem. § 21 AMG als Arzneimittel zulassen. Für den Betrieb und die Organisation einer Blutspendeeinrichtung gelten die Bestimmungen der **Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)** [186]

Im Jahr 1998 wurden wesentliche Punkte der Gewinnung und Anwendung von Blutkomponenten in einem **Transfusionsgesetz** [14] geregelt. Fachliche Fragen der Gewinnung und der klinischen Anwendung von Blutprodukten, die ständig dem Stand von Wissenschaft und Technik angepaßt werden müssen, werden in den **Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)** beschrieben [15]. Weitere aktuelle Festlegungen zur Gewinnung und Anwendung von Blutprodukten werden in den Voten des **Arbeitskreises Blut** beim Bundesgesundheitsministerium niedergelegt, die regelmäßig im Bundesgesundheitsblatt veröffentlicht werden und auch vom Robert-Koch-Institut über das Internet der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden⁷¹. Empfehlungen zur Indikationsstellung von Blutkomponenten werden in den **Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten** [16] gemacht. Diese wie auch die Richtlinien haben für den transfundierenden Arzt einen hohen Grad an Verbindlichkeit, wobei vor allem auf eine rationale Begründung der Hämotherapie im Sinne eines angemessenen Einsatzes der knappen und nicht völlig nebenwirkungsfreien Hämotherapeutika abgehoben wird. So ist es beispielsweise heute nicht mehr zu rechtfertigen, wenn gefrorenes Frischplasma zum Ersatz von Gerinnungsfaktor VIII oder gar zum Volumenersatz verwendet wird.

15.1 Eignung zur Blutspende

Grundsätzlich können gesunde Personen ab 18 Jahren Blut spenden, deren Identität von der Blutspendeeinrichtung anhand eines gültigen Personaldokuments mit Lichtbild geprüft wird. Der Blutspender dokumentiert seine Bereitschaft zur Blutspende durch Unterschrift, er bestätigt durch den **vertraulichen Spenderselbstausschluß** die Verwendbarkeit des gespendeten Blutes für Transfusionszwecke [15].

Eine Vollblutspende setzt eine minimale Hämoglobinkonzentration von 125 g/l bei Frauen und 135 g/l bei Männern voraus⁷². Die Freigabe eines zu transfundierenden Blutprodukts setzt voraus, daß dieses für die Infektionsmarker HBsAg, Anti-HIV 1/2, HIV-RNA, Anti-HCV, HCV-RNA und für Antikörper gegen *Treponema pallidum* negativ ist (s. Abschnitt 7). Kriterien, nach denen Personen dauerhaft von der Spende auszuschließen sind oder zeitlich zurückgestellt werden müssen, sind in [15, Abschnitt 2.2.4.3] beschrieben.

⁷¹<https://www.rki.de>

⁷²erforderliche Hämatokrit-Werte: 0,38 (Frauen), 0,4 (Männer)

Darüber hinaus sind Spender auszuschließen, die sich in der Zeit vom 1.1.1980 bis 31.12.1996 insgesamt 6 Monate in Großbritannien und Nordirland aufgehalten haben, um das Risiko einer Übertragung einer vCJD zu verkleinern (s. Abschnitt 7.12). Ein weiterer zeitlich begrenzter Ausschluss (beschrieben in Abschnitt 7.10) soll eine Übertragung des West-Nil-Virus vermeiden.

Bei einem maximalen Volumen einer Vollblutspende von 500 ml soll der zeitliche Abstand zwischen zwei Blutspenden 12 Wochen betragen, im Mindestfall aber 8 Wochen. Die jährlich maximal entnommene Blutmenge darf 2000 ml bei Frauen und 3000 ml bei Männern nicht überschreiten [15, Abschnitt 2.4.1].

15.2 Rückverfolgungsverfahren

Das Verfahren zur Rückverfolgung im Zusammenhang mit der Übertragung von Infektionskrankheiten durch Bluttransfusionen ist im Votum 34 [187] des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit beschrieben⁷³. Ein Rückverfolgungsverfahren ist bei drei Situationen einzuleiten⁷⁴:

- wenn bei einem Blutspender, Plasmaspender oder Spender von Blutkomponenten eine HIV-, HBV- oder HCV-Infektion festgestellt wurde oder der begründete Verdacht einer Infektion besteht,
- wenn bei einem Empfänger von Blut oder Blutprodukten eine HIV-, HBV- oder HCV-Infektion festgestellt wurde und der begründete Verdacht besteht, daß sie durch Spenderblut oder durch Blutprodukte verursacht wurde,
- wenn nachträglich festgestellt wird, daß zur Freigabe verwendete Testergebnisse auf Virusmarker falsch negativ gewesen sein könnten und sich daraus Hinweise darauf ergeben, daß das freigegebene Blutprodukt möglicherweise Infektionserreger übertragen haben könnte.

15.2.1 Vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren

Bei einem Mehrfachspender, bei dem aufgrund wiederholt positiver (nicht negativer) Testergebnisse der begründete Verdacht auf eine Infektion besteht, ist ein Rückverfolgungsverfahren einzuleiten. Dabei sind die vorausgegangenen Blutspenden zu ermitteln. Außerdem werden nach Einleitung des Rückverfolgungsverfahrens alle noch vorhandenen Blutpräparate und aus der Spende hergestellten Bestandteile sichergestellt. Die Testergebnisse vorausgegangener Spenden werden erneut daraufhin überprüft, ob sie für den entsprechenden Parameter negativ waren. Der Tag der letzten für die betrachtete Infektion negativ getesteten Spende ist als Stichtag Ausgangspunkt für diese Überprüfung von Vorspenden. Zur Festlegung des Stichtages werden die 5 Jahre vor dem Entnahmedatum der Spende berücksichtigt, die zur Auslösung des Rückverfolgungsverfahrens führte. Es wird die letzte negativ getestete Blutspende und alle Vorspenden identifiziert, die in den vorausgehenden 12 Wochen (bei HIV, HCV) bzw. 16 Wochen (HBV) entnommen wurden: alle noch vorhandenen Blutkomponenten werden ausgesondert und sichergestellt, Einrichtungen der Krankenversorgung und

⁷³Verfügbar auf der Webseite des Robert-Koch-Instituts: http://www.rki.de/cln_011/nn_225658/DE/Content/Infekt/Blut/AK__Blut/Voten/voten__node.html__nnn=true

⁷⁴Die folgende Darstellung ist im Interesse der Übersichtlichkeit vereinfacht, bei der Durchführung solcher Verfahren ist der genaue Text und ggf. nach dem Verfassen dieses Textes publizierte Ergänzungen und Modifikationen zu konsultieren

Unternehmen der plasmaverarbeitenden Industrie werden über die Vorspenden unterrichtet. Nachuntersuchungsproben, die in diesem Zeitraum gewonnen wurden, sind auf den die Rückverfolgung veranlassenden Parameter zu untersuchen.

Wenn eine Untersuchung der Rückstellproben nicht möglich ist, wird das Rückverfolgungsverfahren mit der Untersuchung der Empfänger der letzten negativen Vorspende und der vorangegangenen Spenden aus dem Zeitraum von 12 Wochen (HIV, HCV) bzw 16 Wochen (HBV) fortgesetzt. Wenn die Untersuchung der Empfänger ausschließlich negative Resultate ergibt, wird das Rückverfolgungsverfahren abgeschlossen. Ergibt sich bei Empfängern von Produkten aus zuvor geleisteten Spenden der begründete Verdacht einer Infektion, ist der Zeitraum, in dem Vorspenden zu ermitteln sind, entsprechend zurückzulegen.

15.2.2 Vom Empfänger ausgehendes Rückverfolgungsverfahren

Beim Nachweis einer Infektion eines Empfängers und dem begründeten Verdacht, daß diese durch eine Transfusion verursacht wurde, wird vom Transfusionsverantwortlichen und dem behandelnden Arzt ein Rückverfolgungsverfahren eingeleitet. Der behandelnde Arzt der Krankeneinrichtung hat alle dem Empfänger verabreichten Blutprodukte und die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer zu ermitteln.

Die pharmazeutischen Unternehmer, die die entsprechenden Blutprodukte hergestellt haben, identifizieren alle dazugehörenden Blutspender. Präparate aus Spenden implizierter Spender werden identifiziert und sichergestellt. Es wird vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelt, ob nach den implizierten Spenden Blutspenden geleistet wurden, bei denen die durchgeführten Untersuchungen eine entsprechende Infektion ausschließen oder unwahrscheinlich machen: dies ist der Fall, wenn der Spender mindestens 12 Wochen bezüglich der Parameter Anti-HIV, HIV-NAT, Anti-HCV und HCV-NAT, bzw 16 Wochen bezüglich Anti-HBc und HBsAg und HBV-NAT negativ war. Dazu müssen ggf. noch nicht vorliegende Untersuchungen aus Rückstellproben vorgenommen werden.

Liegen keine aussagefähigen Untersuchungen über den genannten Mindestzeitraum vor, ist der Spender sofort zu einer Nachuntersuchung aufzufordern. Eine weitere Entnahme und Untersuchung ist vorzunehmen, wenn der Zeitraum zwischen implizierter Spende und dieser Probennahme unter 12 Wochen (HIV, HCV) bzw 16 Wochen (HBV) liegt. Wird ein infizierter Blutspender identifiziert, so ist ein vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren (s. 15.2.1) einzuleiten.

Eventuell vorhandene Blutkomponenten aus Spenden aller implizierten Spender werden identifiziert, ausgesondert oder asserviert werden [187, Abschnitt 8.5]. Daraus ergibt sich auch, daß von diesen Spendern bis zum Abschluß des Rückverfolgungsvorgangs keine weiteren Spenden gewonnen werden dürfen.

