
Universitätsmedizin

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN

Georg-August-Universität Göttingen

Abteilung Transfusionsmedizin

Transfusionsmedizin

Vorlesungsbegleitendes Skript

Version vom 14.07.2018, Drucklegung 03/2018

Mit freundlicher Unterstützung des
"Vereins zur Förderung der Forschung und Entwicklung
in der Transfusionsmedizin e.V."

Inhaltsverzeichnis

1. BLUTGRUPPENSEROLOGIE	5
1.1 Allgemeines	5
1.2 AB0-System	8
1.2.1 Biochemie und Genetik des AB0-Blutgruppensystems	10
1.2.2 Erworbenes B-Antigen und Verlust der ABH-Antigene	13
1.3 Rh-System	13
1.3.1 Allgemeines	13
1.3.2 Genetik, Biochemie und Aufbau der Rh-Antigene	14
1.3.3 D-Varianten und weak D	15
1.3.4 Nomenklaturen im Rh-System	16
1.3.5 Transfusionsmedizinische Regeln für den Rh-Faktor D	17
1.3.6 Transfusionsmedizinische Bedeutung von C, c, E, e und C ^W	17
1.3.7 Rh-Antikörper bei Patienten	18
1.4 Weitere Blutgruppenmerkmale	18
1.4.1 Kell-System	19
1.4.2 Duffy-System	19
1.4.3 Kidd-System	19
1.4.4 MNSs-System	19
1.5 Immunhämatologische Diagnostik	19
1.5.1 Blutgruppenbestimmung	20
1.5.1.1 Richtlinie Hämotherapie	20
1.5.1.2 Durchführung der AB0-Blutgruppenbestimmung	21
1.5.1.3 Bestimmung des Rh-Faktors D bei Patienten	21
1.5.1.4 Bestimmung des Rh-Faktors D bei Blutspendern	21
1.5.1.5 Bestimmung weiterer Blutgruppenmerkmale	22
1.5.1.6 Antikörpersuchtest	22
1.5.2 Direkter und indirekter Anti-Humanglobulin-Test (AHG-Test)	22
1.5.2.1 Direkter AHG-Test	23
1.5.2.2 Indirekter AHG-Test	24
1.5.3 Transfusionsvorbereitung	24
1.5.4 Bedside-Test	25
1.6 Morbus haemolyticus neonatorum (MHN)	26
1.7 Neonatale Alloimmunthrombozytopenie (NAIT)	27
1.8 Automimmunhämolytische Anämie	28
2. BLUT UND BLUTDERIVATE	30
2.1 Blut und seine Bestandteile	30
2.2 Allgemeine Prinzipien zur Herstellung	30
2.2.1 Präparateherstellung aus der Vollblutspende	30
2.2.2 Prinzip der Apherese	33
2.3 Lagerung und Stabilität der einzelnen Blutkomponenten	34
2.4 Therapie mit Blutkomponenten	35
2.4.1 Erythrozytenkonzentrate	35
2.4.2 Thrombozytenkonzentrate	36

2.4.3 Gefrorenes Frischplasma	37
2.4.4 Stammzellen	37
3. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN	39
3.1 Akute unerwünschte Wirkungen	39
3.1.1 Hämolytische Transfusionsreaktionen	39
3.1.1.1 Intravasale Hämolyse	39
3.1.1.2 Extravasale Hämolyse	39
3.1.1.3 Klinik und Therapie der hämolytischen Transfusionsreaktion	39
3.1.2 Febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen	40
3.1.3 Allergische Transfusionsreaktionen	41
3.1.4 Urtikarielle Transfusionsreaktionen	41
3.1.5 Embolie	41
3.1.6 Hypervolämie	41
3.1.7 Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	41
3.2 Verzögerte Transfusionsreaktionen	42
3.2.1 Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion	42
3.2.1.1 Bildung von irregulären Antikörpern nach Transfusion	42
3.2.1.2 Boosterung eines irregulären Antikörpers	42
3.2.2 Transfusionshäm siderose	43
3.3 Graft-versus-host-Reaktion (GvHD)	43
3.4 Posttransfusionelle Purpura (PTP)	43
4. INFEKTIONEN	43
4.1 Virale Infektionen	44
4.1.1 Hepatitisviren	44
4.1.1.1 Hepatitis B	44
4.1.1.2 Hepatitis C	45
4.1.2 Retroviren	46
4.1.3 Cytomegalievirus (CMV)	47
4.2 Bakterien	48
4.2.1 <i>Treponema pallidum</i> subspecies <i>pallidum</i> – Syphilis/Lues	49
4.3 Parasitosen	49
4.3.1 Malaria	49
4.4 Prionen	50
4.5 Maßnahmen zur Reduktion von Nebenwirkungen durch Transfusionen	51
5. RECHTLICHE GRUNDLAGEN	51
5.1 Dokumentation	51
5.2 Rückverfolgungsverfahren und Meldepflichten	52
5.3 Qualitätsmanagement	53
5.4 Gesetze und Richtlinien	56

1. BLUTGRUPPENSEROLOGIE

1.1 Allgemeines

Blutgruppen sind genetisch determinierte („antigene“) Merkmale von Erythrozyten, aber auch von Leukozyten und Thrombozyten. Mittlerweile sind für die Erythrozyten über 300 verschiedene Blutgruppenmerkmale in 36 Blutgruppensystemen bekannt. Biochemisch handelt es sich um Kohlenhydrate (Oligosaccharide) oder um Polypeptide, die an Membranlipide gebunden oder über hydrophobe Anteile in die Lipidschicht der Membran integriert sind (Abb. 1).

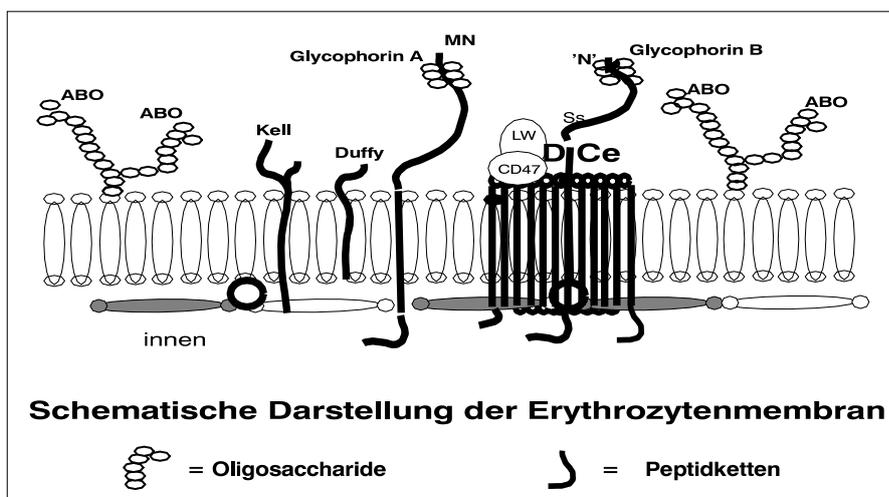


Abb. 1

Die Erythrozytenoberfläche trägt darüber hinaus viele negativ geladene Gruppen, überwiegend Neuraminsäure, die an Membranpeptide gebunden ist. Die dadurch bewirkte negative Nettoladung der Erythrozytenoberfläche heißt „Zetapotential“. Sie ist die Ursache für die hohe Suspensionsstabilität von Erythrozyten und verhindert eine stärkere Annäherung der Zellen aneinander. Diese negative Ladung behindert auch die Agglutination durch „inkomplette“ IgG-Antikörper (s.u.), da diese den durch die negative Ladung bedingten physiologischen Abstand zwischen Erythrozyten nicht ohne Hilfe überwinden können.

Im Routinebetrieb erfolgen Blutgruppenbestimmungen schnell und sicher mit Hilfe der Hämagglutination, die durch Zugabe von Antiseren bestimmter Blutgruppenspezifität erreicht wird. Die entsprechenden Antikörper sind entweder in der Lage, direkt eine Agglutination (Verklumpung der Erythrozyten) durch Brückenschlag von einer Zelle zur anderen herbeizuführen, oder sie binden nur an die Erythrozytenoberfläche, ohne zu einer Agglutination zu führen. Im letzteren Fall können die an die Erythrozytenoberfläche gebundenen Antikörper mit Hilfe eines agglutinierenden Antihumanglobulin-(AHG) Antikörpers nachgewiesen werden. Dieser bewirkt eine Brückenbildung zwischen den an der Erythrozytenoberfläche gebundenen Antikörpern (Abb. 2).

Mit proteolytischen Enzymen (Bromelin, Papain, Trypsin, Pronase etc.) können Peptide, die u.a. Träger der Neuraminsäure sind, von der Membran abgespalten werden. Dieses führt zu einer verbesserten Annäherung der Zellen durch den Verlust der negativen Ladung an der Erythrozytenoberfläche. Allerdings gehen dabei auch bestimmte Blutgruppenantigene verloren, wie z.B. die Antigene des MNSS- und des Duffy-Blutgruppensystems. Andererseits

wird durch diesen Enzymansatz der Nachweis von Antigenen und Antikörpern des AB0- und des Rh-Blutgruppensystems verbessert.

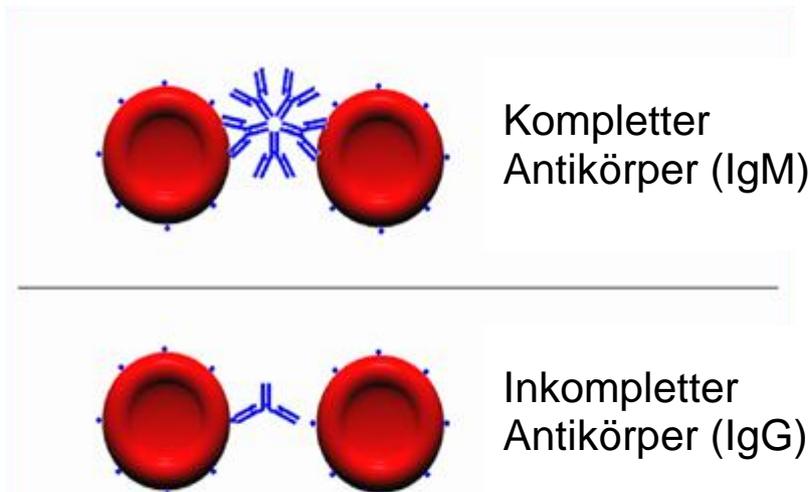


Abb. 2

Unter den Antikörpern mit Blutgruppenspezifität unterscheidet man Allo-Antikörper von Auto-Antikörpern. Allo-Antikörper bildet ein Mensch gegen Blutgruppenmerkmale, die er selbst nicht besitzt. Diese können nach Transfusionen oder im Rahmen einer Schwangerschaft auftreten. Allo-Antikörper sind irreguläre oder Immun-Antikörper. Dagegen sind Isoagglutinine des AB0-Systems (Anti-A und Anti-B) natürliche, reguläre Antikörper, d.h. sie werden ohne Kontakt mit fremden Erythrozyten gebildet. Auto-Antikörper sind Antikörper gegen ein meist hochfrequentes erythrozytäres Antigen, das eine Person selber trägt.

Die Blutgruppenantikörper sind in der Regel vom IgM- oder IgG-Typ, bzw. ein Gemisch von beiden. Nach einer erfolgten Immunisierung werden zunächst IgM-Antikörper gebildet, später dann IgG-Antikörper. Die Isoagglutinine (Anti-A und Anti-B) liegen in der Regel als IgM-Antikörper vor. Dagegen sind die Antikörper des Rhesus-Systems fast ausschließlich irreguläre Immun-Antikörper der IgG-Klasse. IgG-Antikörper sind, im Gegensatz zu den IgM-Antikörpern, plazentagängig und können von der Mutter auf den Foeten übertragen werden. Ein Morbus haemolyticus neonatorum (MHN) tritt auf, wenn die Mutter IgG-Antikörper gegen ein Blutgruppenmerkmal des Foeten bildet.

Je nach Reaktionsoptimum unterscheidet man Kälte- und Wärmeantikörper. Kälteantikörper, wie die natürlichen IgM-Antikörper im AB0-Blutgruppensystem reagieren am besten bei 4°C. Wärmeantikörper, die zumeist IgG-Antikörper sind, reagieren am besten bei 37°C. Kälteantikörper vom IgM-Typ nennt man auch „komplette“ Antikörper, weil sie ohne Zugabe von reaktionsverstärkendem Hilfsstoff, dem sogenannten Supplement, direkt agglutinieren können. Dagegen lösen die Wärmeantikörper vom IgG-Typ meist erst nach Zugabe von Supplement Agglutinationen aus, weshalb sie als „inkomplett“ bezeichnet werden. Wenn ein Kälteantikörper noch bei 37°C wirksam ist, spricht man von einer breiten Wärmeamplitude. Am bedeutendsten sind Antikörper, wenn sie unter physiologischen Bedingungen, d.h. bei 37° reagieren (Abb. 3).

	IgM-Antikörper	IgG-Antikörper
Molekulargewicht	900.000 D	150.000 D
Antigen-Bindungsstellen	10	2
Überbrückungsstrecke	> 300 Ångström	ca. 140 Ångström
Komplementaktivierung	Gut	mäßig (IgG1 und IgG3)
Serum-Konzentration	50 - 190 mg/dl	800 - 1600 mg/dl
Placenta-Passage	Nein	ja
Biologische Halbwertszeit	5 Tage	20-30 Tage
Reaktionsoptimum	Kälte (Testung in NaCl-Milieu)	Wärme (Testung durch Zugabe von Supplement oder mittels Coombstest)
Beispiele	Anti-A, Anti-B	Anti-D, Anti-K, Anti-E

Abb. 3: Vergleich zwischen IgM- und IgG-Antikörpern

Die Reaktion eines spezifischen Antikörpers mit dem korrespondierenden Antigen führt zunächst zu einem Antigen-Antikörper-Komplex. Dieser Komplex kann nach Komplementaktivierung zur direkten Zerstörung der Erythrozytenmembran führen (intravasale Hämolyse). Andererseits induzieren Antigen-Antikörper-Komplexe eine Phagozytose durch das Monozyten-Makrophagen-System.

Die Anlagerung von Antikörpern an Erythrozyten führt in vivo nicht zur Bildung von Agglutinaten. Dagegen können im Labor blutgruppenserologische Antigen-Antikörper-Reaktionen optisch in Form einer Erythrozyten-Agglutination oder einer Hämolyse sichtbar gemacht werden. Da Antikörper der IgG-Klasse den Abstand zwischen zwei Erythrozyten nur schlecht überbrücken können und somit in der Regel keine Agglutination auftreten kann, bedient man sich verschiedener Hilfsmittel, um die stattgefundenen IgG-Bindungen an den Erythrozyten durch Agglutinatbildung nachzuweisen:

1. Enzymbehandlung der Erythrozyten (z.B. mit Bromelase, Papain), die zur Abspaltung von Peptiden und daran gebundener Neuraminsäure auf der Erythrozytenoberfläche führt. Dadurch verringert sich die negative Ladung auf der Erythrozytenoberfläche und die Erythrozyten können sich einander besser annähern.
2. Änderung der Dielektrizitätskonstanten des Suspensionsmediums, z.B. durch Albuminzusatz, wodurch eine bessere Annäherung der Erythrozyten gewährleistet wird oder durch Änderung der Ionenstärke des Mediums durch Zusatz von LISS (Low ionic strength solution), wodurch eine schnellere und umfassendere Bindung der IgG-Antikörper erreicht wird.
3. Antihumanglobulin-Technik: Den Erythrozyten mit gebundenen Antikörpern werden **Anti-Humanglobulin-Antikörper (AHG)** zugegeben. Diese verbinden zwei erythrozytär gebundene Antikörper miteinander. Dadurch wird die Distanz zwischen zwei Erythrozyten überbrückt. Die AHG-Technik wurde früher nach dem Cambridger Pathologen Robin Royston Amos Coombs als Coombs-Technik bezeichnet. Ein blutgruppenserologischer Test auf Grundlage der AHG-Technik wurde als Coombs-Test bezeichnet.

Grundsätzlich gibt es verschiedene Arten von Antihumanglobulin-Reagenzien. Polyspezifische enthalten Antikörper gegen humane Immunglobuline und Komplement, monospezifische nur solche gegen eine einzelne Immunglobulinklasse (z.B. anti-IgG, anti-IgA) bzw. gegen Komplement (z.B. Anti-C3d).

Unterschieden werden der direkte und der indirekte Antihumanglobulin-Test (AHG-Test). Beim **direkten Antihumanglobulin-Test (DAT)** wird zu den Patienten-Erythrozyten Anti-

Humanglobulin gegeben. Liegen bereits in vivo mit Antikörpern beladene Patienten-Erythrozyten vor, wird durch AHG eine Agglutinationsreaktion ausgelöst. Beim indirekten Antihumanglobulin-Test (IAT) wird Serum oder Plasma des Patienten mit Test-Erythrozyten inkubiert und anschließend AHG hinzugegeben. Man prüft also beim indirekten Antihumanglobulin-Test, ob das Serum des Patienten erythrozytäre Antikörper enthält.

1.2 AB0-System

Das AB0-Blutgruppensystem umfasst die wichtigsten Blutgruppen. Die Antigene A und B definieren die 4 unterschiedlichen Phänotypen 0, A, B und AB. Ihre molekulare Struktur beruht auf endständigen Verzweigungen von Kohlenhydratketten, die an Lipide oder Proteine der Erythrozytenmembran gebunden sind. AB0-ähnliche Kohlenhydratketten finden sich dabei nicht nur auf nahezu allen Zellen des menschlichen Körpers, sondern sie sind auch auf Bakterien und im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitet.

Im AB0-Blutgruppensystem liegen obligat natürliche Antikörper vor, die sogenannten Isoagglutinine (Anti-A und Anti-B). Diese Antikörper sind entsprechend der sogenannten Landsteiner'sche Regel gegen die Antigene (Antigen-A und Antigen-B) gerichtet, die dem Individuum selbst fehlen. Die Isoagglutinine liegen physiologisch im Überschuss vor, was bedingt, dass die AB0-Blutgruppe bei Transfusionen immer berücksichtigt werden muss, da es ansonsten bei einer inkompatiblen Transfusion zur Komplementaktivierung mit anschließender sofortiger intravasaler Hämolyse der Erythrozyten kommen kann. Eine hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp verläuft in nicht wenigen Fällen tödlich. Erythrozytenkonzentrate werden daher AB0-majorkompatibel transfundiert, d.h. im Serum des Blutempfängers dürfen sich keine Isoagglutinine gegen die AB0-Antigene auf den transfundierten Erythrozyten befinden. Zum Beispiel darf ein Patient mit der Blutgruppe A und vorliegendem Anti-B, nur Spendererythrozyten der Blutgruppen A oder 0 erhalten (Abb. 4).

Patientenblutgruppe	Kompatible Erythrozytenkonzentrate
A	A oder 0
B	B oder 0
AB	AB, A, B oder 0
0	0

Abb. 4

Im Allgemeinen ist dagegen die Übertragung von Isoagglutininen gegen die A- oder B-Antigene, die der Empfänger aufweist (Minor-Inkompatibilität), von geringerer klinischer Bedeutung, da die transfundierte Antikörpermenge zumeist begrenzt ist und die Isoagglutinine außerdem bei der Transfusion im Empfänger stark verdünnt werden.

Für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und Plasmapräparaten gelten die in der folgenden Graphik abgebildeten Transfusionsmöglichkeiten (Abb. 5). Dabei können Erythrozytenkonzentrate mit der Blutgruppe 0 (ohne A- und B-Antigene) kompatibel zur Versorgung von Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB eingesetzt werden, während Plasma von Spendern mit der Blutgruppe AB aufgrund der fehlenden Isoagglutinine Patienten mit den Blutgruppen A, B und 0 transfundiert werden können.

AB0-kompatible Transfusionen:

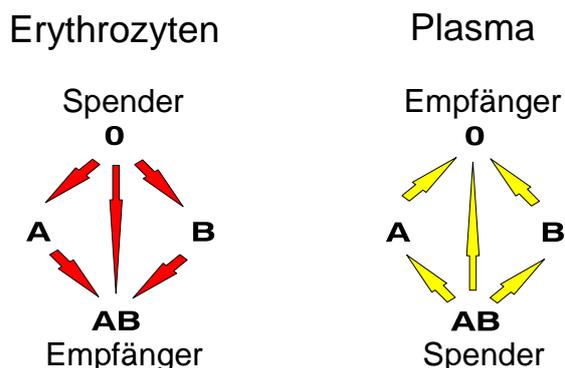


Abb. 5

Zur Bestimmung der AB0-Blutgruppe werden immer die Antigene der Erythrozyten und das dazugehörige Serum hinsichtlich der Isoagglutinine untersucht. Durch die Bestimmung der Isoagglutinine im Serum wird der Befund an den Erythrozyten kontrolliert (Serumgegensprobe, Abb. 6).

Reaktionsmuster bei der AB0-Blutgruppenbestimmung:

Agglutination der Erythrozyten durch		Reaktion des Serums mit Testerythrozyten der Blutgruppe			AB0-Blutgruppe (Phänotyp)
Anti-A	Anti-B	A	B	0	
-	-	+	+	-	0
+	-	-	+	-	A
-	+	+	-	-	B
+	+	-	-	-	AB

Abb. 6

Für die Feststellung der Erythrozyteneigenschaften im AB0-System sind verschiedene Reagenzien verfügbar. Zum einen sind das menschliche Isoagglutinine, die ein heterogenes Gemisch von Antikörpern unterschiedlicher Art und Bindungsstärke bilden (polyklonale Antikörper), zum anderen humane, monoklonale Antikörper, die der IgM-Klasse angehören und die nicht nur schneller, sondern auch stärker als polyklonale Testreagenzien reagieren. Des Weiteren, kommen sogenannte Lektine zum Einsatz. Dabei handelt es sich um Proteine oder Glykoproteine pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, die spezifisch Kohlenhydratstrukturen binden. Bei der AB0-Bestimmung wird beispielsweise das Lektin aus dem Samen der indischen Prunkbohne (*Dolichos biflorus*) eingesetzt, welches Anti-A(1)-Spezifität besitzt.

Das natürliche Vorkommen der Isoagglutinine im menschlichen Serum scheint sich auf eine inapparente Immunisierung durch A- und B-ähnliche Antigene auf Bakterien, die im Magen-Darm-Trakt verbreitet vorkommen, zurückführen zu lassen. Anti-A und Anti-B werden daher erst primär innerhalb des ersten Lebensjahres gebildet. Die Konzentration der Antikörper steigt bis zum 10. Lebensjahr an und fällt dann, insbesondere im höheren Alter, wieder ab. Anti-A und Anti-B sind zumeist Antikörper vom IgM-Typ, die insgesamt stärker bei 4°C als bei 37°C reagieren. Daneben können aber auch Antikörper vom IgG-Typ ohne nachweisbare Immunisierung vorkommen, die besser bei 37°C reagieren. Die IgG-Antikörper lassen sich in der Regel nicht lebenslang sondern eher episodenhaft nachweisen, eventuell auch unabhängig von Schwangerschaften oder Transfusionen. Bei entsprechender Blutgruppen-

konstellation (meistens Mutter 0, Kind A(1)) kommen IgG-Antikörper auch als Auslöser eines Morbus haemolyticus neonatorum (MHN) in Frage. Die noch schwache Ausprägung der AB-Merkmale an den fetalen Erythrozyten ist allerdings der Grund für den zumeist milden Verlauf eines AB0-bedingten MHN.

1.2.1 Biochemie und Genetik des AB0-Blutgruppensystems

Chemisch handelt es sich bei den Blutgruppenantigenen A und B um endständige Kohlenhydratketten, die von spezifischen Glycosyltransferasen an die sogenannte H-Substanz (die Vorstufe der Antigene A und B) angeknüpft werden. Die A- und B-Transferase synthetisieren beide α 1,3-glykosidische Bindungen, unterscheiden sich aber in ihrer Substratspezifität. Während die A-Transferase (entspricht: α 1,3-N-Acetylgalactosaminyltransferase) N-Acetylgalactosamin (GalNAc) auf H überträgt, ist dieses bei der B-Transferase (entspricht: α 1,3-Galactosyltransferase) D-Galactose (D-Gal). Sind die Enzyme A- und B-Transferase nicht aktiv, so bleibt die Anknüpfung an die H-Substanz von N-Acetylgalactosamin und Galactose aus. Dieser Fall liegt bei Personen mit der Blutgruppe 0 vor, die daher nur das H auf der Erythrozytenmembran besitzen (Abb. 7).

