

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Transfusionsmedizin
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Walter Sibrowski

**Die anti-erythrozytäre Alloimmunisierung als Komplikation der
Hämotherapie**

**Eine retrospektive Auswertung der Hämovigilanzdaten des
Universitätsklinikums Münster**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von
Adam, Nicola
aus Hannover
2008

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. W. Sibrowski

2. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. med. J. Kienast

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Transfusionsmedizin
- Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Walter Sibrowski-

Referent: Univ. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Walter Sibrowski
Coreferent: Univ. Prof. Dr. med. Joachim Kienast

Zusammenfassung Adam, Nicola

Die anti-erythrozytäre Alloimmunsierung als Komplikation der Hämotherapie

Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern machen innerhalb eines Klinikums der Maximalversorgung einen bedeutenden Patientenstamm aus, bei dem in einem hohen Prozentsatz Transfusionen erforderlich werden. Die Anwendung hochsensitiver diagnostischer Methoden hat, besonders für die Inzidenz und Prävalenz anti-erythrozytärer Allo-Antikörper, insofern Bedeutung, als dass durch sie ein verbesserter Nachweis dieser Allo-Antikörpertypen gelingt. Die Verteilung der relativen Häufigkeiten und die Charakteristika anti-erythrozytärer Allo-Antikörper, die innerhalb der Transfusionsmedizin des UKM beobachtet werden, entsprechen im Wesentlichen den aus der Literatur bekannten Daten. Sie liefern darüber hinaus fundierte Kenntnisse über die Darstellung eines speziellen Patientenkollektivs, welches zur Problematik in der Blutversorgung von Patienten beiträgt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Antikörper gegen die Antigene des Rhesussystems (65,3%) und Antikörper gegen die Antigene des Kellsystems (8,6%) knapp 74% aller detektierten Antikörperspezifitäten abdecken. Dabei findet sich die multiple anti-erythrozytäre Alloimmunsierung (≥ 2 Allo-Antikörper) bei 15,8% der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten des UKM, jedoch sind nur 0,7% der Patienten drei- oder mehr als dreifach immunisiert. Patienten unter laufendem Transfusionsregime, die bisher noch keinen anti-erythrozytären Allo-Antikörper aufweisen, haben den Daten des Untersuchungszeitraums zufolge und bezogen auf die Gesamtzahl der transfundierten Patienten ein geringes Immunisierungsrisiko von 1,08%. Das Immunisierungsrisiko ist um den Faktor 4 erniedrigt, wenn die Patienten bereits einen präexistenten anti-erythrozytären Allo-Antikörper haben. Die Detektion anti-erythrozytärer Allo-Antikörper erfolgt zum weit überwiegenden Teil (72%) im Zusammenhang mit der Anforderung einer Blutgruppenbestimmung und damit zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik in der Blutbank des UKM. Rund 30% der Patienten mit Nachweis eines anti-erythrozytären Allo-Antikörpers werden im 3-Jahresfenster mehr als einmal in der Blutbank des UKM untersucht. 7% aller beobachteten Transfusionszwischenfälle treten bei Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern auf. Diese Transfusionsreaktionen weichen hinsichtlich des zugrunde liegenden Produkts und hinsichtlich der Art der Transfusionsreaktion nicht von den Charakteristika der Transfusionsreaktionen im Vergleichskollektiv ab.

Durch den hohen Anteil von alloimmunisierten Patienten gemessen am transfundierten Gesamtkollektiv sowie durch die Variabilität der Allo-Antikörpercharakteristik wird deutlich, dass zur Gewährleistung einer sicheren Hämotherapie die sensitive, zeit-, personal- und somit auch kostenintensive immunhämatologische Diagnostik zwingend erforderlich ist, um zum einen die unmittelbar durchzuführenden Transfusionen möglichst sicher zu gestalten und darüber hinaus auch die zukünftige hämotherapeutische Versorgung des Patienten nicht zu komplizieren.

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2008

Inhaltsverzeichnis:

Tabellenverzeichnis:.....	V
Abbildungsverzeichnis:.....	IX
I. Einleitung.....	1
I.1. Erythrozytenantigene.....	1
I.1.1. Struktur und Funktion von Erythrozytenantigenen.....	2
I.1.2. Detektion von Erythrozytenantigenen.....	4
I.2. Die Immunantwort gegen Erythrozytenantigene.....	5
I.2.1. Die anti-erythrozytären Allo-Antikörper.....	7
I.2.2. Die anti-erythrozytären Auto-Antikörper.....	7
I.3. Die Bedeutung der anti-erythrozytären Alloimmunisierung für die Sicherheit der Hämotherapie.....	8
I.4. Fragestellung und Ziel der vorliegenden Arbeit.....	10
II. Material und Methoden.....	12
II.1. Immunhämatologische Untersuchungsmethoden.....	12
II.1.1. Grundlagen.....	12
II.1.2. Die Untersuchungsmilieus.....	13
II.1.3. Prinzip des direkten und des indirekten Coombstests.....	14
II.1.4. Die Elution von Antikörpern.....	16
II.1.5. Die Adsorption von Antikörpern.....	16
II.2. Blutgruppenbestimmung.....	17
II.3. Detektion und Differenzierung anti-erythrozytärer Allo-Antikörper.....	18
II.3.1. Die Detektion.....	18
II.3.2. Die Differenzierung.....	19
II.4. Durchführung der Kreuzprobe.....	20
II.5. Bearbeitung einer Transfusionsreaktion.....	21
II.6. Erfassung und Auswertung der Daten.....	22
III. Ergebnisse.....	24
III.1. Bezugsgrößen.....	24
III.1.1. Prävalenz und Inzidenz im anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektiv.....	25

III.2. Charakteristika der diagnostizierten anti-erythrozytären Allo-Antikörper	31
.....	31
III.2.1. Antikörperspezifitäten.....	31
III.2.2. Die multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung.....	34
III.2.3. Gemeinsames Auftreten von Allo- und Auto-Antikörpern im alloimmunisierten Patientenkollektiv	38
III.3. Charakterisierung des anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs im Untersuchungszeitraum unter klinischen Aspekten ...	39
III.3.1. Zuordnung des alloimmunisierten Patientenkollektivs zu den verschiedenen Fachdisziplinen	39
III.3.2. Multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung in Abhängigkeit von der Diagnose.....	41
III.3.3. Gleichzeitiges Vorliegen von anti-erythrozytären Allo- und Auto- Antikörpern in Abhängigkeit von der Diagnose	42
III.4. Patientengruppen am UKM mit einem erhöhten Risiko der anti- erythrozytären Alloimmunisierung.....	43
III.4.1. Patienten unter laufendem Transfusionsregime	43
III.4.2. Schwangere Allo-Antikörperpatientinnen im Patientenkollektiv der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten	48
III.4.3. Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen im Kollektiv der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten	53
III.5. Spezifika der Diagnostik im anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektiv des UKM	58
III.5.1. Die Detektion.....	58
III.5.2. Die Wiederholungsbestimmungen.....	60
III.6. Hämotherapeutische Versorgung der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten am UKM.....	61
III.6.1. Bereitstellung und Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten.....	61
III.6.2. Transfusionszwischenfälle im alloimmunisierten Patientenkollektiv des UKM	64

III.7. Anti-erythrozytäre Alloimmunisierung nach Rhesus-inkompatiblen Transfusionen am UKM im Zeitraum 1996- 2005	68
IV. Diskussion.....	71
IV.1. Prävalenzen und Inzidenzen der anti-erythrozytären Alloimmunisierung	71
IV.2. Charakteristika der anti-erythrozytären Allo-Antikörper bei moderner, hochsensitiver Diagnostik	72
IV.2.1. Anti-erythrozytäre Allo-Antikörperspezifitäten	72
IV.2.2. Multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung	73
IV.2.3. Autoimmunsierungsrate im alloimmunisierten Patientenkollektiv... ..	74
IV.3. Definition des anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs unter klinischen Aspekten	74
IV.4. Zuordnung des alloimmunisierten Patientenkollektivs des UKM zu den verschiedenen Fachdisziplinen.....	75
IV.4.1. Multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung am UKM in Abhängigkeit von der Diagnose	76
IV.4.2. Gemeinsames Auftreten von Allo- und Auto-Antikörpern im alloimmunisierten Patientenkollektiv in Abhängigkeit von der Diagnose	76
IV.5. Patientengruppen am UKM mit einem erhöhten Risiko der anti-erythrozytären Alloimmunisierung	77
IV.5.1. Häufigkeit der Bildung von anti-erythrozytären Allo-Antikörpern unter laufendem Transfusionsregime	77
IV.5.2. Alloimmunisierung bei schwangeren Patientinnen am UKM.....	79
IV.5.3. Alloimmunisierung bei Patienten nach Transplantation allogener hämatopoietischer Stammzellen	80
IV.6. Spezifika der Diagnostik im anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektiv am UKM.....	81
IV.7. Die hämotherapeutische Versorgung der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten am UKM.....	83
IV.8. Die anti-erythrozytäre Alloimmunisierung nach Rhesus-inkompatiblen Transfusionen am UKM im Zeitraum 1996-2005	85
V. Zusammenfassung und Ausblick	86

VI. Referenzen: 89

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Die verschiedenen Erythrozytenantigensysteme nach der ISBT	1
Tabelle 2: Funktionelle Klassifikation von Erythrozytenantigenen, modifiziert nach [11]	3
Tabelle 3: Allgemeine Bezugsgrößen zur Berechnung von Prävalenz und Inzidenz.....	24
Tabelle 4: Spezielle Patienten-abhängige Bezugsgrößen zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz	25
Tabelle 5: Spezielle Antikörperdifferenzierungs-abhängige Bezugsgrößen zur Berechnung der Prävalenzen.....	28
Tabelle 6: Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern, die im Untersuchungszeitraum Transfusionen erhalten haben.....	29
Tabelle 7: standardisierte Darstellung der berechneten Ergebnisse bezogen auf eine Population von 100. 000.....	30
Tabelle 8: Verteilung der Antikörperspezifitäten im Untersuchungszeitraum zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	31
Tabelle 9: Verteilung aller diagnostizierten Antikörperspezifitäten in den drei Jahren des Untersuchungszeitraums:.....	32
Tabelle 10: Verteilung der Blutgruppenantigensysteme im alloimmunisierten Patientenkollektiv im Untersuchungszeitraum.....	33
Tabelle 11: Die multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung im anti-erythrozytär immunisierten Patientenkollektiv des Untersuchungszeitraums	34
Tabelle 12: Die möglichen Kombinationen von zwei existierenden anti-erythrozytären Allo-Antikörpern im Patientenkollektiv im Untersuchungszeitraum	35
Tabelle 13: Die möglichen Kombinationen von drei existierenden anti-erythrozytären Allo-Antikörpern im Patientenkollektiv im Untersuchungszeitraum	37