15.3 Verschiedenes

15.3.1 Dokumentation, Archivierung

Die im Zusammenhang mit der Spende erhobene Befunde sind, soweit sie zur Rückverfolgung erforderlich sind, 30 Jahre aufzubewahren. Alle übrigen im Zusammenhang mit der Spende gemachten Aufzeichnungen sind mindestens 15 Jahre aufzubewahren [186, § 20].

Die Dokumentation der Anwendung von Blutprodukten [15, Abschnitt 4.13.1] ist ebenfalls 30 Jahre aufzubewahren. Ein Einzelnen ist jede Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen ist für Zwecke der ärztlichen Behandlung und zur Risikoerfassung nach dem Arzneimittelgesetz zu dokumentieren, dabei sind die **Aufklärung, Einwilligungserklärung**, durchgeführte Untersuchungen und ihre Resultate, bei blutgruppenspezifisch einzusetzenden Blutprodukten das **Ergebnis der Blutgruppenbestimmung**, erzielte **Wirkungen** und gegebenenfalls eingetretene **Nebenwirkungen** festzuhalten. Die Dokumentation muss auch eine Begründung der Indikation der Anwendung von Blutprodukten enthalten [15, Abschnitt 4.13.1], sofern die Anwendung von den Querschnittsleitlinien [16] abweicht.

Die angewendeten Blutprodukte und Plasmaproteine müssen vom behandelnden Arzt dokumentiert werden mit folgenden Angaben: **Patientenidentifikation, Chargenbezeichnung**, Pharmazentralnummer oder **Präparatebezeichnung, Hersteller** (Name des pharmazeutischen Unternehmers), **Dosis, Datum** und **Uhrzeit** der Anwendung. Die Dokumentation zur Anwendung von Blutprodukten hat **patientenbezogen** (z. B. in den Krankenakten) und **produktbezogen** zu erfolgen.

15.3.2 Rückstellproben

Hersteller von therapeutisch einsetzbaren Blutprodukten haben für Rückverfolgungsverfahren ein Jahr über die Laufzeit der Präparate hinaus Serum- oder Plasmaproben (Rückstellproben, Nachuntersuchungsproben) in ausreichender Menge sicherzustellen. Dies erlaubt, im Rahmen von Rückverfolgungsverfahren Nachuntersuchungen auf Infektionsmarker durchzuführen.

15.3.3 Meldewesen

Träger der Spendeinrichtungen haben jährlich (beginnend 1999) die Zahlen zum Umfang der Gewinnung von Blut und Blutkomponenten und zum Export/Import an die zuständige Bundesoberbehörde (das Paul-Ehrlich-Institut) zu melden [14, § 21], Einrichtungen der Krankenversorgung müssen den Verbrauch von Blutprodukten und Plasmaproteinen (i. S. des § 14 Transfusionsgesetz: Blutprodukte und gentechnisch hergestellte Plasmaproteine zur Behandlung von Hämostasestörungen) und die Anzahl der behandelten Personen mit angeborenen Hämostasestörungen melden.

Der für die Epidemiologie zuständigen Bundesoberbehörde (dem Robert-Koch-Institut) ist vierteljährlich unter Angabe der getesteten Spender die Anzahl der für Infektionsmarker positiven Personen zu übermitteln [14, § 22].

15.3.4 Unterrichtungspflichten: Nebenwirkungen bei der Anwendung von Blutprodukten

Wenn bei Anwendung von Blutprodukten (und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Gerinnungsstörungen) unerwünschte Ereignisse auftreten, so ist der Transfusionsbeauftragte und der Transfusionsverantwortliche zu benachrichtigen [14, § 16 Abs. 1]. Beim Verdacht der Nebenwirkung eines Blutprodukts ist der pharmazeutische Unternehmer und im Fall des Verdachts einer schwerwiegenden Nebenwirkung eines Blutprodukts ist die zuständige Bundesoberbehörde zu informieren [14, § 16 Abs. 2]. Die Mitteilung muß die notwendigen Angaben zum Produkt⁷⁵

⁷⁵Bezeichnung des Produkts, Name des pharmazeutischen Unternehmers, Chargenbezeichnung

und zu der von der Nebenwirkung betroffenen Person⁷⁶ enthalten. Unter Nebenwirkungen versteht das Arzneimittelgesetz Begleiterscheinungen beim bestimmungsgemäßen Gebrauch von Arzneimitteln [188, § 4 Abs. 13]. Als schwerwiegend hat man eine Nebenwirkung einzustufen, die „tödlich oder lebensbedrohend ist, zu Arbeitsunfähigkeit oder zu einer Behinderung führt, eine stationäre Behandlung oder die Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht“ [189, Randnummer 781]. Neben den in diesem Abschnitt genannten Pflichten ist jeder Arzt verpflichtet [190, § 6], die beobachteten Arzneimittelnebenwirkungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft mitzuteilen.

15.4 Grunddaten zur Versorgung der Bundesrepublik Deutschland mit Blutprodukten

Von den Blutspendediensten des Deutschen Roten Kreuzes, den staatlich-kommunalen Einrichtungen (z. B. der Universitätskliniken) und privaten Blutspendediensten wurden im Jahr 2020 3.671.838 Vollblutspenden entnommen, aus diesen wurden 3.527.289 Erythrozytenkonzentrate hergestellt, weitere Erythrozytenkonzentrate wurden aus 783 Apheresespenden hergestellt [191].

Insgesamt wurden 575.608 Thrombozytenkonzentrate hergestellt, davon 319.886 durch Thrombozytapherese, 255.722 aus Vollblut („Pool-Thrombozytenkonzentrate“). Es wurden 836.551 Transfusionseinheiten therapeutischen Plasmas hergestellt, davon 787.636 als tiefgefrorenes quarantänegelagertes Plasma und 48.828 als quarantänegelegertes, lyophilisiertes Plasma.

Für die Herstellung von Gerinnungspräparaten wurden 2.744.787 Liter „Plasma zur Fraktionierung“ aus Vollblutspenden oder durch Plasmapherese gewonnen. Größere Mengen wurden importiert und wieder exportiert, in Deutschland wurden schließlich 2.087.842 Liter fraktioniert.

Es wurden im Jahr 2020 insgesamt nur noch 968 Eigenblutentnahmen vorgenommen, daraus wurden 403 Erythrozytenkonzentrate und 296 Einheiten Plasma zur Transfusion hergestellt.

15.5 Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- *Wichtige Gesetze, Bestimmungen und Richtlinien zur Anwendung und zur Gewinnung von Blutpräparaten:*
 - *Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*
 - *Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie-Richtlinien)*
 - *Transfusionsgesetz*
 - *Arzneimittelgesetz*
 - *Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)*
 - *Voten des Arbeitskreises Blut beim Bundesministerium für Gesundheit*
- *Welches sind Eignungskriterien zur Blutspende („Risikogruppen“, Vorerkrankungen, Alter)?*
- *Wie ist das grundsätzliche Vorgehen bei Durchführung des vom Spender/vom Empfänger ausgehenden Rückverfolgungsverfahrens*
- *Was ist bei der Dokumentation der Anwendung von Blutprodukten zu beachten?*

⁷⁶Geburtsdatum und Geschlecht

Literatur

- [1] Arbeitskreis Blut. Studentische Ausbildung in Transfusionsmedizin und Hämostaseologie (Hämotherapie), Votum 29; 2003.
- [2] Eckstein R, Zimmermann R, editors. Immunhämatologie und klinische Transfusionsmedizin Theorie und Praxis kompakt. 7th ed. München: Elsevier; 2016.
- [3] Singbartl G, Walther-Wenke G, editors. Transfusionspraxis. 2nd ed. Berlin: Springer; 2014.
- [4] Norfolk D, editor. Handbook of Transfusion Medicine. 5th ed. Norwich: TSO information & publishing solutions; 2013. Available from: <https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook>.
- [5] Kiefel V, editor. Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010.
- [6] Klein HG, Anstee DJ, editors. Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine. 12th ed. Oxford: John Wiley and Sons; 2014.
- [7] Daniels G, editor. Human blood groups. 3rd ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2013.
- [8] Chaffin J. Webseite *BloodBank Guy*. <https://www.bbgy.org/>.
- [9] Walker G, Habboushe J. Webseite MDCalc;. <https://www.mdcalc.com/>.
- [10] Hauser RG, Kwon RJ, Ryder A, Cheng C, Charifa A, Tormey C. Transfusion Medicine Equations Made Internet Accessible. *Transfusion Medicine Reviews*. 2020;34:5-9.
- [11] Pötzsch B, Madlener K, editors. Hämostaseologie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie. 2nd ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2010.
- [12] Bruhn HD, Hach-Wunderle V, Schambeck CM, Scharf RE, editors. Hämostaseologie für die Praxis. Sicher durch den klinischen Alltag. 2nd ed. Stuttgart: Schattauer; 2011.
- [13] Bartels M, Alban S, Bergmann F, Czwalińska A, Ganser A, Siegemund A, et al., editors. Das Gerinnungskompandium. Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen. 2nd ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2013.
- [14] Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz) – TFG;. Bundesgesetzblatt Teil I Nr 42, 6. Juli 1998, Seite 1752.
- [15] Bundesärztekammer und Paul-Ehrlich-Institut. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Gesamtnovelle 2023; 2023. Elektronisches Dokument. Available from: <https://www.baek.de/rili-h-2023>.
- [16] Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020; 2020. Available from: https://www.wbbaek.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
- [17] Deutsch E, Bender AW, Eckstein R, Zimmermann R, editors. Transfusionsrecht. Ein Handbuch für Ärzte, Juristen und Apotheker. 2nd ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2007.
- [18] RKI – Arbeitskreis Blut;. <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Blut-und-Transfusionsmedizin/Arbeitskreis-Blut/arbeitskreis-blut-node.html>.
- [19] Schütt C, Bröker B, Fleischer B, editors. Grundwissen Immunologie. Berlin: Springer Spektrum; 2019.
- [20] Murphy K, Weaver C, editors. Janeway's Immunobiology. 9th ed. New York, London: Garland Science; 2017.
- [21] Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM, editors. Roitt's essential immunology. 13th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2017.
- [22] Klein J, editor. Immunology - the science of self-nonsel self discrimination. New York: John Wiley & Sons; 1982.
- [23] Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends in Immunology*. 2003;24:376-9.
- [24] Anthony Nolan Research Institute, HLA Informatics Group. Nomenclature for Factors of the HLA System: HLA Alleles Numbers; 2020. <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> Zugriff 04.05.2020.
- [25] Stites DP, Terr AI. Basic Human Immunology. London: Prentice-Hall International; 1991.
- [26] Silverstein AM. The history of immunology. In: Paul WE, editor. Fundamental immunology. 3rd ed. New York: Raven Press; 1993. p. 21-41.