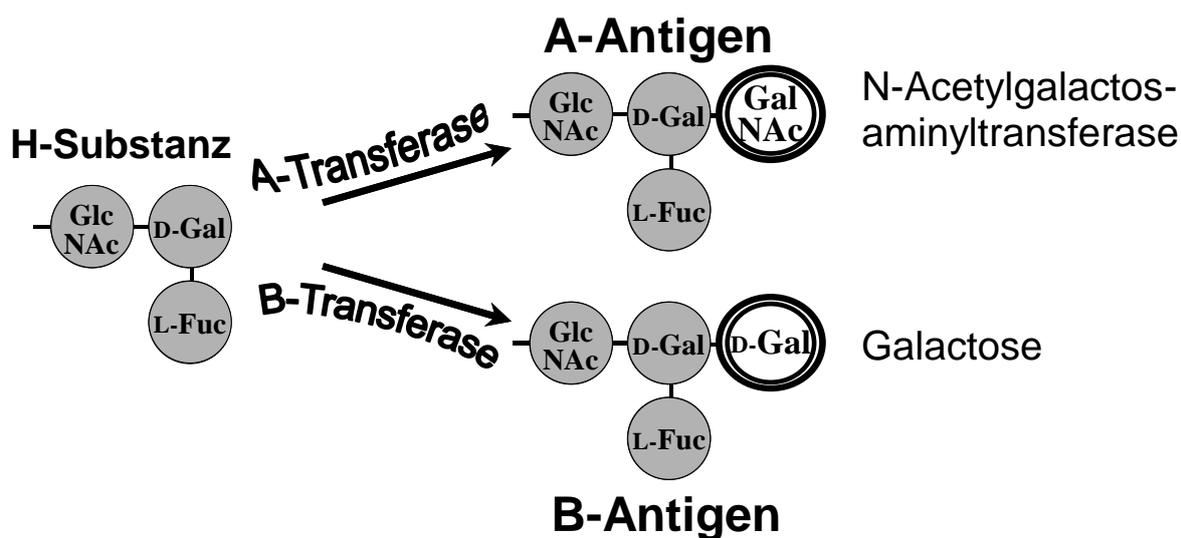


Abb. 7: Die A-Transferase bindet N-Acetylgalactosamin, die B-Transferase Galactose an das H-Antigen. (GalNAc = N-Acetylgalactosamin, D-Gal = D-Galactose, GlcNAc = N-Acetylglucosamin, L-Fuc = L-Fucose)

Die H-Substanz stellt selbst auch eine antigene Struktur dar. Sie entsteht durch die Bindung von Fucose an die endständige Galactose des Vorläufermoleküls auf der Erythrozytenmembran (Abb. 8). Das H-Antigen kann nicht gebildet werden, wenn die entsprechende Fucosyltransferase inaktiv ist. Die Folge ist, dass auch die A- und B-Transferasen den für das A- und B-Antigen spezifischen Kohlenhydratbaustein nicht an das unvollständige H-Antigen binden können. In diesem Fall resultiert der extrem seltene sogenannte *Bombay*-Phänotyp, bei dem die Erythrozyten weder ein A- oder ein B-Antigen, noch ein H-Antigen tragen. Individuen mit einem *Bombay*-Phänotyp weisen daher Anti-A, Anti-B und obligat auch Anti-H im Serum auf.

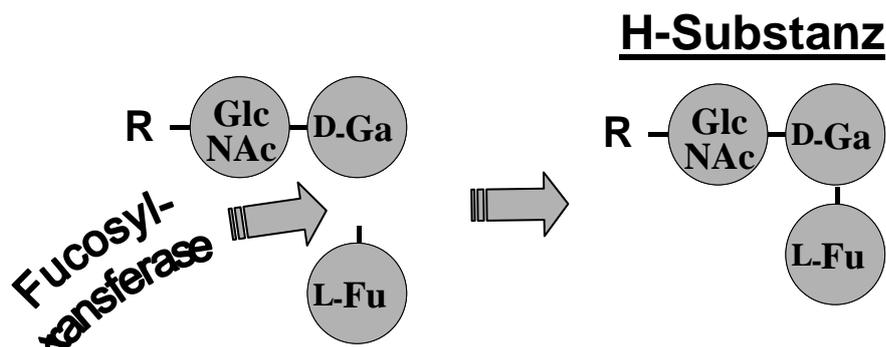


Abb. 8: Die aktive Fucosyltransferase 1 verbindet L-Fucose (L-Fuc) mit dem Vorläufermolekül aus N-Acetylglucosamin (GlcNAc) und D-Galactose (D-Gal). Eine inaktive Fucosyltransferase führt zum *Bombay*-Typ.

Etwas 78% der Individuen mit der Blutgruppe A (oder AB) haben die Blutgruppe A(1). 20% die Blutgruppe A(2). Weitere Untergruppen von A wie A(int), A(3), A(x), A(m) und A(el) sind wesentlich seltener. Die verschiedenen A Untergruppen unterscheiden sich deutlich in ihrer Antigendichte. Während A(1) Erythrozyten 1 bis 1,5 Millionen Antigene aufweisen, sind es bei A(m) und A(el) weniger als 2000. Die Blutgruppe A(1) ist durch eine hochaktive A-Transferase gekennzeichnet, welche die vorhandene H-Substanz komplett nach A hin umbaut. Bei den A-Untergruppen liegen Glykosyltransferasen vor, die sich in ihrer Wirksamkeit von der A(1)-Transferase unterscheiden, jedoch den gleichen **immundeterminanten Zucker**, nämlich N-Acetylgalactosamin an die Grundsubstanz binden. Je schwächer die Transferase umso weniger H-Substanz wird mit N-Acetylgalactosamin versehen. Untergruppen der Blutgruppe B spielen in Europa keine Rolle, sie sind jedoch in Ostasien verbreitet. Die Unterschiede in der Aktivität der Transferase gegen in der Regel auf Nukleotidpolymorphismen in der Allelsequenz zurück. Merkmalsträger einer schwachen A-Untergruppe produzieren gelegentlich irreguläre Antikörper, welche nur A(1)-Erythrozyten agglutinieren (sogenanntes irreguläres Anti-A(1)). Diese IgM-Antikörper können als Auto-Antikörper interpretiert werden, sind jedoch wegen ihrer niedrigen Wärmeamplitude als klinisch irrelevante Kälteagglutinine anzusehen. Eine entsprechende Konstellation kann zu Fehlbestimmungen führen, wenn Blut mit einer schwachen A-Untergruppe fälschlich als Blutgruppe 0 bestimmt wird (oder A(2)B als B).

Der AB0-Genlocus befindet sich auf dem menschlichen Chromosom 9. Während bei Individuen mit den Blutgruppen A und B die entsprechenden Allele für aktive Enzyme (A- und B-Transferase) kodieren, besitzen Individuen mit der Blutgruppe 0 nur ein Allel, das keine genetische Information für eine aktive Glycosyltransferase besitzt. Dieses bedeutet, dass das inaktive Enzym des 0 Allels an die H-Substanz keinen Kohlenhydratbaustein binden kann. Die aktiven Transferasen der Allele A und B sind dominant über 0, da sie die H-Antigene durch Bindung der immundeterminanten Zucker N-Acetylgalactosamin bzw. D-Galactose maskieren. Liegen die Allele für die beiden Transferasen A und B vor, so befinden sich zugleich A- und B-Antigene auf den Erythrozyten und es kann von einer Kodominanz gesprochen werden.

Die Beziehung zwischen dem AB0-Genotyp und dem erythrozytären Phänotyp ist aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich (Abb. 9).

Genotyp	Phänotyp	Häufigkeit (%)
A^1A^1	A(1)	36,72
A^1A^2	A(1)	
A^1O	A(1)	
A^2A^2	A(2)	7,72
A^2O	A(2)	
BB	B	10,65
BO	B	
A^1B	A(1)B	4,50
A^2B	A(2)B	
OO	O	40,41

Abb. 9

Die AB0-Gene kodieren für die Glycosyltransferasen. Die kodierende Region der AB0-Gene besteht dabei aus 7 Exons. Die Größe der Exons variiert zwischen 28 und 688 bp, wobei sich fast 80% aller Basen auf den Exons 6 und 7 befinden. Die gesamte kodierende Sequenz beträgt für die aktiven Glycosyltransferasen 1062 bp. Das resultierende Protein weist 354 Aminosäuren auf. Im Vergleich zum A^1 Allel unterscheidet sich das B Allel in nur 7 Nukleotiden, durch die 4 Aminosäureaustausche verursacht werden (Positionen 526, 703, 796, 803). Die drei anderen differierenden Nukleotide stellen sogenannte stille Mutationen dar (Positionen 297, 657, 930). Das A^2 Allel unterscheidet sich vom A^1 Allel nur durch einen Nukleotidaustausch (Position 467) sowie durch eine verlängerte Kodierungsregion, die einen Anbau von 21 Aminosäurereste am C-terminalen Ende der Transferase verursacht. Das O Allel kommt in zwei Hauptformen vor. Das häufige O^1 Allel (ca. 96% aller Individuen mit der Blutgruppe O) weist im Vergleich zum A^1 Allel eine Deletion (Position 261) auf, die in einem Stop-Codon resultiert. Das seltenere O^2 Allel (ca. 4%) unterscheidet sich von der A^1 -Sequenz durch die zwei Nukleotide an den Positionen 526 und 802, die auch jeweils in einem Aminosäureaustausch resultieren (Abb. 10 + 11). Aufgrund der beschriebenen Nukleotidpolymorphismen in den AB0-Allelen ist eine molekulargenetische Typisierung per Polymerase-Kettenreaktion (PCR) möglich. Maßgeblich für die Routine bleibt aber weiterhin die blutgruppenserologische Untersuchung.

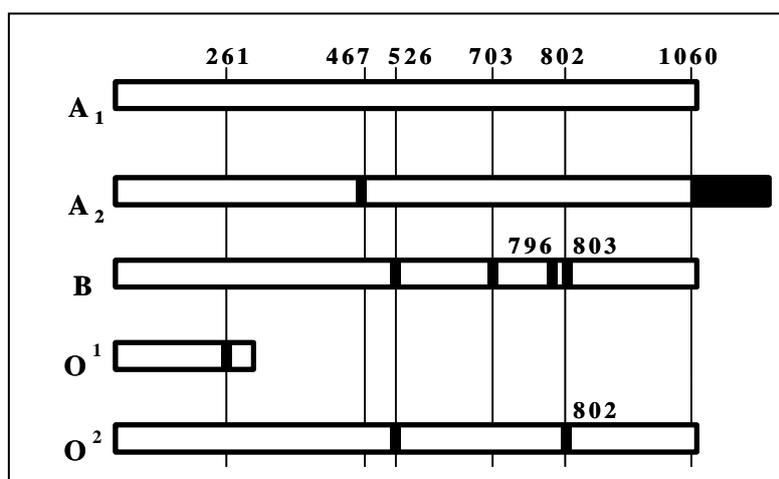


Abb. 10: Markierung von Nukleotiden der AB0-Allele, die eine Abweichung zur Sequenz des A^1 Allel aufweisen und zu einem Aminosäureaustausch führen - z.B. unterscheiden sich das A^1 Allel und das B Allel in 4 Nukleotiden (Pos. 526, 703, 796, 803).

Die molekulargenetische Diagnostik bleibt speziellen Untersuchungen vorbehalten, wie dieses z.B. bei Patienten mit Mischagglutinationen bei Zustand nach einer nicht AB0-identischen, jedoch majorkompatiblen Erythrozytentransfusion der Fall sein kann.

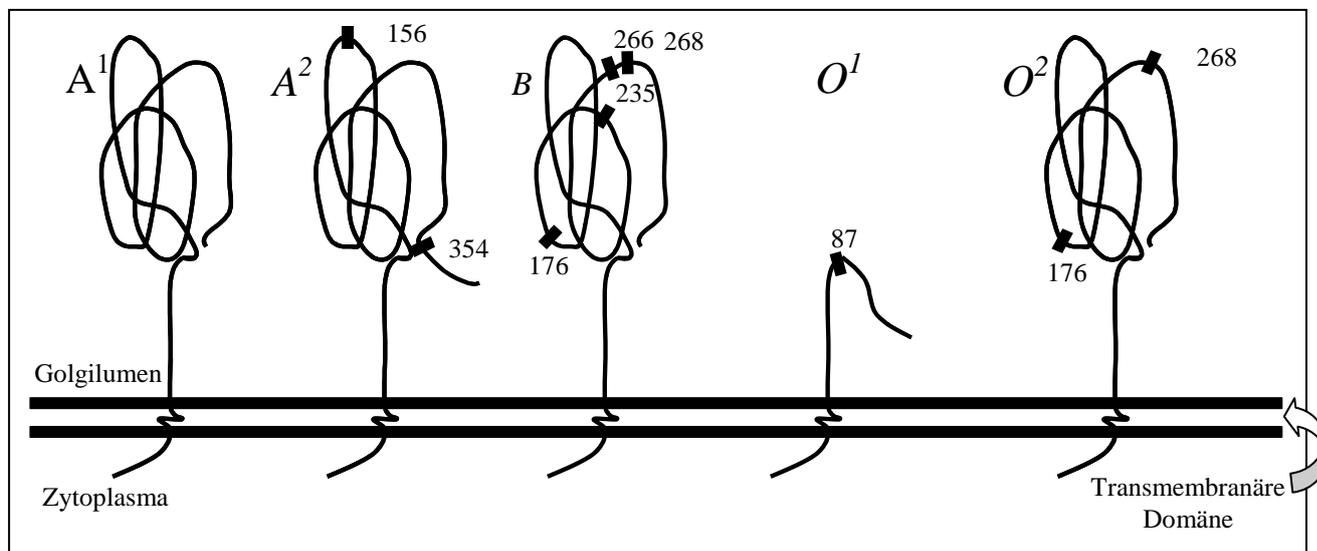


Abb. 11: Schematische Darstellung der von den A-, B- und O-Allelen kodierten Glykosyltransferasen. Sie besitzen einen kurzen zytoplasmatischen Schwanz, eine hydrophobe, transmembranäre Domäne, eine Stammregion und eine große globuläre katalytische Domäne. Die Unterschiede in der Aminosäuresequenz zu A₁ sind markiert.

1.2.2 Erworbenes B-Antigen und Verlust der ABH-Antigene

In seltenen Fällen kann es bei Patienten der Blutgruppe A(1) zu einer Änderung der AB0-Blutgruppeneigenschaften kommen, zu einem erworbenen B-Antigen. Als Ursache ist eine Veränderung des A-Merkmals durch bakterielle Enzyme (Deacetylasen) bei Infektionen des Magen-Darm-Traktes anzunehmen. Diese Infektionen mit gramnegativen Bakterien sind wiederum häufig bei kolorektalen Tumoren zu finden. Die Änderung der Antigenstruktur führt zur Bindung von Anti-B. Das Anti-B im Serum dieser Patienten reagiert mit normalen B-Zellen anderer Individuen, jedoch nicht mit den eigenen Erythrozyten. Das Vorkommen eines erworbenen B-Antigens ist manchmal mit einem Polyagglutinationsphänomen verbunden, d.h. dass die Erythrozyten dieser Patienten mit allen verfügbaren Seren „unspezifische“ Agglutinationsreaktionen, eine sogenannte Panreaktivität, zeigen. Das Phänomen eines erworbenen B-Antigens ist allerdings nur in wenigen Fällen bei A(2) Individuen beschrieben worden.

Bei Patienten mit Erkrankungen der blutbildenden Stammzellen im Knochenmark, wie bei Leukämien, können im Verlauf der Erkrankungen die Antigene A, B und H verloren gehen. Wahrscheinlich werden bei diesen Patienten die entsprechenden Transferasen zur Produktion der immundeterminanten Kohlenhydratbausteine nicht ausreichend produziert.

1.3 Rh-System

1.3.1 Allgemeines

Die Antigene des Rh-(früher Rhesus)-Systems sind am Aufbau des Membranskeletts von Erythrozyten beteiligt. Im Gegensatz zu AB0-Antigenen, welche am Ende längerer Ketten weit aus der Erythrozytenmembran herausragen können, liegen die Antigene des Rh-Systems in bzw. dicht auf der Erythrozytenmembran.

Im Rh-System gibt es nur sehr selten natürliche (d.h. vorgebildete) Antikörper im Sinne von Isoagglutininen, eine Serumgegenprobe ist also nicht möglich. Es gibt auch keine lösliche Blutgruppensubstanz. Die Antigene des Rh-Systems kommen nur auf Erythrozyten vor. Die Zahl der D-Antigene pro Erythrozyt liegt bei RhD-positiven Individuen zwischen etwa 10.000 und 40.000, also erheblich niedriger als beim ABO-System.

Im Rh-Blutgruppensystem sind heute über 50 verschiedene erbliche Antigen-Varianten bekannt. Viele davon sind abgeschwächte Antigenformen oder Defektvarianten, bei welchen eine oder mehrere Komponenten im normalerweise zu erwartenden Rh-Antigenprofil fehlen. Eine solche Vielfalt weist kein anderes erythrozytäres Blutgruppensystem auf. Die meisten seltenen Varianten wurden nicht in Europa sondern bei Menschen afrikanischer Herkunft beobachtet. Im Folgenden werden die in Mitteleuropa wichtigen **Rh-Faktoren D, weak D, C, C^W, c, E** und **e** besprochen. Der wichtigste ist der Rh-Faktor D. Auf eine Beschreibung der selteneren Varianten muss hier verzichtet werden.

Ist der Rh-Faktor D vorhanden, so lautet die Blutgruppe **RhD-positiv**, ist er nicht vorhanden, so liegt die Blutgruppe **RhD-negativ** vor. Die Blutgruppe RhD-positiv (D+) kommt in unserer Bevölkerung bei 83% aller Menschen vor, incl. 0,6% mit abgeschwächtem RhD-Faktor (heutige Bezeichnung weak D). Die übrigen 17% sind RhD-negativ (D-). Das Fehlen des Rh-Faktors D beschreibt man auch mit dem Buchstaben d. Da d gegenüber D rezessiv ist, muss bei RhD-negativen Individuen d erblich zweimal vorliegen (dd). Am *RHD* Genort D-negativer Individuen ist eine nicht kodierende genetische Struktur nachweisbar, die als **Hybrid Rhesus Box** bezeichnet wird.

Internationalen Vereinbarungen entsprechend ist es nicht zulässig, die RhD-Blutgruppe in Blutgruppenbefunden und auf Blutprodukten mit D und/oder d zu beschreiben, es müssen die Begriffe RhD-positiv bzw. RhD-negativ verwendet werden. Es ist jedoch erlaubt, Zusätze anzubringen, z.B. RhD-positiv (D+) bzw. RhD-negativ (D-).

1.3.2 Genetik, Biochemie und Aufbau der Rh-Antigene

Die Rh-Faktoren werden durch die auf Chromosom 1 unmittelbar benachbarten Gene *RHD* und *RHCE* codiert. Jedes dieser Gene besteht aus 10 Exons und 9 Introns. Das *RHD* Gen codiert für den Rh-Faktor D. Liegt mindestens 1 normales *RHD* Gen vor, so ist diese Person RhD-positiv (D+). Fehlt an diesem Genort auf beiden Chromosomen das *RHD* Gen, so ist das Individuum RhD-negativ (D-). Das *RHCE* Gen codiert mit Nukleinsäurepolymorphismen auf Exon 2 für die Faktoren C oder c ("groß C" und "klein c") und mit einem Polymorphismus auf Exon 5 für die Faktoren E oder e ("groß E" und "klein e"). Während mit den Bezeichnungen "D, C, c, E, e" Antigene beschrieben werden, die serologisch mit entsprechenden Antikörpern nachweisbar sind, so wird mit der Bezeichnung "d" nur das Fehlen von D angegeben. d ist kein Protein bzw. Antigen und ist daher mit serologischen Methoden nicht nachweisbar.

Als Genkomplexe oder auch **Rh-Haplotypen** werden die Kombinationen DCe, dce usw. bezeichnet. Einem **Rh Phänotyp** z.B. mit der **Rh-Formel** CcD.ee liegt als **Genotyp** eine Kombination aus 2 Rh Haplotypen zugrunde, entweder *DCe/Dce* oder *DCe/dce*. Die Unterscheidung zwischen diesen beiden Genotypen kann durch Familienuntersuchungen oder molekulargenetisch durch Nachweis der Hybrid *Rhesus Box* getroffen werden. Aus der serologischen Unklarheit über den Genotyp heraus resultiert die Bezeichnung "D." d.h. "entweder DD oder Dd".

Beispiele für Genotypen und Phänotypen im Rh - System

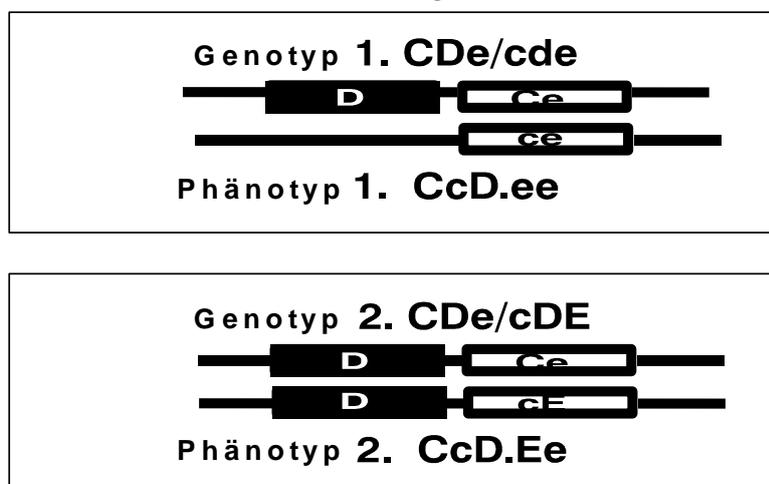


Abb. 12:

D ist über d dominant. Nur wenn beide Eltern jeweils ein Chromosom 1 mit fehlendem Gen für D vererben, resultiert der Phänotyp RhD-negativ (RhD-negativ ist rezessiv). Die Merkmale C und c werden kodominant vererbt. Dasselbe gilt für die Merkmale E und e. Bei Mischerbigkeit sind beide Merkmale serologisch nachweisbar.

Die Polypeptide - RhD für den Faktor D, und RhCcEe für die Faktoren C, c, E, und e - bestehen aus jeweils 417 Aminosäuren. Diese Polypeptide enthalten keine Saccharid-Anteile, sind also keine Glycoproteine. Das vom *RHD* Gen codierte Polypeptid besteht wie das CE-Polypeptid aus 417 Aminosäuren, jedoch sind die Aminosäuren des D-Polypeptids an 35 Positionen von denjenigen des CE-Polypeptids verschieden. Bei Rh negativen Menschen gibt es nur ein ce-Polypeptid, das D-Polypeptid fehlt. Als Epitop bezeichnet man Teilstrukturen eines Antigens. Mit Hilfe monoklonaler Anti-D-Reagenzien wurden bisher ca. 30 Epitope des Rh-Faktors D unterschieden. Aus diesen Epitopen setzt sich der Rh-Faktor D mosaikartig zusammen.

1.3.3 D-Varianten und weak D

Polymorphismen des *RHD* Gens bewirken eine abgeschwächte und/oder qualitativ veränderte Expression des D-Polypeptids bei ca. 0,5 % der Bevölkerung. Die überwiegende Mehrzahl der Personen mit diesen so genannten D-Varianten kann (bis auf seltene Ausnahmen) kein Anti-D bilden und wird als **weak D** bezeichnet. D-Varianten bei Personen, die nach Schwangerschaft oder Erythrozytentransfusionen Anti-D gebildet haben bzw. bilden könnten werden **partial D** Phänotypen genannt (ca. 0,02 % der Bevölkerung).

Molekulargenetisch können weak D Phänotypen auf Grundlage ihrer Nukleinsäuresequenz in viele unterschiedliche weak D Typen eingeteilt werden. In Europa sind die RhD-Genotypen weak D Typ 1, 2 und 3 am häufigsten. Transfusionsempfänger und Blutspender mit den Merkmalen weak D Typ 1, 2 und 3 werden als RhD-positiv behandelt.

Die in Europa häufigste und am besten untersuchte partial D Variante ist die Kategorie D^{VI}. D^{VI}-Probanden werden wie alle anderen partial D Empfänger RhD-negativ, als Blutspender

RhD-positiv definiert. Genauso wird mit den selteneren weak D Genotypen verfahren, die nicht weak D Typ 1, 2 und 3 sind, oder wenn der weak D Genotyp nicht bekannt ist.