Tabelle 14: Die möglichen Kombinationen von mehr als drei existierenden anti-erythrozytären Allo-Antikörpern im Patientenkollektiv im Untersuchungszeitraum	38
Tabelle 15: gemeinsames Auftreten von Allo- und Auto-Antikörpern im alloimmunisierten Patientenkollektiv im Untersuchungszeitraum	38
Tabelle 16: Zuordnung der Patienten aus dem alloimmunisierten Patientenkollektiv zu den verschiedenen Fachdisziplinen.....	40
Tabelle 17: Zuordnung der multipel anti-erythrozytär immunisierten Patienten zu den verschiedenen Fachdisziplinen im Untersuchungszeitraum.....	41
Tabelle 18: Zuordnung der Patienten aus dem alloimmunisierten Patientenkollektiv mit zusätzlichen Auto-Antikörpern zu den verschiedenen Fachdisziplinen im gesamten Untersuchungszeitraum 2001- 2003	42
Tabelle 19: Darstellung der anti-erythrozytären Allo-Antikörper des transfundierten alloimmunisierten Patientenkollektivs nach präexistent und/oder unter Transfusion gebildet.....	44
Tabelle 20: Darstellung der Anzahl der Allo-Antikörper der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten, die transfundiert wurden im Untersuchungszeitraum, unterteilt nach präexistenten Antikörpern und/oder unter Transfusion gebildeten Allo-Antikörpern	44
Tabelle 21: Darstellung der verschiedenen Allo-Antikörperspezifitäten des anti-erythrozytär alloimmunisierten und transfundierten Patientenkollektivs, unterteilt nach präexistenten Antikörpern und/oder unter Transfusion gebildeten Antikörpern im gesamten Untersuchungszeitraum	45
Tabelle 22: Zuordnung der anti-erythrozytär alloimmunisierten und transfundierten Patienten zu den verschiedenen Fachdisziplinen im Untersuchungszeitraum, unterteilt nach Patienten mit präexistenten Allo-Antikörper und/oder unter Transfusion gebildeten Allo-Antikörpern	46
Tabelle 23: Darstellung von Patienten im Untersuchungszeitraum 2001-2003 mit präexistenten anti-erythrozytären Allo- und Auto-Antikörpern und zusätzlichen anti-erythrozytären Allo-Antikörpern, die unter laufender Transfusion entstanden sind	47

Tabelle 24: Verteilung aller diagnostizierten Antikörperspezifitäten im Kollektiv der anti-erythrozytär alloimmunisierten schwangeren Patientinnen des Untersuchungszeitraum:	49
Tabelle 25: Zuordnung der detektierten anti-erythrozytären Allo-Antikörper zu den verschiedenen Blutgruppensystemen bei schwangeren Patientinnen im Untersuchungszeitraum	50
Tabelle 26: Die multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung im Kollektiv der Schwangeren im Untersuchungszeitraum.....	51
Tabelle 27: Vergleich der multiplen anti-erythrozytären Alloimmunisierung des Kollektivs der Schwangeren mit dem Gesamtkollektiv abzüglich der Schwangeren im Untersuchungszeitraum.....	51
Tabelle 28: Verteilung der verschiedenen Titerstufen 2001-2003 im Kollektiv der Schwangeren	52
Tabelle 29: Verteilung der Spezifitäten der Allo-Antikörper der Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen.....	54
Tabelle 30: Verteilung der Allo-AK bei Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen im Untersuchungszeitraum und Unterteilung der Allo-AK nach präexistent und Bildung unter Transplantation / Transfusion.....	56
Tabelle 31: Untersuchungsaufträge zur Identifizierung anti-erythrozytärer Allo-Antikörper.....	58
Tabelle 32: Anzahl der Wiederholungsbestimmungen für im Jahr 2001 erstmals Antikörper positiv befundene Patienten im 3 Jahres-Fenster.....	60
Tabelle 33: Darstellung der Anzahl der abgeforderten EK im 3 Jahres-Fenster, bezogen auf die Anzahl der Patienten, die erstmals im Jahr 2001 erfasst worden sind.....	63
Tabelle 34: Verteilung der Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern im Untersuchungszeitraum	65
Tabelle 35: Schweregrad der Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern im Untersuchungszeitraum	66
Tabelle 36: Unterteilung der Transfusionsreaktionen nach ihren Ursachen im Untersuchungszeitraum	66

Tabelle 37: Anti-erythrozytäre Allo-Antikörper im Untersuchungszeitraum, die bei Patienten mit Transfusionsreaktionen zu detektieren waren	67
Tabelle 38: Anti-erythrozytäre Allo-Antikörper der Rhesusgruppe, die durch inkompatible Transfusion im Untersuchungszeitraum entstanden sind.....	68
Tabelle 39: Anzahl der anti-erythrozytären Rhesus-Antikörper, die durch inkompatible Transfusion im Untersuchungszeitraum entstanden sind.....	69
Tabelle 40: Darstellung des Beobachtungszeitraums der Patienten in der Transfusionsmedizin nach inkompatibler Transfusion im Zeitraum 1996-2005	69

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Das Prinzip des Coombstests.....	15
Abbildung 2: Blutgruppenantigenbestimmung am Beispiel des Blutgruppenantigen A.....	18
Abbildung 3: Verteilung der Zuordnung der anti-erythrozytären Allo-Antikörper zu den verschiedenen Blutgruppensystemen.....	34
Abbildung 4: Anteil der Rhesusantikörper im Untersuchungszeitraum bei Patienten, die zwei anti-erythrozytäre Allo-Antikörper aufweisen.....	36
Abbildung 5: Anteil der Rhesusantikörper im Untersuchungszeitraum bei Patienten, die zwei anti-erythrozytäre Allo-Antikörper aufweisen.....	37
Abbildung 6: Charakterisierung des anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs im Untersuchungszeitraums unter klinischen Aspekten	41
Abbildung 7: Darstellung der Fachdisziplinen, unter dem Aspekt des Risikos der anti-erythrozytären Alloimmunisierung im Untersuchungszeitraum.....	47
Abbildung 8: Verteilung der anti-erythrozytären Allo-Antikörper beim MHN im Untersuchungszeitraum	53
Abbildung 9: Vergleich der Allo-AK-Spezifitäten im Untersuchungszeitraum bei Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen und dem alloimmunisierten Normalkollektiv abzüglich der Transplantierten	54
Abbildung 10: Vergleich der Blutgruppenantigensysteme im Untersuchungszeitraum bei Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen und dem alloimmunisierten Normalkollektiv abzüglich der Transplantierten	55
Abbildung 11: Kumulativer Vergleich der präexistenten anti-erythrozytären Allo- Antikörper ohne erneute Antikörperbildung unter Transplantation / Transfusion des Kollektivs der Patienten nach Stammzelltranplantation mit dem Kollektiv der alloimmunisierten Patienten, die transfundiert wurden .	57
Abbildung 12: kumulativer Vergleich der unter Transplantation/Transfusion gebildeten Allo-Antikörper unabhängig von präexistenten zusätzlichen Allo-	

Antikörpern des Kollektivs der Patienten nach Stammzelltransplantation mit dem Kollektiv der alloimmunisierten Patienten, die transfundiert wurden .	57
Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der Untersuchungsaufträge zur Identifizierung der Antikörper im Untersuchungszeitraum.....	59
Abbildung 14: Anzahl der Wiederholungsbestimmungen für im Jahr 2001 erstmals Antikörper positiv befundene Patienten im 3 Jahres-Fenster	61
Abbildung 15: Vergleich des EK Verbrauchs-/Bereitstellungsverhältnis des alloimmunisierten transfundierten Kollektivs mit dem gesamten transfundierten Kollektiv im Untersuchungszeitraum	62
Abbildung 16: Darstellung der Anzahl der abgeforderten EK im 3 Jahres-Fenster, bezogen auf die Anzahl der Patienten in Prozent, die erstmals im Jahr 2001 erfasst worden sind	64

I. Einleitung

I.1. Erythrozytenantigene

Bei Erythrozytenantigenen handelt es sich um genetisch determinierte, immunogene Merkmale der Erythrozytenmembran, die in Abhängigkeit von Struktur und Funktion in verschiedene Antigenensysteme zusammengefasst werden [1] [2]. Heute sind über 600 Erythrozytenantigene serologisch definiert, die der aktuellen Nomenklatur der „International Society of Blood Transfusion“ (ISBT) zufolge in 29 Blutgruppenantigenensystemen gelistet sind [3].

Tab.1 zeigt die verschiedenen derzeit bekannten erythrozytären Antigenensysteme:

Tabelle 1: Die verschiedenen Erythrozytenantigenensysteme nach der ISBT

ISBT Nr.	System	ISBT- Symbol	Zahl der Antigene
001	ABO	ABO	4
002	MNSs	MNSs	38
003	P	P	1
004	Rhesus	Rh	45
005	Lutheran	Lu	18
006	Kell	Kel	21
007	Lewis	Le	3
008	Duffy	Fy	6
009	Kidd	Jk	3
010	Diego	Di	4
011	Cartwright	Yt	2
012	Xg	Xg	1
013	Scianna	Sc	3
014	Dombrock	Do	5
015	Colton	Co	3
016	Landst./ Wiener	Lw	3
017	Chido/ Rodgers	Ch/Rg	9
018	Hh	H	1
019	Kx	Xk	1
020	Gerbich	Ge	7
021	Cromer	Crom	10
022	Knops	Knops	5
023	Indian	In	2
024	Ok	Ok	1
025	Raph	Raph	1
026	John Milton Hagen	Jmh	1
027	I	I	1

028	Globoside	Glob	1
029	Gill	Gil	1

Die verschiedenen Blutgruppenantigene kommen in variabler Frequenz in der Bevölkerung vor und zeigen geografische und ethnische Unterschiede in der Verteilung.

Die transfusionsmedizinische Bedeutung der Erythrozytenantigene wird im Wesentlichen durch die gegen sie gerichteten Antikörper bedingt. Bezüglich der klinischen Relevanz stehen an erster Stelle die Antigene aus dem AB0-System, da gegen diese sogenannte „reguläre“ Antikörper gebildet werden: Jeder Proband weist in seinem Plasma Antikörper gegen die AB0-Antigene auf, die er selbst nicht exprimiert („Landsteiner’sche Regel“). Gegen die übrigen Erythrozytenantigene existieren in der Regel Antikörper im Plasma von Probanden nur dann, wenn diese zum Beispiel im Rahmen einer Transfusion, Schwangerschaft oder Transplantation Kontakt mit allogenen Erythrozyten hatten („irreguläre“ Antikörper). Das stärkste bekannte erythrozytäre Immunogen ist der Rhesusfaktor, Rh(D). Wird einem Rh(D) negativen Patienten Rh(D) positives Blut transfundiert, kommt es in etwa 80% der Fälle zu einer Anti-D-Bildung [4]. Immunsupprimierte Patienten, besonders Leukämiepatienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen, zeigen eine geringere Antikörperproduktion als andere Patienten. Beeinträchtigung des Immunstatus als Resultat des malignen Prozesses [5] oder Immunsuppression durch intensive Chemotherapie kann es den Patienten ermöglichen, eine Toleranz gegenüber inkompatiblen Transfusionen zu entwickeln [6] [7].