- [27] Market E, Papavasiliou FN. V(D)J Recombination and the Evolution of the Adaptive Immune System. *PLoS Biology*, <http://biologyplosjournals.org>. 2003 Oct;1:024-7.
- [28] Roitt I, Brostoff J, Male D, editors. *Immunology*. 5th ed. London: Mosby; 1998.
- [29] Tonegawa S. Susuma Tonegawa – Nobel lecture: Somatic generation of immune diversity; 1987. <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1987/tonegawa-lecture.html>.
- [30] Walport MJ. Complement. First of two parts. *New England Journal of Medicine*. 2001;344:1058-66.
- [31] Walport MJ. Complement. Second of two parts. *New England Journal of Medicine*. 2001;344:1140-4.
- [32] Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature*. 1964;204:998-1000.
- [33] Sachs UJH, Bux J. Gewinnung, Herstellung und Lagerung von Blut und Blutkomponenten. In: Kiefel V, editor. *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie*. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010. p. 223-43.
- [34] Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood transfusion in clinical medicine*. 10th ed. Oxford: Blackwell; 1997.
- [35] Burkhardt T, Kadar JG, Matthes G, Moog R, Müller V, Pachmann U, et al. Durchführung präparativer zellulärer Hämapheresen zur Gewinnung von Blutbestandteilkonzentraten. II Empfehlungen zur präparativen Leuko- und Thrombozytapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI). *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin*. 1998;25:376-82.
- [36] Paul-Ehrlich-Institut. Änderung einer Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln (Verkürzung der Quarantänelagerung von Frischplasma); 2003. <http://www.pei.de/downloads/banz60.pdf>.
- [37] Kubanek B, Wagner F. Therapie mit Erythrozyten. In: Mueller-Eckhardt C, editor. *Transfusionsmedizin*. 2nd ed. Berlin: Springer; 1996. p. 321-38.
- [38] Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *New England Journal of Medicine*. 1999;340:409-17.
- [39] Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *Journal of the American Medical Association*. 2002;288:1499-507.
- [40] Flommersfeld S. Umgang bei der Versorgung von RhD-negativen Patienten mit RhD-positiven Erythrozytenkonzentraten. *Hämotherapie - Beiträge zur Transfusionsmedizin*. 2024;(43):28-34.
- [41] Kretschmer V, Weippert-Kretschmer M, Karger R. Nofall- und Massivtransfusion. *Infusionstherapie und Transfusionstherapie*. 1997;24:106-13.
- [42] Bruil A, Beugeling T, Feijen J, van Aken WG. The mechanisms of leukocyte removal by filtration. *Transfusion Medicine Reviews*. 1995;9:145-66.
- [43] Dzik S. Leukodepletion blood filters: filter design and mechanisms of leukocyte removal. *Transfusion Medicine Reviews*. 1993;7:65-77.
- [44] Kroll H, Mueller-Eckhardt C. Therapie mit Thrombozyten. In: Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, editors. *Transfusionsmedizin. Grundlagen, Therapie, Methodik*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2004. p. 393-406.
- [45] Rebulla P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2001;8:249-54.
- [46] Rebulla P. Trigger for platelet transfusion. *Vox Sanguinis*. 2000;78 (Suppl. 2):179-82.
- [47] Sagmeister M, Oec L, Gmür J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood*. 1999;93:3124-6.
- [48] Wandt H, Frank M, Ehniger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, et al. Safety and cost effectiveness of a 10 x 10⁹ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x 10⁹/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1998;91:3601-6.
- [49] Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1997;337:1870-5.
- [50] Beutler E. Platelet transfusions: the 20,000/ μ l trigger. *Blood*. 1993;81:1411-3.
- [51] Gmür J, Burger J, Schanz U, Fehr J, Schaffner A. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukemia. *Lancet*. 1991;338:1223-6.

- [52] Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion*. 2001;41:766-70.
- [53] Hellstern P, editor. *Hämotherapeutika: Plasma und Plasmaderivate*. 1st ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2000.
- [54] Kiefel V. Nichtinfektiöse unerwünschte Wirkungen. In: Kiefel V, editor. *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie*. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010. p. 511-28.
- [55] Petz LD, Swisher SN, Kleinmann S, Spence RK, Strauss RG. *Clinical practice of transfusion medicine*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995.
- [56] Coombs RRA, Mourant AE, Race RR. A new test for the detection of weak and "incomplete" Rh agglutinins. *British Journal of Experimental Pathology*. 1945;26:255-66.
- [57] Perkins HA, Payne R, Ferguson J, Wood M. Nonhemolytic febrile transfusion reactions. Quantitative effects of blood components with emphasis on isoantigenic incompatibility of leukocytes. *Vox Sanguinis*. 1966;11:578-600.
- [58] Heddle NM, Klama L, Singer J, Richards C, Fedak P, Walker I, et al. The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. *New England Journal of Medicine*. 1994;331:625-8.
- [59] Davenport RD, Kunkel SL. Cytokine roles in hemolytic and nonhemolytic transfusion reactions. *Transfusion Medicine Reviews*. 1994;8:157-68.
- [60] Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich R. IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfusion Medicine Reviews*. 1995;9:1-8.
- [61] Shimada E, Tadokoro K, Watanabe Y, Ikeda K, Niihara H, Maeda I, et al. Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies. *Transfusion*. 2002;42:766-73.
- [62] Sweeney JD, Dupuis JD, Mega AJ. Hypotensive reactions to red cells filtered at the bedside, but not to those filtered before storage, in patients taking ACE inhibitors. *Transfusion*. 1998;38:410-1.
- [63] Quillen K. Hypotensive transfusion reactions in patients taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors [letter]. *New England Journal of Medicine*. 2000 Nov;343(19):1422-3.
- [64] Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 1985;25:573-7.
- [65] Popovsky MA, Chaplin HC, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. *Transfusion*. 1992;32:589-92.
- [66] Bux J. Alloantigene auf Granulozyten. In: Mueller-Eckhardt C, editor. *Transfusionsmedizin. Grundlagen, Therapie, Methodik*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 1996. p. 163-72.
- [67] Bux J. Transfusion-related acute lung injury: a neglected but life-threatening transfusion reaction. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin*. 2002;29:271-6.
- [68] Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury. *Transfusion Medicine Reviews*. 1999 Jul;13(3):177-86.
- [69] Zupanska B, Uhrynowska M, Guz K, Maslanka K, Brojer E, Czestynka M, et al. The risk of antibody formation against HNA 1a and HNA 1b granulocyte antigens during pregnancy and its relation to neonatal neutropenia. *Transfusion Medicine*. 2001;11:377-82.
- [70] Kiefel V, Santoso S. Alloantigene auf Thrombozyten. In: Kiefel V, editor. *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie*. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010. p. 177-87.
- [71] Kroll H, Kiefel V, Santoso S. Clinical aspects and typing of platelet alloantigens. *Vox Sanguinis*. 1998;74 (Suppl. 2):345-54.
- [72] Kiefel V, Schönberner-Richter I, Schilf K. Anti-HPA-1a in a case of post-transfusion purpura: binding to antigen-negative platelets detected by adsorption/elution. *Transfusion Medicine*. 2005;15:243-7.
- [73] Warkentin TE, Smith JW. The alloimmune thrombocytopenic syndromes. *Transfusion Medicine Reviews*. 1997;11:296-307.
- [74] Roelcke D. Nichtinfektiöse unerwünschte Wirkungen. In: Mueller-Eckhardt C, editor. *Transfusionsmedizin*. 2nd ed. Berlin: Springer; 1996. p. 525-48.
- [75] Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *New England Journal of Medicine*. 1990;323:315-21.
- [76] BCSH blood transfusion task force. Guidelines for gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion Medicine*. 1996;6:261-71.
- [77] Thaler M, Shamiss A, Orgad S, Huszar M, Nussinovitch N, Meisel S, et al. The role of blood from HLA-

- homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open-heart surgery. *New England Journal of Medicine*. 1989;321:25-8.
- [78] McMilin KD, Johnson RL. HLA homozygosity and the risk of related-donor transfusion-associated graft-versus-host-disease. *Transfusion Medicine Reviews*. 1993;7:37-41.
- [79] Linden JV, Pisciotto PT. Transfusion-associated graft-versus-host disease and blood irradiation. *Transfusion Medicine Reviews*. 1992;6:116-23.
- [80] Ohto H, Anderson C. Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients. *Transfusion Medicine Reviews*. 1996;10:31-43.
- [81] Funk M, Heiden M, Müller S. Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2020, Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach §63i AMG; 2021. Available from: <https://www.pei.de/haemovigilanzbericht>.
- [82] The Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. Annual SHOT report 2020; 2021. electronic document. Available from: <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-REPORT-2020.pdf>.
- [83] Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: Greinacher A, Warkentin TE, editors. *Heparin-induced thrombocytopenia*. 2nd ed. Marcel Dekker; 2001. p. 43-86.
- [84] Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Annals of Internal Medicine*. 2001;135:502-6.
- [85] Greinacher A, Pötzsch B, Amiral J. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thrombosis and Haemostasis*. 1994;71:247-51.
- [86] Greinacher A, Lubenow N, Hinz P. Heparin-induzierte Thrombozytopenie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003;100:A2220-9.
- [87] Harbrecht U, Bastians B, Kredteck A. Incidence of heparin-induced antibodies in neurologic patients [abstract]. *Infusion Therapy and Transfusion Medicine*. 2002;29, Supplement 1:8.
- [88] Greinacher A. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: an overview. In: Greinacher A, Warkentin TE, editors. *Heparin-induced thrombocytopenia*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 335-70.
- [89] Chong BH, Magnani HN. Danaparoid for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. In: Greinacher A, Warkentin TE, editors. *Heparin-induced thrombocytopenia*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 371-96.
- [90] Caspari G, Gerlich WH, Kühnl P. Durch Blut übertragbare Infektionskrankheiten. In: Mueller-Eckhardt C, editor. *Transfusionsmedizin. Grundlagen, Therapie, Methodik*. 2nd ed. Berlin: Springer; 1996. p. 549-84.
- [91] Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. 16. In: *Blood transfusion in clinical medicine*. 10th ed. Oxford: Blackwell; 1997. p. 509-57.
- [92] Nübling CM, Seitz R, Löwer J. Application of nucleic acid amplification techniques for blood donation screening. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin*. 1998;25:86-90.
- [93] Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, Weber-Schehl M, Brixner V, Busch MP, et al. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion*. 2008;48:1558-66.
- [94] Paul-Ehrlich-Institut. Abwehr von Arzneimittelrisiken; Testung auf Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen (anti-HBc) im Blutspendewesen; 2006. *Bundesanzeiger Nr. 109 vom 14. Juni 2006*, S. 4370.
- [95] Meisel H, Endres AS, Walter HU, Wend UC, Gerlich WK. Transmission of hepatitis B virus 2 months prior to hepatitis surface antigen positivity of donor blood. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2003 Oct;30:228-31.
- [96] Gerlich WH. Hepatitis-Impfung von Blutspendern: notwendig, machbar, bezahlbar. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2004 Nov;31:412-3.
- [97] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244:359-62.
- [98] Pauli G, Aepfelbacher M, Bauerfeind U, Blümel J, Burger R, Gärtner B, et al. Hepatitis E Virus. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2015;42:247-65.
- [99] Ankcorn MJ, Tedder RS. Hepatitis E: the current state of play. *Transfusion Medicine*. 2017;27:84-95.
- [100] Paul-Ehrlich-Institut. Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln - Abwehr von Arzneimittelrisiken - Anordnung der Testung von Blutspendern zur Verhinderung einer Übertragung

- von Hepatitis-E-Virus durch Blutkomponenten zur Transfusion und Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution vom 5. Februar 2019. Bundesanzeiger. 2019 may:1-4. Available from: <http://www.bundesanzeiger.de>.
- [101] Burger R, Gerlich W, Gürtler L, Heiden M, Hitzler W, Jansen B, et al. Hepatitis A virus. Infusionstherapie und Transfusionsmedizin. 2001 Nov;28:354-60.
- [102] Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, Taleghani BM. Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. Transfusion. 2004 Nov;44:1555-61.
- [103] Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE. Transmission of hepatitis A via WBC-reduced RBCs and FFP from a single donation. Transfusion. 2003;43:536-40.
- [104] Richardson LC, Evatt BL. Risk of hepatitis A virus infection in persons with hemophilia receiving plasma-derived products. Transfusion Medicine Reviews. 2000;14:64-73.
- [105] Azzi A, Morfini M, Mannucci PM. The transfusion-association transmission of Parvovirus B19. Transfusion Medicine Reviews. 1999 Jul;13(3):194-204.
- [106] Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Parvovirus B19. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2010;53:944-56.
- [107] NN. Unerwartetes Auftreten von West-Nil-Virus in New York. Epidemiologisches Bulletin. 1999 oct;(39):293.
- [108] Abteilung Infektionskrankheiten des Robert-Koch-Instituts. West-Nil-Fieber: Beobachtungen und Erfahrungen während einer Epidemiologie in den USA 2002. Epidemiologisches Bulletin. 2003:96-9.
- [109] Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Pape PL, Stramer SL, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. New England Journal of Medicine. 2003;349:1236-45.
- [110] Paul-Ehrlich-Institut. Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln. Anordnung von Maßnahmen, die das Risiko der Übertragung einer in Deutschland erworbenen West-Nil-Virus (WNV)-Infektion durch Blutkomponenten zur Transfusion (zelluläre Blutzubereitungen und therapeutische Frischplasmen) und durch Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution minimieren können vom 18. März 2020. Bundesanzeiger. 2020 jun:1-5. Available from: <http://www.bundesanzeiger.de>.
- [111] Aguzzi A. Prion diseases, blood and the immune system: concerns and reality. Haematologica. 2000;85:3-10.
- [112] Murphy MF. New variant Creutzfeldt-Jakob disease (nvCJD): the risk of transmission by blood transfusion and the potential benefit of leukocyte-reduction of blood components. Transfusion Medicine Reviews. 1999;13:75-83.
- [113] Ironside JW, Head MW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood and blood products. Haemophilia. 2004 Oct;10 Suppl 4:64-9.
- [114] Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. Lancet. 2004;363:417-21.
- [115] Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. Lancet. 2004;364:527-9.
- [116] Paul-Ehrlich-Institut. Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln, Abwehr von Arzneimittelrisiken. Maßnahme zur Risikovorsorge über die Zulassung und Registrierung von zellulären Blutprodukten und gefrorenem Frischplasma, Stufe II;. Bundesanzeiger Nr 55 vom 19.03.2005, S. 419f.
- [117] Dietz K, Raddatz G, Wallis J, Müller N, Zerr I, Duerr HP, et al. Blood transfusion and spread of variant Creutzfeldt-Jakob disease. Emerging infectious diseases. 2007;13:89-96.
- [118] Rübsamen-Waigmann H. Virusinaktivierung von Plasmaprodukten. Angewandete Verfahren und ihre Sicherheit. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1994;119:345-8.
- [119] Suomela H. Inactivation of viruses in blood and plasma products. Transfusion Medicine Reviews. 1993;7:42-57.
- [120] Höher PG. Mikrobielle Sicherheit von Blutprodukten. Infusionstherapie und Transfusionsmedizin. 1996;23:42-58.
- [121] Mempel W. Autologe Bluttransfusion. In: Mueller-Eckhardt C, editor. Transfusionsmedizin. 2nd ed. Berlin: Springer; 1996. p. 501-9.
- [122] Kao KJ. Mechanisms and new approaches for the allogeneic blood transfusion-induced immunomodulation.

- latory effects. *Transfusion Medicine Reviews*. 2000 Jan;14(1):12-22.
- [123] Blajchman MA. Immunoregulatory effects of allogeneic blood transfusions: clinical manifestations and mechanisms. *Vox Sanguinis*. 1998;74 (Suppl. 2):315-9.
- [124] Maffei LM, Thurer RL, editors. *Autologous blood transfusion: current issues*. Arlington: American Association of Blood Banks; 1988.
- [125] Kroll H, Bux J, Kiefel V. Immunreaktionen gegen Blutzellen. In: Wahn U, Seger S, Wahn V, editors. *Pädiatrische Allergologie und Immunologie*. 2nd ed. Stuttgart: Fischer; 1994. p. 532-44.
- [126] Mueller-Eckhardt C, Gaedicke G, Bartmann P. Perinatale und pädiatrische Transfusionsmedizin. In: Mueller-Eckhardt C, editor. *Transfusionsmedizin. Grundlagen, Therapie, Methodik*. 2nd ed. Berlin: Springer; 1996. p. 455-86.
- [127] Spielmann W, Kühnl P. *Blutgruppenkunde*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1982.
- [128] Kiefel V, Kroll H, Mueller-Eckhardt C. Neonatale Alloimmunthrombozytopenie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1994;119:1512-7.
- [129] von dem Borne AEGK, Verheugt FWA, Oosterhof F, von Riesz E, de la Riviere AB, Engelfriet CP. A simple immunofluorescence test for the detection of platelet antibodies. *British Journal of Haematology*. 1978;39:195-207.
- [130] Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Mueller-Eckhardt C. Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet reactive antibodies. *Blood*. 1987;70:1722-6.
- [131] Kiefel V. The MAIPA assay and its applications in immunohematology. *Transfusion Medicine*. 1992;2:181-8.
- [132] Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Dito-masso J, et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood*. 2006;107:3761-3.
- [133] Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, Shehata N, Bakchoul T, Massey E, et al. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood*. 2017;129:1538-47.
- [134] Kroll H, Bux J, Kiefel V. Immunreaktionen gegen Blutzellen. In: Wahn U, Seger S, Wahn V, editors. *Pädiatrische Allergologie und Immunologie*. 3rd ed. Stuttgart: Fischer; 1999. p. 672-86.
- [135] Bux J, Kober B, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Analysis of granulocyte-reactive antibodies using an immunoassay based upon monoclonal-antibody-specific immobilization of granulocyte antigens. *Transfusion Medicine*. 1993;3:157-62.
- [136] Daniels G, editor. *Human blood groups*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2002.
- [137] Dahr W. Blutgruppen von Erythrozyten. In: Mueller-Eckhardt C, editor. *Transfusionsmedizin. Grundlagen, Therapie, Methodik*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 1996. p. 137-62.
- [138] Daniels G. *Human blood groups*. Oxford: Blackwell Science; 1995.
- [139] Cartron JP, Rouger P. *Blood cell biochemistry. Volume 6: Molecular basis of human blood group antigens*. New York: Plenum Press; 1995.
- [140] Issitt PD, Anstee DJ, editors. *Applied blood group serology*. 4th ed. Durham: Montgomery Scientific Publications; 1998.
- [141] Reid ME, Lomas-Francis C. *The blood group antigen FactsBook*. San Diego: Academic Press; 1997.
- [142] Schenkel-Brunner H, editor. *Human blood groups. Chemical and biochemical basis of antigen specificity*. 2nd ed. Wien: Springer; 2000.
- [143] Wagner FF, Kasulke D, Kerowgan M, Flegel WA. Frequencies of the blood groups ABO, Rhesus, D category VI, Kell, and of clinically relevant high-frequency antigens in south-western Germany. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin*. 1995 Oct;22:285-90.
- [144] Cartron JP, Agre P. RH Blood groups and Rh-Deficiency syndrome. In: Cartron JP, Agre P, editors. *Blood cell biochemistry. Volume 6. Molecular basis of human blood group antigens*. New York: Plenum Press; 1995. p. 189-225.
- [145] Avent ND. The Rhesus blood group system: insights from recent advances in molecular biology. *Transfusion Medicine Reviews*. 1999 Oct;13(4):245-66.
- [146] Issitt PD. *Applied blood group serology*. Third edition. 3rd ed. Miami: Montgomery Scientific Publications; 1985.
- [147] Race RR, Sanger R. *Blood groups in man*. 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1975.
- [148] Brown KE, Hibbs J, Gallinella G, Anderson SM, Lehman ED, McCarthy P, et al. Resistance to parvovirus