1.3.4 Nomenklaturen im Rh-System

Lange waren verschiedene Schulen über die Vererbung im Rh-System zerstritten. Schwierigkeiten machte die Vorstellung, dass ein Gen die Vererbung von drei Merkmalen bewirken sollte. Die Gegner dieser Vorstellung forderten für jeden Rh-Faktor ein eigenes Gen. Wie oben dargestellt ist inzwischen bekannt, dass zwei Gene auf dem Chromosom 1 die Rh-Faktoren (D,C/c,E/e) kodieren.

Die Auseinandersetzungen über die Vererbung im Rh-System hatten zwei verschiedene Nomenklaturen zur Folge. Zwar hat sich heute in Europa die CDE-Faktorenomenklatur nach Fisher und Race durchgesetzt, die zweite Nomenklatur nach Wiener ist jedoch auch heute noch in den USA gebräuchlich, und beide sollte man kennen. Die folgende Tabelle stellt beide Nomenklaturen gegenüber:

<u>Rh positive Haplotypen</u>		<u>Rh negative Haplotypen</u>	
nach Wiener	nach Fisher/Race	nach Wiener	nach Fisher/Race
Rh1	CDe	rh	cde
Rh2	cDE	rh'	Cde
Rho	cDe	rh''	cdE
Rhz	CDE	rh _y	CdE

Abb. 13

Die sehr ungleichmäßige Verteilung der Rh-Haplotypen wurde durch Untersuchungen über mehrere Generationen in vielen tausend Familien ermittelt. In der folgenden Tabelle sind die 10 häufigsten Genotypen (homozygote reinerbige und heterozygote mischerbige) entsprechend ihrer Häufigkeit aufgeführt:

Mit *RHD* zusammen ist am häufigsten das Allel *RHCE*Ce* gekoppelt, seltener liegt *RHD* zusammen mit *RHCE*cE* vor. Die Kombinationen (=Haplotypen) *Dce* und *DCE* kommen bei Weißen eher selten vor. RhD-positive Menschen tragen mindestens auf einem Chromosom 1 beide Gene, nämlich eines für D und das zweite für Ce oder cE (sehr selten andere Kombinationen). Die serologisch bestimmte Rh-Formel wird heute noch in der alphabetischen Reihenfolge dargestellt z.B. CcD.ee. Nach Kenntnis der genetischen Grundlagen für die *RH* Gene wird jedoch der Genotyp in einer geänderten Reihenfolge angegeben (siehe nächste Tabelle).

In dieser Tabelle ergibt sich eine Differenz zu 100%, in welcher die noch viel selteneren Haplotypen vertreten sind, z.B. die Haplotypen mit weak D, desweiteren die Haplotypen mit großen Faktoren ohne D (*dCe*, *dcE*, *dCE*), und der Haplotyp mit nur großen Faktoren, *DCE* (Rh₂). Die Häufigkeit dieser seltenen Haplotypen liegt selbst mischerbig in Kombination mit den häufigsten Haplotypen unter 1%.

Genotyp	Häufigkeit	Genotyp	Häufigkeit
1. <i>DCe/dce</i>	32 %	6. <i>DcE/DcE*</i>	2 %
2. <i>DCe/DCe*</i>	17 %	7. <i>DCe/Dce</i>	2 %
3. <i>dce/dce*</i>	15 %	8. <i>dce/Dce</i>	2 %
4. <i>DCe/DcE</i>	12 %	9. <i>DCe/DC^We</i>	1 %
5. <i>dce/DcE</i>	11 %	10. <i>dce/DC^We</i>	1 %

Abb. 14

* = homozygot

1.3.5 Transfusionsmedizinische Regeln für den Rh-Faktor D

Während man den Rh-Faktor D bei RhD-positiven Menschen mit entsprechenden Testseren nachweist, muss die Blutgruppe RhD-negativ über das Fehlen des Rh-Faktors D erkannt werden. Der Rh-Faktor D muss im Doppel-Ansatz mit zwei unterschiedlichen Testseren bestimmt werden.

Der Rh-Faktor D ist ein sehr starkes Immunogen. Für eine Immunisierung RhD-negativer Personen reicht die Menge von 0,2 ml Rh positiven Blutes in ca. 80% der Fälle aus. Wegen der so häufigen Immunisierung von RhD-negativen Empfängern durch den Rh-Faktor D gilt die Transfusion von RhD-positiven Erythrozytenkonzentraten an Rh negative Empfänger mit Ausnahme von Notfällen als **ärztlicher Kunstfehler**. Sind aufgrund eines massiven Blutverlustes nicht ausreichend RhD-negative Erythrozytenkonzentrate verfügbar, wird das Risiko einer Antikörperbildung, möglicherweise verbunden mit einer hämolytischen Transfusionsreaktion, in Kauf genommen.

RhD-negatives Blut gilt als **universal verträglich** – ist also auch für RhD-positive Empfänger geeignet. Daher wird 0 RhD-negatives Blut in der Rettungsmedizin bei unbekannter Blutgruppe eingesetzt.

Eine Anti-D-Prophylaxe (i.m. verabreichtes Anti-D) dient der Verhinderung einer Immunisierung RhD-negativer Mütter **während** der Schwangerschaft **und nach** der Entbindung eines RhD-positiven Kindes. Es kommt auch vor, dass RhD-negative Empfänger durch die versehentliche Verabreichung RhD-positiver Erythrozytenkonzentrate gefährdet werden. Falls dies rechtzeitig bemerkt wird, kann durch eine nachträgliche intravenöse Anti-D-Applikation (hochdosiert) eine Immunisierung verhindert werden.

1.3.6 Transfusionsmedizinische Bedeutung von C, c, E, e und C^W

Die Rh Untergruppen C, c, E und e können durch eine Agglutination mit entsprechenden Testseren erkannt werden. Das gilt auch für das Merkmal C^W, eine Variante des Merkmals C (Häufigkeit 1,3%). Grundsätzlich kann zwar jeder Mensch nach entsprechender Bluttransfusion Antikörper gegen C, c, E oder e bilden, vorausgesetzt dass er selbst diese Antigene nicht hat. Dies geschieht jedoch viel seltener als bei dem Rh-Faktor D. Die Immunogenität des Rh-Faktors D ist weit größer als diejenige der übrigen Rh-Faktoren, deshalb ist bisher in der Regel bei Bluttransfusionen nur die Berücksichtigung von D vorgeschrieben. Darüber hinaus sollen Mädchen sowie gebärfähige Frauen keine Erythrozytenkonzentrate erhalten, die zu einer Immunisierung gegen die übrigen Antigene des Rh-Systems oder den Kell-Faktor führen können. Unter den Rh Untergruppen hat E die größte Immunogenität, gefolgt von c.

1.3.7 Rh-Antikörper bei Patienten

Bei Patienten sind Antikörper gegen Faktoren des Rh-Systems fast immer Folge eines immunisierenden Kontakts mit menschlichem Fremdblut durch Schwangerschaft und Entbindung oder durch Bluttransfusionen. Rh-Antikörper sind daher irreguläre Antikörper. Bei ihrem ersten Nachweis im Plasma oder Serum eines Menschen gehören sie in aller Regel schon der IgG-Klasse an. IgG-Antikörper sind aus mehreren Gründen nicht so gut wie IgM-Antikörper in der Lage, eine direkte Agglutination herbeizuführen. Ungünstig für den Nachweis dieser Antikörper ist auch, dass die Rh-Antigene nicht in großer Zahl vorkommen, und dass sie dicht auf der Erythrozytenoberfläche liegen.

Irreguläre IgG-Rh-Antikörper im Serum eines Patienten erlauben eine Bluttransfusion dann nicht mehr, wenn auf dem Spenderblut die entsprechenden Antigene vorhanden sind. Zum Nachweis dieser Antikörper beim Antikörpersuchtest und bei der serologischen Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) müssen Methoden eingesetzt werden, die ausreichend empfindlich sind. Dazu gehören die Anwendung von Supplement (z.B. LISS-Reagenz) und unbedingt der indirekte Antihumanglobulin-Test (IAT). Nur in Zweifelsfällen kann der Zusatz von Enzymen, die die Erythrozytenoberfläche verändern, empfohlen werden.

1.4 Weitere Blutgruppenmerkmale

Im Folgenden sind diejenigen Blutgruppenmerkmale aufgeführt, die seltener (als ABO- und Rh-System) klinische Probleme hervorrufen. Die klinische Bedeutung eines Blutgruppenmerkmals wird dabei von 3 prinzipiellen Aspekten geprägt:

1. Wie immunogen ist das Merkmal, d.h. wie häufig bildet ein Mensch nach Transfusion mit einem solchen Merkmal - Allo-Antikörper gegen dieses Merkmal?
2. Wie häufig kommen „unverträgliche“ Transfusionen bezüglich des entsprechenden Merkmals vor?
3. Wie ist die klinische Wirkung des Antikörpers, z.B. in Bezug auf eine hämolytische Erkrankung des Neugeborenen (morbus haemolyticus neonatorum, MHN)?

Spezifität	Häufigkeit unter den IgG-Antikörpern (%)	Antigenfrequenz (%)
Anti - D	33	85
Anti - K	24	10
Anti - E	23	30
Anti - Fy ^a	7,5	69
Anti - c	4,4	80
Anti - Jk ^a	4,0	75
Anti - C	1,8	70
Anti - S	1,8	52
Anti - e	0,5	98

Abb. 15: Häufigkeit von irregulären IgG-Antikörpern (Ak) bei Transfusionsempfängern

Bei Antigenen mit sehr geringer Häufigkeit (private antigens) ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Mensch immunisiert wird, sehr gering, selbst wenn die Immunogenität hoch ist. Wie auch aus der Tabelle klar wird, haben vor allem Rh- und Kell-System die größte klinische

Bedeutung; sie können auch einen MHN hervorrufen. Deshalb schreibt die Richtlinie zur Hämotherapie vor, dass gebärfähige Frauen bei Transfusionen auch Rh-verträgliche (d.h. nicht nur D, sondern auch C und E kompatible) und Kell-verträgliche Erythrozytenkonzentrate erhalten sollten.

1.4.1 Kell-System

Das Kell-System ist ein polymorphes System mit über 20 bekannten Antigenen. Die beiden antithetischen Hauptantigene sind K (Kell, K1) und k (Cellano, K2). Beim extrem seltenen McLeod-Phänotyp fehlen die Kell-Antigene bzw. sind abgeschwächt. Die bei dieser Erkrankung auftretenden Symptome (Akanthozytose, Anisozytose, hämolytische Krisen), oft vergesellschaftet mit progressiv septischer Granulomatose und neurologischen Symptomen, sprechen für eine funktionelle Bedeutung des Kell-Systems. Das Kell-Antigen K ist stark immunogen. Die Immunkörper vom Typ Anti-K sind meist vom Typ IgG1 mit Komplementaktivierungskapazität und können auch einen MHN hervorrufen.

1.4.2 Duffy-System

Die Antigene des Duffy-Systems sind ebenfalls Polypeptide, die sich in mehreren Schlingen durch die Erythrozytenmembran winden. Sie werden durch proteolytische Enzyme (z.B. Bromelin, Papain) zerstört, was den Nachweis entsprechender Antikörper mit enzymbehandelten Testerythrozyten unmöglich macht. Die beiden antithetischen Hauptantigene sind Fy(a) und Fy(b). Fy(a) wird zu den mittelstarken Immunogenen gerechnet. Die Antikörper sind fast immer vom IgG-Typ, binden häufig Komplement, können dramatische, hämolytische Transfusionsreaktionen auslösen und einen MHN hervorrufen.

1.4.3 Kidd-System

Die Merkmale des Kidd-Systems heißen Jk(a) und Jk(b). Antikörper gegen diese Merkmale sind immer transfusionsrelevant und sie können einen MHN auslösen. Anti-Jk(b) ist allerdings sehr selten.

1.4.4 MNSs-System

Im polymorphen MNSs-System gibt es die vier Hauptantigene M, N, S, s und zahlreiche, meist seltene Varianten (ca 40 bekannte Antigene). Antikörper gegen diese Merkmale sind klinisch nur relevant bei aktueller Nachweisbarkeit, Reaktivität bei 37°C bzw. Positivität im indirekten Antihumanglobulintest. Dann können sie z.T. schwere hämolytische Transfusionsreaktionen oder einen MHN auslösen.

1.5 Immunhämatologische Diagnostik

Die immunhämatologische Diagnostik gliedert sich in die allgemeine Blutgruppenserologie und in die spezielle immunhämatologische Diagnostik. Für die Blutgruppenbestimmung werden Antiseren mit definierter Blutgruppenspezifität eingesetzt, um bei Patienten (Empfängern) bzw. Blutspendern das Vorhandensein oder Fehlen entsprechender Blutgruppenmerkmale (Antigene) zu ermitteln. Die Antiseren sind in der Regel monoklonal. Sie sind monospezifisch, stammen aus Zellkulturen von verschiedenen Klonen und gehören nur einer Immunglobulinklasse an, idealerweise IgM. Die Antiseren lösen beim Vorliegen des entsprechenden Antigens eine Agglutination der Erythrozyten aus. Für die Blutgruppenbezeichnung ist das Vorhandensein und/oder das Fehlen von Antigenen ausschlaggebend.

Eine besondere Stellung nimmt das ABO-Blutgruppensystem insofern ein, weil hier nicht nur die jeweiligen Antigene mittels spezifischer Antiseren nachgewiesen werden sondern auch die bei diesem Blutgruppensystem natürlicherweise auftretenden Antikörper (Anti-A und/oder Anti-B). Für den Isoagglutininnachweis benutzt man Testerythrozyten mit bekannter ABO-Blutgruppe. Für die Untersuchung von irregulären Antikörpern werden ausschließlich Erythrozyten der Blutgruppe 0 verwendet.

Die spezielle immunhämatologische Diagnostik dient der Charakterisierung (Reaktionsverhalten) und der Identifizierung (Spezifität) von irregulären Antikörpern. Die Spezifität von Alloantikörpern wird mit Hilfe von Testzell-Panels, die vollständig austypisierte Erythrozyten von mindestens 8, meist 11 verschiedenen Spendern enthalten.

Die Charakterisierung des Reaktionsverhaltens von Antikörpern dient der Beurteilung ihrer klinischen Bedeutung. Zur Charakterisierung gehört die Ermittlung der optimalen Reaktionstemperatur. Kälteantikörper gehören fast immer der IgM-Klasse an, agglutinieren vorzugsweise bei 4°C, gelegentlich noch bei 20°C und nur selten bei Körpertemperatur (37°C). Umgekehrt reagieren Wärmeantikörper der IgG-Klasse vorzugsweise bei 37°C. Eine weitergehende Charakterisierung ist möglich durch Verwendung von enzymbehandelten Testerythrozyten.

Der Nachweis von IgM-Kälteantikörpern gelingt idealerweise durch eine direkte Agglutination. Dagegen können IgG-Wärmeantikörper nur schlecht agglutinieren. Der Nachweis ihrer Bindung an Erythrozyten gelingt am sichersten nach einer Wärmeinkubation mit Hilfe eines Anti-Humanglobulin-Serums (AHG-Serum) im IAT. Dieses AHG-Serum ist entweder monospezifisch für IgG, oder es ist polyspezifisch und enthält Antikörper gegen IgG, IgA, IgM und gegen das C3d-Fragment der dritten Komplementkomponente.

1.5.1 Blutgruppenbestimmung

1.5.1.1 Richtlinie Hämotherapie

Nach der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) der Bundesärztekammer ist der Mindestumfang einer blutgruppenserologischen Grunduntersuchung die Bestimmung der ABO-Blutgruppe (Blutgruppenmerkmale, Serumeigenschaften), die Bestimmung des Rh-Faktors D sowie die Durchführung eines Antikörpersuchtests. Für Patienten, bei denen eine längerfristige Transfusionstherapie absehbar ist, ist die Bestimmung der kompletten Rh-Formel und des Merkmals Kell (K) dringend zu empfehlen, damit hierzu angepasst - besser noch übereinstimmend - transfundiert werden kann. Dies ist auch bei Mädchen und bei Frauen im gebärfähigen Alter vorgeschrieben. Die Blutgruppenbestimmung muss an einer nur für diesen Zweck entnommenen Blutprobe durchgeführt werden.

Bei Blutspendern ist neben der ABO-Blutgruppenbestimmung die Bestimmung der kompletten Rh-Formel und des Merkmals Kell erforderlich. Bei Erythrozytenkonzentraten muss neben der ABO-Blutgruppe die vollständige Rh-Formel und der Kell-Status (K+ oder K-) angegeben werden. Weiterführende Untersuchungen zur Ermittlung auch stark abgeschwächter Varianten des Rh-Faktors D sind nur bei Blutspendern erforderlich.

Pflichtbestandteil jeder Blutgruppenbestimmung ist ein Antikörpersuchtest (s.u.) zum Ausschluss oder zum Aufspüren von irregulären erythrozytären Antikörpern. Bei positivem Antikörpersuchtest muss die Spezifität der Antikörper ermittelt und ihre klinische Relevanz bewertet werden. Bei gegebener klinischer Relevanz können weitergehende Blutgruppenbestimmungen bei Empfängern und Erythrozytenkonzentraten erforderlich werden, um verträgliche Transfusionen zu gewährleisten.

Für den Fall, dass eine serologische Verträglichkeitsprobe im Rahmen einer Erythrozytentransfusion erforderlich wird, muss eine Blutgruppenkontrolle beim Patienten durchgeführt werden. Der Antikörpersuchtest muss mit einer frischen Blutprobe wiederholt werden, wenn die vorherige Blutentnahme länger als drei Tage zurückliegt.

1.5.1.2 Durchführung der AB0-Blutgruppenbestimmung

Die Testreagenzien für die Durchführung der AB0-Blutgruppenbestimmung bedürfen einer Zulassung. Zur Bestimmung der Erythrozytenmerkmale sollten monoklonale Testreagenzien verwendet werden mit den Spezifitäten Anti-A und Anti-B. Monoklonale Testseren enthalten Antikörper, die sich nur gegen ein einziges Epitop richten. Diese Antikörper gehören dann auch nur einer Immunglobulinklasse an, nämlich IgM oder IgG. Für die Gewinnung monoklonaler Antikörper werden meist Mäuse immunisiert, deren Milzzellen mit einer immortalisierten Krebszelllinie (ebenfalls von der Maus) fusioniert und nach mehreren Test- und Klonierungsschritten die gewünschten Antikörper-produzierenden Lymphozyten isoliert. In Zellkultur produzieren diese Zellen dann auf unbegrenzte Zeit den gewünschten Antikörper.

Für die Serumgegenprobe zum Nachweis entsprechender Antikörper im Serum oder Plasma des Probanden sind Testerythrozyten der Blutgruppen A(1), B und O zu verwenden. Die Ergebnisse von Antigenbestimmung und Serumgegenprobe müssen sich entsprechen, anderenfalls sind sie nicht zu verwerten. Bei Neugeborenen und Säuglingen ist die Serumgegenprobe noch negativ. Insofern sind diese noch nicht endgültigen Ergebnisse entsprechend mitzuteilen.

1.5.1.3 Bestimmung des Rh-Faktors D bei Patienten

Bei den Testseren für die Bestimmung der Rh-Faktoren handelt es sich fast ausschließlich um monoklonale Antikörper.

Auch Reagenzien zur Bestimmung des Rh-Faktors D bedürfen einer Zulassung. Bei Transfusionsempfängern, Schwangeren und Neugeborenen soll die Bestimmung des Rh-Faktors D mit **zwei** monoklonalen Antikörpern erfolgen, die aus verschiedenen Zellklonen stammen müssen und die das abgeschwächte Merkmal der Kategorie D^{VI} nicht erfassen. Ein Kontrollansatz zum Ausschluss einer Autoagglutination ist mitzuführen.

Bei negativem Ergebnis in allen drei Ansätzen ist der Patient (bzw. Schwangere und Neugeborene) als Empfänger von Transfusionen RhD-negativ.

Bei übereinstimmend positiven Ergebnissen ist der Patient RhD-positiv.

Bei schwach positiven oder fraglich positiven Ergebnissen wird der Patient "als Empfänger RhD-negativ" behandelt. Die Ursachen für solche Diskrepanzen sollten jedoch ermittelt werden. Molekulargenetisch sollte untersucht werden, ob es sich um einen Patienten mit dem RhD Genotyp weak D Typ 1, 2 oder 3 handelt. Solche Patienten werden als RhD-positiv (weak D) deklariert und können mit RhD-positiven Blutprodukten transfundiert werden.

1.5.1.4 Bestimmung des Rh-Faktors D bei Blutspendern

Bei **Blutspendern** muss zusätzlich mit entsprechenden monospezifischen Reagenzien (Anti-C, -c, -E und -e) die komplette Rh-Formel bestimmt werden. Weiterhin ist bei der Untersuchung von Spendern besonders wichtig, dass auch weak D und partial D Phänotypen als RhD-positiv erkannt werden. Der Nachweis (oder Ausschluss) von D-Varianten erfolgt mit polyklonalen oder oligoklonalen Reagenzien im indirekten Antihumanglobulin-Test (IAT) oder mittels Polymerasekettenreaktion (PCR). Blutspender mit einer abgeschwächten D-Variante (weak D oder partial D) gelten als RhD-positiv.

In seltenen Fällen tragen Rh negative Menschen neben dem Gen für ce ein weiteres Gen für Ce oder für cE (extrem selten für CE). Es ist Konsens, dass für RhD-negative Transfusionsempfänger mit der Rh-Formel ccddee auch Erythrozytenkonzentrate z.B. mit diesen Rh-Formeln Ccddee oder ccddEe verwendet werden können.

1.5.1.5 Bestimmung weiterer Blutgruppenmerkmale

Eine Bestimmung weiterer Blutgruppenmerkmale bei Empfängern und Spendern wird erforderlich, wenn nach einem positiven Antikörpersuchtest irreguläre Antikörper mit Blutgruppenspezifität erkannt werden. Dann muss durch entsprechende Bestimmungen nachgewiesen werden, dass Patienten die Merkmale, gegen welche der oder die Antikörper gerichtet sind, nicht aufweisen, und dass diese Merkmale auch auf den zur Transfusion vorgesehenen Erythrozyten fehlen.

Auch bei diesen Bestimmungen sind immer zwei verschiedene Testreaganzien entsprechend den Anweisungen der Hersteller einzusetzen, und es müssen heterozygote, für das jeweilige Merkmal positive sowie (entgegengesetzt homozygote) negative Kontrollerythrozyten mituntersucht werden.

1.5.1.6 Antikörpersuchtest

Beim Antikörpersuchtest wird das Serum oder EDTA-Plasma eines Patienten mit Hilfe eines Testzell-Panels aus mindestens zwei, besser drei Testerythrozyten verschiedener Spender der Blutgruppe 0 auf das Vorliegen transfusionsrelevanter irregulärer Antikörper hin überprüft. Die Testzellen sollen folgende Merkmale aufweisen:

Rh-System:	C, C ^w , c , D, E, e
Kell-System:	K, k
Duffy-System:	Fy(a) , Fy(b)
Kidd-System:	Jk(a) , Jk(b)
MNSs-System:	M, N, S , s
P - System:	P1
Lewis-System:	Le(a), Le(b).

Dabei sollen die fett gedruckten Antigene beim Antikörpersuchtest möglichst homozygot vorliegen.

Die Methoden für den Antikörpersuchtest sollen nach dem jeweils modernsten Kenntnisstand ausgewählt werden. Pflichtbestandteil des Antikörpersuchtests soll jedoch immer ein indirekter AHG-Test sein (s.u.).

Für die Identifizierung der Spezifität von irregulären Antikörpern wird ein erweitertes Testzell-Panels mit mindestens 8, meist 11 Zellen verwendet.

1.5.2 Direkter und indirekter Anti-Humanglobulin-Test (AHG-Test)

Die entsprechenden Untersuchungsverfahren wurden 1945 von dem Engländer Coombs entwickelt, und die von seinem Namen hergeleitete Bezeichnung Coombs-Test hat sich hartnäckig bis in die heutige Zeit gehalten. Erst ganz allmählich bürgert sich die Bezeichnung Anti-Humanglobulin-Test (AHG-Test) ein.

Anti-Humanglobulin-Serum (AHG-Serum [auch Coombs-Serum genannt]) wird benutzt, um an Erythrozyten gebundene Immunglobuline (IgG, IgA und IgM) und/oder gebundene Fragmente (C3b und C3d) der dritten Komplementkomponente nachzuweisen. Polyspezifisches AHG-Serum ist das Reagenz der ersten Wahl für Screening-Untersuchungen und enthält Antikörper gegen die drei genannten Immunglobuline und gegen die C3-Fragmente. Für weiterführende Untersuchungen stehen monospezifische AHG-Seren (Anti-IgG, Anti-IgA, Anti-C3d usw.) zur Verfügung.