I.1.1. Struktur und Funktion von Erythrozytenantigenen

Man unterscheidet Erythrozytenantigene mit Kohlenhydratstruktur von solchen mit Proteinstruktur. Zu den Systemen, deren Antigene von Kohlenhydratmolekülen determiniert werden, zählen AB0-, H-,li- sowie das Lewis- und das P-System. Es werden Zucker sequentiell mit Hilfe von genetisch determinierten Transferasen an gemeinsame oder sehr ähnliche Vorläufermoleküle (Glykoproteine und -lipide) angehängt, so dass diese

Systeme auch miteinander in verschiedener Weise in Beziehung stehen [8]. Die meisten Blutgruppenantigene sind jedoch Proteinantigene. Die klinisch wichtigsten Blutgruppensysteme auf Proteinbasis sind das Rhesusantigenensystem [9] und das Kellantigenensystem [10].

In den vergangenen 10 Jahren wurde zunehmend klar, dass die Polymorphismen, die die Blutgruppenantigene determinieren, auf funktionell für die Erythrozytenmembran wichtigen Molekülen ausgeprägt sind, und dass zudem der Polymorphismus, der ein Blutgruppenantigen determiniert, die Funktion des Moleküls alterieren kann. Die Erythrozytenantigene können fünf verschiedene Funktionen übernehmen:

- Transporter- und Kanalfunktion
- Rezeptoren für exogene Liganden, Viren, Bakterien und Parasiten
- Adhäsionsmoleküle
- Enzyme
- Strukturproteine

Beispiele für die Zuordnung der Polymorphismen zu den verschiedenen Funktionen zeigt die folgende Tabelle 2:

Tabelle 2: Funktionelle Klassifikation von Erythrozytenantigenen, modifiziert nach [11]

Molekül Klasse	Gen Symbol	Symbol ISBT	Biologische Funktion	Literatur Referenzen	und
Transporter oder Kanalfunktion	DI	010	Anionenaustauscher	[12]	
	CO	015	Aquaporin	[13]	
	JK	009	Harnstofftransporter	[14]	
	RH	004	Amoniumtransporter	[15]	
Rezeptoren	FY	008	Chemokinrezeptor / Rezeptor für <i>Pl. vivax</i>	[16]	
	KN	022	Rezeptor für <i>Pl. falciparum</i> / C3b, C4b	[17]	
	MNS	002	Rezeptor für <i>Pl. falciparum</i> / Bakterien, Viren	[18]	
	CROM	021	Rezeptor für <i>E. coli</i> und Enteroviren	[19]	
	P	003	Rezeptor für Parvovirus B19	[20]	
Adhäsionsmoleküle	IN	023	Liganden für Hyaluronate,	[21]	

			Kollagene, Fibronektine	
	LW	016	Liganden für Integrine	[22]
	LU	005	Liganden für Laminine	[23]
	XG	012	Liganden ?	[24]
	OK	024	Leukozytenadhäsionsmoleküle	[25]
Enzyme	ABO	001	3- α - D- GalNAc/ Gal- transferase	[26]
	H	018	L- Fucosyltransferase	[27]
	LE	007	L- Fucosyltransferase	[28]
	YT	011	Acetylcholinesterase	[29]
	KEL	006	Zink- Metalloproteinase	[30]
	DO	014	ADP- Ribosyltransferase ?	[31]
Strukturproteine	GE	020	Aufrechterhaltung der Zellstabilität von Erythrozyten/ Rezeptor für <i>Pl. falciparum</i>	[32]

I.1.2. Detektion von Erythrozytenantigenen

Antigen-Antikörperreaktionen sind die Basis der praktischen Immnhämatologie. So stellt die Agglutinationsreaktion auch bei der Detektion von Erythrozytenantigenen die wesentliche Grundlage dar. Tragen die Erythrozyten das korrespondierende Antigen auf ihrer Oberfläche, kommt es zu einer Agglutination mit entsprechenden anti-erythrozytären Antikörpern.

Korrekte immnhämatologische Analysen spielen eine wichtige Rolle in der sicheren Transfusionsmedizin. Bestimmte medizinische Umstände, wie zum Beispiel die autoimmunhämolytische Anämie oder die Sichelzellanämie, erfordern häufig eine Abhängigkeit des Patienten von Bluttransfusionen [33]. In diesen Fällen, oder wenn der Patient massive Bluttransfusionen erhält, macht die Anwesenheit der Spendererythrozyten die Phenotypisierung mit konventionellen Agglutinationstechniken sehr komplex, zeitaufwendig und schwer interpretierbar. Da die molekulare Basis von vielen Blutgruppenantigenen bestimmt wurde [34], ist es nun möglich, die Blutgruppenantigene eines Individuums durch DNA-Testungen vorher zu sagen. Solche Testungen können genutzt werden, um die Grenzen der Agglutination zu überwinden, da die Informationen in dem genetischen Code durch Transfusionen unbeeinflusst bleiben. Am häufigsten wird hierzu die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) mittels spezifischer Primer eingesetzt.

I.2. Die Immunantwort gegen Erythrozytenantigene

Die Immunantwort auf Erythrozytenantigene folgt in der Regel den normalen Prinzipien der adaptiven Immunantwort auf Proteinantigene: Der Organismus kommt in Kontakt mit allogenen Erythrozyten, zum Beispiel im Rahmen einer Transfusion, Schwangerschaft oder Transplantation. Im Kontext des physiologischen Erythrozytenabbaus in den Zellen des retikulo-endothelialen Systems kommt es zur Präsentation allogener Peptide im Organismus des Blutempfängers nach denselben Prinzipien, die auch bei der Immunantwort auf andere allogene Proteinantigene wirksam werden [35]:

- Antigen-präsentierende Zellen (Dendritische Zellen, B-Lymphozyten, Makrophagen) nehmen das Antigen bei erstem Kontakt mit dem Organismus auf
- Intrazellulär erfolgt eine Fragmentierung des Antigens durch Proteolyse
- Diese Fragmente werden auf der Oberfläche der Membranen MHC-vermittelt den T Zellen des Organismus präsentiert

Über die Mechanismen der T-Zell-vermittelten Erkennung der allogenen Peptide via T-Zell-Rezeptor und costimulierende Moleküle kommt es zur Proliferation von T-Helferzellen, zur Änderung des Zytokinmilieus und zur Aktivierung Antigen-spezifischer B-Lymphozyten, die Antikörper gegen die als fremd erkannten Erythrozytenantigene produzieren.

Man unterscheidet zwischen der primären und der sekundären Immunantwort. Die primäre erfolgt bei Erstkontakt mit einem Antigen, wobei es zur Produktion von vorwiegend IgM-Antikörpern kommt. Bei wiederholtem Kontakt mit dem Antigen (sekundäre Immunantwort) kommt es in Abhängigkeit der freigesetzten Zytokine zur Änderung des Antikörper-Isotyps (sogenanntes Isotyp-Switching), der von der entsprechenden B-Zelle produziert wird. Deshalb wird bei der sekundären Immunantwort in der Regel IgG sezerniert.

Die Immunantwort auf Zuckerantigene verläuft etwas anders, da die B-Zellen keine T-Zell-Hilfe benötigen. Somit wird ein anderer Antikörper-Isotyp (hauptsächlich IgM) produziert und es erfolgt in der Regel kein Isotypen-Switch.

Für das Verständnis der Immunantwort gegen Erythrozytenantigene im Rahmen der Hämotherapie sind neben der Kenntnis der Prinzipien der Antigenpräsentation die Prinzipien des immunologischen Gedächtnisses von Bedeutung. Man unterscheidet zwischen einem immunologischen Kurz- und Langzeitgedächtnis sowohl auf T-Zell-Ebene [36] als auch auf B-Zell-Ebene [37].

Von besonderer Bedeutung im Rahmen der antikörpervermittelten Reaktion auf Blutzellen ist das B-Zell-Gedächtnis. Der immunologische Antikörper-Schutz wird durch eine langlebige Population spezialisierter B-Gedächtniszellen gewährleistet. Diese entstehen aus einer Fraktion von aktivierten B-Zellen, die häufig Vorläufer für hochaffine B-Zellen sind, da nicht alle aktivierten B-Zellen zu Antikörper-produzierenden Zellen differenzieren. Anteilig werden Gedächtniszellen gebildet, welche im Blut zirkulieren und dort überleben oder im Knochenmark ohne weitere Stimulation durch das Antigen Überlebensnischen finden. Sie können sehr schnell zu Antikörper-produzierenden Zellen differenzieren, sobald ein erneuter Antigenkontakt stattgefunden hat. Gedächtniszellen bilden somit eine Ausnahme zu den übrigen aktivierten B-Zellen, die nach überstandener Infektion durch Apoptose sterben. So wird die Antikörperproduktion auf ein notwendiges Maß limitiert. Allerdings wird dieses langlebige Antikörpergedächtnis durch die gängigen Mechanismen der Immunsuppression, zum Beispiel im Rahmen einer peripheren Blutstammzelltransplantation (PBSCT), nicht oder nur unzureichend tangiert [38].

Sinken die gebildeten Antikörper unter die Nachweisgrenze, kann das immunologische Gedächtnis für einen Boostereffekt sorgen, welcher zu einer vermehrten und beschleunigten Bildung von Antikörpern führt. Diese Antikörper können den klinischen Verlauf von Transfusionsreaktionen bei antigen-

inkompatibler Transfusion beeinflussen, wie auch im folgenden Kapitel dargestellt wird.

I.2.1. Die anti-erythrozytären Allo-Antikörper

Die biochemische Grundsubstanz der Erythrozytenantigene und die Unterschiede der Immunantwort auf allogene Erythrozytenantigene in Abhängigkeit von der biochemischen Grundsubstanz, wie bereits weiter oben dargestellt, determinieren den Isotyp eines anti-erythrozytären Antikörpers. Das klassische Beispiel klinisch relevanter IgM-Antikörper sind die Isoagglutinine Anti-A, Anti-B, Anti-AB, das klassische Beispiel klinisch relevanter IgG-Antikörper sind gegen den Rh(D) Faktor gerichtete Antikörper. Der Unterschied im Isotyp bedingt unterschiedliche Mechanismen der Erythrozytenlyse: IgM-Antikörper führen zu einer intravasalen Hämolyse mit Aktivierung der Komplementkaskade bis C9, in deren Rahmen der C5b-9-Komplex anfällt, der sich in Erythrozytenmembranen einlagert und diese derart schwer schädigt, dass es zu einer intravasalen Hämolyse mit Hämoglobinurie und Anstieg des freien Plasma-Hb kommt. Eine extravasale Hämolyse durch die IgG-Antikörper wird zum einen durch die Antikörper hervorgerufen, die zwar die Komplementkaskade aktivieren, aber die Aktivierung auf der Stufe C3 stoppt, zum anderen durch Antikörper, die kein Komplement aktivieren. Bei der ersten Möglichkeit werden die mit C3b beladenen Erythrozyten über Makrophagen, die mit C3b-Rezeptoren ausgestattet sind, abgebaut. Bei der zweiten Variante werden die mit Antikörper beladenen Erythrozyten über mononukleäre Zellen -Rezeptoren destruiert („antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität“).