- B19 antigen due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *New England Journal of Medicine*. 1994;330:1192-6.
- [149] Scott ML, Bird GWG. Some contributions of the plant kingdom to transfusion medicine - lectins and plant enzymes. *Transfusion Medicine Reviews*. 1992;6:103-15.
- [150] Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. *Transfusionsmedizin. Grundlagen, Therapie, Methodik*. 3rd ed. Berlin: Springer; 2004.
- [151] Kretschmer V, Sonneborn HH. Blutgruppenantigene und -antikörper. In: Thomas L, editor. *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 5th ed. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 1998. p. 896-955.
- [152] Goudemand M, Salmon C. *Immuno-hématologie et immunogénétique*. Paris: Flammarion médecine-sciences; 1980.
- [153] Spielmann W, Seidl S. *Einführung in die Immunhämatologie und Transfusionskunde*. 2nd ed. Weinheim: Verlag Chemie; 1980.
- [154] Poole J, Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. *Transfusion Medicine Reviews*. 2007;21:58-71.
- [155] Salama A. Immunreaktionen gegen Erythrozyten. In: Kiefel V, editor. *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie*. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010. p. 79-89.
- [156] LaRoche V, Eastlund DT, McCullough J. Review: immunohematologic aspects of allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Immunohe-matology / American Red Cross*. 2004;20:217-25.
- [157] Versiti. Human platelet antigen (HPA) database; 2020. Webseite. Available from: <https://www.versiti.org/hpa>.
- [158] Kiefel V. Alloantigene von Thrombozyten. In: Mueller-Eckhardt C, editor. *Transfusionsmedizin. Grundlagen, Therapie, Methodik*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 1996. p. 173-82.
- [159] von dem Borne AEGK, Decary F. ICSH/ISBT working party on platelet serology. Nomenclature of platelet-specific antigens. *Vox Sanguinis*. 1990;58:176.
- [160] Flesch BK, Reil A. Molecular Genetics of the Human Neutrophil Antigens. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2018 Oct;45:300-9.
- [161] Bux J. Challenges in the determination of clinically significant granulocyte antibodies and antigens. *Transfusion Medicine Reviews*. 1996;10:222-32.
- [162] Salama A, Mueller-Eckhardt C. Immunhämolytische Anämien. In: Begemann H, Rastetter J, editors. *Klinische Hämatologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1993. p. 313-36.
- [163] Petz LD, Garratty G. *Acquired immune hemolytic anemias*. New York: Churchill Livingstone; 1980.
- [164] Petz LD, Garratty G, editors. *Immune hemolytic anemias*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004.
- [165] Salama A, Mueller-Eckhardt C. Nachweis von erythrozytären Antigenen und Antikörpern. In: Mueller-Eckhardt C, editor. *Transfusionsmedizin*. 2nd ed. Berlin: Springer; 1996. p. 587-96.
- [166] Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Medikamentös induzierte Immunhämozytopenien. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1993;118:113-8.
- [167] Bux J. Autoimmunneutropenie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1996;121:287.
- [168] Shastri KA, Logue GL. Autoimmune neutropenia. *Blood*. 1993;81:1984-95.
- [169] Bux J, Mueller-Eckhardt C. Autoimmune neutropenia. *Seminars in Hematology*. 1992;29:45-53.
- [170] Kiefel V. HLA und Transplantation; 2020. Online-Manuskript. Available from: <http://vkiefel.de/hla.pdf>.
- [171] Mayr WR, Schwarz DWM. Das HLA-System. In: Mueller-Eckhardt C, editor. *Transfusionsmedizin. Grundlagen, Therapie, Methodik*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 1996. p. 183-200.
- [172] Mayr WH. Der HLA-Genkomplex. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin*. 1994;21:185-91.
- [173] Doxiadis IN. Haupthistokompatibilitätsantigene (MHC-Antigene) und Krankheitsprädispositionen. In: Thomas L, editor. *Labor und Diagnose*. 5th ed. Frankfurt/Main: TH-Books; 1998. p. 878-88.
- [174] Moulds JM, Fawcett KJ, Garner RJ. *Scientific and technical aspects of the major histocompatibility complex*. 1st ed. Arlington: American Association of Blood Banks; 1989.
- [175] Browning M, McMichael A. *HLA and MHC: genes, molecules and function*. Oxford: Bios Scientific Publishers; 1996.

- [176] Bein G, Nagy M, Waßmuth R, Wegener S. Technisches Handbuch Histokompatibilität & Immungenetik. 1st ed. Erlangen: Deutsche Gesellschaft für Immungenetik; 1998.
- [177] Marsh SGE, Parham P, Barber LD, editors. The HLA FactsBook. San Diego: Academic Press; 2000.
- [178] Moore SB. The human MHC (HLA) and its immediate relevance in transfusion practice. In: Sibinga CTS, Das PC, Engelfriet CP, editors. White cells and platelets in blood transfusion. 1st ed. Boston: Martinus Nijhoff Publishing; 1987. p. 1-12.
- [179] Bodmer JG, Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Charron D, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1996. In: Charron D, editor. Proceedings of the twelfth International Histocompatibility Workshop and Conference, Volume II: Conference. Paris: EDK Medical and Scientific International Publisher; 1997. p. 505-32.
- [180] Wegener S. HLA und Krankheitsassoziationen. Infusionstherapie und Transfusionsmedizin. 1994;21:213-9.
- [181] Mytilineos J, Wujciak T, Scherer S, Opelz G. Influence of HLA matching in solid organ transplantation. In: Kleesiek K, Heubner A, editors. Transplantations of organs and cells. Contribution of clinical biochemistry to clinical success. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 1997. p. 126-31.
- [182] Ottinger HD, Albert E, Arnold R, Beelen DW, Blaszyk R, Bunjes D, et al. German consensus on immunogenetic donor search for transplantation of allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cells. Bone Marrow Transplantation. 1997;20:101-5.
- [183] Goulmy E, Schipper R, Pool J, Blokland E, Falkenburg JHF, Vossen J, et al. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. New England Journal of Medicine. 1996;334:281-5.
- [184] Behar E, Chao NJ, Hiraki DD, Krishnaswamy S, Brown BW, Zehnder JL, et al. Polymorphism of adhesion molecule CD31 and its role in acute graft-versus-host disease. New England Journal of Medicine. 1996;334:286-91.
- [185] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I S. 3586); zuletzt geändert durch Art. 2 des Gesetzes vom 10. Februar 2005 (BGBl. I S. 234); <http://www.bmgs.bund.de/download/gesetze/arzneimittel/arzneimittelgesetz.pdf>.
- [186] Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV); 2006. Ersetzt die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer. Bundesgesetzblatt Teil I Nr. 51, S. 2523–2542.
- [187] Arbeitskreis Blut. Verfahren zur Rückverfolgung (Look Back) gemäß § 6 Transfusionsgesetz; 2006. Votum 34 des Arbeitskreises Blut, verabschiedet am 14.6.2006.
- [188] Pabel HJ. Arzneimittelgesetz. Mit Änderungsgesetzen und einer Kurzdarstellung. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 1995.
- [189] Deutsch E, Bender AW, Eckstein R, Zimmermann R, editors. Transfusionsrecht. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2001.
- [190] (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte - MBO 1997;. <http://www.bundesaerztekammer.de/30/Berufsordnung/Mbopdf.pdf>.
- [191] Henseler O. Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts über die nach § 21 Transfusionsgesetz gemeldeten Daten; 2021. Elektronisches Dokument. Available from: www.pei.de/tfg-21.