Es muss zwischen dem direkten AHG-Test (DAT) und dem indirekten AHG-Test (IAT) unterschieden werden.

1.5.2.1 Direkter AHG-Test

Beim direkten AHG-Test werden die Erythrozyten eines Patienten untersucht. Dabei ist die Fragestellung, ob bereits *in vivo* eine Immunreaktion stattgefunden hat, die zur Bindung von Immunglobulinen und/oder Komplement an seine Erythrozyten geführt hat mit der Folge einer bereits *in vivo* ablaufenden Hämolyse. Bei den Immunglobulinen kann es sich entweder um Alloantikörper handeln, z.B. um ein Anti-D oder andere blutgruppenspezifische IgG-Antikörper, die in der Lage sind, bei Foeten und Neugeborenen einen MHF/MHN (morbus hemolyticus fetalis oder morbus haemolyticus neonatorum) auszulösen, oder auch um Autoantikörper als Ursache einer auto-immunhämolytischen Anämie (AIHA).

Störungen durch verbreitet vorkommende aber klinisch irrelevante Kälteagglutinine vermeidet man dadurch, dass Blutproben für den direkten AHG-Test aus EDTA-Monovetten abgenommen werden. Dadurch wird eine als Artefakt zu bezeichnende Komplementaktivierung bei einer Abkühlung entsprechender Blutproben während Lagerung oder Transport vermieden. Beim Ergebnis einer Komplementbeladung der Erythrozyten muss sichergestellt sein, dass diese *in vivo* passiert ist. Darüberhinaus sollte aber beim Vorliegen von tatsächlich pathogenen Kälteautoantikörpern jede Abkühlung der Blutproben vor der Untersuchung vermieden werden. Andererseits spielt eine Abkühlung der Blutproben keine Rolle für den AHG-Test bei IgG-Auto- und -Alloantikörpern.

In herkömmlicher Weise durchgeführt müssen die Erythrozyten aus einer EDTA-Monovette zunächst dreimal in isotoner Kochsalzlösung gewaschen werden. Dazu wird ein Aliquot der Erythrozyten dreimal in einem Überschussvolumen suspendiert, dann wird zentrifugiert und dekantiert. Zuletzt werden die gewaschenen Erythrozyten 5%ig (v/v) in isotoner Kochsalzlösung suspendiert, und 1 Tropfen dieser Suspension wird mit 2 Tropfen eines AHG-Serums im Reagenzröhrchen versetzt. Nach einer kurzen Zentrifugation (1 min bei 1000 U/min) wird das Sediment vorsichtig aufgeschüttelt und auf Agglutination überprüft. Für den Fall, dass Immunglobuline und/oder Komplement (C3-Fragmente) schon *in vivo* an die Erythrozyten gebunden waren, löst das AHG-Serum eine Agglutination aus und der direkte AHG-Test ist positiv.

Beim MHN lösen IgG-Alloantikörper der Mutter eine Hämolyse beim Kind aus. Ein durch Anti-IgG positiver direkter AHG-Test beim Neugeborenen ist immer pathologisch. Die ursächlichen IgG-Alloantikörper der Mutter werden meist schon in der Schwangerschaft festgestellt. Häufigste Ursache eines durch Anti-IgG positiven direkten AHG-Tests beim Erwachsenen ist eine AIHA durch IgG-Wärmeautoantikörper. Das Ausmaß der Hämolyse durch IgG-Antikörper hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dafür sind die Spezifität, die Konzentration und die Subklasse der IgG-Antikörper nicht allein ausschlaggebend.

Eine nur sehr schwache Beladung der Erythrozyten mit IgG kann durch Medikamente ausgelöst sein, besonders häufig bei hochdosierter Antibiotikatherapie - ohne dass eine Blutgruppenspezifität erkennbar ist. Penicilline können sich an Erythrozyten binden, und Antikörper gegen Penicillin können deshalb beim direkten AHG-Test auffallen. In der Regel ist jedoch die Menge von auf diese Weise an Erythrozyten gebundenen Antikörpern zu gering für eine Hämolyse. Cephalosporine können zu einer unspezifischen Fixierung verschiedener Immunglobuline an Erythrozyten führen, wiederum in klinisch unwirksamer Menge.

Komplement (C3b/C3d) kann im Zusammenhang mit einer klinischen Hämolyse in folgenden Situationen nachgewiesen werden: 1) bei hämolytischen Anämien im frühen Kindesalter, ohne dass erythrozytäre Autoantikörper eine Rolle spielen, vermutlich aufgrund einer Komplementaktivierung über den alternativen Aktivierungsweg; 2) bei einer AIHA durch Kälteautoantikörper, auch Kältagglutininkrankheit genannt, wobei es *in vivo* wegen hoher Konzentration und hoher Wärmeamplitude dieser Antikörper zur Hämolyse kommt; 3) bei einer AIHA durch IgG-Wärmeautoantikörper kann neben diesen Autoantikörpern auch C3b/C3d an die Erythrozyten gebunden sein, wobei die Komplementaktivierung jedoch nicht durch die IgG-Autoantikörper sondern durch andere Prozesse ausgelöst wird; 4) schließlich kann C3b/C3d nach hämolytischen Transfusionsreaktionen (HTR) nachweisbar sein, z.B.

nach einer AB0-Fehltransfusion bei Major-Unverträglichkeit (z.B. Spender A - Empfänger 0), und zwar sogar auf den 0-Erythrozyten des Empfängers. Auch Alloantikörper des Duffy-, des Kidd- und des Kell-Blutgruppensystems können Komplement aktivieren.

Ein ausschließlich durch eine C3d-Beladung positiver direkter AHG-Test muss aber nicht mit einer klinischen Hämolyse in Verbindung stehen. Ganz unabhängig von erythrozytären Antikörpern kann das Komplementsystem auf verschiedenste Weise aktiviert werden, z.B. im Zuge einer Sepsis, bei anderen Autoimmunerkrankungen oder medikamentös/toxisch. Auch auf diese Weise entstandenes C3b bindet sich leicht an Erythrozyten, da diese einen natürlichen Rezeptor (CR1 genannt) für C3b haben. Die Bindung von C3b an Erythrozyten ist kovalent über Disulfidbrücken und irreversibel. Nach der Inaktivierung von C3b (durch Abspaltung von C3c) an den Erythrozyten verbleibendes C3d ist nicht mehr pathogen.

1.5.2.2 Indirekter AHG-Test

Auch beim indirekten AHG-Test (IAT) wird zum Nachweis von Immunglobulinen und/oder C3-Fragmenten ein AHG-Serum benutzt, jedoch untersucht man dabei nicht die Erythrozyten des Patienten. Vielmehr sucht man durch Inkubation mit umfassend austypisierten Testerythrozyten nach Antikörpern im Serum bzw. im Plasma des Patienten. Die Domänen des indirekten AHG-Tests sind der Antikörpersuchtest als Pflichtteil der Blutgruppenbestimmung und die serologische Verträglichkeitsprobe vor Transfusionen. Darüberhinaus ist der indirekte AHG-Test obligatorisch bei den Antikörpersuchtests in der Schwangerschaftsüberwachung.

Grundprinzip der Untersuchung ist eine Inkubation des Patientenplasmas mit den Testerythrozyten bei 37°C, die geeignet ist, eine Bindung eventuell vorhandener Antikörper an die Erythrozyten zu erreichen. Für den Antikörpersuchtest werden käufliche Testzell-Panels (s.o. unter Antikörpersuchtest) benutzt; bei der serologischen Verträglichkeitsprobe werden die Erythrozyten der Blutspender eingesetzt. Die Zugabe einer Lösung mit niedriger Ionenstärke (LISS-Reagenz, LISS = low ionic strength solution) beschleunigt und verstärkt die Bindung eventuell vorhandener Antikörper. Anschließend wird im klassischen Röhrchentest nach dreimaligem Waschen der Erythrozyten (s. direkter Coombstest) und nach Zugabe des AHG-Serums sowie nachfolgender Zentrifugation auf Agglutination geprüft. Ein positiver, als indirekter AHG-Test durchgeführter Antikörpersuchtest macht immer eine Identifizierung der Antikörperspezifität erforderlich, und das gilt natürlich auch für positive Verträglichkeitsproben. Mit demselben Testverfahren wird dann durch die Untersuchung eines erweiterten Testzell-Panels (8 bis > 15 Zellen) die Spezifität ermittelt. Für Transfusionen darf nur der Antikörperspezifität angepasstes Spenderblut, dessen Antigenformel mit derjenigen des Empfängers übereinstimmt, verwendet werden.

1.5.3 Transfusionsvorbereitung

Vor Bluttransfusionen ist die serologische Verträglichkeitsprobe unerlässlich. Zur Vermeidung hämolytischer Transfusionsreaktionen ist jedoch auch die gewissenhafte Identifizierung aller Materialien auf jeder Stufe der Transfusionsvorbereitung unverzichtbar. Verwechslungen aller Art können Ursache einer hämolytischen Transfusionsreaktion werden. Das geht von der Verwechslung von Blutproben, von Etiketten, von Blutkonserven, von Befunddokumenten bis hin zur Verwechslung von (narkotisierten!) Patienten. Deshalb sind umfassende Kontrollmaßnahmen Bestandteil der Transfusionsvorbereitung. Dazu gehört neben der positiven Identifikation des Patienten (auch schon im Rahmen der Abnahme von Blutproben für die vorbereitenden Laboruntersuchungen):

- 1) die Blutgruppenerstbestimmung mit Antikörpersuchtest
- 2) die AB0-Blutgruppenkontrolle bei der serologischen Verträglichkeitsprobe
- 3) die Wiederholung des Antikörpersuchtests bei der serologischen Verträglichkeits-

hier die AB0-Blutgruppe des Patienten mit den Ergebnissen der Vorbefunde übereinstimmt und zu der der Blutprodukte zumindest kompatibel ist.

Für den Bedside-Test benutzt man Testkarten, in welche Anti-A und Anti-B als flüssiges Testreagenz eingeschweißt sind. In die Reaktionskammern wird mittels einer Kanüle jeweils 1 Tropfen einer frisch entnommenen Blutprobe des Patienten eingebracht und nach Vermischen visuell auf Agglutination geprüft. Das Reaktionsmuster muss dem Blutgruppenbefund des Patienten entsprechen.

Der Bedside-Test dient dem Aufspüren einer Verwechslung, die Ursache einer tödlichen hämolytischen Transfusionsreaktion werden könnte. **Bei diskrepanten Ergebnissen darf die Transfusion nicht durchgeführt werden**, sondern es müssen aus einer frischen Blutprobe des Patienten erneut die Blutgruppenbestimmung und die serologische Verträglichkeitsprobe durchgeführt werden. Die Ursache der Verwechslung muss ermittelt werden.

1.6 Morbus haemolyticus neonatorum (MHN)

Beim MHN werden IgG-Antikörper der Mutter gegen ein Erythrozytenantigen des Foeten, das die Mutter nicht besitzt, diaplacentar auf den Foeten übertragen und rufen dort eine Hämolyse mit deren Folgeerscheinungen hervor (morbus haemolyticus fetalis, MHF). Alle Rh-Faktoren sind auf den Erythrozyten eines Foeten schon ab der 6. Schwangerschaftswoche voll ausgereift.

Pathogenese: Nur Blutgruppenantikörper vom IgG-Typ sind pathogen. Dies setzt eine entsprechende Immunisierung voraus. Neben einer sogenannten Rh-Erythroblastose durch Anti-D mit Folge eines MHN können seltener auch Anti-c und Anti-E einen MHN auslösen. In der Häufigkeit folgt weiter das Anti-K. Typische Konstellationen sind:

Mutter	Kind	Vater	Konstellation
Rh negativ (D-) Anti-D (IgG!)	Rh positiv (D+)	Rh positiv (D+)	Rh-Inkompatibilität MHN oft sehr ernst
00 Anti-A (IgG!)	A0	AA	AB0-Inkompatibilität MHN meist sehr milde

Abb. 17

Während der Schwangerschaft können kindliche Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf übertreten und bei Inkompatibilität zur Immunisierung bzw. Boosterung führen. Deshalb ist i.d.R. nicht das erste Kind, sondern die folgenden betroffen. Beim Kind führen die Antikörper der Mutter zur Hämolyse der Erythrozyten, je nach Schweregrad folgt eine Anämie, ein Icterus (Icterus gravis mit Kern-Icterus, d.h. Bilirubin-Enzephalopathie) und schließlich ein universelles Ödem als Folge der hypoxischen Kapillarschädigung (Hydrops congenitus fetus bzw. universalis). Die Rh-Erythroblastose verläuft i.d.R. schwer.

Die AB0-Erythroblastose dagegen ist seltener (die Isoagglutinine sind i.d.R. vom IgM-Typ) und verläuft milder. Sie kann allerdings schon das 1. Kind betreffen. Isoagglutinine vom IgG-Typ können bereits vor der 1. Schwangerschaft vorhanden sein. Ihr Nachweis in einer Schwangerschaft ist in der Regel nicht erforderlich.

Diagnostik und Prophylaxe: Während der Schwangerschaft erfolgt bei der Mutter zunächst eine Blutgruppenbestimmung mit Antikörper-(AK)-Suchtest. Der AK-Suchtest wird in der 24.-27. Schwangerschaftswoche (SSW) wiederholt. RhD-negative Mütter erhalten in der 28.-30. SSW bei negativem AK-Suchtest eine sog. Anti-D-Prophylaxe durch i.m.-Injektion der Standarddosis eines therapeutischen Anti-D-Präparats. Dies führt zu einem Schutz vor RhD-Immunisierung durch kindliches Blut während des letzten Trimenons bietet (s.u.).

Bei Neugeborenen muss ein direkter AHG-Test durchgeführt werden, wenn sich aus den blutgruppenserologischen Untersuchungen in der Schwangerschaft der Verdacht auf einen MHN ergibt, oder wenn die in der Schwangerschaft vorgeschriebenen Antikörpersuchtests nicht durchgeführt wurden. Ist die Mutter RhD-negativ (oder sind irreguläre AK nachgewiesen), muss beim Neugeborenen zusätzlich die Blutgruppe bestimmt werden. Die Anti-D-Prophylaxe wird wiederholt, wenn das Kind RhD-positiv ist und im AK-Suchtest bei der Mutter keine Hinweise auf eine fortgeschrittene Immunisierung erkennbar sind.

Bei der ABO-Erythroblastose ist der direkte AHG-Test oft negativ. Dagegen ist bei einem MHN durch Anti-D der direkte AHG-Test beim Kind stark positiv und als Hinweis auf Hämolyse zu werten.

Therapie: Bei einem Neugeborenen mit MHN sind je nach klinischem Bedarf Erythrozytentransfusionen bzw. Austauschtransfusionen angezeigt. Das Transfusionsblut muss in der serologischen Verträglichkeitsprobe mit dem mütterlichen Serum getestet werden (im IAT). Bei schweren Verläufen können schon im 2. Trimenon intrauterine Bluttransfusionen angezeigt sein. Eine Indikation hierfür ergibt sich i.d.R. nur selten, überwiegend in den durch Anti-D bedingten Fällen.

Prophylaxe: Die Anti-D-Prophylaxe besteht in der Injektion von 300 Mikrogramm Anti-D. Dadurch wird die Produktion eines Anti-D bei der Mutter unterdrückt. Bei einer Anti-D-negativen Mutter muss diese Prophylaxe in der 28.-30. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Allerdings ist eine Anti-D-Prophylaxe nicht notwendig, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren RhD-negativ bestimmt wurde. Nach der Geburt eines RhD-positiven Kindes, nach Abort, Extrauterin gravidität, Amniozentese, etc. muss die Prophylaxe innerhalb 72 Stunden erfolgen.

1.7 Neonatale Alloimmunthrombozytopenie (NAIT)

Nicht nur Erythrozyten tragen Alloantigene an ihrer Oberfläche, sondern auch Granulozyten, Lymphozyten und Thrombozyten. Die thrombozytenspezifischen Alloantigene werden als **human platelet antigen (HPA)** bezeichnet. Darüber hinaus tragen Thrombozyten auch einige Antigene des HLA-Systems (human leukocyte antigen) und die des ABO-Systems. Derzeit sind 12 unterschiedliche HPA-Systeme bekannt. Die größte klinische Bedeutung besitzt das HPA-1 System. Es handelt sich hier um ein bi-alleles System mit den Phänotypen HPA-1aa (65,3%), HPA-1bb (2,8%) und HPA-1ab (31,9%). Die hier angegebenen Phänotypfrequenzen wurden in der Region Südniedersachsen ermittelt und unterscheiden sich von der Häufigkeitsverteilung in anderen ethnischen Gruppen. Das HPA-1 System ist auf dem thrombozytären Glykoproteinkomplex IIb/IIIa lokalisiert, der als Fibrinogenrezeptor eine zentrale Rolle im Gerinnungssystem einnimmt. Bei einer neonatalen (oder auch fetalen) Alloimmunthrombozytopenie bilden Schwangere Alloantikörper gegen HPA Antigene des Feten. Diese Antikörperbildung kann auch schon in der ersten Schwangerschaft eine fetale Thrombozytopenie auslösen. In 10-20% der betroffenen Kinder führt diese Thrombozytopenie zu intrazerebralen Blutungen mit möglicherweise tödlichem Ausgang oder lebenslangen neurologischen Schäden.

Die Inzidenz der Erkrankung liegt zwischen 1:1000 und 1:5000 Lebendgeburten. Am häufigsten werden Anti-HPA-1a Antikörper von Frauen mit dem Phänotyp HPA-1bb gebildet wenn der Fetus das HPA-1a Antigen vom Vater geerbt hat. Durch die molekularbiologische Bestimmung der HPA-Antigene bei Mutter, Vater und aus fetalem Gewebe (z.B. Fruchtwasser) ist nach serologischem Nachweis der HPA-Antikörper eine intrauterine Therapie bzw. auch genetische Beratung möglich. Die Therapie besteht in der i.v. Gabe von Immunglobulin G (IgG) und ggfls. in der Transfusion von HPA-1bb Thrombozytenkonzentraten über die Nabelschnur. Die Therapie wird nur in perinatalogischen Zentren mit besonderer Erfahrung durchgeführt. In den meisten Fällen fällt die Erkrankung erst durch

eine Blutungsneigung beim Neugeborenen auf. Hier ist eine rasche Diagnostik und Therapie mit kompatiblen Thrombozytenkonzentraten erforderlich.

1.8 Automimmunhämolytische Anämie

In der Immunhämatologie unterscheidet man zwischen Alloantikörpern und Autoantikörpern. Während Alloantikörper sich immer gegen Blutgruppenmerkmale richten, die auf den eigenen Erythrozyten nicht vorkommen, binden sich Autoantikörper an die autologen Erythrozyten eines Individuums. Wenn das eine Zerstörung der autologen Erythrozyten zur Folge hat, spricht man von einer autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA). Als klinisch-chemische Zeichen der Hämolyse gelten neben der Anämie ein erniedrigtes Haptoglobin, erhöhtes (indirektes) Bilirubin und erhöhtes freies Hb sowie eine erhöhte Laktat-Dehydrogenase (LDH) und erhöhte Retikulozytenzahlen.

Art und Ausmaß einer Immunhämolyse ist abhängig von vielen Faktoren. Eine Rolle spielt bei den Autoantikörpern die Immunglobulinklasse (IgM, IgG und/oder IgA) bzw. deren Subklasse (IgG1 und/oder IgG3), eine Komplementbeteiligung (C3b/C3d), die Konzentration der Antikörper, ihr Reaktionsoptimum - bei Kälteautoantikörpern die Wärmeamplitude - und die Reaktivität der zellulären Effektorsysteme, also des Monozyten-Makrophagen-Systems. Beim Erwachsenen kommt es bei einer AIHA nach einem akuten Beginn fast immer zu einem schubweisen, chronischen Verlauf. Bei Kindern dagegen ist eine AIHA nicht selten hochakut, heilt aber folgenlos aus. Eine postinfektiöse Genese wird diskutiert, als mögliche auslösende Erreger gelten z.B. *Mycoplasma pneumoniae* oder das Epstein-Barr-Virus. Weitaus häufiger als postinfektiös (oder idiopathisch) tritt eine AIHA jedoch als Begleiterkrankung bei malignen, hämatologischen Systemerkrankungen (M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, Plasmozytom, chronische lymphatische Leukämie) auf.

Kälteautoantikörper der IgM-Klasse werden am besten über eine direkte Agglutination erkannt, sie reagieren optimal in Kälte (4°C) und zeigen in Kälte die höchsten Titer. In vivo können sie bei hoher Konzentration und Wärmeamplitude unter Komplementaktivierung eine intravasale Hämolyse auslösen; entsprechende Patienten sollten jede Kälteexposition vermeiden. Darüberhinaus findet ein Erythrozytenabbau in Leber und Milz statt.

IgG-Wärmeautoantikörper werden am sichersten mit dem direkten Anti-Humanglobulin-Test (AHG-Test, siehe Coombstest) nachgewiesen. Hier spielen die Konzentration und die Subklasse eine Rolle, maßgeblich ist jedoch auch die Aktivität des Monozyten-Makrophagen-Systems. Die Erythrozytenzerstörung erfolgt überwiegend in der Milz. Mit dem indirekten AHG-Test lassen sich freie IgG-Autoantikörper in Serum oder Plasma nachweisen, und diese IgG-Autoantikörper führen nicht selten zu positiven Kreuzproben gegen Spenderblut.

Antigene, gegen welche Autoantikörper gerichtet sind, kommen nahezu ubiquitär vor, sodass es aussichtslos ist, für Transfusionen "antigenfreies" Blut zur Verfügung zu stellen. Das gilt für Kälteautoantikörper, die sich gegen das ubiquitäre Merkmal I („groß-I“) richten, aber auch für Wärmeautoantikörper, die häufig über das Merkmal LW eine sehr breite Spezifität für das Rh-System haben, gelegentlich mit zusätzlicher Teilspezifität für das Merkmal e, viel seltener für andere Rh-Merkmale, dann aber als Autoantikörper.

Bei der transfusionsmedizinischen Versorgung von Patienten mit AIHA sollte möglichst Spenderblut mit der Rh- und Kell-Formel des Patienten ausgewählt werden, um bei der längerfristig zu erwartenden Erythrozyten substitution die Induktion einer zusätzlichen Alloantikörperbildung zu vermeiden. Mit einer verkürzten Überlebenszeit der Spendererythrozyten ist zu rechnen. Ein Hb-Wert < 6 g/dl kann als Transfusionsindikation gelten. Die Patienten sind häufig an die Anämie adaptiert.

Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen ist bei der AIHA eine immunsuppressive Therapie indiziert, unter Einsatz von hohen Glucocortikoid-Dosen, und bei vitaler Indikation auch von Zytostatika. Ziel ist die Reduktion der Produktion der Autoantikörper und die Unterdrückung des Erythrozytenabbaus. Letzteres kann auch durch die i.v. Applikation von hohen Immunglobulin-Dosen (IgG) erreicht werden. Bei vitaler Indikation kann eine Splenektomie den Krankheitsverlauf erheblich abmildern.

Eine durch Medikamente ausgelöste Immunhämolyse ist sehr selten, und Antigen-Karenz ist die beste Therapie. Viel häufiger sind positive direkte AHG-Tests ohne klinische Bedeutung, die über positive Eigenkontrollen bei der serologischen Verträglichkeitsprobe erkannt werden. Penicilline und Cephalosporine, die vorzugsweise im Bolus bei postoperativen Intensivpatienten verabreicht werden, haben eine hohe Affinität zu Erythrozyten. Dagegen gerichtete Antikörper können positive direkte AHG-Tests hervorrufen, für die Induktion einer Hämolyse reicht ihre Konzentration jedoch nicht aus.

2. Blut und Blutderivate

2.1 Blut und seine Bestandteile

Blut setzt sich aus einer Mischung von verschiedenen Zellen und Stoffen zusammen, die unterschiedliche Funktionen erfüllen:

Blutzellen:

Erythrozyten: Runde, bikonkave, kernlose Zellen mit einem mittleren Durchmesser von 7,5 µm Durchmesser. Mittlere Lebensdauer 120 Tage. Sie sind für den Sauerstoff- und Kohlendioxid-Transport zuständig.

Leukozyten: Kernhaltige Zellen, die man in Lymphozyten, Granulozyten (Neutrophile, Eosinophile, Basophile) und Monozyten unterteilen kann. Sie dienen vor allem der Infektabwehr und der Beseitigung abgestorbener Zellen.

Thrombozyten: Diskusförmige, kernlose Scheiben mit einem mittleren Durchmesser von 2-4 µm, Lebensdauer 8-14 Tage. Sie dienen dem primären Wundverschluß.