I.2.2. Die anti-erythrozytären Auto-Antikörper

Bei Versagen der normalen Schutzmechanismen, die ein Erkennen und Angreifen autologer Antigene im Normalfall verhindern, kann es zur Bildung klinisch relevanter Auto-Antikörper gegen Strukturen der Erythrozytenmembran kommen. Das klinische Bild der so verursachten autoimmunhämolytischen

Anämie wird vom thermischen Reaktionsoptimum und vom Isotyp der Auto-Antikörper bestimmt:

Sogenannte anti-erythrozytäre Wärmeauto-Antikörper (WAA) gehören vorwiegend der IgG-Klasse an und binden bei 37°C optimal an die Erythrozyten. Sie bewirken in der Regel eine extravasale Sequestration der Erythrozyten in Leber und Milz. Wärmereaktive Antikörper, die gegen erythrozytäre Merkmale gerichtet sind, kommen typischerweise primär als Autoimmunhämolyse ohne andere zugrundeliegende Erkrankung oder sekundär im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen wie dem Systemischen Lupus erythematoses oder bei Malignomen wie der B-CLL vor.

Sogenannte anti-erythrozytäre Kälteauto-Antikörper (KAA) gehören vorwiegend der IgM-Klasse an und haben im Gegensatz zu den Wärmeauto-Antikörpern eine zunehmende Avidität bei sinkenden Temperaturen (< 32°C). Die Kälteauto-Antikörper verursachen, anders als die Wärmeauto-Antikörper, eine intravasale Sequestration der Erythrozyten. Man unterscheidet auch hier eine primäre Autoimmunhämolyse ohne andere zugrundeliegende Erkrankung, von einer sekundären Autoimmunhämolyse, meist im Rahmen von Infektionen (z.B. Mycoplasmen-Pneumonie) oder monoklonalen malignen B-Zell-Proliferationen wie zum Beispiel dem Morbus Waldenström.

I.3. Die Bedeutung der anti-erythrozytären Alloimmunisierung für die Sicherheit der Hämotherapie

In den letzten Jahren ist im Zusammenhang mit der Übertragung von Krankheitserregern die Sicherheit von Blutkomponenten zu einem zentralen Diskussionsthema geworden [39]. Da es sich bei Blut um biologisches Material handelt, das nicht in unbegrenzter Menge zur Verfügung steht, ist es zentrale Aufgabe der Transfusionsmedizin, den Rohstoff Blut unter Beachtung aller sicherheitsrelevanten Vorschriften und Richtlinien nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik dem Patienten zur Verfügung zu stellen.

Dies erfordert eine enge Kooperation mit dem behandelnden Arzt im Sinne einer klinisch orientierten Transfusionsmedizin, um so die Indikation zur

Transfusion von Blut und Blutbestandteilen kritisch überprüfen zu können und bei gegebenem Transfusionsbedarf das für den Patienten geeignete Blutprodukt zu Verfügung zu stellen. Hier sollten insbesondere die Prinzipien der von Lundsgaard-Hansen 1974 geprägten "Hämotherapie nach Maß" Beachtung finden, wobei es zum Einsatz von Blutkomponenten statt von Vollblut kommen sollte und dem Patienten nur diejenigen Blutkomponenten transfundiert werden, die er tatsächlich benötigt. Dieses dient der Reduktion von transfusionsbedingten Nebenwirkungen und führt zudem zur ökonomischeren Ausnutzung des „Rohstoffes“ Blut.

Qualitätssicherung in der Gewinnung, Herstellung und Anwendung von Blutprodukten ist ein zentrales Element der Transfusionsmedizin. Sie umfasst unter anderem Transparenz transfusionsmedizinisch relevanter Prozesse, Dokumentation und Rückverfolgbarkeit, und mündet in das Konzept der Hämovigilanz.

Das Konzept der Hämovigilanz umfasst Überwachungsmaßnahmen bei der Verabreichung von Blutprodukten, mit der Absicht, systematisch Informationen über unerwartete und unerwünschte Auswirkungen zu erhalten, und um auf dieser Datenbasis Transfusionsrisiken zu senken [40]. Zudem zeigt Hämovigilanz, dass Transfusionsreaktionen aufgrund anti-erythrozytärer Alloimmunisierung von wichtiger Bedeutung sind [41].

Zur prätransfusionellen Diagnostik zur Erfassung bereits stattgefundener anti-erythrozytärer Alloimmunisierungen gehört der Antikörpersuchtest. Bei positivem Antikörpersuchtest ist die Spezifität des/der Antikörper vor der Transfusion zu klären. Patienten, die wahrscheinlich langfristig transfundiert werden oder über anti-erythrozytäre Allo-Antikörper verfügen, sollten möglichst Rh-Formel und Kell-ausgewählt bzw. übereinstimmend transfundiert werden. Auf die Spezifität des Antikörpers muss Rücksicht genommen werden bei Patienten mit transfusionsrelevanten irregulären Antikörpern gegen Erythrozyten. Für den eventuellen Transfusionsbedarf ist frühzeitig eine entsprechende Anzahl kompatibler Blutprodukte zur Verfügung zu stellen, um

eventuelle Engpässe bei der Versorgung von mehrfach immunisierten Patienten mit Blut zu verhindern.

Die Antigen-kompatible Transfusion kann vor allen Dingen bei Vorliegen von Antikörpergemischen aufwendig und zeitintensiv sein, wie abschließend die folgende Kasuistik zeigt:

Im April 2003 wurde eine 70 jährige Patientin mit der Diagnose akute myeloische Leukämie auf der hämatologisch-onkologisch internistischen Station des Universitätsklinikums Münsters hospitalisiert. Nach 10 Tagen wurden drei anti-erythrozytäre Allo-Antikörper bei dieser Patientin detektiert. Es handelte sich um Anti-E, Anti-S und Anti-Vel. Anti-Vel ist ein Allo-Antikörper gegen ein hochfrequentes Antigen, das bei ≥ 1000 / 10^6 . Bei der vorliegenden Allo-Antikörper-Kombination ist es schwierig, Antigen-kompatible Erythrozytenkonzentrate ausfindig zu machen. Auch im vorliegenden Fall musste man auf kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate aus Europa (Amsterdam und London) zurückgreifen, da in Deutschland keine Blutprodukte für die Patientin verfügbar waren.

Aus den in dieser Einleitung dargestellten immunologischen, klinischen und hämotherapeutischen Aspekten der anti-erythrozytären Alloimmunisierung leitet sich die Notwendigkeit ab, im Rahmen aktueller Konzepte zur Hämovigilanz über Klinikeigene Daten zu anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten zu verfügen, um die Logistik der Blutversorgung für dieses im Hinblick auf Transfusionsreaktionen besonders gefährdete Patientenkollektiv rational zu begründen und gegebenenfalls zu optimieren.

I.4. Fragestellung und Ziel der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist zusammenfassend die retrospektive Auswertung der Hämovigilanzdaten des UKM unter dem Gesichtspunkt der anti-erythrozytären Alloimmunisierung als Komplikation der Hämotherapie. Besondere Gewichtung wurde auf folgende Aspekte gelegt:

- Prävalenzen und Inzidenzen der anti-erythrozytären Alloimmunisierung im Patientenkollektiv des UKM
- Charakteristika der diagnostizierten anti-erythrozytären Allo-Antikörper
- Charakterisierung des anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs im Untersuchungszeitraum unter klinischen Aspekten
- Patientengruppen am UKM mit einem erhöhten Risiko der anti-erythrozytären Alloimmunisierung
- Besonderheiten der hämotherapeutischen Versorgung der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten am UKM

II. Material und Methoden

II.1. Immunhämatologische Untersuchungsmethoden

II.1.1. Grundlagen

Die Richtlinien der Bundesärztekammer [42] stellen die Grundlage dar zur Durchführung der immunhämatologischen Basisdiagnostik. Der Untersuchungsumfang für blutgruppenserologische Untersuchungen beinhaltet im Allgemeinen

- die Bestimmung der Blutgruppe im ABO-System,
- die Bestimmung der Blutgruppe im Rhesussystem,
- den Antikörpersuchtest,
- ggf. die Bestimmung weiterer antigenen Merkmale und deren Antikörper,
- die serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe),
- ggf. weitere immunhämatologische Untersuchungen.

Die Untersuchungsergebnisse sollten dem Labor vor allen invasiven und operativen Eingriffen, bei denen intra- und perioperativ eine Transfusion ernsthaft in Betracht kommt, (Transfusionswahrscheinlichkeit von mindestens 10%, z.B. definiert durch hauseigenen Daten) vorliegen [42].

Grundsätzlich ist bei positivem Resultat des Antikörpersuchtests oder der serologischen Verträglichkeitsprobe weitere Diagnostik zu betreiben. Die Hämotherapie-Richtlinien fordern bei positivem Antikörpersuchtest eine Differenzierung der Spezifität des anti-erythrozytären Antikörpers und bei positiver Kreuzprobe eine Klärung der Ursache.

II.1.2. Die Untersuchungsmilieus

Ziel der transfusions-assoziierten blutgruppenserologischen Diagnostik ist es, die Sicherheit der Hämotherapie unter immunhämatologischem Aspekt zu gewährleisten. Dazu gehört neben der Bestimmung der wichtigsten Blutgruppenmerkmale des Patienten und des Blutspenders der Ausschluss oder – im Fall des Nachweises – die Differenzierung hämotherapeutisch-klinisch relevanter anti-erythrozytärer Antikörper. Die immunhämatologischen Untersuchungen können grundsätzlich in 3 verschiedenen Untersuchungsmilieus durchgeführt werden:

- Kochsalz-Milieu
- Coombs-Milieu
- Enzym-Milieu

Die Agglutinationsreaktion bildet die Grundlage zur Detektion anti-erythrozytärer Antikörper in der Immunhämatologie. Bei der Agglutination handelt es sich um eine Antigen-Antikörperreaktion, bei der Antikörper Blutzellen zur Verklumpung bringen, die das entsprechende Antigen auf der Oberfläche tragen. Man unterscheidet zwei verschiedene Antikörpergruppen, die durch unterschiedliches *in-vitro* Verhalten gekennzeichnet sind:

- Anti-erythrozytäre Antikörper vom Isotyp IgM, die den Abstand zwischen zwei Erythrozyten wegen ihrer Größe überbrücken und so schon im Kochsalzmilieu zu Agglutinationsreaktionen führen. Diese werden auch als komplette Antikörper bezeichnet.
- Anti-erythrozytäre Antikörper des Isotyps IgG, die zwar an das entsprechende Antigen binden, aber aufgrund ihrer geringeren Größe nicht zu einer Spontanagglutination führen. Die, auch als inkomplett bezeichneten Antikörper, verursachen fast immer eine Sensibilisierung

der Erythrozyten, die weder makroskopisch noch mikroskopisch sichtbar ist.