Index

- In(Lu)*, 88
- RHCE-Gen, 83
- XS2, 89
- 2,3-DPG, 28

- Abciximab, 57
- ABO-Blutgruppen
 - Häufigkeiten, 81
 - Thrombozyten, 31
- ACE-Hemmer, 39
- Acetylcholinesterase, 79
- AChE, 79
- Acquired B, 81
- additive Lösung zur Lagerung von Erythrozytenkonzentraten, 21
- additive Lösungen, 73
- Äther
 - Elution erythrozytärer Antikörper, 97
- Aggrastat, 57
- AIHA, 26
- AIHA vom Donath-Landsteiner-Typ, 109
- AITP, 111
- Alloantigen, 16
- Alloantikörper, 16
 - erythrozytäre
 - Bestimmung der serologischen Spezifität, 95
 - granulozytäre, 39
- Alloimmune neonatale Neutropenie, 77
- AMWHV, *siehe* Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)
- angiotensin converting enzyme, 39
- anion exchanger 1, 79
- ANN, *siehe* Alloimmune neonatale Neutropenie
- Anti-5b, 39
- Anti-D-Prophylaxe, 76
- Anti-Humangobulin
 - C3d, 11
- Anti-I, 109
- Anti-k, 90
- Anti-NA2, 39
- Anti-Nak^a, 104

- Anti-NB2, 39
- Anti-P₁, klinische Relevanz, 88
- Anti-PP₁P^k, 88
- Anti-Tj(a), 88, 90
- Antigen-präsentierende Zellen, 30
- Antihumanglobulintest, 17
 - direkter, 36, 76, 96, 108
 - indirekter, 93, 95, 97
- Antikoagulantien, Therapie mit, 49
- Antikörperidentifizierung, 95
- Antikörperscreening, 95
- Antithrombin, 48
- Anwendung von Blutprodukten
 - Nebenwirkungen, 129
- APC, 30
- APC-Resistenz, 48
- aPTT, Überwachung der Heparintherapie, 50
- AQP1, *siehe* Aquaporin-1
- Aquaporin-1, 79
- Arbeitskreis Blut, 126
- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV), 126
- Arzneimittelgesetz (AMG), 126
- ATP
 - Erythrozyten, 28
- Ausscheider, 82
- Austauschtransfusion, 76
- Austestung
 - Erythrozytenkonzentrate für Patienten mit Alloantikörpern, 99
- Auto-Anti-i, 109
- Autoantigen, 17
- Autoantikörper, 14
 - erythrozytäre, 26
- Autoantikörper, thrombozytäre, 111
- Autoimmunhämolytische Anämie, 1
- Autoimmunhämolytischen Anämie, 26
- Autoimmunneutropenie, 1, 112
- Autoimmunthrombozytopenie, 1, 111
 - sekundäre, 111
- autolog, 17
- autologe Bluttransfusion, 72

- Autotransfusion
 maschinelle, 72
- Bernard-Soulier-Syndrom, 104
- Bestrahlung von Blutkomponenten, 41
- biphasische Hämolyse, 110
- Blutgerinnung, 45
- Blutgruppen, 79
 AnWj, 89–90
 At^a, 89–90
 Ii, 90
 JMH, 89–90
 Jr^a, 89–90
 Lan, 89–90
 Vel, 89–90
- Blutgruppenbestimmung, 93
 A-Untergruppen, 93
 ABO, 93
 Rhesus-Untergruppen, 94
- Blutgruppenbestimmung, Erythrozytenkonzentrate, 99
- Blutgruppensystem, 79
- Blutgruppensysteme
 ABO, 80
 Duffy, 86
 Fy, 86
 H, 82
 Jk, 86
 Kell, 85
 Kidd, 86
 Le, 82
 Lutheran, 88
 LW, 84
 MNSs, 87
 P, 87
 Rhesus, 83
 Se, 82
- Blutkomponenten
 Fraktionierung, 21
 leukozytendepletierte, 29
- Blutkonserve
 bakteriell kontaminierte, 36
- Blutprodukte
 Versorgung mit
 Daten für die Bundesrepublik Deutschland, 130
- blutsparende Verfahren, 72
- Blutverluste, massive
 Bluttransfusion bei, 28
- Bocksprungtechnik, 73
- Bombay-Phänotyp, 80
- bovine spongiforme Enzephalopathie, 68
- Bradykinin, 39
- BSE, 68
- buffy coat, 21, 73
- C3d, 96
- Cartwright-Glykoprotein
 Enzymaktivität, *siehe* Acetylcholinesterase
- CCI, 31
- CD3, 9
- CFDS, 119
- CMV, 67
- Complement receptor 1, 79
- Coombs-Test, 17, *siehe* Antihumanglobulin-test, 95, *siehe* Antihumanglobulintest
 direkter, 36, 96
 indirekter, 93, 97
- corrected count increment, 31
- CR1, *siehe* Complement receptor 1
- CREGs, 115
- Creutzfeldt-Jakob Krankheit, 68
- Crossmatch
 Thrombozytentransfusion bei Patienten mit febrilen nichthämolytischen Transfusionsreaktionen, 38
- Cumarin
 Überdosierung, 52
- Cumarine, 49
- Cumarinnekrose, 52
- D^{VI}, 84, 93
- D^{weak}, 83, 93
- DAF, *siehe* Decay accelerating factor
- DAF, *decay-accelerating factor*, 12
- Danaparoid, 51, 59
- DAT, 96
- Decay accelerating factor (DAF), 79
- Deferoxamin, 26
- dendritische Zellen, 8
- Desferal, 26
- DHTR, 36

- diagnostisches Fenster, 63, 65
- DIC, 34
- diskontinuierliche Antigene, 10
- disseminierte intravasale Gerinnung, 34
- Dokumentation
- Anwendung von Blutprodukten, 129
 - Gewinnung von Blutprodukten, 128
- Donath-Landsteiner-Test, 110
- Dosierung
- Erythrozytenkonzentrate, 25
- Duffy antigen receptor for chemokines (DARC), 79
- Duffy-Glykoprotein, 79
- Dyspnoe
- transfusionsassoziierte, 44
- Echinococcus granulosus, 88
- EFDS, 119
- Ehrlich, Paul, 6
- Eigenblutspende, 72
- Kontraindikationen, 72
- ELISA, 17
- Elution erythrozytärer Antikörper, 96
- Endothelin, 79
- Enzymimmuntest, 17
- Epitop, 10
- erworbenes B-Antigen, 81
- erythema infectiosum, 66
- Erythrozyten
- ATP, 28
 - Transfusion, 25
- Erythrozytenkonzentrat, 21
- Dosierung, 25
 - gefiltert, 25, 29, 38
 - gewaschenes, 22, 25, 29
 - leukozytendepletiert, 25
- Erythrozytenkonzentrate
- Auswahl für die Transfusion, 26
 - Lagerung, 23
- Evans-Syndrom, 111
- FcγRI, 13
- FcγRII, 13
- FcγRIII, 13
- Fc-Rezeptoren, 12
- Fenster
- diagnostisches, 63, 65
- Fetomaternale Inkompatibilität, 74–77
- Fibrin, 47
- Fibrinogen, 47
- Fibrinolyse, 48
- Filtration von Blutprodukten, 29, 39
- Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest, 63
- FNHTR, 37
- Fondaparinux, 51
- Frischplasma, gefrorenes
- Lagerung, 23
- FTA-ABS, 63
- G-CSE, 77
- GAT, *siehe* Granulozyten-Agglutinationstest
- Gelzentrifugationstest, 93
- Gerinnung, 45
- Gerinnungsfaktoren, 45
- Gerinnungskaskade, 45
- Gerinnungspräparate
- Virusinaktivierung, 69
- GFP
- Indikation, 32
 - Kontraindikation, 32
- GIFT, *siehe* Granulozyten-Immunfluoreszenztest, 112
- Glanzmann, *siehe* Thrombasthenie Glanzmann
- Globosid, 88
- Glykophorin A, 87
- Glykophorin B, 87
- Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol (GPI)-Anker, 106, 110
- Glykosyltransferasen
- A-, B-, 80
- goldinduzierte Immunthrombozytopenie, 112
- GP Ia/IIa, 104
- GP Ib/IX, 104
- GP IIb/IIIa, 40, 104
- GP IV, 104
- GP V, 104
- GPA, *siehe* Glykophorin A
- GPB, *siehe* Glykophorin B
- Graft-versus-host-Krankheit
- transfusionsassoziierte, 23, 41

- Granulozyten
 Indikation, 32
- Granulozyten-Agglutinationstest, 106
- Granulozyten-Immunfluoreszenztest, 106
- Granulozytenimmunfluoreszenztest, 112
- Granulozytenkonzentrate, 22
 Lagerung, 23
- H-Substanz, 80
- Ham-Test, 111
- Haptoglobinkonzentration, 108
- Haupthistokompatibilitätskomplex, 114
- HCV-RNA, 65
- HDV, *siehe* Hepatitis-Delta-Virus
- Heparin, 48
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie, 57
- Heparintherapie
 Überwachung, 50
- Hepatitis A, 66
- Hepatitis B-Impfung, 65
- Hepatitis C, 65
- Hepatitis-B-Virus, 64
- Hepatitis-Delta-Virus, 65
- Herztransplantation
 HLA, 118
- Hirudin
 rekombinantes, 59
- histo-blood group antigens, 79
- HIT, 57
- HIV
 Bluttransfusion, 63
- HIV-RNA, 64
- HLA
 Crossmatch, 119
 Kreuzreagierende Antikörper, 115
 kreuzreagierende Gruppen, 115
 lymphozytotoxischer Test, 120
 multiple Allelie, 117
 Polymorphismus, 118
- HLA-Antigene
 Klasse II, 9
 Klasse I, 9
- HLA-Typisierung, 120
- hochdosiertes intravenöses Immunglobulin,
 112
- hochfrequente erythrozytäre Antigene, 88–90
- Humanes Immundefizienzvirus, 63
- Hundebandwurm, 88
- Hydroxyäthylstärke, 22
- Hypophysenhormone menschlichen Ur-
 sprungs, 69
- Hämagglutinationstest
 passiver, 38
- Hämodilution
 normovolämische, 72
- Hämolyse
 bakteriell verkeimtes Erythrozytenkonzentrat, 37
 extravasale, 12, 34
 intravasale, 11, 34
- Hämolysezeichen, 108
- hämolytisches Erythrozytenkonzentrat
 Transfusion, 37
- Hämosiderose, 26
- Hämostase, 45
- IgG
 erythrozytär gebundenes, 96
- IL-1, febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen, 38
- IL-6, febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen, 38
- IL-8, febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen, 38
- Immunantwort
 sekundäre, 6
- Immunglobulin-Gene, 8
- Immunglobulinklassen, 8
- Immunhämolyse
 extravasale, 15
 intravasale, 15
- Immunität
 humorale, 5
 zelluläre, 5
- Immunoblot, 64
- Immunogen, 10
- Immunreaktion
 anaphylaktische, 5
 durch Immunkomplexe vermittelt, 5
 zellulär vermittelt, 5
 zytotoxische, durch Antikörper vermittelt,
 5