Plasma: Setzt sich aus Wasser, Proteinen (Albumine und Globuline), Gerinnungsfaktoren, Fetten, Kohlenhydraten, Elektrolyten, Vitaminen, Spurenelementen, Hormonen etc. zusammen. Die Aufgaben bestehen im Transport von Blutzellen und Nährstoffen, Regelung des Wasser- und Elektrolythaushalts, Immunabwehr und Beteiligung an der Blutgerinnung.

Diese verschiedenen Bestandteile besitzen als Blutprodukte unterschiedliche Lagerungsstabilitäten. Sie benötigen verschiedene Temperaturen, Stabilisatoren und Hilfsstoffe sowie Behältnisse für eine optimale Haltbarkeit. Es ist daher sinnvoll, Vollblutspenden in ihre Einzelbestandteile aufzutrennen. Da die Patienten häufig nur einen Blutbestandteil benötigen, ist dies auch ein sehr ökonomisches Prinzip.

2.2 Allgemeine Prinzipien zur Herstellung

Das Blut freiwilliger Spender wird in ein durch Schläuche verbundenes Beutelsystem abgenommen. Im Abnahmebeutel befindet sich ein citrathaltiges Antikoagulanzen, welches durch seine Bindung an das für wesentliche plasmatische Gerinnungsvorgänge notwendige Kalzium verhindert, dass es zur Gerinnung des Blutes kommt (siehe Abb. 18a).

Durch Zentrifugation der Blutspenden können aus dem Vollblut verschiedene Blutkomponenten gewonnen werden. In Abhängigkeit vom spezifischen Gewicht der Zellen erfolgt hierbei die Sedimentation, d.h. die verschiedenen Zellfraktionen reichern sich in unterschiedlichen Schichten im Beutel an. Für eine einfache Trennung von Erythrozyten und Plasma genügt ein Zentrifugationsschritt, sollen auch noch Thrombozyten präpariert werden, so müssen diese in einer weiteren Zentrifugation abgetrennt werden.

2.2.1 Präparateherstellung aus der Vollblutspende

Bei der Verwendung von 4-fach Beutelsystemen erfolgt als erster Schritt nach der Abnahme eine scharfe Zentrifugation des zusammengepackten Beutelsystems bei hoher g-Zahl (4000 Umdrehungen/min) für 10 Minuten. Aufgrund von Dichte und Gewicht erfolgt dabei eine Sedimentation entlang eines Gradienten. Unten im Blutbeutel lagern sich die Erythrozyten ab, darüber liegt der „buffy coat“, bestehend aus Leukozyten und Thrombozyten, der Überstand besteht aus Plasma (Abb. 18b).

Anschließend werden Plasma und Erythrozyten in separate Beutel (Beutel 2 und 3) abgepreßt (Abb. 18c), während der buffy coat im ursprünglichen Abnahmebeutel verbleibt und mit 50 ml Plasma resuspendiert wird.

Abb. 18a: Vierfachbeutelssystem für Blutkomponentenpräparation

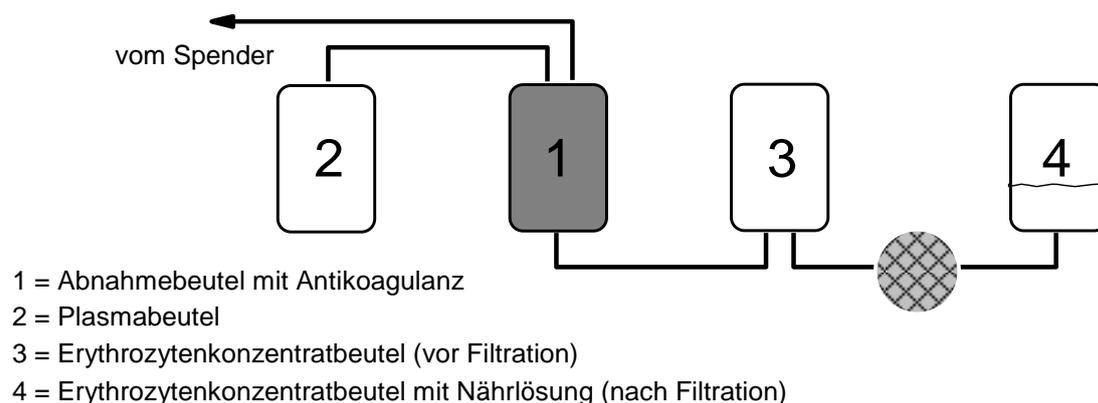


Abb. 18b: Auftrennung der Blutkomponenten nach der Zentrifugation

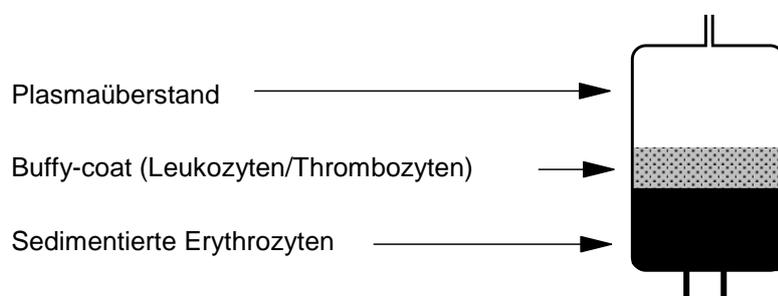


Abb. 18c: Nach Überführung der Nährlösung in Beutel 3 werden die Erythrozyten in Beutel 3 und das Plasma in Beutel 2 abgepreßt

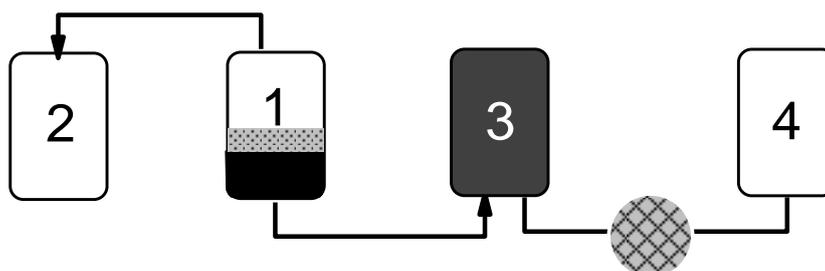
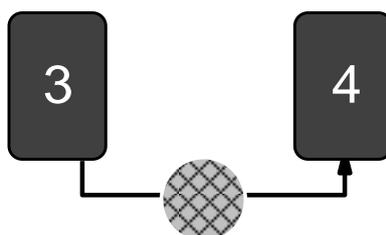


Abb. 18d: Nach Entfernung der Beutel 1 und 2 werden die Erythrozyten durch einen Filter leukozytendepletiert und in Beutel 4 überführt



Anschließend müssen die restlichen Leukozyten von den Erythrozyten getrennt werden. Dazu wird ein Leukozytendepletionsfilter zunächst mit der Nährlösung benetzt. Dann werden die Erythrozyten über den Filter in einen Lagerbeutel überführt, mehr als 99 % der Leukozyten verbleiben dabei im Filter (Abb. 18d). Ohne diese Filtration würden die entsprechend präparierten zellulären Blutprodukte noch eine größere Restmenge an Leukozyten enthalten, die beim Patienten Immunisierungen gegen HLA-Klasse I auslösen könnten. Da das HLA-Klasse-I-System auch auf Thrombozyten ausgeprägt wird, würden solche Antikörper den Erfolg weiterer Substitutionen mit Thrombozyten verhindern. Um dies zu vermeiden, werden alle zellulären Blutprodukte leukozytendepletiert hergestellt.

Soll anschließend noch ein Thrombozytenkonzentrat aus dem buffy coat hergestellt werden, erfordert dies eine weitere Verarbeitung. Zunächst werden mehrere Buffy-coats (4-5) zusammengeführt ("Poolen"). Nach einer niedrigtourigen Zentrifugation, durch die sich die Erythrozyten und Leukozyten am Boden des Beutels absetzen, verbleiben die in Plasma gelösten Thrombozyten im oberen Beutelsegment. Durch Abpressen dieses plättchenreichen Plasmas (wieder über einen Leukozytendepletionsfilter) erhält man ein Thrombozytenkonzentrat.

Tabelle: Charakteristika von Blutkomponenten, die mit 4-fach Beuteln hergestellt werden

	Erythrozyten- konzentrat (buffy coat arm)	Thrombozyten- konzentrat (Pool - buffy coat)	Frischplasma
Antikoagulanzen	Citrat	Citrat	Citrat
Zentrifugation (g)	4000	280	4000
Zentrifugationsdauer (min)	10	5	10
Volumen (ml)	250-300	250	200-250
HKT (%)	50-70	-	-
Leukozyten (nach Filtration)	$<1 \cdot 10^6$	$<1 \cdot 10^6$	-
Thrombozyten	$<1 \cdot 10^{10}$	$> 2 \cdot 10^{11}$	$<5 \cdot 10^9$
Lagerungsdauer (Tage)	42	4	730
Lagerungstemperatur(°C)	2-4	20-24	$<-30^\circ\text{C}$

Abb. 19

Ein weiteres, potentiell durch Leukozyten verursachtes Risiko von Blutübertragungen, ist die transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Disease (TA-GvHD).

Diese kann auch durch äußerst geringe Leukozytenzahlen ausgelöst werden, wie sie nach der Filtration noch in einem Blutprodukt vorhanden sein können. Gefährdet sind Patienten, deren Immunsystem aufgrund ihrer Grunderkrankung oder der Therapie eingeschränkt ist und welches deshalb die übertragenen Leukozyten nicht mehr erkennen und eliminieren kann. Um diese Form der GvHD zu verhindern, werden Blutprodukte bestrahlt (Dosis: 30 Gy). Dadurch wird die Teilungsfähigkeit solcher restlichen Leukozyten aus dem Blut des Spenders drastisch reduziert und sie können im Empfänger nicht mehr proliferieren.

2.2.2 Prinzip der Apherese

Ein alternativer Weg in der Herstellung von Blutkomponenten liegt in der Anwendung der Apheresetechnik. Hier wird das Schlauchsystem eines Aphereseapparates durch ein oder zwei venöse Zugänge direkt mit dem Kreislauf des Spenders verbunden. Im Gerät werden die

Zellen mittels Zentrifugation aufgetrennt und es werden nur die benötigten Blutbestandteile gesammelt.

Man kann durch Apheresespenden alle Blutbestandteile sammeln, sie also als Plasmapheresen, Thrombozytapheresen, Erythrozytapheresen oder Leukapheresen durchführen.

Das Prinzip soll anhand einer Thrombozytapherese erläutert werden:

Um die Risiken für die Spender zu reduzieren, sollen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Vollblutspende wurde gut toleriert
- ausreichend Thrombozyten (mindestens 200.000/ μ l)
- gute Venenverhältnisse
- intaktes Gerinnungssystem
- regelrechte Nierenfunktion
- Gesamteiweiß und IgG im Normbereich

Zu Beginn wird der Spender über eine Braunüle in einer Cubitalvene mit dem Zulaufschlauch zur Zentrifuge und dem Rücklaufschlauch mit dem Apheresegerät verbunden.

Anhand von Größe, Gewicht, Geschlecht, Hämatokrit und dem aktuellen Thrombozytenwert werden die Dauer des Laufes, das Sammelvolumen und der Thrombozytenenertrag errechnet. Um eine Aktivierung des Gerinnungssystems an den Oberflächen der Schläuche des Einmalsets zu verhindern, wird das Blut bereits im Zulaufschlauch mit Citrat versetzt.

In der Zentrifugenkammer werden die einzelnen zellulären Bestandteile und das Plasma getrennt. Die Thrombozyten und etwas Plasma werden in Sammelbeutel abgeleitet, Erythrozyten und der größte Teil des Plasmas werden direkt zum Spender zurückgeführt. In die Schläuche integrierte Luftfallen und Filter verhindern Embolien. Durch die Verwendung von Einmalmaterial besteht kein Infektionsrisiko für die Spender.

Moderne Geräte kommen für dieses Verfahren mit nur einem venösen Zugang aus. Bei diesem „single needle“-Verfahren wird in abwechselndem Rhythmus Blut abgeleitet und nach Zentrifugation und Trennung in die gleiche Vene wieder retransfundiert. Die Dauer solcher Spendeverfahren beträgt 45-75 Minuten. Aufgrund des geringen Verlustes an Erythrozyten und Volumen wird die Apherese meistens gut vom Organismus bzw. vom Kreislaufsystem toleriert. Da die Thrombozyten innerhalb weniger Tage wieder nachgebildet werden, kann eine solche Spende alle 2 Wochen durchgeführt werden.

2.3 Lagerung und Stabilität der einzelnen Blutkomponenten

Erythrozytenhaltige Konzentrate werden bei 2 bis 6° C gelagert. Bei diesen Temperaturen ist der Stoffwechsel der Erythrozyten reduziert und die Wachstumsmöglichkeit potentieller Keime eingeschränkt. Unter solchen Bedingungen sind diese Produkte bis zu 42 Tage (Eigenblut in Ausnahmefällen sogar bis 49 Tage) haltbar. Am Ende dieser Lagerung ist von der Gesamtmenge an gebundenem Hämoglobin durch den spontanen Zerfall von Erythrozyten nur deutlich weniger als 1 % freigesetzt.

Thrombozyten aggregieren bei Kühlschranktemperatur und ihre Überlebenszeit ist in konventionellen Beutelsystemen eingeschränkt. Die Herstellung von Thrombozyten aus Vollblutkonserven muss daher innerhalb von 24 Stunden nach der Spende erfolgen. Mit besonders atmungsaktiven Beutelsystemen ist es möglich, Thrombozyten unter Erhalt ihrer Funktion für 4 bis 5 Tage aufzubewahren. Diese Lagerung muss bei 20-24°C und unter Zuhilfenahme verschiedener Durchmischungsgeräte (Flachbettagitatoren, Rotationsagitatoren), die den Gasaustausch der Thrombozyten im Beutel unterstützen, erfolgen. Selbst unter diesen optimierten Bedingungen laufen aber Aktivierungsvorgänge ab, welche die Funktion und die Überlebenszeit der Thrombozyten beeinträchtigen.

Die Verarbeitung von Plasma muss ebenfalls möglichst rasch erfolgen, da insbesondere die Gerinnungsfaktoren V und VIII bei Raumtemperatur nicht lagerungsstabil sind. Wird das Plasma innerhalb von 6 Stunden nach der Spende von den zellulären Blutbestandteilen getrennt und eingefroren, bleiben die Faktoren der plasmatischen Gerinnung im

Wesentlichen unverändert und das Präparat wird als (gefrorenes) Frischplasma bezeichnet. Besonders wichtig für die Qualität ist dabei ein rascher Einfriervorgang der durch besondere Schockgefriergeräte (Erreichen der Zieltemperatur von bis -30°C in 1 Stunde) ermöglicht wird. So hergestelltes Frischplasma ist bis zu zwei Jahre bei Temperaturen $<-30^{\circ}\text{C}$ haltbar. Um die Sicherheit für die Empfänger gegenüber Infektionen mit Viren zu erhöhen, darf Frischplasma nur noch nach einer Quarantänelagerung eingesetzt werden. Dies bedeutet, dass der Blutspender 4 Monate nach der Spende immer noch negativ hinsichtlich der Infektionsparameter sein muss, bevor das ursprünglich gespendete Plasma zur Anwendung freigegeben werden darf. Alternativ kann das Plasma auch mit einem Virusinaktivierungsverfahren behandelt werden.

Die meisten Leukozyten sind nur sehr kurzlebig und können außerhalb des Organismus nur bis zu maximal 48 Std. gelagert werden, bevor sie in großem Umfang ihre Funktion verlieren, absterben und zerfallen. Daher werden Leukozyten entweder kurz nach ihrer Gewinnung als frische Produkte angewendet, oder aber eingefroren. Da beim Einfrieren durch Kristallisation der in den Zellen enthaltenden Wasseranteile die Zellen geschädigt würden, wird ihnen zuvor ein Mittel zugesetzt, welches das Wasser zum Teil aus den Zellen verdrängen kann. Anschließend können die Zellen mittels spezieller Einfriergeräte geregelt bis auf -80°C tiefgefroren werden. Üblicherweise werden diese Präparate dann anschließend in der Gasphase von flüssigem Stickstoff bei Temperaturen $< -140^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. So gelagert sind auch nach mehreren Jahren noch 70-90 % der dann wieder aufgetauten Leukozyten vital und funktionsfähig.

2.4 Therapie mit Blutkomponenten

2.4.1 Erythrozytenkonzentrate

Bei jedem Patienten mit einer akuten oder chronischen Anämie muss der Versuch unternommen werden, die Ursache zu klären und möglichst eine kausale Therapie einzuleiten. Die Gabe von EK ist nur angezeigt, wenn solche Patienten ohne Transfusion einen gesundheitlichen Schaden erleiden würden und eine andere, gleichwertige Therapie nicht möglich ist.

Indikationen

Akuter Blutverlust:

- ein Blutverlust von 30% des Blutvolumens lässt sich durch alleinige Volumengabe meist voll kompensieren.
- bei Patienten mit normaler Herz-Kreislauf-Funktion werden auch größere Blutverluste (Hk bis 20%, Hb 7,0-6,0 g/dl) ohne hypoxische Schädigung toleriert.
- Ein Abfall des Hk auf 15% (Hb 5,0-4,5 g/dl) wird, besonders bei älteren Patienten, als kritischer Grenzwert der absoluten Indikation zur Substitutionstherapie mit EK angesehen.

Chronische Anämien:

- diese Patienten sind meist ausreichend an den langandauernden Hämoglobinmangel adaptiert.
- auch bei niedrigen Hb-Werten (7,0 g/dl) besteht so lange keine Indikation zur Transfusion, solange keine auf der Anämie zurückzuführenden Symptome bestehen und ein weiterer rascher Hb-Abfall nicht zu erwarten ist.

Bei einem normalgewichtigen Erwachsenen ohne gesteigerten Erythrozytenumsatz ist nach Übertragung eines EK mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes um etwa 1,0-1,5 g/dl bzw. des Hämatokrites um etwa 3-4% zu rechnen. Die mittlere Überlebenszeit transfundierter, kompatibler Erythrozyten liegt dabei bei 55-60 Tagen.

Die Auswahl von Erythrozytenkonzentraten erfolgt unter Berücksichtigung der blutgruppenserologischen Befunde (AB0-Eigenschaften, Rhesusfaktor, Antikörpersuchtest, serologische Verträglichkeitsprobe). Gegebenenfalls müssen weitere Blutgruppenmerkmale und Antikörper bestimmt werden.

Bei Mädchen und gebärfähigen Frauen sollten die Rhesusformel und Kell berücksichtigt werden, um Komplikationen bei späteren Schwangerschaften zu vermeiden.

Um Verwechslungen aufzudecken, ist unmittelbar vor der Transfusion vom zuständigen Arzt der AB0-Identitätstest ("Bedside-Test") aus einer frisch entnommenen Blutprobe des Empfängers durchzuführen. Das Ergebnis muss mit den Angaben auf dem Blutgruppenbefund abgeglichen und mit den zu transfundierenden Blutkomponenten hinsichtlich ihrer Kompatibilität für diesen Patienten überprüft werden.

Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate

Die Übertragung vermehrungsfähiger, immunkompetenter Lymphozyten mit Blutprodukten kann besonders bei immungeschwächten Patienten zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) führen. Daher müssen zellhaltige Blutprodukte für solche Patienten mit 30 Gy bestrahlt werden, um eine GvHD zu verhindern.

Gewaschene Erythrozytenkonzentrate

Gewaschene EK sind nur bei Patienten indiziert, bei denen trotz Gabe von leukozytendepletierten EK in additiver Lösung Unverträglichkeitserscheinungen auftreten oder klinisch relevante Antikörper gegen IgA oder andere Plasmaproteine nachgewiesen wurden.

Kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate

Kryokonservierte EK werden nur in Ausnahmefällen für Patienten mit komplexen Antikörpergemischen oder mit Antikörpern gegen ubiquitäre Antigene eingesetzt, die sonst nicht anders versorgt werden könnten.

2.4.2 Thrombozytenkonzentrate

Thrombozytengaben erfolgen bei Thrombozytopenien bzw. Thrombozytopathien je nach klinischer Notwendigkeit. Besteht keine Blutung, ist eine prophylaktische Gabe von Thrombozyten in Abhängigkeit von der klinischen Gesamtsituation des Patienten oft erst bei Thrombozytenwerten von 10.000-20.000/µl indiziert.

Thrombozyten sollten in der Regel AB0-kompatibel transfundiert werden. Weiterhin sollte das Merkmal D berücksichtigt werden, da auch durch Thrombozytenkonzentrate eine Immunisierung möglich ist. Aus diesem Grund sollte auch bei bei D-negativen Frauen im gebärfähigen Alter eine Anti-D-Prophylaxe erfolgen, wenn die Gabe von D-positiven Thrombozytenkonzentraten nicht vermeidbar ist.

Bei Alloimmunisierung mit Antikörpern gegen HLA- und/oder Plättchenantigene ist die Gabe von Apherese-Thrombozytenkonzentraten, welche von einzelnen Spendern gewonnen und auf ihre Antigeneigenschaften getestet wurden, indiziert.

Besteht beim immuninkompetenten Patienten das Risiko einer Graft-versus-Host-Reaktion, sollten die Präparate bestrahlt werden. Weiterhin sollten CMV-negative Präparate verabreicht werden, wenn das Risiko, durch eine CMV-Erkrankung schwerwiegende Nebenwirkungen zu erleiden, besonders groß ist (z.B. bei Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation). Allerdings ist schon durch die Leukozytendepletion eine Infektion mit dem primär leukozytenständigen CMV-Virus nahezu ausgeschlossen.

2.4.3 Gefrorenes Frischplasma

Indikationen: Für gefrorenes Frischplasma (GFP) gibt es nur wenige gesicherte Anwendungsgebiete. Bei folgenden klinischen Situationen führt die Gabe von GFP überwiegend zu einer klinischen Verbesserung der Situation der Patienten:

- In Notfällen bei klinisch manifester Blutungsneigung und bei akuten Blutungen aufgrund einer komplexen Störung des Hämostasesystems (z.B. bei schwerem Leberparenchymschaden)
- schwere Verbrauchskoagulopathie (DIC) **in Ergänzung zu Antithrombin** und parallel zur Therapie der Grunderkrankung
- Massivtransfusionen mit Substitutionsbedarf von mehr als 10 Erythrozytenkonzentraten innerhalb von 24 Stunden.
- Plasmaaustausch und Erhaltungstherapie bei Thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP, Morbus Moschcowitz)
- Faktor V- oder Faktor XI-Mangel, wenn Desmopressin (DDAVP) zur Blutstillung nicht ausreicht
- Austauschtransfusionen

Zur Durchführung einer reinen Volumensubstitution sind kolloidale Lösungen und Albumin, besser geeignet.

Dosierung: In erster Linie ist das klinische Bild entscheidend. Als Faustregel können gerinnungsphysiologische Untersuchungen herangezogen werden:

1 ml GFP pro kg Körpergewicht erhöht den Gehalt an Gerinnungsfaktoren im Patienten um etwa 1-2%

Bei Massivtransfusionen sollten nach Gabe von je 8 Erythrozytenkonzentraten je 4 (ca. 800 ml) Einheiten GFP transfundiert werden.

Anwendung: Vor der Anwendung muss sich der Arzt von der Korrektheit der Begleitpapiere, von der Identität des Patienten und der ABO-Blutgruppenverträglichkeit (Cave: Prinzip der Minor-Kreuzprobe, d.h. wesentlich sind hier die Isoagglutinine des Spenders) überzeugen. GFP werden bei $<-30^{\circ}\text{C}$ gelagert. Unmittelbar vor der Infusion werden GFP bei Temperaturen nicht über 37°C aufgetaut. Alle Proteinniederschläge (Kryoproteine) müssen gelöst sein. Wie auch zelluläre Blutprodukte werden aufgetaute Plasmen über ein Transfusionsbesteck mit integriertem Standardfilter (Porengröße 170-230 μm) transfundiert. Dabei muss auf mögliche Zeichen einer Volumenüberlastung geachtet werden.

2.4.4 Stammzellen

Hämatopoetische Stammzellen zeichnen sich durch ihre Fähigkeit zur Selbsterneuerung und zur Ausdifferenzierung in verschiedene Blutzelllinien aus. Sie sind in der Lage, durch fortwährende Zellteilung im Knochenmark permanent Blutzellen herzustellen. Alle Zellen des peripheren Blutes stammen von diesen pluripotenten Zellen ab. Hämatopoetische Stammzellen werden Patienten mit malignen Erkrankungen transfundiert, wenn es nach einer hochdosierten Chemotherapie zu einer ausbleibenden oder zumindest stark verzögerten Blutbildung kommen würde. Nach einer Zeit von ca. 2 Wochen haben sich diese Zellen im Knochenmark angesiedelt und beginnen mit ihrer Proliferation (Engraftment).