Die Antigen-Antikörper-Reaktion kann auch durch andere Faktoren *in vitro* günstig beeinflusst werden. Relevant sind für die immunhämatologische Diagnostik zum Beispiel die folgenden Aspekte:

- Anpassung der Temperatur: 0 °C, 4 °C, 20 °C, 37 °C sind übliche Temperaturstufen, um Kälte- von Wärmeantikörpern zu unterscheiden
- Milieuwechsel: LISS- bzw. Albumin wirken als Verstärkermedien im NaCl-Milieu
- pH-Veränderungen: Ansäuerung des Probandenserums mit HCL verstärkt die Reaktivität mancher Antikörper (z B. Anti-M)
- Zugabe von Enzymen wie Papain oder Bromelin bewirkt eine proteolytische Abspaltung von Polypeptidketten und führt zu einer Verstärkung z B. der Antikörper des Rhesussystems
- die Herstellung von Suspensionen niedriger Zellkonzentration erleichtert den Nachweis schwacher Antikörper
- bei Zusatz von Polybrenen (=Polykation) kommt es zur maximalen Annäherung der Testzellen (nichtimmunologische Aggregation), so dass viele IgG-Antikörper die Erythrozyten agglutinieren können

Anti-erythrozytäre Antikörper des Isotyps IgM („komplette Antikörper“) werden in der Regel bereits im Kochsalz-Milieu detektiert. Zur Detektion anti-erythrozytärer Antikörper des Isotyps IgG („inkomplette Antikörper“) sind das Coombs-Milieu und/oder das Enzymmilieu erforderlich.

II.1.3. Prinzip des direkten und des indirekten Coombstests

Die folgende Abbildung zeigt das Prinzip des Coombstests:

Coombs- Test: Prinzip

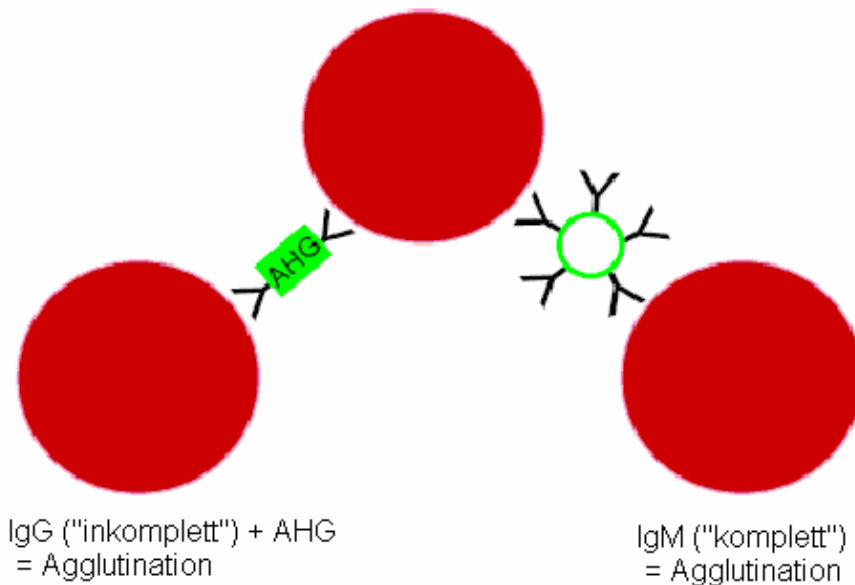


Abbildung 1: Das Prinzip des Coombstests

Quelle: Schulungsmaterial der Transfusionsmedizin am UKM

Der Coombs-Test erlaubt die Detektion zellgebundener Antikörper des Isotyps IgG, indem den Antikörper-beladenen Erythrozyten Antihumanglobulin (AHG) zugesetzt wird. Das AHG vernetzt die IgG-Moleküle auf den Erythrozyten und induziert damit eine makroskopisch sichtbare Agglutinationsreaktion. Je nach Zusammensetzung des AHG kann das Antiserum auch IgM, IgA, C3c und C3d detektieren.

Der Nachweis *in-vivo* zellfixierter Antikörper und zellfixierten Komplements erfolgt mit dem direkten Coombs-Test (DCT). Man kann mit dem DCT eine *in-vivo*-Sensibilisierung von roten Blutzellen durch Antikörper und/oder Komplement aufdecken.

Dem direkten Coombstest steht der indirekte Coombstest (ICT) gegenüber. Dieser ist ein Antikörpersuchtest und dient dem Nachweis bzw. Ausschluss frei im Plasma vorhandener anti-erythrozytärer Antikörper. Testerythrozyten mit einem bekannten Antigenmuster werden mit Plasma oder Serum des Empfängers versetzt, wobei die Antigendichte der Testzellen ein wesentliches Auswahlkriterium darstellt. Im Gegensatz zum DCT, bei dem die Bindung der

anti-erythrozytären Antikörper bereits an die *in vivo* zirkulierende Erythrozytenpopulation des Probanden erfolgt, geschieht die Bindung der anti-erythrozytären Antikörper beim ICT *in vitro* an Testerythrozyten.

II.1.4. Die Elution von Antikörpern

Wird im Direkten Coombstest nachgewiesen, dass erythrozytär gebundene Antikörper bei einem Probanden vorliegen, werden diese einer Spezifitätsdiagnostik unterzogen. Dazu müssen die Antikörper von der Erythrozytenoberfläche abgesprengt werden. Diesen Schritt bezeichnet man als Elution, bei der es mit bestimmten Elutionstechniken zur Freisetzung der Antikörper von antikörperbeladenen Zellen kommt. Als Elutionstechnik wird in der Blutbank des Universitätsklinikums Münster im Regelfall die Antikörperabsprengung durch pH-Erniedrigung mittels Säure eingesetzt. Das Eluat wird neutralisiert und anschließend im Antikörpersuchtest untersucht. Zeigen sich positive Reaktionen, erfolgt eine Differenzierung in verschiedenen Milieus (Kochsalz, Indirekter Coombstest, Papain).

II.1.5. Die Adsorption von Antikörpern

In den folgenden Situationen kann die Anwendung der Adsorption anti-erythrozytärer Antikörper an autologe oder –in Einzelfällen– auch allogene Erythrozyten nützlich sein:

- Auftrennung eines Antikörpergemisches in einem Serum oder Plasma
- Nachweis anti-erythrozytärer Allo-Antikörper, die unter Auto-Antikörper-Reaktivität liegen
- Entfernung störender Antikörper (häufig Anti-A und/oder Anti-B) aus einem Serum, welches weitere Antikörper enthält

- Bestätigung des Vorkommens von spezifischen Antigenen auf Erythrozyten, durch ihre Fähigkeit, korrespondierende Antikörper aus bekanntem Antiserum zu entfernen
- Bestätigung einer Antikörper-Spezifität, indem der Nachweis erbracht wird, dass ein Antikörper nur von Erythrozyten absorbiert werden kann, die ein bestimmtes korrespondierendes Antigen tragen

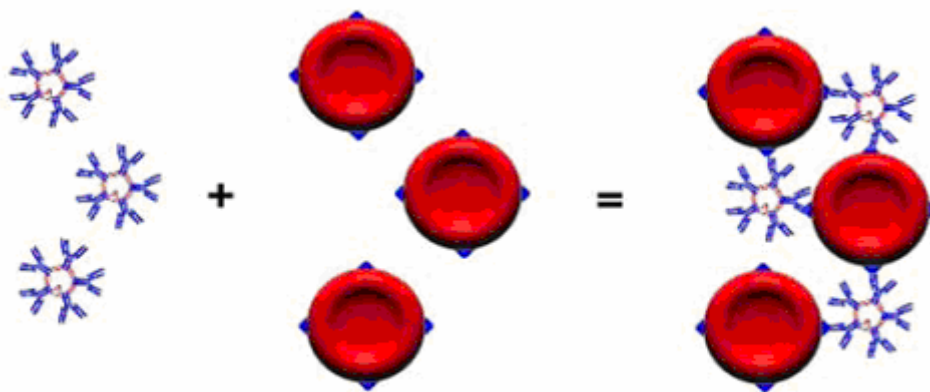
Die Adsorption wird in der Blutbank am UKM in der Regel als Autoadsorption bei der Wärmeautoimmunhämolyse zur Detektion von Wärmeautoantikörper maskierter transfusionsrelevanter Allo-Antikörper durchgeführt. Ziel der Adsorption ist es, die im Plasma des Patienten gelösten Antikörper an autologen Erythrozyten zu binden und die Auto-Antikörper somit aus dem Plasma zu entfernen. Im Folgenden kann dann das Plasma des Probanden auf unter dem entfernten Auto-Antikörper liegende Antikörper untersucht werden. Die Erythrozyten werden so vorbereitet, dass die im Plasma vorkommenden Auto-Antikörper optimal mit ihren Antigenbindungsstellen auf den Erythrozyten reagieren können. Da die entsprechenden autologen Erythrozyten aber bei Vorhandensein von freien Antikörpern in der Regel mit Antikörpern gesättigt sind, müssen diese Antigen-Antikörper-Bindungen zunächst gelöst werden, um die für die Adsorption benötigte Bindungsstelle zu befreien. Die Freilegung erfolgt durch Zugabe des proteolytischen Enzyms Papain, welches die gebundenen Antikörper von der Oberfläche autologer Erythrozyten absprengt. Nach Überprüfung, ob die Bindungsstellen freigelegt und nicht eventuell zerstört wurden, wird die Adsorption gestartet. Abschließend erfolgt eine Untersuchung des Adsorbats mit Hilfe des Antikörpersuchtests auf weitere vorhandene Antikörper an, die bei positivem Ausfall differenziert werden müssen.

II.2. Blutgruppenbestimmung

Eine vollständige Blutgruppenbestimmung setzt sich gemäß der Richtlinien für Hämotherapie [42] hinsichtlich der Bestimmung von Erythrozytenantigenen in der Regel zusammen aus der

- Bestimmung der AB0-Eigenschaften der Probandenerythrozyten mit monoklonalen Testreagenzien, abgesichert durch den Nachweis der Serumeigenschaften mit Testerythrozyten (A1, A2, B und 0)
- Bestimmung des Rhesusmerkmals Rh(D) und der weiteren Rh-Antigene (Rh(C), Rh(c), Rh(E), Rh(e)) unter Einbeziehung einer Kontrolle zur Prüfung auf Autoagglutination (Rh-Control)
- Bestimmung des Kell-Antigens

Der Antikörpersuchtest ist zusätzlich Bestandteil einer Blutgruppenbestimmung.