- Immunreaktionen
 pathogene, 4
- Immunsystem
 natürliches vs. adaptives, 4
- Infektionskrankheiten
 durch Transfusion übertragene, 63
 bakterielle Infektionen oder Kontaminationen, 70
 CMV, 67
 Hepatitis A, 66
 Hepatitis B, 64
 Hepatitis C, 65
 Hepatitis Delta, 65
 HIV, 63
 Lues, 63
 Malaria, 68
 Parvovirus B19, 66
 Strategien zur Vermeidung, 70
 Syphilis, 63
 West-Nil-Virus, 67, 127
 Zytomegalievirus, 67
- infektiöse Mononukleose, 90, 108
- INR, 49
- Integrilin, 57
- International Society of Blood Transfusion, 80
- intraoperative maschinelle Autotransfusion, 72
- irreguläre erythrozytäre Antikörper, 95
 Differenzierung, 95
- ISBT, 80
- Isoagglutinin, 16
- Isoagglutinine, 26, 80
- Isoantikörper, 16
- Isotyp, 16
- ivIgG, 112
- Kaposi-Sarkom, 64
- Kell-Glykoprotein
 Enzymaktivität, 79
- Kernikterus, 75
- klonale Selektion, 8
- Knochenmarktransplantation
 HLA, 118
- Kollektion
 Blutgruppen, 80
- Komplement
 C5b-9, 11
 membrane attack complex, 11
- Komplementsystem, 11
 alternativer Reaktionsweg, 11
 C3d, 11
 durch mannanbindendes Lektin induzierter Reaktionsweg, 12
 klassischer Reaktionsweg, 11
- konformationsspezifische Antigene, 10
- Kontraindikationen zur Eigenblutspende, 72
- Kopplungsungleichgewicht, 116
- kostimulatorisches Signal, 6
- Kreuzprobe, 36, 97
- Kreuzreaktion, 10
- Kryokonservierung, 73
- Kälteagglutinine, 109
- Landsteiner, Karl, 7
- Landsteiner-Regel, 80
- LCT, *siehe* lymphozytotoxischer Test
- Lebertransplantation
 HLA, 118
- Lehrbuchempfehlungen, 2
- Lektine, 90
- Lepirudin, 59
- linkage disequilibrium, 116
- Lues, 63
- Lymphozytenkultur
 gemischte, 41
- lymphozytotoxischer Test, 17, 38, 120
- MAIGA, 106, 112
- MAIPA, 77, 105
- major histocompatibility complex, 114
- major histocompatibility complex, 114
- Majoransatz, 97
- Majortest, 97
- Malaria
 posttransfusionelle, 68
- Mangel an Rhesus D-negativen Erythrozytenkonzentraten, 26
- mannanbindendes Lektin (MBL), *siehe* Komplementsystem
- mannanbindendes Lektin-assoziierte Serinproteasen 1 und 2, 12

- MASP-1, MASP-2, *siehe* mannanbindendes Lektin-assoziierte Serinproteasen 1 und 2
- Massivtransfusion, 28
- MBL, *siehe* Komplementsystem
- medikamentabhängiger thrombozytärer Antikörper, 112
- Melagatran, 51
- Meldewesen zur Bluttransfusion, 129
- membrane attack complex (MAC), 15
- MHC, 114
- MHC-Restriktion der Immunantwort, 118
- MHN, *siehe* Morbus haemolyticus neonatorum
- ABO-Inkompatibilität, 75
- Minor-Histokompatibilitätsantigene, 119
- Mischfeldagglutinationen, 119
- MLC, 41
- monoclonal antibody immobilization of platelet antigens, *siehe* MAIPA
- Morbus haemolyticus neonatorum, 74
- Mycoplasma pneumoniae*
- Anti-, 108
- Nachuntersuchungsproben, 129
- NAIT, *siehe* neonatale Alloimmunthrombozytopenie
- NANB-PTH, 65
- NAT, *siehe* Nukleinsäure-Amplifikationstechnik
- Nebenwirkung, 129
- schwerwiegende, 129
- Nebenwirkungen
- Anwendung von Blutprodukten, 129
- neonatale Alloimmunthrombozytopenie, 76, 103
- Neutropenie
- Alloimmune neonatale, 77
- NH₄-Transporter, 79
- niedrigfrequente erythrozytäre Antigene, 89
- Nierentransplantation
- HLA, 118
- Nobelpreis 1987 (Susumu Tonegawa), 9
- Non-A-Non-B-Hepatitis, 65
- normovolämische Hämodilution, 72
- Notfalltransfusion, 28
- Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT), 63
- one-way HLA match, 42
- Opsonisierung, 15
- paroxysmale Kältehäoglobinurie, 88, 109
- paroxysmale nächtliche Häoglobinurie (PNH), 111
- Partial D, 84
- Parvovirus B19, 66, 88
- Rezeptor auf Erythrozyten, 79
- Paul-Ehrlich-Institut, 129
- PCR-SSO, 120
- PCR-SSP, 120
- Phenprocoumon, 49
- Überdosierung, 52
- Phototherapie, 76
- PIFT, 111
- Plasma, 21
- plasmafreies Erythrozytenkonzentrat, *siehe* Erythrozytenkonzentrat, gewaschenes
- Plasmapherese, 23
- Plasmatransfusion, 23
- Dosierung, 33
- Indikation, 32
- Kontraindikation, 32
- Plasmaunverträglichkeit, 32
- Plasmazelle, 8
- plasmodium vivax, 79
- Plazentarestblut, 72
- Plättchen-Immunfluoreszenztest, 111
- Plättchen-Suspensionsimmunfluoreszenztest, 104
- PNH (paroxysmale nächtliche Häoglobinurie), 111
- Polymorphismus
- HLA-Gene, 118
- postoperative erythroderma, 42
- Postperfusionssyndrom (CMV), 67
- posttransfusionelle Purpura, 103
- Protamin, 52
- Protein C, 48
- Präcursorsubstanz, 80
- Pseudothrombozytopenie, 111
- PSIFT, *siehe* Plättchen-Suspensionsimmunfluoreszenztest

- Quarantänelagerung, 70
- RAG-1, RAG-2, 8
- rekombinates Hirudin, 59
- relatives Risiko, 118
- respiratorische Insuffizienz, 39
- RHD-Gen, 83
- Rhesusprophylaxe, 84
- Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), 126
- Robert-Koch-Institut, 129
- RR
relative Risk, 118
- RSS (recombination signal sequences), 8
- Rückstellproben, 129
- Rückverfolgungsverfahren, 70, 127
vom Empfänger ausgehend, 128
vom Patienten ausgehend, 128
vom Spender ausgehend, 127
- Screening irregulärer erythrozytärer Antikörper, 95
- Seitenkettentheorie, 7
- Sekretoreigenschaft, 82
- Sekretoren, 82
- sequenzspezifische Antigene, 10
- SGP, *siehe* Sialoglykoprotein
- Sialoglykoprotein, 87
- Solvent-Detergent-virusinaktiviertes Plasma, 23
- Stammzelltransplantation
HLA, 118
- Syphilis, 63
- Säureelution erythrozytärer Antikörper, 96
- T-Zell Rezeptor, 9
- T-Zellen
zytotoxische, 9
- TA-GvHK, 23, 41
- TFPI, 48
- Thrombasthenie Glanzmann, 104
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, 53
- Thrombozyten, 53
- Fibrinogenrezeptor, 104
- Funktion, 53
- Kollagenrezeptor, 104
- Transfusion, 29
- Thrombozytenfunktionshemmer, 57
- Thrombozytenkonzentrat
gefiltert, 29
HLA-kompatibles, 38
Lagerung, 23
- Thrombozytentransfusion
Indikation, 29
prophylaktische Indikation, 29, 30
Refraktärzustand, 30, 32, 103
therapeutische Indikation, 29
- Thrombozytopathie
Diagnostik, 55
- Thrombozytopathien, 54
- Thrombozytopenie, 53
Diagnostik, 55
- Tissue Factor Pathway Inhibitor, 48
- TNF- α , febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen, 38
- Todesfälle
transfusionsbedingte, 42
- TPHA, 63
- TRALI, 39, 42
- transfusionsbedingte Todesfälle, 42
- Transfusionsgesetz, 126, 129
- Transfusionsreaktion
akute hämolytische, 34, 38, 97
Diagnostik, 97
Symptome, 34
anaphylaktische, 25, 29, 32
hypotone, durch Filtration von Blutkomponenten am Krankenbett verursacht, 39
Hämolyse durch mechanische Schädigung der Erythrozyten, 37
Hämolyse durch thermische Schädigung der Erythrozyten, 37
hämolytische
nichtimmunologisch ausgelöste, 37
nichthämolytische febrile, 25, 37
Zytokine im Überstand von Blutpräparaten, 38