Die Stammzellen befinden sich beim gesunden Menschen fast ausschließlich im Knochenmark und nur in sehr geringen Mengen im peripheren Blut. Durch die Gabe des Wachstumsfaktors G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) kann jedoch eine

Ausschwemmung der hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut bewirkt werden. Hierzu wird der Wachstumsfaktor G-CSF dem Patienten oder Spender für einige Tage subcutan verabreicht. Dabei steigen die Leukozytenzahlen auf übernormale Werte an. Parallel dazu werden auch die hämatopoetischen Stammzellen zur Proliferation angeregt und vermehrt ins periphere Blut ausgeschwemmt (mobilisiert). Dieser Effekt ist bei Patienten in der zellulären Regenerationsphase nach einer vorherigen Chemotherapie noch stärker ausgeprägt. Durch die Applikation des Wachstumsfaktors G-CSF lässt sich hier eine Erhöhung der Stammzellzahl auf das 20 bis 100-fache erreichen. In dieser Situation können die hämatopoetischen Stammzellen nun durch den Einsatz von Zellseparatoren aus dem peripheren Blut gesammelt werden (siehe Prinzip der Apherese).

Für eine Transplantation werden mindestens $2 \cdot 4 \cdot 10^6$ hämatopoetische Stammzellen/kg Körpergewicht des Patienten benötigt. Identifiziert werden die hämatopoetischen Stammzellen innerhalb der übrigen Leukozyten durch das auf der Oberfläche von Stammzellen ausgeprägte CD34-Antigen. Die Zahl der Stammzellen wird durchflußzytometrisch (Detektion der an das CD34-Antigen zuvor gebundenen fluoreszierenden Antikörper per Laser) bestimmt.

Je nachdem, ob die hämatopoetischen Stammzellen vom Patienten selbst oder von einem gesunden Spender stammen, spricht man von einer **autologen** oder **allogenen Stammzelltransplantation**. Bei der autologen Transplantation werden dem Patienten eigene Zellen entnommen, tiefgefroren und diese später, nach einer Hochdosis-Chemotherapie, retransfundiert. Im Fall einer allogenen Stammzelltransplantation stammen die Zellen von einem gesunden Spender. Ausgewählt für die Transplantation wird der verwandte oder unverwandte Spender nach der Übereinstimmung seiner HLA-Merkmale mit denen des Patienten. Da es nicht für alle potentiellen Empfänger von hämatopoetischen Stammzellen einen HLA-identischen Spender gibt, müssen gelegentlich nicht vollständig kompatible Stammzellspender akzeptiert werden. Bei der Suche nach einem passenden Spender beginnt man zunächst bei den unmittelbaren Verwandten. Wenn in der Familie niemand in Frage kommt, dehnt man die Suche auf unverwandte Spender aus, die von verschiedenen Spenderorganisationen in nationalen und internationalen Datenbanken registriert sind. Bei der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen haben die HLA-Merkmale Vorrang vor den ABO-Blutgruppenmerkmalen. Daraus folgt, dass auch ABO- und Rhesus(D)-ungleiche Transplantationen durchgeführt werden. Bei ABO-ungleich transplantierten Patienten ändert sich die Blutgruppe, wenn die ursprünglichen Erythrozyten des Patienten aufgrund der natürlichen Alterung allmählich verschwinden und die vom Transplantat gebildeten Blutzellen zunehmend in die Zirkulation gelangen. Bei der serologischen Untersuchung von Blutproben solcher Patienten beobachtet man dann eine sogenannte Mischfeldagglutination.

Nach der Sammlung der Stammzellen werden diese in den allermeisten Fällen eingefroren, um sie nach einer späteren Hochdosistherapie transfundieren zu können. Dazu werden die gewonnenen Stammzellkonzentrate nach Zusatz eines Gefrierschutzmediums eingefroren (kryokonserviert) und in der Gasphase von flüssigem Stickstoff gelagert (siehe Lagerung und Stabilität). Aus einer gleichzeitig eingefrorenen Referenzprobe wird der Nachweis der Vitalität der hämatopoetischen Stammzellen durchgeführt. Hierbei werden die Stammzellen mittels eines Zellfarbstoffs auf die Integrität ihrer Zellmembran geprüft.

Bei einer allogenen Transplantation müssen die Stammzellen nicht unbedingt eingefroren werden, da die Hochdosischemotherapie des Patienten zeitlich parallel zur Mobilisierung des Stammzellspenders durchgeführt werden kann. In diesem Fall können die allogenen Stammzellen direkt nach ihrer Sammlung als frisches Produkt dem Patienten übertragen werden.

3. Unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen - Transfusionsreaktionen

Definitionsgemäß sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nur solche, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auftreten. Klinisch lassen sich Nebenwirkungen in akute, während oder direkt nach Transfusion auftretende, und chronische Nebenwirkungen einteilen. Unter den akuten unerwünschten Arzneimittelwirkungen nimmt der „Transfusionszwischenfall“, durch eine akute, intravasale Hämolyse hervorgerufene, wegen seines oft tödlichen Ausgangs, eine Sonderstellung ein.

Häufigster Grund für einen „Transfusionszwischenfall“ ist der nicht bestimmungsgemäße Gebrauch des Arzneimittels „Erythrozytenkonzentrat“ in Folge einer Verwechslung (bei der Blutentnahme oder bei der Transfusion des Präparats) und damit der Transfusion eines Produkts mit einer im AB0-System inkompatiblen Blutgruppe.

3.1 Akute unerwünschte Wirkungen

3.1.1 Hämolytische Transfusionsreaktionen

Hämolytische Transfusionsreaktionen werden durch Alloantikörper ausgelöst, die sich gegen Erythrozytenantigene richten. Die Antikörper hämolysieren dabei nicht direkt, sondern meist über die Aktivierung des Komplementsystems. Abhängig vom Ort kann man eine **intravasale** und eine **extravasale** Hämolyse unterscheiden.

Geschwindigkeit und Schweregrad der Hämolyse sind abhängig von Titer und Art der Antikörper (IgM wirksamer als IgG), Antigendichte, Komplementeigenschaften, der Beschaffenheit des Monozyten-Makrophagen-Systems, bzw. ob es sich um eine intravasale oder extravasale Hämolyse handelt.

3.1.1.1 Intravasale Hämolyse

Die intravasale Hämolyse ist aufgrund ihres dramatischen Verlaufes besonders gefürchtet. Sie erfolgt nach Aktivierung des Komplementsystems bis C9. Auslöser sind vor allem die zur Klasse IgM gehörenden Isoagglutinine und zur IgG Klasse gehörenden Isohämolysine Anti-A und Anti-B. Es kommt zu solch schwerer Schädigung der Erythrozytenmembran, dass der Zellinhalt austritt.

3.1.1.2 Extravasale Hämolyse

Zur extravasalen Hämolyse kommt es bei fehlender oder inkompletter Komplementaktivierung. Anschließend folgt ein intrahepatischer oder intralialer Abbau. Auslöser sind inkomplette IgG-Antikörper, die Komplement binden (z. B. Antikörper des Kell- oder Duffy-Systems), bzw. nicht binden (Antikörper des Rh-Systems).

3.1.1.3 Klinik und Therapie der hämolytischen Transfusionsreaktion

Die Sofortreaktion tritt während der Transfusion oder 1 bis 2 Stunden danach auf. Sie ist gekennzeichnet durch Fieber, Schüttelfrost, Kaltschweißigkeit, Unwohlsein, Kreuzschmerzen, Hautrötung, Brechreiz, Kopfschmerz, evtl. Brust/Flankenschmerz, Tachykardie, Bronchospasmus und Atemnot.

Durch die massive Freisetzung von Histamin und histaminähnlichen Substanzen kommt es zur Gefäßdilataion mit Erhöhung der Gefäßpermeabilität und einem Flüssigkeitsabstrom ins Interstitium mit anschließendem Volumenmangel. Eine Nierenschädigung ist sowohl durch den Volumenmangel, als auch durch die Verstopfung der Tubuli durch große Mengen an freiem Hämoglobin bedingt. Eine Verbrauchskoagulopathie kann das Krankheitsbild noch verkomplizieren.

Therapeutisches Vorgehen:

Transfusion stoppen, restliches Blutpräparat und Transfusionsbesteck asservieren, venösen Zugang offen halten!

Die weitere Soforttherapie ist darauf ausgerichtet, die Herz-Kreislauffunktion zu stabilisieren, eine ausreichende Diurese aufrechtzuerhalten und die Blutgerinnung zu normalisieren. Als Maßnahmen dazu kommen in Frage:

- Katecholamine
- Volumensubstitution unter ZVD-Kontrolle
- Kortikosteroide in hohen Dosen i.v. und Antihistaminika (H1- und H2-Blockade)

- Natriumbicarbonat unter Kontrolle des Mineral- und Säure-Basen-Haushaltes (cave: Hybernatriämie bei Anurie)
- Osmodiuretika
- Versuch der Diureseseigerung mit Furosemid
- Heparinisierung bei beginnender Verbrauchskoagulopathie
- O₂-Gabe, ggf. Intubation und Beatmung
- Bei hämolytischem Transfusionszwischenfall während einer Vollnarkose: Beibehaltung eines tiefen Narkosestadiums
- Hämodialysebehandlung bei ausgeprägter Hämoglobinämie bzw. –urie frühzeitig in Erwägung ziehen
- Ggf. Austauschtransfusion bei besonders schweren Reaktionen bzw. großen Mengen fehltransfundierter Blutkomponenten
- Ggf. Anti-D-Prophylaxe bei kleinen Mengen fehltransfundierter Rh-positiver Erythrozyten auf einen Rh-negativen Patienten

Gleichzeitig sollte eine Diagnosesicherung stattfinden. Dazu gehören folgende Laboruntersuchungen:

- ABO und Rhesusbestimmung von Empfänger und Erythrozytenkonzentrat
- Serologische Verträglichkeitsprobe (major -Ansatz; minor-Ansatz nur bei plasmahaltigen Präparaten) aus Empfängerblut vor und nach der Transfusion
- Freies Hämoglobin, LDH, Haptoglobin, Bilirubin im Serum, Blutbild
- Vollständige Antikörpersuche im Blut vor der Transfusion
- Sterilkontrolle des Blutproduktes
- Blutkulturen beim Empfänger

Das Risiko eines tödlichen Ereignisses durch eine hämolytische Transfusionsreaktion liegt bei 1:250.000-1:600.000 je transfundierter Einheit. (Quelle: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, DÄV 2009). Die häufigste Ursache ist dabei menschliches Versagen, welches meist durch sachgerechte Anwendung des „**Bed-Side-Tests**“ vermeidbar gewesen wäre.

3.1.2 Febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen

Definiert als transfusionsbedingter Anstieg der Körpertemperatur um mindestens 1°C, ohne Hämolysezeichen. Weitere Symptome können Schüttelfrost, Kältegefühl, gelegentlich Hypotension und gesichts-/stammbetonte Hautrötungen (flush) sein. Die Häufigkeit liegt seit Einführung der allgemeinen Leukozytendepletion bei unter 0,1 % (Quelle: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, DÄV 2009). Als Ursache kommen Allo-Antikörper gegen transfundierte Leukozyten und Thrombozyten (vor allem HLA-Antikörper) oder Eiweißunverträglichkeiten in Betracht. Pathophysiologisch werden freigesetzte Pyrogene aus Leukozyten verantwortlich gemacht. HLA-Antikörper können anhand eines LCT (Lymphozytotoxischer Test) und mittels durchflusszytometrischer Methoden (Luminex Bead Methode) spezifiziert werden. In allen Fällen einer febrilen nicht hämolytischen

Transfusionsreaktion ist eine bakterielle Kontamination der Blutprodukte durch Anlegen von Kulturen auszuschließen. Bei Vorliegen von HLA-Antikörpern kann die Versorgung mit HLA-kompatiblen (Crossmatch-negativen) Thrombozytenkonzentraten indiziert sein.

3.1.3 Allergische Transfusionsreaktionen

Sie werden verursacht durch lösliche Bestandteile des Blutplasmas. Die Reaktion tritt bereits nach der Übertragung weniger Milliliter Blut, IgE vermittelt durch Anlagerung der Fc-Rezeptoren an die Mastzellen, ein. Dies führt zur Ausschüttung von Histamin, Serotonin und PAF (plättchenaktivierender Faktor) aus den Mastzellen. Die vorherrschenden Symptome sind Urticaria, Hautrötung und Pruritus. Häufig tritt diese Reaktion bei Patienten mit IgA-Mangel und gleichzeitigen IgA-Antikörpern auf. Ist dieses Phänomen bekannt, sollte man künftig gewaschene Erythrozytenkonzentrate oder IgA-Mangelplasma (cave: Spezialpräparat, nicht überall kurzfristig verfügbar!!!) transfundieren. Bei wiederholter allergischer Transfusionsreaktion bei einem Patienten kann eine Prämedikation mit H1-Rezeptorantagonisten oder Kortikoiden in Erwägung gezogen werden.
Therapie: Schockbekämpfung, Corticoide, Antihistaminika (s.o.)

3.1.4 Urtikarielle Transfusionsreaktionen

Diese Reaktion tritt relativ häufig auf (mit mildem Verlauf 1:33-1:333, mit schwerem Verlauf 1:20.000-1:50.000), meist lokal, selten generalisiert und spricht gut auf Antihistaminika und Cortison an. Tritt diese Hautreaktion im Zusammenhang mit Transfusionen häufig oder regelmäßig bei einem Patienten auf, sollte man die Applikation gewaschener Konzentrate erwägen.

Die urtikarielle Transfusionsreaktion ist die einzige, bei der die Blutübertragung nicht zwingend abgebrochen werden muss.

3.1.5 Embolie

Das Vorkommen von Detritusmikroembolien, die durch die Aggregation von Leukozyten und Thrombozyten ausgelöst wurden, ist heutzutage durch geänderte Herstellungs- und Lagerungsmethoden nicht mehr von klinischer Bedeutung.

3.1.6 Hypervolämie

Die Hypervolämie ist eine vor allem bei jungen Menschen mit kleinem Blutvolumen und bei älteren Patienten mit Herz- und/oder Niereninsuffizienz beobachtete Komplikation. Durch erhöhte Blutvolumina kommt es zu Kreislaufdekompensation mit Lungenödem.

Therapie: bedarfsorientierte Transfusionstherapie, ZVD-Messung.

3.1.7 Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Auch wenn die Ätiologie des TRALI bisher nicht vollständig geklärt ist, so wird in der Literatur immer wieder auf die Bedeutung von Anti-Leukozyten-Antikörpern, die vom Blutspender stammen, bei der Entstehung einer TRALI hingewiesen (Sachs UJ. Pathophysiology of TRALI: current concepts. Intensive Care Med. 2007 Jun; 33 Suppl 1:S3-S11). Trägt der Transfusionsempfänger das korrespondierende Merkmal auf seinen Blutzellen, so kann die Antikörperbindung zur Aktivierung der Granulozyten mit nachfolgendem „trapping“ in der Lunge zu Granulafreisetzung, Endothelschädigung und schließlich zum Lungenödem führen (Bux J. Die transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI). Hämotherapie 2005 (5): 4-11). Dabei scheint sowohl die Spezifität des Antikörpers (HNA-3a ist häufiger mit tödlichen Reaktionen assoziiert) als auch die Menge an transfundierten Antikörpern von Bedeutung zu

sein. Tierexperimentelle Daten sprechen dafür, dass eine kritische Menge an Antigen/Antikörperbindung erforderlich ist, um eine TRALI auszulösen (Sachs et al., Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusion-related acute lung injury in an ex vivo rat lung model. Blood. 2006 Feb 1; 107(3): 1217-9)

Neben dem Pathomechanismus der zytotoxischen Antigen-Antikörperreaktion wird eine zweite Hypothese für die Entstehung eines TRALI formuliert, das sogenannte „2-Hit-Modell“. Hierbei wird eine Voraktivierung („priming“) der neutrophilen Granulozyten aufgrund der Erkrankung der Patienten angenommen. Die mit der Transfusion übertragenen leukozytären Antikörper oder aktivierenden Substanzen (z.B. bioaktive Lipide oder Interleukin-8) führen dann zur weiteren Aktivierung der Granulozyten und lösen eine TRALI-Reaktion aus. Im Gegensatz zu den Neutrophilen-spezifischen Antigenen des HNA-Systems werden HLA-Antigene auch auf anderen Körperzellen exprimiert. Es gibt sowohl klinische Beobachtungen als auch tierexperimentelle Daten, die belegen, dass HLA-Antikörper neben einer direkten Aktivierung von Granulozyten auch indirekt über Endothelzellbindung Granulozyten-aktivierend wirken können (Looney et al. Neutrophils and their Fc gamma receptors are essential in a mouse model of transfusion-related acute lung injury. J Clin Invest. 2006 Jun; 116(6): 1615-23).

Symptome bei einer TRALI sind noch während oder bis zu 6 Stunden nach Transfusion Dyspnoe, Hypotonie, Fieber und die Ausbildung eines (beidseitigen!) Lungenödems. 70% der Patienten werden beatmungspflichtig. Differentialdiagnostisch muss es von einer pulmonalen Infektion und einer Hypervolämie abgegrenzt werden, was die klinische Diagnosestellung erschwert. Diagnostisch wegweisend ist die Bestimmung granulozytärer und HLA-Antikörper beim Patienten und Spender.

Anti-Leukozyten-Antikörper sind in erster Linie in den Plasmaprodukten von Spenderinnen mit einer vorausgegangenen Schwangerschaft nachweisbar. Um die Inzidenz der TRALI zu reduzieren (nach der AB0-Verwechslung ist TRALI die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung mit tödlichem Ausgang bei der Transfusion von Blutprodukten) sollen die Plasmaprodukte von Frauen mit vorangegangenen Schwangerschaften nicht zur Transfusion freigegeben werden.

3.2 Verzögerte Transfusionsreaktionen

3.2.1 Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion

3.2.1.1 Bildung von irregulären Antikörpern nach Transfusion

Im Rahmen einer Bluttransfusion kann beim Empfänger die Bildung von Antikörpern gegen Blutgruppenmerkmale des Spenders induziert werden. Die Antikörper sind dann nach etwa 1 bis 3 Wochen nachweisbar. Sie können zur Hämolyse entsprechender Spendererythrozyten führen und mit Fieber, Übelkeit, Ikterus und nachfolgender Anämie einhergehen.

3.2.1.2 Boosterung eines irregulären Antikörpers

Die Konzentration eines Antikörpers kann bei einer späteren neuerlichen Transfusionsvorbereitung bereits unter die Nachweisgrenze gefallen sein. Er fällt dann weder in der Kreuzprobe noch bei der Antikörpersuche auf. Die neuerliche Transfusion des nicht erkennbar unverträglichen Blutes kann eine verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion auslösen. Die Symptome (Fieber, Nausea, Ikterus und Anämie) treten innerhalb weniger Stunden bis Tage nach Transfusion auf.

3.2.2 Transfusionshäm siderose

Jedes Erythrozytenkonzentrat enthält 250 mg Eisen, welches an Hämoglobin gebunden ist. Regelmäßige Gaben von Erythrozytenkonzentraten, z. B. bei einer chronischen Anämie, führen zu einer Eisenüberladung, wovon v. a. Leber, Herz und das endokrine Pankreas betroffen sind. Mit einer Manifestation ist ab etwa 100 transfundierten Erythrozytenkonzentraten zu rechnen. Die Therapie mit Deferoxamin wirkt der Eiseneinlagerung durch Chelatbildung entgegen, vermag sie aber nicht zu verhindern.

3.3 Graft-versus-host-Reaktion (GvHD)

Die GvHD ist eine seltene, aber gefürchtete Komplikation der Bluttransfusion. Sie kommt v.a. bei immundefizienten oder immunsupprimierten Empfängern vor und ist Folge der Absiedlung von peripheren Stammzellen und/oder immunkompetenten Lymphozyten des Spenders im immunologisch inkompetenten Empfängerorganismus. Gefährdet sind z.B. Patienten im Rahmen einer Stammzeltransplantation oder unter Hochdosis-Chemotherapie bei Leukämien, malignen Lymphomen und soliden Tumoren. Da der Immunapparat von Früh- und Neugeborenen noch nicht völlig ausgereift ist, sind auch diese kleinen Patienten als besonders gefährdet anzusehen.

Schwere Erkrankungen imponieren durch Fieber, Hautausschläge, Hepatitis, Diarrhöen und Infekte und können tödlich verlaufen. Zur Prävention der GvHD erfolgt bei diesen Patienten vor der Transfusion eine Bestrahlung der Blutprodukte (EK und TK) mit 30Gy. Die Gefahr für eine GvHD ist umso größer je ähnlicher die HLA-Merkmale von Spender und Empfänger sind. Aus diesem Grund sollten Blutspenden für Blutsverwandte unterbleiben.

3.4 Posttransfusionelle Purpura (PTP)

Kommt es 3-14 Tage nach der Transfusion zellulärer Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat) zu einer schweren Thrombozytopenie, so sollte an die seltene Komplikation einer posttransfusionellen Purpura (PTP) gedacht werden. Der Nachweis von Antikörpern gegen thrombozytäre Antigene ist für die Diagnose wegweisend. Meist sind diese gegen das Antigen HPA-1a gerichtet (siehe dazu auch unter 1.7 NAIT). In der Regel sind Frauen mit dem Phänotyp HPA-1bb betroffen, die im Rahmen von Schwangerschaften oder durch Transfusionen immunisiert wurden. Die Therapie besteht in der intravenösen Applikation von IgG.

4. Infektionen

Die seltenen durch Bluttransfusionen verursachten Todesfälle sind auf die Übertragung pathogener Agentien zurückzuführen. Die transfusionsrelevanten Krankheitserreger zeigen charakteristische pathophysiologische Gemeinsamkeiten:

1. Lange Verweildauer im strömenden Blut
2. Lange Inkubationszeit und oft inapparenter Verlauf
3. Chronifizierung
4. Gute Stabilität unter Kühlstrankbedingungen (4°C) bzw. auch in Plasmaprodukten
5. Fehlende Nachweisverfahren in der diagnostischen Lücke während der Inkubationszeit

Prinzipiell hängt die Übertragung vom Spender, vom Blutprodukt und dem Empfänger ab. Auf der Spenderseite bestimmen die Epidemiologie (Häufigkeit der Erkrankung) und die Art

des Erregers (Virulenz, Dauer der Virämie oder Bakteriämie) sowie die Verfügbarkeit sensitiver Testsysteme zur Erfassung potentiell infektiöser Personen die Häufigkeit einer durch Transfusion übertragenen Erkrankung. Auch das Produkt nimmt Einfluss; bestimmte Keime werden in manchen Fraktionen angereichert oder inaktiviert (Lagerungsstabilität, Virusinaktivierungsverfahren). Auch der Empfänger bestimmt die Relevanz der Infektion. Kleinkinder und immunsupprimierte Patienten sind empfindlicher gegenüber Infektionen als immunkompetente Patienten.

Im Einzelnen unterscheidet man zwischen viralen, bakteriellen und parasitären Infektionen.

4.1 Virale Infektionen

4.1.1 Hepatitisviren

Die weitaus größte Bedeutung haben virale Infektionen, zu denen auch die Erreger einer Posttransfusionshepatitis zählen. Man versteht darunter eine Leberentzündung, die im Anschluß (bis zu 1/2 Jahr) an eine Transfusion auftritt. Bei der Diagnosestellung sind stets nicht-infektiöse Ursachen und die Infektionen durch hepatotrope Erreger (z. B. CMV, EBV, etc.) auszuschließen. Von besonderer Bedeutung sind dabei die Erreger der Hepatitis B und C, während Hepatitis A, D und E eine untergeordnete Rolle spielen.

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Durchmesser	28-32 nm	42 nm	60-80 nm	32-37nm	32nm
Erbmaterial	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Hülle	fehlt	Lipid, KH	Lipid	HBsAg	fehlt
Prävalenz (BRD)	10%	4%	0,5-1,5%	>0,1%	-
Übertragung	enteral	parenteral	parenteral	parenteral	enteral
Inkubationszeit (Tage)	ca. 15-45	50-180	14-60	21-100	30-40
Chronifizierung	nein	5-15%	50-70%	ja	nein
fulminanter Verlauf	ja	ja	selten	ja	Gravidität
Impfung	aktiv + passiv	aktiv + passiv	nein	nein (HBV!)	nein
gesunder Carrier	nein	ja	ja	teilweise	nein
Serologischer Test	ja	ja	ja	ja	nein
PCR	ja	ja	ja	ja	ja

Abb. 20

4.1.1.1 Hepatitis B

Die Hepatitis B wird durch ein ca. 42 nm großes DNA-Virus übertragen, welches zur Gruppe der Hepadnaviren gehört.