Beispiel:

Anti- A- Antikörper

Erythrozyten mit Antigen A

Agglutination

Abbildung 2: Blutgruppenantigenbestimmung am Beispiel des Blutgruppenantigen A
 Quelle: Schulungsmaterial der Transfusionsmedizin am UKM

II.3. Detektion und Differenzierung anti-erythrozytärer Allo-Antikörper

II.3.1. Die Detektion

Der Antikörpersuchtest ist ein qualitativer Test zum Nachweis bzw. Ausschluss klinisch relevanter anti-erythrozytärer Antikörper. Testerythrozyten mit einem bekannten Antigenmuster werden gegen Plasma/Serum des Empfängers

eingesetzt, wobei die Antigendichte der Testzellen ein wesentliches Auswahlkriterium darstellt. Kommerziell erhältlich sind Sets mit Erythrozyten der Blutgruppe 0 von zwei bzw. drei individuellen Spendern. Entsprechend den Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten [42] ist bei transfundierten Patienten der Antikörpersuchtest vor erneuten Transfusionen mit frischem Material zu wiederholen, sofern die Entnahme der Blutprobe, aus der der letzte Antikörpersuchtest durchgeführt wurde, länger als 3 Tage zurückliegt. Bei Blutspendern ist der Antikörpersuchtest alle 2 Jahre sowie nach Schwangerschaften und Bluttransfusionen durchzuführen.

Der Antikörpersuchtest wird analog zur Kreuzprobe grundsätzlich im Coombs-Milieu in sensitiven Techniken durchgeführt. Als sensitive Techniken gelten die Mikrotiterplattentechnik und die Gelkartentechnik. Bei negativem Reaktionsausfall gilt der Antikörpersuchtest als negativ ohne Hinweis für das Vorliegen eines erythrozytären Allo-Antikörpers zum Zeitpunkt der Untersuchung. Bei positivem Reaktionsausfall ist die Spezifität des Antikörpers zu klären.

II.3.2. Die Differenzierung

Bei positivem Antikörpersuchtest schließt sich die Differenzierung des Antikörpers an, in der Regel im Coombs-Milieu: Durch die Testung eines Serums gegen eine größere Anzahl von Panelzellen, die alle wesentlichen Erythrozytenantigene in bekannter Verteilung enthalten, lässt sich die Spezifität der(s) Antikörper(s) im Serum durch Vergleich des Reaktionsmusters mit dem Vorkommen bestimmter Merkmale ermitteln. Die Durchführung entspricht der des Antikörpersuchtests. Den Abschluss der Allo-Antikörper-Diagnostik stellt die Bestätigung des Ergebnisses durch Antigenbestimmung auf den Patientenerythrozyten dar: Ein Antikörper ist nur dann sauber als Allo-Antikörper definiert, wenn die Patientenerythrozyten das korrespondierende Antigen nicht aufweisen.

II.4. Durchführung der Kreuzprobe

Die Kreuzprobe ist eine *in-vitro* Testung des Empfängerserums auf das Vorliegen anti-erythrozytärer Antikörper gegen die zur Transfusion vorgesehenen Erythrozyten (Ag-Ak-Reaktion). Mit der Durchführung der Kreuzprobe sollen alle Antikörper erfasst werden, die eine akute oder verzögerte Transfusionsreaktion induzieren können. Hierzu gehört zum einen der Nachweis von kompletten Antikörpern, bei denen es sich in der Regel um IgM-Antikörper handelt, die im Nativmilieu reagieren. Zum anderen beinhaltet die Kreuzprobe die Detektion von inkompletten Antikörpern, die zugehörig sind zur Gruppe der IgG-Antikörper, nachweisbar im Enzym und/oder der Coombsphase. Ursprünglich setzte sich die Kreuzprobe zusammen aus dem Majortest (Prüfung des Empfängerserums gegen die Spendererythrozyten) und dem Minortest (Prüfung des Spenderplasmas gegen die Empfängererythrozyten). Inzwischen wird auf die Durchführung des Minortests weitestgehend verzichtet, da in heutigen Erythrozytenkonzentraten nur noch geringe Spuren von Spenderplasma aufzufinden sind, und da die Blutspender regelmäßig im Antikörpersuchtest auf das Vorliegen anti-erythrozytärer Antikörper untersucht werden. Die Untersuchung heißt daher korrekt „serologische Verträglichkeitstestung“. Zusätzlich wird, gemäß den Hämotherapie-Richtlinien der Bundesärztekammer, ein Antikörpersuchtest auf transfusionsrelevante Antikörper erneut durchgeführt, wenn die Entnahme der Blutprobe und somit die letzte Antikörpertestung länger als 72 h zurückliegen. Die serologische Verträglichkeitsprobe erfolgt im Liss-Coombs-Milieu als indirekter Antiglobulin-Test, in der Regel in Mikrotiterplattentechnik oder auf Gelkarte. Ist beim Ablesen keine Agglutinationsreaktion zu erkennen, auch nicht bei der mitgeführten Eigenprobe (Ansatz bestehend aus Patientenerythrozyten und Patientenplasma), so gilt die Kreuzprobe als negativ, d.h. zum Zeitpunkt der Untersuchung liegen keine Hinweise auf das Vorhandensein eines irregulären, anti-erythrozytären Allo-Antikörpers gegen die zu transfundierenden Spendererythrozyten vor. Die Erythrozyten der Blutkonserve sind mit dem Serum des Empfängers verträglich: Serologisch-immunhämatologisch bestehen

keine Bedenken gegen die Transfusion der getesteten Erythrozyten. Allerdings besagt „negative Kreuzprobe“ nicht, dass der Empfänger keine antierythrozytären Antikörper aufweist, da das korrespondierende Antigen auf den Erythrozyten des Erythrozytenkonzentrat-Spenders fehlen kann. Daraus folgt, dass grundsätzlich jede Blutkonserve auf Kompatibilität geprüft werden muss. Zudem wird eine Sensibilisierung gegen die Antigene der Erythrozyten des Erythrozytenkonzentrat-Spenders nicht durch eine negative Kreuzprobe verhindert und diese kann als Spätfolge auftreten. Bei positivem Resultat der Kreuzprobe liegt Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger vor und die zur Gabe vorgesehene Konserve darf nicht transfundiert werden. Im weiteren Vorgehen empfiehlt es sich mehrere andere Blutkonserven zu kreuzen, auch unter erneuter Testung der positiven Erstkonserve, da falsch-positive Fälle auftreten können. Werden neben positiven Ergebnissen auch negative gefunden und besteht somit kein eindeutiges Resultat, sollten auch die negativ getesteten Konserven zurückgehalten werden, da es vorkommen kann, dass die positiven Konserven das betreffende Blutgruppenmerkmal infolge Reinerbigkeit phänotypisch stärker ausgeprägt haben und die negative Probe Konsequenz einer schwachen Antigenausprägung durch Mischerbigkeit ist.

II.5. Bearbeitung einer Transfusionsreaktion

Bei der Transfusion von Blutprodukten können unerwünschte Ereignisse auftreten. Besteht der Verdacht auf Nebenwirkungen bei Transfusionen, muss ein vorgefertigtes Protokoll zur Anzeige eines transfusionsassoziierten unerwünschten Ereignisses erstellt werden. Dieses wird gemeinsam mit der asservierten Konserve, Transfusionsbesteck oder Filtersystem und jeweils einer Serum- und EDTA-Monovette des Patienten von der transfundierenden klinischen Abteilung dem Institut für Transfusionsmedizin übersandt. Hier erfolgt nun zur weiteren Abklärung die Durchführung der immunhämatologischen Untersuchungen. Die Untersuchungen werden mit Untersuchungsmaterial gewonnen, vor und nach dem Transfusionszwischenfall durchgeführt und beinhalten im Regelfall

- die Wiederholung der Blutgruppenbestimmung des Patienten,
- einen Antikörpersuchtest aus Patientenproben,
- eine serologische Verträglichkeitstestung aus dem Schlauchsegment des Erythrozytenkonzentrats mit Patientenproben,
- eine serologische Verträglichkeitstestung aus der asservierten Konserve mit Patientenproben,
- einen monospezifischen direkten Antiglobulintest mit Patientenerythrozyten,
- eine Blutgruppenkontrolle aus dem Schlauchsegment des Erythrozytenkonzentrats und aus der asservierten Konserve.

Die immunhämatologische Differenzierung bei Verdacht auf anti-erythrozytäre Allo-Antikörper erfolgt unmittelbar. Sofern anti-erythrozytäre Allo-Antikörper differenziert werden konnten, erfolgt die serologische Testung der Patientenerythrozyten und Konservenerythrozyten in den korrespondierenden Antigen-Merkmalen. Des Weiteren wird eine Probe zur bakteriologischen Untersuchung an das Institut für Hygiene eingesandt. In Einzelfällen kann zudem die Untersuchung auf Antikörper gegen leukozytäre oder thrombozytäre Antigene indiziert sein.

Grundsätzlich kann jedes Blutprodukt ein unerwünschtes Transfusionsereignis hervorrufen und Zwischenfälle mit Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten oder Blutplasma auftreten.

II.6. Erfassung und Auswertung der Daten

Grundlage dieser Arbeit stellen die protokollierten Ergebnisse der Untersuchungen der Jahre 2001, 2002 und 2003 dar, die innerhalb der klinischen Regelversorgung am Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Münsters durchgeführt wurden. Die Patientendaten wurden retrospektiv ausgewertet und tabellarisch zusammengefasst. Hierzu dienten die Patientenakten, die, unter anderem, das abschließende fachärztliche Gutachten zur Untersuchung enthielten. Dieses Gutachten bildete

die wesentliche Basis für die Datenerhebung und die zu erfassenden Informationen. Bei speziellen Fragestellungen wurde auch das Originalprotokoll der Untersuchung zu Hilfe genommen. Eine weitere ergänzende Maßnahme zur Komplettierung der Datenbasis dieser Arbeit war der Zugriff auf elektronisch gespeicherte Daten, die die Übersicht über die komplette immunhämatologische und hämotherapeutische Anamnese des Patienten während seiner Aufenthalte am UKM ermöglichten.

III. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Daten und Untersuchungsergebnisse der Jahre 2001-2003 zur immunhämatologischen Diagnostik und zu den im Rahmen der immunhämatologischen Diagnostik erfassten Komplikationen der Hämotherapie bei anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten am UKM dargestellt.