- verzögerte hämolytische, 36
- transmissible spongiform encephalopathy, 68
- Transplantation
 - allogene
 - Thrombozytopenie, 103
 - autologe, 17
 - xenogene, 17
- Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest, 63
- Trigger
 - Erythrozytentransfusion, 25
 - Thrombozytentransfusion, 30
- TSE, *siehe* transmissible spongiform encephalopathy
- TTP, 53
- Übersichtsarbeiten zu Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, 2
- UMDS, 119
- V(D)J-Rekombination, 8
- Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit, 68
- vCJD, 68, 127
- vCJK, 68, 127
- Verdünnungskoagulopathie, 28
- Verlustkoagulopathie, 28
- Versorgung der Bundesrepublik Deutschland mit Blutprodukten, 130
- vertraulicher Spenderselbstausschluß, 126
- Verträglichkeitsprobe
 - serologische, 36, 97
- Virusinaktivierung
 - Gerinnungspräparate, 69
- Vitamin K-abhängige Gerinnungsfaktoren, 47
- Vollblutkonserve, 21
- Vollblutspende, 21
- von Willebrand Faktor, 104
- Wachstumshormon, 69
- Warfarin, 49
- Waschen eines Erythrozytenkonzentrats, 22
- West-Nil-Virus, 67, 127
 - Spenderückstellung oder NAT-Testung, 67
- Western Blot, *siehe* Immunoblot
- Xenoantikörper, 17
- xenogen, 17
- Ximelagatran, 51
- Yersinia enterocolitica, 70
- Yt-Glykoprotein
 - Enzymaktivität, *siehe* Acetylcholinesterase
- Zellpanel, 120
- Zitrattoxizität, 28
- Zytomegalievirus, 67

Liste der letzten Änderungen

- 19. August 2001:** Abschnitt 11.2.3 eingefügt.
- 5. Oktober 2001:** Ergänzungen Abschnitt 1.1.
- 20. Oktober 2001:** Abschnitte 3, 4 überarbeitet.
- 28. Oktober 2001:** Abschnitte 4.3, 4.4.2 ergänzt, Abb. 24 in Abschnitt 12.2 ersetzt. Seitenformat geändert.
- 31. Oktober 2001:** Abb. 18 in Abschnitt 11 neu.
- 9. November 2001:** Abb. 6 in Abschnitt 2 neu. Abschnitt 11.4 überarbeitet, Stichwortverzeichnis bereinigt.
- 24. November 2001:** Korrektur in Tabelle 50 (HNA-5a). Abschnitt 15.3.4 eingefügt.
- 2. Dezember 2001:** Berichtigung in Abschnitt 15.3.2. Abschnitt 15.1 ergänzt. Korrekturen kleiner Druckfehler in Kapitel 10.
- 20. Dezember 2001:** Korrektur in Abb. 4. Korrekturen im Text aller Abschnitte.
- 25. Januar 2002:** Ergänzung des Kapitels 7.3.
- 4. März 2002:** Ergänzung der Einleitung des Abschnitts 11.
- 7. April 2002:** Ergänzung des Abschnitts 7.9. Legende zu Abb. 10 erweitert.
- 18. April 2002:** Aktualisierung der Tabelle 49, Literaturverzeichnis alphabetisch sortiert.
- 23. Mai 2002:** Legende zu Tabelle 45 korrigiert.
- 3. Dezember 2002:** Abbildung 10 erneuert, Legende aktualisiert. Kapitel 5 erweitert und aktualisiert, darin neu: Abschnitt 5.4.
- 12. Februar 2003:** Abbildung 13 eingefügt, Abschnitte, 10.10, 13.1.2 ergänzt, Beispiel zum Kopplungsungleichgewicht von HLA-Antigenen in Abschnitt 14.2.2 geändert.
- 20. März 2003:** Korrektur der Tabelle 37, Aktualisierung von Abschnitt 1.1.
- 27. April 2003:** Abschnitt 13.3 neu.
- 1. Mai 2003:** Literaturzitate in Abschnitt 1.2 ergänzt. Ergänzung in Abschnitt 4.1.1.
- 14. Oktober 2003:** Ergänzung in Abschnitt 7. Abschnitte 2.9, 3.7 überarbeitet.
- 26. Oktober 2003:** Abschnitt 10.1: Häufigkeiten der ABO-Blutgruppen für eine deutsche Population angegeben, Abschnitt 10.4: Angaben zu Rhesus-Phänotypfrequenzen und Haplotypfrequenzen eingefügt.
- 31. Oktober 2003:** Abschnitt 7.10 (Übertragung des West-Nil-Virus durch Transfusion) eingefügt, Stichwortverzeichnis vervollständigt (durch Transfusion übertragene Infektionskrankheiten).
- 16. November 2003:** Abschnitte 2.3 und 3.5 aktualisiert, Abschnitt 15.4 neu eingefügt, Größe einiger Abbildungen angepasst.
- 2. Januar 2004:** Neuen Abschnitt 6 (Erkennung und Behandlung von Störungen der Hämostase) eingefügt (A. Greinacher). Tabelle 25 (Funktion Blutgruppen tragender Proteine oder Glykoproteine) in Abschnitt 10 eingefügt, ebenso die Abschnitte 10.12 und 10.13.
- 21./27. Juni 2004:** Anordnung einiger Bildlegenden geändert, Darstellung von Textkästen und Tabellen geändert. Abschnitt 7.2 aktualisiert.
- 12. September 2004:** Abb. 14 neu erstellt, in der Bildschirmversion können nun auch die Literaturstellen aus dem Text angeklickt werden. Abschnitte 5.11, 10.7 überarbeitet.
- 23. Dezember 2004:** Abbildung zur Fraktionierung von Vollblut (11) neu erstellt, die Abschnitte 3.1 und 3.2 überarbeitet. Erneuert: Abb. 8, 9.
- 18. Februar 2005:** Abschnitte 7.7, 7.12, 7.3, 7.10 4.2.1, 15.1 aktualisiert und Literaturangaben ergänzt. Tabelle 6 eingefügt.
- 12. März 2005:** Umfangreiche Aktualisierungen und Korrekturen in allen Abschnitten.
- 23. März 2005** Abbildung 25 erneuert, Abschnitt 13.1.4 ergänzt, Abschnitt 7.12 aktualisiert, neue Abbildungen 20 und 21, Abschnitt 11.1.3 ergänzt.
- 31. Mai 2005** Abschnitt 1.1 modifiziert, Abschnitt 15.4 neu geschrieben, Abschnitt 5.12 ergänzt.
- 25.10.2006** Abschnitte 7.3, 3 und 3.7 ergänzt. Abschnitt 14.3 modifiziert. Legende zu Abb. 20 ergänzt.
- 4.11.2006** Abschnitt 15.2 aktualisiert.
- 28.1.2007** Abbildung 14 erneuert, Abschnitt 7.12 aktualisiert.
- 12.10.2021** In Abschnitt 2.6 Beschreibung des MBL-Wegs der Komplementaktivierung neu geschrieben. Neuen Abschnitt 11.2.4 eingefügt. Tabelle 23 überarbeitet: Antikörperbezeichnungen angepasst. Abschnitte 9.2, 9.1 aktualisiert. Tabelle 54 ergänzt. Alle Aussagen, die sich auf frühere Versionen der „Hämotherapie-Richtlinien“ beziehen, wurden überprüft und ggf. in Übereinstimmung mit der aktuellen Fassung der aktuellen Version korrigiert. Das Manuskript ist nun mit farblich markierten Links versehen.
- 13.10.2021** Die Abb. 9 wurde neu gezeichnet. Abschnitt 15.4 wurde mit den Angaben für das Jahr 2020 aktualisiert.
- 18.10.2021** Die Abschnitte 1.1, 3 wurden aktualisiert. In Abschnitt 4.1.5 wurde der Absatz zur Substitutionsstrategie bei massiven Blutverlusten

aktualisiert.

26.02.2022 Wesentliche Teile des Kapitels 2 (Immunologische Grundlagen der Transfusionsmedizin) wurden neu verfasst, die meisten Abbildungen des Kapitels neu erstellt. Abschnitt 7.15 wurde überarbeitet.

27.02.2022 Der Abschnitt 1 wurde neu verfasst.

17.03.2022 Abschnitt 5.12 wurde ergänzt, Tabelle 14 wurde durch eine Version mit Hämovigilanzdaten aus Deutschland ersetzt, Tabelle 15 wurde hinzugefügt. Die Abbildungen 20 und 21 wurden verbessert.

27.03.2022 Im Abschnitt 7 wurden die Abschnitte über 'HTLV-1 und HTLV-2', 'Hepatitis G/GBV-C' und 'transfusi-

on transmitted virus (TTV)' herausgenommen. Ein Abschnitt über das Hepatitis E-Virus (7.6) wurde hinzugefügt, Abschnitt 7.8 und 7.10 wurden aktualisiert, die Tabelle 20 wurde eingefügt.

11.05.2022 Die Tabellen 49 und 50 wurden aktualisiert.

28.06.2022 In Abschnitt 9.2 wurden die Angaben zur Therapie bei NAIT geändert. Abschnitt 11.1.2 ergänzt. Im neuen Abschnitt 11.3 wird anhand von praktischen Fallbeschreibungen das Vorgehen bei prätransfusionellen Untersuchungen beschrieben. Dieser Abschnitt soll erweitert werden. Eine neue Tabelle zur Relevanz erythrozytärer Alloantikörper (47) wurde eingefügt.

03.01.2023 Tabelle 20 (Abschnitt 7), wurde erweitert und der einleitende Text in Abschnitt 7 zur Problematik der Übertragungswahrscheinlichkeit von HIV, HCV, HBV wurde ergänzt.

06.04.2024 Der Abschnitt 5.9 wurde aktualisiert.

30.07.2024 Abschnitt 4.1.4 neu eingefügt, Abschnitt 4.1.3 aktualisiert.

26.02.2025 Der Fragen-Abschnitt 2.9, Abschnitt 4.1.4 und 11.3 (Kommentar zu Fall 2) wurden ergänzt. Bei Literaturverweisen auf die Hämotherapie-richtlinien und die Querschnittsleitlinien wurden diese auf die z.zt. gültigen Versionen (2023, 2020) aktualisiert und inhaltlich überprüft. Abschnitt 15.3.1 wurde aktualisiert.