Übertragungswege: Blut- und Blutprodukte (Übertragungsrisiko bis $1:10^5$ - 10^6), Sexualkontakte, Endoskopien, Tätowierungen, Piercing, parenteraler Drogenabusus.

Inkubationszeit: Sie beträgt 50-180 Tage. Anschließend folgt die akute Infektionsphase mit ikterischem oder anikterischem Verlauf.

Verlaufsformen: a) In 80-90% der Fälle gutartiger Verlauf mit vollständiger Heilung und Elimination der Viren.

b) Chronische Verlaufsform mit persistierenden Viren. Dabei kann man 3 Formen unterscheiden: 1. Die progredient verlaufende chronisch aggressive Hepatitis mit Virusvermehrung, 2. die nur mit geringen Leberveränderungen einhergehende chronisch persistierende Hepatitis ohne Virusvermehrung und 3. die gesunden Virusträger ohne Symptomatik und minimalen Leberveränderungen.

c) In 0,5-1% der Fälle kommt es zum Tod durch akutes Leberversagen (fulminanter Verlauf).

Klinik: Subfebrile Temperaturen, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Arthralgien, Lebervergrößerung, evtl. Ikterus

Diagnose: Infektionsserologie, Virusgenomnachweis (PCR), Leberwerte, Leberbiopsie

Testverfahren für Hepatitis B:

Marker	Definition	Bedeutung
HBsAg	Oberflächenprotein des HBV	akute oder chronische Hepatitis B-Infektion; frühester Marker
HBeAg	bei der Virusreplikation modifiziertes HBV-Kernantigen	Infektiositätsmarker: Hinweis auf hohe Infektiosität
HBV-DNA	Desoxyribonukleinsäure des Virus	Nachweis von Virusgenom (per Polymerasekettenreaktion)
Anti-HBs	Antikörper gegen HBsAg	abgelaufene Hepatitis B (in Verbindung mit Anti-HBc); Immunität (einziger Antikörper nach Hepatitis B-Impfung)
Anti-HBc	Antikörper gegen HBcAg (IgG und IgM)	positiv nach HBV-Kontakt (akute, chronische, abgelaufene Hepatitis B), Durchseuchungsmarker
Anti-HBc-IgM	IgM-Antikörper gegen HBcAg	in hohen Titern beweisend für eine akute Hepatitis B-Infektion (niedrige-mittlere Titer auch bei chronischen Infektionen möglich)
Anti-HBe	Antikörper gegen HBeAg	löst HBeAg ab; spricht in der Regel für geringe oder fehlende Infektiosität

Abb. 21

Prophylaxe: Aktivimmunisierung bereits im Kindesalter empfehlenswert, nach Exposition Simultanimpfung aktiv und passiv.

4.1.1.2 Hepatitis C

Die Hepatitis C wird durch ein 60-80 nm großes RNA-Virus übertragen, das zur Gruppe der Flaviviren gehört. Das Genom dieses Virus weist eine sehr große Heterogenität auf, was eine Einteilung in 6 Genotypen und mehr als 30 Subtypen erforderlich macht. Aufgrund dieser genetischen Variabilität der Nukleotidsequenzen (Mutation) ist es dem Virus möglich, dem Immunsystem zu entkommen und so zu einer hohen Rate an chronischen Infektionen zu führen.

Übertragungswege: Blut- und Blutprodukte (Übertragungsrisiko: bis $<1:10^6$), Sexualkontakte, Endoskopien, Tätowierungen, parenteraler Drogenabusus.

Inkubationszeit: 7 Wochen (Spanne von 3-20 Wochen). Die Hepatitis-C-RNA ist bereits nach 1-3 Wochen nachweisbar. 30-50 Tage nach Infektion kommt es zum Anstieg der GPT gefolgt von möglichen Symptomen. Antikörper können in der Regel 2 bis 3 Monate nach der Infektion nachgewiesen werden, bei immundefizienten Patienten (z. B. HIV-Patienten, Dialysepatienten, transplantierte Patienten oder Patienten mit Antikörpermangelsyndrom) kann sich die Serokonversion deutlich verzögern (bis zu 12 Monate).

Verlaufsformen:

a) Klinisch inapparenter Verlauf mit einer Dauer von 2-12 Wochen

b) Akute Hepatitis, die in seltenen Fällen in einen fulminanten Verlauf mit Leberversagen übergehen kann.

c) Akute selbstlimitierende Hepatitis mit Rückgang der ALT auf Normalwerte und nicht mehr nachweisbarer RNA (PCR negativ), aber noch positivem Anti-HCV-Test.

d) Chronische Infektionen mit positivem PCR-Ergebnis, erhöhter oder normaler ALT mit und ohne Symptomatik. Häufiger Übergang in eine Leberzirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) nach 20-30 Jahren.

Klinik: Abgeschlagenheit, schnelle Ermüdbarkeit, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Arthralgien, Muskelschmerzen, Gewichtsverlust, subfebrile/febrile Temperaturen, Ikterus nur in 30% der Fälle.

Diagnose: Infektionsserologie, Virusgenomnachweis (PCR), Leberwerte, Leberbiopsie.

Testverfahren:

- EIA (Enzym-Immuno-Assay) Suchtest auf Hepatitis-C-Antikörper
- RIBA (Rekombinanter Immuno Blot Assay) Bestätigungstest für Hepatitis-C-Antikörper
- HCV-PCR (Polymerase-Kettenreaktion) Virusgenomnachweis als Screeningtest und Verlaufsbeurteilung bei Patienten

Therapie: Interferon in Abhängigkeit vom Genotyp, Lebertransplantation im Endstadium der Zirrhose oder beim Leberzellkarzinom.

Prophylaxe: Derzeit ist noch kein aktiver oder passiver Impfstoff erhältlich.

4.1.2 Retroviren

In die Familie der Retroviren werden alle Viren mit einer während ihres Vermehrungszyklus vorkommenden Rückwärtsstrangtranskription (RNA-abhängige DNA-Synthese) eingeordnet. Der Name Retroviren leitet sich vom spezifischen Enzym, der reversen Transkriptase ab.

HIV 1 und 2 (Human Immunodeficiency Virus) sind die Erreger des „Acquired Immunodeficiency Syndrome“ AIDS. HIV 1 und 2 haben sehr ähnliche Kernproteine, aber unterschiedliche Hüllproteine, was eine Kreuzreaktivität bei den unterschiedlichen Testverfahren verursachen kann.

Übertragungswege: Blut- und Blutprodukte, Sexualkontakte, Endoskopien, Tätowierungen, parenteraler Drogenabusus.

Inkubationszeit und Klinik: Nach einer Inkubationszeit von wenigen Tagen bis zu mehreren Wochen kann es zu einem grippalen oder mononukleoseähnlichen Syndrom mit Pharyngitis, Fieber, Exanthem, nuchalen und cervicalen Lymphknotenschwellungen sowie gelegentlich mit Hepatosplenomegalie kommen. Zu diesem Zeitpunkt sind große Mengen von HIV im Blut nachweisbar, die sich durch ihre ausgeprägte Fähigkeit zur Genommutation einer Elimination durch das Immunsystem entziehen. Screening-Tests können Antikörper gegen HIV erst 3 bis 4 Wochen nach der HIV-Infektion erfassen, davor ist die Diagnose einer HIV-Infektion nur über den Nachweis von Virusgenom im Blut mit Hilfe der PCR möglich. Nach diesem akuten Stadium geht die HIV-Infektion für mehrere Jahre oder sogar Jahrzehnte in ein subklinisches Stadium über, das gelegentlich mit einer generalisierten Lymphknotenschwellung einhergehen kann (Lymphadenopathiesyndrom). Die Zahl der CD4+ T-Helferzellen nimmt dabei kontinuierlich ab und es kommt zu einer fortschreitenden Schwächung des Immunsystems.

Dabei nimmt die Zahl der CD4+ T-Helferzellen kontinuierlich ab und es kommt zur Schwächung des Immunsystems. Bei weniger als 300 CD4+ T-Helferzellen/ μ l Blut kommt es zum Zusammenbruch des Immunsystems mit dem Auftreten von subfebrilen Temperaturen, Nachschweiß, hartnäckigen Diarrhoen und bronchopulmonalen Infekten (AIDS-related Complex) und schließlich zum Vollbild des AIDS mit lebensbedrohlichen opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und Tumoren (Lymphom, Kaposi-Sarkom).

Nachweisverfahren:

Antikörpernachweis: EIA (Enzym-Immuno-Assay) als Screeningtest, HIV-1/2-Westernblot als Bestätigungstest

Antigennachweis: p24-Antigen

Virusgenomnachweis: PCR qualitativ und quantitativ (Viruslast)

Nachweis der Immundefizienz: Lymphozytensubpopulationen (CD4+/CD8+ Lymphozyten)

Übertragungsrisiko bei Bluttransfusionen: < 1:10⁶

Prophylaxe: Derzeit ist noch kein aktiver oder passiver Impfstoff erhältlich.

4.1.3 Cytomegalievirus (CMV)

Das CMV gehört wie das Herpes-Simplex-Virus, das Varizella-Zoster-Virus und das Epstein-Barr-Virus zur Familie der Herpesviren. Es ist ein 150-200 nm großes DNA-Virus, das sowohl zellassoziiert als auch frei im Serum vorkommt. Es hat einen direkten zytopathischen Effekt auf die befallenen Zellen (z. B. Endothelzellen) und persistiert lebenslang als Provirus (z. B. in Monozyten). Das Cytomegalievirus gehört zu den häufigsten Infektionserregern beim Menschen und erreicht bei Blutspendern in Deutschland eine Durchseuchung von etwa 50 % und im höheren Alter von 70-80 %.

Übertragungswege: Bluttransfusionen, Sexualkontakte und perinatal (während der Geburt).

Klinik: Fieber, Lymphknotenschwellung, Hepatitis, Milzschwellung, Leuko- und Thrombozytopenie, meist jedoch inapparent.

Drei verschiedene Formen der CMV-Infektion sind möglich:

1. die Primärinfektion = erster Viruskontakt
2. die Reaktivierung = erneuter Schub nach bereits durchgemachter Infektion
3. die Reinfektion = nach bereits durchgemachter Infektion, erneuter Kontakt mit einem CMV-Stamm anderer Antigenität

Nachweisverfahren: Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern im EIA (Enzymimmuno-Assay); immunhistologischer Nachweis von viralem pp65-Antigen im Blutausschrieb; Virusgenomnachweis mit Hilfe der PCR

Prävention: CMV kann insbesondere über leukozytenhaltige Blutprodukte übertragen werden, da CMV in Leukozyten als Provirus persistiert. Seit der Einführung der Leukozytendepletion ist die Gefahr einer Übertragung von CMV über Blutprodukte deutlich gesunken. Von Bedeutung ist die Cytomegalie insbesondere in der Schwangerschaft, bei Frühgeborenen, bei allogener Stammzelltransplantation und bei immunsupprimierte bzw. immungeschwächte Patienten, da es zu der gefürchteten CMV-Pneumonie mit hoher Mortalität kommen kann. Bei immunkompetenten Patienten führt die Übertragung von CMV dagegen nur selten zu einer klinisch apparenten Infektion (Manifestationsindex < 1%). Risikopatienten sollten Blutprodukte von CMV-negativen Spendern erhalten.

Es gibt noch weitere Viruserkrankungen, die für die Transfusionsmedizin in Deutschland derzeit von untergeordneter Bedeutung sind: Hepatitis A, Parvovirus B19 (Erreger der Ringelröteln), HTLV I (adulte T-Zell-Leukämie), HTLV II (mit Haarzelleukämie assoziiert), Epstein-Barr-Virus (EBV, infektiöse Mononukleose, „Pfeiffer’sches Drüsenfieber“) sowie humane Herpesviren (z.B. Dreitagefieber).

4.2 Bakterien

Eine bakterielle Kontamination von Blutprodukten ist seit der Einführung geschlossener Blutentnahmesysteme sehr selten geworden.

Günstig wirkt sich die beträchtliche bakterizide Wirkung des Blutes, besonders auf gram-positive Erreger innerhalb der ersten 12 Stunden der Lagerung aus (Antikörper, Komplementfaktoren, Phagozytose durch Granulozyten). Dennoch können einige Keime auch bei 4°C wachsen (z. B. *Pseudomonas*- und *Proteus*-Spezies).

Die Häufigkeit eines tödlichen Transfusionszwischenfalls aufgrund Verkeimung von Erythrozytenkonzentraten wird auf 1: 6.000.000 geschätzt. Wahrscheinlich ist die Zahl aufgrund vieler verkannter Infektionen jedoch höher anzusetzen. Dabei beinhaltet ein kontaminiertes Blutprodukt nicht nur eine extrem hohe Keimzahl (bis 10^7 Keime /ml), da Blut ein optimales Nährmedium bietet, sondern oft auch zusätzlich Pyrogene, die einen nicht beherrschbaren Endotoxinschock auslösen können.

Weniger gravierende Zwischenfälle werden oft als Unverträglichkeitsreaktionen fehlgedeutet. In einigen Fällen kann sich jedoch noch nach Tagen eine Sepsis entwickeln.

Eine Unterbrechung der Kühlkette verbessert die Wachstumsbedingungen und ermöglicht die Vermehrung der Bakterien. Deshalb muss auf eine strenge Einhaltung der Kühlkette geachtet werden. Eröffnete oder erwärmte Konserven müssen innerhalb von 6 Stunden transfundiert werden.

Prophylaktisch sind auch eine detaillierte Anamnese und Untersuchung des Spenders, eine sorgfältige Desinfektion der Punktionsstelle und die Verwendung einwandfreier Entnahmeinstrumente und Beutelsysteme wichtig.

Thrombozytenkonzentrate, die bei Raumtemperatur gelagert werden, sind besonders anfällig für ein Bakterienwachstum. Die Lagerung ist deshalb auf 5 Tage begrenzt. Die Zahl der kontaminierten Präparate wird hierbei auf 1:10.000 bis 1:100.000 geschätzt, abhängig davon, ob es sich um ein Thrombozytenkonzentrat aus einer Vollblutkonserve oder ein

Thrombozytapheresepreparat handelt. Das Erregerspektrum umfasst Streptokokken, Staphylokokken, Propionibakterien und Yersinien.

4.2.1 *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* – Syphilis/Lues

Treponema pallidum subspecies *pallidum*, der Erreger der Syphilis, gehört zur Familie der Spirochäten und ist ein spiralig gewundenes, 6-15 µm langes Bakterium. Da *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* auf künstlichen Nährböden nicht anzüchtbar ist, wird die Diagnose einer Syphilis in der Regel serologisch gestellt.

Inkubationszeit: 2-4 Wochen

Übertragungswege: Sexueller Kontakt, Blutprodukte, diaplazentare Übertragung.

Klinik: Stadieneinteilung:

Primärstadium: Ulcus durum an der Inokulationsstelle und Befall der regionären Lymphknoten.

Sekundärstadium: roseolenartiges Exanthem, Condylomata lata, Alopecia areata, Fieber, Kopfschmerzen, Lymphadenopathie.

Tertiärstadium: Gefäß- und ZNS-Befall, Chorioretinitis, Gummen.

Die Transfusionslues bricht typischerweise als Sekundärlues aus und weist eine Inkubationszeit von 4-5 Monaten auf.

Aufgrund ihrer Kälteempfindlichkeit sterben die Treponemen nach spätestens 72 Stunden bei Kühlschranktemperaturen ab, so dass Infektionen nur noch bei Frischblut bzw. Komponententransfusion auftreten können, wenn sie innerhalb 24 Stunden transfundiert werden oder, wie Thrombozytenkonzentrate, bei Raumtemperatur gelagert werden. Spender, die Antikörper gegen Treponemen aufweisen, werden generell von der Blutspende ausgeschlossen.

Nachweisverfahren:

-TPHA (TP-Hämagglutinations-Assay): Suchtest, nach 9-12 Tagen positiv

-TP-Immunoblot: Bestätigungstest, Nachweis treponemenspezifischer IgG- und IgM-Antikörper

-VDRL- (Venereal disease research laboratory-) Mikroflockungstest: quantitativer Nachweis antilipoidaler Antikörper zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Behandlungserfolgs; unspezifischer Test

-Cardiolipin-KBR (Komplementbindungsreaktion): quantitativer Nachweis von Anti-Cardiolipin-Antikörpern zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Behandlungserfolgs, unspezifischer Test

- PCR: Nachweis von Erregergenom

4.3 Parasitosen

4.3.1 Malaria

Die Malaria wird durch Plasmodien (Protozoen) verursacht, die bei Stich einer Anophelesmücke übertragen werden. Es gibt 3 klinische Formen, die durch 4 verschiedene menschenpathogene Plasmodienarten hervorgerufen werden:

Malaria tertiana: Erreger: Plasmodium ovale und Plasmodium vivax

Synchronisierung: 48 Stunden, d. h. Fieberschübe am 1. und 3. Tag usw.

Verlauf: Möglichkeit der Bildung von Hypnozoiten in der Leber, die noch 3-5 Jahre nach dem Ausbruch der Malaria zu einem Rezidiv führen können.

Malaria quartana: Erreger: Plasmodium malariae

Synchronisierung: 72 Stunden, 3-tägiges fieberfreies Intervall

Verlauf: Möglichkeit der Persistenz von Plasmodien im Blut über viele Jahre, Möglichkeit der Übertragung durch Blutprodukte.

Malaria tropica: Erreger: Plasmodium falciparum

Keine Synchronisierung; unregelmäßige Fieberschübe

Verlauf: Schwerste Verlaufsform mit nicht selten tödlichem Ausgang (zerebrale Malaria), vor allem bei verzögerter Diagnostik.

Eine Malaria kann über zelluläre, frische Blutprodukte übertragen werden. Aufgrund des zunehmenden Tourismus nehmen auch in Deutschland die Malariafälle zu. Aus diesem Grund werden Spender, die sich in Malariaendemiegebieten aufgehalten haben, für mindestens 6 Monate von der Spende ausgeschlossen und nur dann wieder zugelassen, wenn sie während dieser ganzen Zeit fieberfrei waren.

Nachweisverfahren:

Die Diagnose einer Malaria wird durch den mikroskopischen Nachweis von Plasmodien im Blut gesichert.

Erregernachweis: Blutaussstrich, Dicker Tropfen, Acridinorangetest,

Immunchromatographischer Schnelltest zum Nachweis von „Histidin-rich Protein 2“ von Plasmodium falciparum

Antikörpernachweis: Indirekte Immunfluoreszenz (nicht zur Akutdiagnostik einer Malaria geeignet!)

Weitere Parasitosen, die durch Bluttransfusionen übertragen werden können, sind die Filariasis, die Chagas-Krankheit, die Toxoplasmose und die Babesiose. Sie haben zahlenmäßig in Deutschland (noch!) keine Bedeutung.

4.4 Prionen

Prion-Erkrankungen sind im Mensch- und Tierreich ubiquitär vorkommende Erkrankungen. Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass die Infektiosität nicht durch Nukleinsäuren, sondern durch Proteine (Prionen, proteinaceous infectious particles) vermittelt wird. Die übertragbaren, spongiformen Encephalopathien (transmissible spongiform encephalopathies, TSEs) werden ätiologisch in

- a) sporadische Formen, d.h. die klassische Creutzfeldt-Jacobsche Erkrankung (sCJD),
- b) erbliche Formen, wie z.B. die Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) Erkrankung und die
- c) übertragbaren Erkrankungen, wie z.B. iatrogene Creutzfeldt-Jacobsche Erkrankung (iCJD), Kuru und variante Creutzfeldt-Jacobsche Erkrankung (vCJD)

unterteilt.

Die sporadische CJD ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters (mittleres Erkrankungsalter 60 Jahre) und äußert sich durch kognitive Defekte (Demenz) und Myoklonus. Die vCJD betrifft hauptsächlich jüngere Patienten (30 Jahre) und ist durch psychiatrische sowie sensorische Symptome gekennzeichnet.

Während bei der klassischen Form der CJD die Übertragung von Mensch zu Mensch durch Blutprodukte als unwahrscheinlich eingestuft wird, ist das Infektionspotential der varianten CJK im Zusammenhang mit Bluttransfusionen noch nicht vollständig geklärt. Ein sensitiver

und spezifischer Bluttest zum Nachweis der vCJD in der Inkubationszeit steht derzeit nicht zur Verfügung.

Zur Vermeidung der Übertragung von Prionenerkrankungen durch Blutprodukte werden daher Spender mit einer nachgewiesenen TSE, Spender, bei denen der Verdacht auf eine TSE besteht und Spender mit einem familiären Risiko für eine TSE von der Blutspende dauerhaft ausgeschlossen. Da die variante CJK mit der BSE-Krise in Großbritannien in Zusammenhang steht, werden außerdem Spender, die sich zwischen 1980 und 1996 mehr als 6 Monate in Großbritannien aufgehalten haben oder nach 1980 in Großbritannien eine Bluttransfusion erhalten haben, ebenfalls von der Blutspende dauerhaft ausgeschlossen.

4.5 Maßnahmen zur Reduktion von Nebenwirkungen durch Transfusionen

Die Verhütung von Infektionskrankheiten durch Bluttransfusionen stützt sich auf mehrere Maßnahmen: Spenderanamnese, körperliche Untersuchung, freiwilliger, anonymer Selbst-ausschluß von Spendern, unspezifische und spezifische Testsysteme (Such- und Bestätigungsteste) sowie ordnungsgemäße Lagerung und Verarbeitung des Blutes in einer Einrichtung mit einer Herstellungserlaubnis nach Arzneimittelgesetz.

Bei jeder Blutspende werden zum Schutz der Empfänger, aber auch der Spender, folgende Laboruntersuchungen durchgeführt:

1. Hämoglobinwert (muss bei Frauen >12,5 g/dl, bei Männern >13,5 g/dl sein)
2. Blutgruppen-Kontrolle (AB0, Rhesus)
3. Suchtest auf irreguläre Antikörper (muss negativ sein)
4. HBs-Antigen (muss negativ sein)
5. Anti-HBc-Antikörper (soll negativ sein, bei positivem Ergebnis muss Anti-HBs >100 mIU/ml sein)
6. Anti-HCV-Antikörper (muss negativ sein)
7. HCV-PCR (muss negativ sein)
8. HIV-1/2-Antikörper (muss negativ sein)
9. HIV-PCR (muss negativ sein)
10. Lues-Test (muss negativ sein)

5. Rechtliche Grundlagen

5.1 Dokumentation

Blutprodukte sind Arzneimittel, ihre Herstellung unterliegt dem Arzneimittelgesetz (AMG) und seinen Ausführungsregelungen. Die eindeutige Dokumentation jedes Spenders und den aus seinen Blutspenden hergestellten Produkten sowie jedes Empfänger und der Informationen der ihm transfundierten Blutprodukten dient u.a. der Risikoerfassung und einer lückenlosen Zuordnung im Falle eines Rückverfolgungsverfahrens.

Anforderungen und Voraussetzungen für die Transfusion von Blutprodukten sind im Transfusionsgesetz (TFG) und seinen Ausführungsregelungen formuliert. Die Dokumentation bei jeder Transfusion von Blutprodukten in den Krankenakten umfasst:

- die Aufklärung des Patienten über die Transfusion und die Einwilligungserklärung,
- das Ergebnis der Blutgruppenbestimmung und des Antikörpersuchtests,
- das Anforderungsformular (hat den Status eines Rezeptes),
- bei zellulären Blutprodukten die Produktbeschreibung/Präparatenummer(n), den Hersteller (pharmazeutischen Unternehmer), die Blutgruppenzugehörigkeit und bei Erythrozytenpräparaten das Ergebnis der serologischen Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) sowie das Ergebnis des AB0-Identitätstests (Bedside-Test),
- bei Plasma die Produktbezeichnung/Präparatenummer(n), den Hersteller (pharmazeutischen Unternehmer), die Blutgruppenzugehörigkeit, bei Plasmoderivaten zusätzlich die Packungsgröße und Anzahl der verwendeten Packungen.
- Datum und Uhrzeit der Verabreichung der Blutprodukte.

Die anwendungsbezogenen Wirkungen sind durch geeignete Parameter (z.B. Hämatokrit, Thrombozytenzählung, Gerinnungsstatus) zu dokumentieren. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind mit Datum und Angabe der Uhrzeit im Krankenblatt zu dokumentieren; die Meldung unerwünschter schwerer Nebenwirkungen ist nach geltenden Vorschriften vorzunehmen.