III.1. Bezugsgrößen

Die für die Berechnung der Inzidenzen und Prävalenzen der anti-erythrozytären Allo-Antikörper verwendeten Bezugsgrößen sind in der Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Allgemeine Bezugsgrößen zur Berechnung von Prävalenz und Inzidenz

Bezugsgrößen	2001	2002	2003	Gesamt
I	857	1.410	1.596	3.863
II	630	906	1.078	2.614
III	14.852	15.747	14.792	45.391
IV	50.239	49.775	49.380	149.394
I	Gesamtzahl der in der Blutbank durchgeführten Antikörperdifferenzierungen			
II	Gesamtzahl der Patienten, bei denen eine Antikörperdifferenzierung stattfand			
III	Gesamtzahl der Patienten, die in der Blutbank des UKM untersucht wurden			
IV	Gesamtzahl der Patienten des UKM			

Bei der in Tabelle 3 unter I aufgeführten Gesamtzahl der durchgeführten Antikörperdifferenzierungen handelt es sich um alle in den jeweiligen Jahren durchgeführten *Differenzierungen*. Die Anzahl steigt dabei innerhalb der einzelnen Jahre des Untersuchungszeitraumes stetig an. Unter dem Punkt II der Tabelle 3 findet sich die Gesamtzahl der *Patienten*, bei denen eine Antikörperdifferenzierung durchgeführt wurde. Diese Gruppe umfasst sowohl Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern als auch Patienten mit anti-erythrozytären Auto-Antikörpern. Der Schwerpunkt dieser Arbeit wird im folgenden auf der Charakterisierung der Teilgruppe der Patienten mit anti-erythrozytärer Alloimmunisierung liegen. Die Anzahl der Differenzierungen innerhalb des Untersuchungszeitraumes, die dabei jeder dieser Patienten

durchlief, blieb hier unberücksichtigt. Auch hier ist innerhalb der Jahre 2001 bis 2003 ein Anstieg zu verzeichnen. Die Gesamtzahl *aller* Patienten, die in der Blutbank des UKM untersucht wurden, findet sich in Tabelle 3 unter Punkt III. Diese Zahlen beinhalten die folgenden Patientengruppen:

- Patienten am UKM, die hämotherapeutisch versorgt wurden.
- Patienten am UKM, bei denen eine immunhämatologische Diagnostik (z.B. Blutgruppenbestimmung und Antikörpersuchtest) durchgeführt wurde, ohne dass im weiteren Verlauf die hämotherapeutische Versorgung notwendig war.
- Externe Patienten, deren Blutproben zur Abklärung in auswärtigen Laboratorien erhobener unklarer pathologischer immunhämatologischer Befunde in die Speziallaboratorien des Instituts für Transfusionsmedizin am UKM geschickt wurden.

Bei den externen Patienten ergibt sich eine leichte Unschärfe, da die externen Patienten am UKM diagnostiziert, aber nicht transfundiert wurden. Bei diesen Patienten handelt es sich um einen geringen Anteil (n=21), deshalb bleiben diese im Folgenden unberücksichtigt.

III.1.1. Prävalenz und Inzidenz im anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektiv

Prävalenz

Die Prävalenzen wurden als Periodenprävalenzen sowohl für die einzelnen Jahre als auch für den gesamten Beobachtungszeitraum berechnet.

Tabelle 4 zeigt die für die Berechnung der Prävalenzen und Inzidenzen benötigten Patientengrößen.

Tabelle 4: Spezielle Patienten-abhängige Bezugsgrößen zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz

	2001	2002	2003	Zeilensumme
Gesamtzahl der Patienten des UKM	50.239	49.775	49.380	149.394
Gesamtzahl der Patienten in der Blutbank des UKM	14.852	15.747	14.792	45.391

Gesamtzahl aller Patienten, die EKs bekommen haben	3265	3417	3378	10.060
Gesamtzahl der Patienten mit AK-Differenzierung in der Blutbank	630	906	1078	2614
Gesamtzahl der Allo-AK-Patienten	366	365	365	1096
Gesamtzahl der transfundierten Allo-AK- Patienten	178	164	145	487

Anteil der Patienten mit Allo-Antikörpern am Gesamtteil der Patienten des UKM

Bezieht man die Gesamtzahl der Patienten mit Allo-Antikörpern auf die Gesamtzahl der am UKM untersuchten Patienten, so erkennt man, dass es sich in allen drei Jahren bei 0,7% dieser Patienten um anti-erythrozytär alloimmunisierte Patienten handelt.

Anteil der Patienten mit Allo-Antikörpern am Gesamtteil der Patienten der Blutbank

Bezieht man die Gesamtzahl der Patienten mit Allo-Antikörpern auf die Gesamtzahl der in der Blutbank des UKM untersuchten Patienten, handelt es sich im Jahr 2001 bei 2,4% dieser Patienten um anti-erythrozytär alloimmunisierte Patienten. Für das Jahr 2002 beläuft sich der Anteil auf 2,3% und im Jahr 2003 auf ebenfalls 2,4%. Für den gesamten Untersuchungszeitraum zusammen ergibt sich ein Wert von 2,4%.

Anteil der Patienten mit Allo-Antikörpern am Gesamtteil aller Patienten, die EKs bekommen haben

Bezieht man die Gesamtzahl der Patienten mit Allo-Antikörpern auf diejenigen Patienten, die eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erhielten, machen die Patienten mit Allo-Antikörpern einen Anteil von 11,2% im Jahr 2001 aus. Für das Jahr 2002 ergibt sich ein Wert von 10,6% und für das Jahr 2003 von 10,8%. Dieses bedeutet, dass man in der Transfusionsmedizin Münster im Untersuchungszeitraum bei 10,8% der Transfusionsfälle konfrontiert wird mit einem anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten.

Anteil der transfundierten Patienten mit Allo-Antikörpern am Gesamtteil der Patienten des UKM

Im Jahr 2001 machen die transfundierten Patienten mit Allo-Antikörpern einen prozentualen Anteil von 0,4 an der Gesamtzahl der Patienten des UKM aus, 2002 sind es 0,3% und 2003 0,2%. Für den gesamten Untersuchungszeitraum ergibt sich ein Wert von 0,26%.

Anteil der transfundierten Patienten mit Allo-Antikörpern am Gesamtteil der Patienten der Blutbank

Im Untersuchungszeitraum belief sich der Anteil der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten, die transfundiert wurden, auf insgesamt 44,4% des gesamten anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs (2001: 48,6%, 2002: 44,9%, 2003: 39,7%). Setzt man die transfundierten Allo-Antikörperpatienten in Beziehung zu den eben genannten Größen, ergibt sich für das Jahr 2001 ein Anteil von 1,2% am Gesamtkollektiv der in der Blutbank des UKM untersuchten Patienten. Im Jahr 2002 handelt es sich um einen Prozentsatz von 1,0 und im Jahr 2003 um 0,9%. Für den gesamten Untersuchungszeitraum zusammen beläuft sich der Wert auf 1,07%.

Anteil der transfundierten Patienten mit Allo-Antikörpern am Gesamtteil aller Patienten, die EKs bekommen haben

Die transfundierten Patienten mit Allo-Antikörpern bilden am Gesamtteil der Patienten, die Erythrozytenkonzentrate bekommen haben, einen Anteil von 4,8% bezogen auf den Zeitraum 2001-2003.

Anteil der transfundierten Patienten mit Allo-Antikörpern am Gesamtteil der Patienten mit AK-Differenzierungen

Wird das transfundierte Kollektiv auf die Gesamtzahl der Patienten mit AK-Differenzierung in der Blutbank bezogen und somit auf die Patienten, die Allo- und/oder Auto-Antikörper aufwiesen, ergibt sich ein Prozentanteil von 18,6% bezogen auf den Zeitraum 2001-2003.

Tabelle 5: Spezielle Antikörperdifferenzierungs-abhängige Bezugsgrößen zur Berechnung der Prävalenzen

	2001	2002	2003	Zeilensumme
Gesamtzahl der in der Blutbank durchgeführten Antikörperdifferenzierungen	857	1410	1596	3863
Antikörperdifferenzierungen mit dem Ergebnis der Alloimmunisierung	437	428	425	1290
Antikörperdifferenzierungen mit dem Ergebnis der Alloimmunisierung beim transfusionspflichtigen Patientenkollektiv	226	208	190	624

Anteil der Antikörperdifferenzierungen mit dem Ergebnis der Alloimmunisierung an der Gesamtzahl der durchgeführten Antikörperdifferenzierungen in der Blutbank

Bezogen auf die Gesamtzahl der in der Blutbank durchgeführten Antikörperdifferenzierungen ergibt sich als Kumulativwert für den Untersuchungszeitraum ein Prozentteil von 33,3%.

Anteil der Antikörperdifferenzierungen mit dem Ergebnis der Alloimmunisierung beim transfusionspflichtigen Kollektiv an der Gesamtzahl der durchgeführten Antikörperdifferenzierungen in der Blutbank

Setzt man die Differenzierungen mit Ergebnis eines Allo-Antikörpers in der Gruppe der transfundierten Patienten in Relation zu der Gesamtheit der stattgefundenen AK-Differenzierungen, ergibt sich für den gesamten Untersuchungszeitraum ein Prozentwert von 16,1%.

Inzidenz

Unterteilt man das transfundierte Patientenkollektiv danach, ob Patienten präexistente oder neu entstandene Antikörper aufweisen, lassen sich Aussagen über die Inzidenz der Allo-Antikörperbildung treffen. Die Inzidenz beschreibt die Neuerkrankungen in einem bestimmten Zeitraum. Die Inzidenz kann sinnvoll nur anhand des Patientenkollektivs berechnet werden, das im Untersuchungszeitraum transfundiert und danach weiter transfusionsmedizinisch beobachtet worden ist.

Tabelle 6: Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern, die im Untersuchungszeitraum Transfusionen erhalten haben

	2001	2002	2003	Zeilensumme
Patienten mit präexistenten Allo-Antikörpern	138	112	102	352
Patienten mit unter Transfusion gebildeten Allo-Antikörpern	32	43	34	109
Patienten mit präexistenten und unter Transfusion gebildeten Allo-Antikörpern	8	9	9	26
Spaltensumme	178	164	145	487

Anteil der transfundierten Patienten mit Allo-Antikörpern am Gesamtteil der Patienten der Blutbank

Bezogen auf das Gesamtpatientenkollektiv in der Blutbank ergibt sich für die Patienten mit präexistenten Allo-Antikörpern ein Prozentanteil von 0,77%, für die Patienten mit neu gebildeten Allo-Antikörpern von 0,23% und für die Gruppe mit sowohl präexistenten als auch unter Transfusion neu gebildeten Allo-Antikörpern von 0,057% für den gesamten Untersuchungszeitraum.

Anteil der transfundierten Patienten mit Allo-Antikörpern am Gesamtteil aller Patienten, die EKs bekommen haben

Für den kumulativen Untersuchungszeitraum erhält man für die Gruppe der Patienten mit präexistenten Allo-Antikörpern ein Ergebnis von 3,4%, für die Patienten mit neu gebildeten Allo-Antikörpern von 1,08% und für die Gruppe mit sowohl präexistenten als auch unter Transfusion neu gebildeten Allo-Antikörpern von 0,25%.