Die Einrichtung der Krankenversorgung hat sicherzustellen, dass die Daten der Dokumentation patienten- und produktbezogen genutzt werden können (§14 Abs. 2 TFG). Die Aufzeichnungen sind mindestens 30 Jahre aufzubewahren (§14 Abs. 3 TFG).

Jede Spendenentnahme und die damit verbundenen Maßnahmen sind gemäß Arzneimittelgesetz zu protokollieren. Die Aufzeichnungen sind ebenfalls mindestens 30 Jahre aufzubewahren.

Bei blutgruppenserologischen Untersuchungen sind Hersteller und Chargenbezeichnung aller Testreagenzien zu dokumentieren. Alle blutgruppenserologischen Untersuchungen einschließlich Reaktionsausfall und Kontrollen sind vollständig zu protokollieren. Eintragungen von Blutgruppen- und Antikörperbefunden in Ausweise müssen von dem Verantwortlichen für die Blutgruppenserologie überprüft und durch seine Unterschrift bestätigt werden. Ergeben spätere Untersuchungen Abweichungen von früheren Befunden, so hat der Untersucher nach Klärung für die Richtigstellung bzw. Ergänzung zu sorgen.

5.2 Rückverfolgungsverfahren und Meldepflichten

Im Falle eines Verdachts einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) ist unverzüglich der pharmazeutische Unternehmer (das ist in der Universitätsmedizin Göttingen die Abteilung Transfusionsmedizin) und im Falle des Verdachts einer schwerwiegenden UAW zusätzlich die zuständige Bundesoberbehörde, d.h. das Paul-Ehrlich-Institut, zu unterrichten. Gleichzeitig sollte eine Meldung an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erfolgen.

Handelt es sich um Aspekte, die zur Übertragung einer Infektion führen könnten oder geführt haben, wird im Falle eines spenderseitigen Rückverfolgungsverfahrens vom Pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich die zuständige Landesbehörde (in Niedersachsen ist das das zuständige Gewerbeaufsichtsamt) benachrichtigt, während das Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde für patientenseitige Rückverfolgungsverfahren informiert werden muß. Das sogenannte „Look-back-Verfahren“ stützt sich auf §19 des Transfusionsgesetzes und wird entsprechend den „Empfehlungen des Arbeitskreises Blut durchgeführt“.

Wird bei einem Spender eine Hepatitis- oder HIV-Infektion festgestellt (oder besteht der begründete Verdacht darauf), wird die entnommene Spende ausgesondert und der Verbleib früherer Spenden über einen definierten Zeitraum nachvollzogen. Noch vorhandene Produkte aus diesen früheren Spenden werden verworfen. Von bereits transfundierten

Produkten werden die jeweiligen Empfänger ausfindig gemacht und nachuntersucht. Auch Rückstellproben, die von jeder Spende aufbewahrt werden, können zur Abklärung herangezogen werden.

Bei neuauftretener Infektion eines Patienten, der mit Blutprodukten versorgt wurde, sind alle involvierten Spender zu identifizieren und erneut zu untersuchen.

5.3 Qualitätsmanagement

Zahlreiche Gesetze und Normen, (Sozialgesetzbuch, AMG, TFG), Berufsordnung etc. verpflichten die Ärzte und Krankenhäuser zur Qualitätssicherung (QS). Im Vergleich zu anderen Herstellern und Dienstleistungsbranchen ist die Qualität im Gesundheitswesen aber oft schwieriger zu definieren und zu erfassen.

Im Folgenden werden die wesentlichen Begriffe der Qualitätssicherung (die eigentlich aus der Industrie kommen) erklärt und ihre Bedeutung für die Transfusionsmedizin aufgezeigt.

Im Rahmen der allgemeinen QS bedeutet **Qualität** eigentlich nur die Beschaffenheit eines Stoffes oder Gegenstands. Dieser Begriff ist zunächst wertfrei. Eine typische Definition lautet:

„Qualität ist die Gesamtheit von Merkmalen (und Merkmalswerten) einer Einheit bezüglich ihrer Eignung, festgelegte und vorausgesetzte Erfordernisse zu erfüllen.“

Demgegenüber wird im Allgemeinen (und auch im ärztlichen) Wortgebrauch meist bei dem Begriff „Qualität“ von einer „besonderen Qualität“, „Güte“ oder „besonderem Wert“ ausgegangen.

Beispiel: Die „Qualität“ eines Goldbarrens könnten Gesamtgewicht, der Goldgehalt und die Dimension (Länge, Breite, Höhe) sein. Würde ein Hersteller einen solchen Goldbarren produzieren, würde er dessen Eigenschaften (Spezifikation) angeben, aber auch die Toleranzen dieser Eigenschaften (z.B. Länge 9,95 cm bis 10,05 cm). Der Käufer (Kunde) einer solchen Ware würde den Preis für diese Eigenschaften bezahlen, aber Goldbarren, die diese Spezifikation nicht einhalten, zurückgeben, was für den Hersteller mit hohen Kosten verbunden wäre. Der Hersteller führt daher eine Qualitätskontrolle ein, in dem er jedes produzierte Stück misst und nur diejenigen Stücke verkauft, die den Spezifikationen entsprechen. Dies trägt zur erhöhten Befriedigung seines Kunden bei. Der Hersteller stellt aber fest, dass 10% seiner Produktion nicht die eigene Qualitätskontrolle passieren. Er beschließt, die Rate an Ausschuss von 10% auf 5% zu senken (was ebenfalls seine Produktionskosten senkt). Er versucht, die Ursachen des Ausschusses, die Variationen zu ergründen, und diese Fehler schon bei der Herstellung zu eliminieren. Er schreibt dazu mehrere Dienstweisungen (Standard Operating Procedure, SOP), in der er seinen Mitarbeitern die Produktionsschritte genau vorschreibt, die Erfassung von Fehlern standardisiert, die einzelnen Produktionsschritte überprüft sowie auffordert, Verbesserungsvorschläge zu machen. Nach Auswertung der Daten entwickelt der Hersteller geänderte oder neue Produktionsschritte und ändert dementsprechend auch seine Arbeitsvorschriften (SOPs), oder er verbessert seine technische Ausrüstung. Damit hat der Hersteller ein Qualitätsmanagementsystem entwickelt. Ein nächster Kunde dieses Herstellers möchte auch Goldbarren kaufen, allerdings mit geringeren Toleranzen. Er würde einen höheren Preis für dieses Produkt bezahlen. Mit Hilfe des QS-Systems könnte dieser Hersteller in seinem geregelten System auch diesem Kundenwunsch nachkommen. Insofern sind die Kosten bei der Produktion von besonderer Bedeutung; Qualitätsmanagement kann helfen, die Produktionskosten zu senken, aber auch, einen höheren Preis für das Produkt zu erzielen.

Dieses Beispiel lässt sich auch auf das Krankenhaus übertragen. Stellen Sie sich vor, dass eine Blinddarmentfernung pauschal mit 2000 Euro abgegolten wird. Mit diesem Entgelt ist im Regelfall der Eingriff und eine Liegedauer des Patienten von 4,3 Tagen bezahlt. Beträgt in einem Krankenhaus die durchschnittliche Liegedauer 6 Tage, so entspricht das Behandlungsschema offensichtlich nicht der in anderen Krankenhäusern üblichen „Qualität“. Grund dafür könnten z.B. eine veraltete OP-Technik oder vermehrt auftretende Infektionen sein. Umgekehrt kann (muss aber nicht zwangsläufig) eine kurze Liegedauer nach Blinddarmentfernung ein Maß für eine gute (OP-, Sterilitäts-, Narkose-) Qualität sein. Mitentscheidend für die Qualität ist letztendlich auch die „Kundenzufriedenheit“. In diesem Fall würde eine Befragung der Patienten darüber Auskunft geben, die alle für den Patienten wichtigen Punkte abfragt (angefangen bei der Schmackhaftigkeit des Essens über die Freundlichkeit des Personals bis hin zu eigentlichen Behandlungsergebnis).

Qualitätsmanagement ist dabei die Zusammenfassung aller Maßnahmen innerhalb eines Betriebes, die darauf abzielen, die Qualität der produzierten Produkte oder der angebotenen Dienstleistung zu verbessern.

Der Ablauf lässt sich am besten mit dem PDCA-Zyklus (**Plan-Do-Check-Act**) beschreiben:

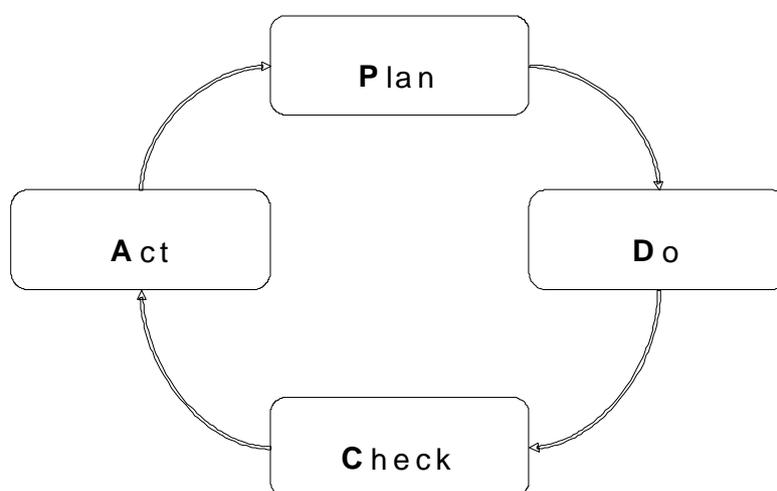


Abb. 22

Aus dem bislang beschriebenen wird klar, dass diese Begriffe und Techniken nur mit Einschränkungen auf die besonderen Merkmale der Qualität der Krankenversorgung übertragbar sind. Bedingt durch die Tatsache, dass Menschen interagieren, sind neben den **objektiven Qualitätskriterien** auch **subjektive Qualitätskriterien** zu definieren. Subjektive Qualitäten des Patienten können sein: Besserung, Hilfe, menschenwürdiger, respektvoller Umgang, angemessene Kosten. Objektive Kriterien können sein: Einhalten von Standards, Komplikationsraten, Liegezeiten, etc. Demnach kann auch die Qualität der Krankenversorgung unterschiedlich definiert werden.

Gängige Definitionen sind z.B.:

„Grad der Wahrscheinlichkeit, dass die Behandlung zu den von den Patienten gewünschten Resultaten führen wird und unter Berücksichtigung des aktuellen medizinischen Wissens, das Risiko der unerwünschten Nebeneffekte minimalisiert“ (US Office of Technology Assessment).

Eine einfache Beschreibung der „Guten medizinischen Qualität“ ist auch:

1. das erreichbare Ziel wird erreicht
2. unnötiges Risiko wird vermieden
3. unnötiger Aufwand wird vermieden

(Bundesärztekammer, Leitfaden Qualitätsmanagement im deutschen Krankenhaus 1998).

Wie kann man die „gute“ Qualität im Krankenhaus definieren? Man unterscheidet hier zunächst **Strukturqualität, Prozessqualität und Ergebnisqualität**.

Strukturqualität spiegelt sich wider in der Anzahl und Kompetenz (Fachärzte) der Mitarbeiter, Konsiliardienste, dem Organisationsaufbau, den finanziellen Mitteln, der Ausstattung etc.

Prozessqualität besteht in den Maßnahmen und Aktivitäten im Rahmen der Krankenversorgung, während die Ergebnisqualität die Veränderungen des Gesundheitszustandes des Patienten beschreibt.

Das ärztliche Handeln spielt sich vor allem in der Prozessqualität ab. Hier sind vor allem die **diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen** zu nennen. Eine „gute Qualität“ wird vermutet, wenn allgemein anerkannte **Leitlinien** oder Standards beachtet und eingehalten werden.

An diesem Punkt wird aber auch der Unterschied des ärztlichen Bereichs zum technischen Produktionsbereich deutlich. Der Patient und seine Erkrankung sind nicht immer identisch und der Arzt soll und muss auf die individuelle Situation des Patienten eingehen. Dennoch sind Teilbereiche von Diagnostik und Therapie standardisierbar und müssen beachtet werden.

Zunächst muss der Arzt die geltenden Gesetze, die sich mittlerweile auch mit den ärztlichen Tätigkeiten im engeren Sinne befassen, kennen und befolgen. Hier wird im **Transfusionsgesetz** der transfundierende Arzt besonders hinsichtlich einer exakten Dokumentationspflicht, der Abklärung von Nebenwirkungen und der **Etablierung eines Qualitätssicherungsystems** in der Hämotherapie verpflichtet. Abweichungen vom Gesetz sind nicht erlaubt.

Im Transfusionsgesetz im Paragraphen 18 wird definiert, dass die **Richtlinien der Bundesärztekammer** „RICHTLINIEN ZUR GEWINNUNG VON BLUT UND BLUTBESTANDTEILEN UND ZUR ANWENDUNG VON BLUTPRODUKTEN (HÄMOTHERAPIE)“ in ihrer jeweils aktuelle Fassung den derzeitigen „Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik“ angeben. Darüber hinaus werden von der Bundesärztekammer **Leitlinien** („LEITLINIEN ZUR THERAPIE MIT BLUTKOMPONENTEN UND PLASMADERIVATEN“) publiziert, die als Empfehlungen zur Therapie mit diesen Arzneimitteln gelten.

Ein weiterer Begriff, nämlich die **Qualitätssicherung**, bezeichnet die Gesamtheit der organisatorischen, technischen, normativen und motivierenden Maßnahmen, die geeignet sind, die Qualität der Versorgung der Patienten zu sichern, zu verbessern und der Weiterentwicklung des medizinischen/pflegerischen/organisatorischen Wissens anzupassen. **Qualitätsmanagement** bezeichnet alle Tätigkeiten der Unternehmensführung, welche die Qualitätspolitik, die Qualitätsziele und Verantwortlichkeiten festlegen, sowie Mittel wie Qualitätsplanung und Qualitätslenkung, die geeignet sind, Qualitätssicherung, Qualitätsverbesserung und Qualitätsförderung zu verwirklichen.

Die gesetzlich geforderte Qualitätssicherung im Krankenhaus (oder auch in der Praxis des niedergelassenen Arztes) besteht darin, sicherzustellen und zu dokumentieren, dass die geforderten Normen und Richtlinien eingehalten werden. Dieses wird durch einen **Qualitätsbeauftragten** überwacht.

Zur Kontrolle der Qualität können verschiedene Maßnahmen ergriffen werden. Im Medizinischen Labor z.B. wird dies schon lange durchgeführt. Man unterscheidet zunächst zwischen **interner und externer Qualitätskontrolle**. An jedem Tag, teilweise bei jedem Ansatz, werden positive und negative Kontrollen mitgeführt, die das erwartete und geforderte Ergebnis zeigen müssen (interne Qualitätskontrolle). Darüber hinaus nimmt ein Medizinisches Labor an **externen Ringversuchen** teil. Dabei wird von zentraler Stelle eine Probe verschickt, die von dem Labor analysiert werden muss. Das Ergebnis dieser Analysen ist nicht bekannt, nach zentraler Auswertung wird dem Labor mitgeteilt, ob es im Rahmen vorher festgelegter Toleranzen richtig gemessen hat (externe Qualitätskontrolle).

In anderen Bereichen kann analog vorgegangen werden. Typischerweise wird eine „Selbstinspektion“ durchgeführt, in der die Verantwortlichen in Form einer strukturierten Visite ihren Bereich überprüfen: interne Qualitätskontrolle = „**internes Audit**“. Ebenfalls kann eine externe Qualitätskontrolle = „**externes Audit**“ erfolgen, bei dem ein besonderer Spezialist die entsprechende Stelle (Labor, Transplantationszentrum, etc.) überprüft. Besteht die Stelle diese Überprüfung, kann sie für bestimmte Leistungen „**zertifiziert**“ bzw. „**akkreditiert**“ werden. Eine solche Akkreditierung ist mittlerweile Voraussetzung für die Vergütung bestimmter Leistungen durch die Kostenträger (z.B. Transplantationsdiagnostik). In der Hämotherapie werden durch das Transfusionsgesetz für die Qualität verantwortliche Personen eingesetzt, die die Qualität in der Anwendung von Blutprodukten sicherstellen sollen. Dies ist ein/e **Transfusionsverantwortliche/r**, der für die Organisation der Hämotherapie im gesamten Krankenhaus verantwortlich ist, weiterhin **Transfusionsbeauftragte** in jeder einzelnen transfundierenden Abteilung, die für die Umsetzung des Qualitätssystems Hämotherapie Sorge tragen müssen. Gemeinsam erstellen sie ein **Qualitätssicherungshandbuch**, in dem alle wichtigen Normen, Richtlinien und vor allem die **Standard- Arbeitsanweisungen (SOP)** zum Umgang mit Hämotherapeutika niedergelegt sind. Auch die Überprüfungsvorgänge dieses Systems sind definiert. Ein **Qualitätsbeauftragter Hämotherapie** ist für die Kontrolle der Abläufe verantwortlich. Wenn die definierten Qualitätsziele nicht erreicht werden, muss durch entsprechende Änderungen in Verfahrensabläufen und durch Schulung der Mitarbeiter eine verbesserte Arbeitsweise erreicht werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine Qualitätssicherung inhaltlich schon lange Bestandteil jeder ordentlichen Berufsausübung ist, auch der ärztlichen. Der formale Unterschied zu den geforderten Qualitätsmanagementsystemen besteht vor allem darin, dass sie strukturiert, vorab geplant, und schriftlich dokumentiert eingefordert wird. Die Verfechter des „total quality management“ (TQM) postulieren, dass TQM zur Kostenreduktion führt. Das mag für die Industrie gelten, im Krankenhaus jedoch ist die Einführung solcher Programme zunächst mit hohen Kosten verbunden; ob sie tatsächlich langfristig mit Einsparungen in der betriebswirtschaftlichen Mikroökonomie verbunden sind, ist fraglich. Unabhängig davon werden sich alle Bereiche der ärztlichen Berufsausübung mit strukturiertem Qualitätsmanagement auseinandersetzen müssen.

5.4 Gesetze und Richtlinien

Der Schwerpunkt der immunhämatologischen Laborroutine liegt in der Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch Bluttransfusionen. Blut- und Blutprodukte sind Arzneimittel und werden oft durch die Institutionen hergestellt, die auch die Verträglichkeitsproben (prätransfusionelle Diagnostik) durchführen. Bei diesen Untersuchungen ist eine besondere Sorgfalt geboten und die Kenntnis der wichtigsten Gesetze bzw. Vorschriften und Empfehlungen erforderlich.

Der Zweck des **Transfusionsgesetzes** vom 07.07.1998 und seiner Novelle 2005 & 2010 ist es, eine sichere und gesicherte Versorgung der Bevölkerung mit Blut und Blutbestandteilen zu gewährleisten. Es regelt die rechtliche Basis sämtlicher transfusionsmedizinischer Fragen und Belange und gilt für Hersteller und Anwender im selben Maße.

In 12 Abschnitten und insgesamt 39 Paragraphen werden Begriffbestimmungen, Gewinnung und Anwendung von Blutprodukten, **Rückverfolgung und Meldewesen**, Sachverständige und zuständige Behörden sowie Straf- und Bußgeldvorschriften bei zuwiderrechtlichen Handlungen festgelegt.

Für die Anwendung der Produkte gelten Anforderungen zur Durchführung, **Dokumentation** und Datenschutz, **Qualitätssicherung**, **Unterrichtungspflichten** und die Handhabung nicht

angewandeter Produkte. Es gilt der jeweilige Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zur Anwendung von Blutprodukten.

Wesentliche Elemente des **Transfusionsgesetzes** sind:

- Die Spendeinrichtungen erhalten den gesetzlichen Auftrag, Blut und Plasma zur Versorgung der Bevölkerung zu gewinnen.
- Die Spender müssen mit einem Höchstmaß an Sorgfalt und nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft ausgewählt und auf Infektionen untersucht werden. Die Mißachtung der entsprechenden Testvorschriften ist strafbar.
- Zum Schutz der Spender und Patienten müssen diese jeweils sachkundig aufgeklärt werden
- Sicherheit, Zuverlässigkeit und Qualität der Anwendung von Blutprodukten (Transfusion) wird durch die Einrichtung eines Qualitätssicherungssystems erheblich gefördert.
- Die Blutentnahme, die Herstellung und die Anwendung von Blutprodukten muß vollständig und detailliert dokumentiert werden. Dies ist besonders wichtig für die Rückverfolgung verdächtiger Produkte.
- Die ärztlichen Personen, die eigenverantwortlich Blutprodukte anwenden, müssen ausreichende Erfahrung in dieser Tätigkeit besitzen (§13 TFG). Die Durchführung und Überwachung einer Transfusion fallen in den Verantwortungsbereich des transfundierenden Arztes. Die Übertragung von Blut- und Blutbestandteilen sind ärztliche Leistungen.

Blut und Blutderivate sind verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Herstellung, Verbreitung und Umgang mit diesen Arzneimitteln werden dabei im **Arzneimittelgesetz** geregelt.

In § 2 Abs.(1) ist definiert (Auszug):

Arzneimittel sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper

- (1) Krankheiten, Leiden Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen,
- (3) vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.

Weiterhin sind im **Arzneimittelgesetz** u.a. folgende Begriffe definiert (§ 4):

- (2) Blutzubereitungen sind Arzneimittel, die aus Blut gewonnene Blut-, Plasma- oder Serumkonserven, Blutbestandteile oder Zubereitungen aus Blutbestandteilen sind oder enthalten.
- (13) Nebenwirkungen sind die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen.
- (15) Qualität ist die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird.

Die **Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)** wurden vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul-Ehrlich-Institut erstellt und regelmäßig aktualisiert. Hier sind die Details für das Vorgehen bei der Herstellung von Blut und Blutderivaten, der praetransfusionellen, der serologischen Diagnostik und der Transfusion von Blutprodukten rechtsverbindlich festgelegt und werden regelmäßig an den neuesten Stand von Wissenschaft und Technik angepaßt.

Die (Querschnitts-) **Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten**, herausgegeben vom Vorstand und Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer wird ebenfalls regelmäßig aktualisiert und richtet sich sowohl an die Ärzteschaft als auch an die

Hersteller von Blut und Blutprodukten. Hier wird primär auf Details der Anwendung der einzelnen aus Blut hergestellten Medikamente eingegangen. Neben Qualitätskriterien, Lagerung und Haltbarkeit sind dies vor allem die Anwendungsgebiete, Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen. Die Leitlinien sind als Therapieempfehlung, zum Teil auch anhand von Laborwerten, zu betrachten, die dem Anwender aber einen gewissen Handlungsspielraum lassen. Obwohl sie keinen direkten Gesetzescharakter haben, scheint es allerdings ratsam, in den vorgegebenen Grenzen zu handeln.

Die **Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen**, aufgestellt von der Bundesärztekammer auf Empfehlung seines Wissenschaftlichen Beirats und im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, regelt für die Hersteller und die anwendenden Ärzte die Gewinnung, Herstellung, Be- oder Verarbeitung, Prüfung, Lagerung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellen unabhängig von der Art der Entnahme (Knochenmark, Nabelschnurblut, peripheres Blut).

Der **EU-GMP-Leitfaden** (engl. **Good Manufacturing Practice = GMP**) trifft die Festlegungen der Grundsätze und Leitlinien zur Sicherstellung einer guten Herstellungspraxis in den Abläufen und der Umgebung bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen zur Anwendung am Menschen. In Deutschland wird diese Vorgabe mit seinen vielfältigen Anhängen und Erweiterungen als Mindeststandard bei der Arzneimittelherstellung angesehen.

Blutspendedienst

Universitätsmedizin Göttingen

Ihr Blut wird gebraucht – helfen ist so einfach!

**Blutspende im Klinikum
Robert-Koch-Str. 40**

Öffnungszeiten:

Montag	08:00 – 11:00 Uhr
Dienstag	16:00 – 20:00 Uhr
Mittwoch	14:00 – 18:00 Uhr
Donnerstag	14:00 – 18:00 Uhr
Freitag	08:00 – 11:00 Uhr

**Blutspende am Campus
Weender Landstr. 1**

Öffnungszeiten:

Montag	09:00 – 13:00 Uhr
Dienstag	14:00 – 18:00 Uhr
Mittwoch	13:00 – 17:00 Uhr
Donnerstag	13:00 – 17:00 Uhr
Freitag	08:00 – 12:00 Uhr

Zur Blutspende benötigen Sie Ihren gültigen Personalausweis.

Kommen Sie zu unserem Blutspendedienst!

Wir freuen uns auf Ihren Besuch!

Weitere Infos unter:

www.blutspende-goettingen.de