Anteil der Patienten mit neu gebildeten Allo-Antikörpern am Gesamtteil der transfundierten Patienten mit Allo-Antikörpern

Für den gesamten Untersuchungszeitraum erhält man einen kumulativen Inzidenzwert von 27,7%, wenn man den Anteil der Patienten mit neu gebildeten Allo-Antikörpern auf den Gesamtteil der transfundierten Patienten mit Allo-Antikörpern bezieht. Abschließend erfolgt eine standardisierte Darstellung der berechneten Ergebnisse auf eine Population von 100. 000 in Tabelle 7:

Tabelle 7: standardisierte Darstellung der berechneten Ergebnisse bezogen auf eine Population von 100. 000

	2001	2002	2003	Gesamt
I.				
Zahl der Allo-AK-Patienten / 100. 000 Patienten des UKM	728,5	733,2	739,1	733,6
Zahl der Allo-AK-Patienten / 100. 000 Patienten der Blutbank	2464,3	2317,9	2467,6	2414,6
Zahl der Allo- AK- Patienten / 100. 000 Patienten, die EKs bekommen haben	11.209,8	10.681,9	10.805,2	10.898,9
Zahl der Allo- AK- Patienten / 100. 000 Patienten mit AK- Differenzierungen	58.095,2	40.286,9	33.858,9	44.080,3
Zahl der transfundierten Allo- AK- Patienten / 100. 000 Patienten des UKM	354,3	329,4	293,6	307,7
Zahl der transfundierten Allo- AK- Patienten / 100. 000 Patienten der Blutbank	1198,5	1041,5	980,2	1073,4
Zahl der transfundierten Allo- AK- Patienten / 100. 000 Patienten, die EKs bekommen haben	5451,8	4799,5	4292,5	4847,9
Zahl der transfundierten Allo- AK- Patienten / 100. 000 Patienten mit AK- Differenzierungen	28.253,9	18.101,5	13.450,8	18.630,4
II.				
Zahl der AK- Differenzierungen mit dem Ergebnis der Alloimmunisierung / 100. 000 durchgeführter AK- Differenzierungen in der Blutbank	50.991,8	30.354,6	26.629,1	33.393,7
Zahl der AK- Differenzierungen mit dem Ergebnis der Alloimmunisierung beim transfusionspflichtigen Kollektiv / 100. 000 durchgeführter AK- Differenzierungen in der Blutbank	26.371,1	14.751,8	11.904,8	16.153,2
III.				
Zahl der transfundierten Allo- AK- Patienten mit präexistentem Allo- AK / 100. 000 Patienten der Blutbank	929,2	711,2	689,6	776,7
Zahl der transfundierten Allo- AK- Patienten mit neu gebildetem Allo- AK, unabhängig von präexistentem Allo- AK / 100. 000 Patienten der Blutbank	269,3	330,2	290,7	296,7
Zahl der transfundierten Allo- AK- Patienten mit präexistentem Allo- AK / 100. 000 Patienten, die EKs bekommen haben	4226,6	3277,7	3019,5	3507,9
Zahl der transfundierten Allo- AK- Patienten mit neu gebildetem Allo- AK, unabhängig von präexistentem Allo- AK / 100. 000 Patienten, die EKs bekommen haben	1225,1	1521,8	1272,9	1339,9
Zahl der transfundierten Allo- AK- Patienten mit neu gebildetem Allo- AK, unabhängig von präexistentem Allo- AK / 100. 000 Patienten mit Allo- Antikörpern, die transfundiert wurden	22.471,9	31.707,3	29.655,2	27.720,7

III.2. Charakteristika der diagnostizierten anti-erythrozytären Allo-Antikörper

III.2.1. Antikörperspezifitäten

In den Jahren 2001, 2002 und 2003 traten insgesamt 1096 Patienten mit einem anti-erythrozytären Allo-Antikörper in der Transfusionsmedizin Münster auf, bei denen eine Differenzierung der Antikörper erfolgte. Im Jahr 2001 erschienen 366 Patienten mit der Erstdiagnose anti-erythrozytärer Alloimmunisierung, im Jahr 2002 365 Patienten und im Jahr 2003 erneut 365 Patienten, unabhängig von der Spezifität des vorhandenen Antikörpers. Patienten, die 2001 mit der Erstdiagnose anti-erythrozytärer Alloimmunisierung aufgefallen sind und beispielsweise im Jahr 2002 erneut einer anti-erythrozytären Allo-Antikörperdiagnostik unterzogen wurden, bei der zusätzlich zu dem bereits seit 2001 bekannten anti-erythrozytären Allo-Antikörper ein weiterer Allo-Antikörper auffiel, sind in dieser Übersicht nur zum Zeitpunkt der Erstdiagnose anti-erythrozytärer Alloimmunisierung aufgeführt, und nur mit dem Antikörper, der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auffiel.

Tabelle 8: Verteilung der Antikörperspezifitäten im Untersuchungszeitraum zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

	2001	2002	2003	Zeilensumme
Anti-D	149	170	176	495
Anti-C	33	23	23	79
Anti-E	50	60	46	156
Anti-c	14	13	11	38
Anti-e	3	1	5	9
Anti-Kell	40	28	37	105
Anti-M	27	18	22	67
Anti-N	1	1	1	3
Anti-Le(a)	8	20	6	34
Anti-Le(b)	10	9	2	21
Anti-P1	24	5	9	38
Anti-Cw	17	12	15	44
Anti-S	5	2	4	11
Anti-s	1	0	0	1
Anti-Lu(a)	17	12	13	42
Anti-Lu(b)	0	0	0	0
Anti-Fy(a)	11	17	15	43
Anti-Fy(b)	1	0	0	1

Anti-Wr(a)	6	10	21	37
Anti-Jk(a)	4	6	6	16
Anti-Jk(b)	0	2	1	3
Anti-Chido	1	0	0	1
Anti-Vel	0	0	1	1
Anti-Kp(a)	0	1	2	3
Anti-Verweyst	1	0	0	1
Anti-Co(b)	0	1	0	1
Spaltensumme	423	411	416	1250

Tabelle 9 zeigt zudem die Verteilung aller diagnostizierten Antikörperspezifitäten in den drei Jahren des Untersuchungszeitraums:

Tabelle 9: Verteilung aller diagnostizierten Antikörperspezifitäten in den drei Jahren des Untersuchungszeitraums:

	2001	2002	2003	Zeilensumme	Prozent am Gesamtanteil	Prozentwerte der Literatur
Anti-D	151	173	177	501	38,8	70,0
Anti-C	36	23	23	82	6,3	0,2
Anti-E	50	65	47	162	12,5	3,3
Anti-c	15	14	11	40	3,1	4,0
Anti-e	4	1	5	10	0,7	1,1
Anti-Kell	41	30	37	108	8,3	10,0
Anti-M	27	18	22	67	5,1	
Anti-N	2	1	1	4	0,3	
Anti-Le(a)	8	21	7	36	2,7	
Anti-Le(b)	10	9	2	21	1,6	
Anti-P1	25	5	9	39	3,0	
Anti-Cw	19	14	15	48	3,7	
Anti-S	5	2	6	13	1,0	0,08
Anti-s	2	0	0	2	0,1	0,06
Anti-Lu(a)	17	13	14	44	3,4	
Anti-Lu(b)	0	0	0	0	0,0	
Anti-Fy(a)	11	17	16	44	3,4	
Anti-Fy(b)	1	0	0	1	0,04	
Anti-Wr(a)	7	12	21	40	3,1	
Anti-Jk(a)	4	6	7	17	1,3	0,1
Anti-Jk(b)	0	2	1	3	0,2	0,03
Anti-Chido	1	0	0	1	0,04	
Anti-Vel	0	0	1	1	0,04	
Anti-Kp(a)	0	1	3	4	0,3	
Anti-Verweyst	1	0	0	1	0,04	
Anti-Co(b)	0	1	0	1	0,04	
Spaltensumme	437	428	425	1290	100	

Es wurde in den drei Jahren des Untersuchungszeitraums jeweils eine annähernd gleiche Anzahl von Allo-Antikörpern pro Jahr detektiert, insgesamt handelt es sich um 1290 detektierte Allo-Antikörper im Untersuchungszeitraum. Die Gruppe des Rhesus-Antigensystems und des Kell-Antigensystems bildet

prozentual den größten Anteil der Zielantigene für die anti-erythrozytäre Alloimmunisierung (2001:80%, 2002:75%, 2003:74,8%).

Auf der Basis der Zuordnung der verschiedenen von den anti-erythrozytären Allo-Antikörpern detektierten Blutgruppenmerkmale zu den Blutgruppenantigenensystemen ergibt sich für die Verteilung der im Untersuchungszeitraum detektierten Allo-Antikörper das folgende Bild (Tabelle 10).

Tabelle 10: Verteilung der Blutgruppenantigensysteme im alloimmunisierten Patientenkollektiv im Untersuchungszeitraum

Blutgruppenantigenensystem	2001	2002	2003	Zeilensumme	Prozent am Gesamtanteil
Rhesus	275	290	278	843	65,3
Kell	41	31	40	112	8,6
Lewis	18	30	9	57	4,4
Duffy	12	17	16	45	3,4
Kidd	4	8	8	20	1,5
Lutheran	17	13	14	44	3,4
MNSs	36	21	29	86	6,6
P	25	5	9	39	3,0
Andere Antikörperspezifitäten	9	13	22	44	3,4
Spaltensumme	437	428	425	1290	100

Abbildung 3 stellt die Zeilensumme der Tabelle 10 zur besseren Demonstration der Wertigkeit der verschiedenen Blutgruppensysteme im gesamten Untersuchungszeitraum grafisch dar:

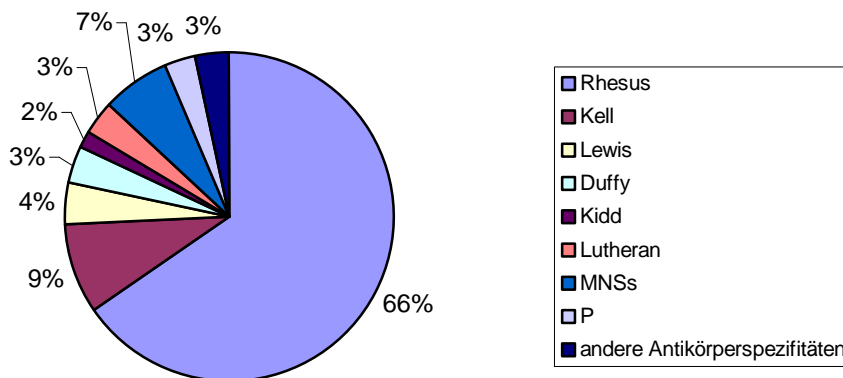


Abbildung 3: Verteilung der Zuordnung der anti-erythrozytären Allo-Antikörper zu den verschiedenen Blutgruppensystemen
 Dargestellt ist die Zuordnung der anti-erythrozytären Allo-Antikörper (n = 1290) zu den verschiedenen Blutgruppensystemen als Summe der detektierten Allo-Antikörper im Untersuchungszeitraum 2001-2003

III.2.2. Die multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung

Eine multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung ist in der vorliegenden Arbeit definiert als zwei oder mehr Allo-Antikörper ($n \geq 2$), die bei einem Patienten vorkommen.

Tabelle 11 stellt das Ausmaß der multiplen anti-erythrozytären Alloimmunisierung im anti-erythrozytär immunisierten Patientenkollektiv des Untersuchungszeitraums dar:

Tabelle 11: Die multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung im anti-erythrozytär immunisierten Patientenkollektiv des Untersuchungszeitraums

Anzahl der Allo- AK	2001	2002	2003	Zeilensumme	Anteil in Prozent
1	303	303	317	923	84,2
2	57	57	40	154	14,1
3	5	4	5	14	1,2
>3	1	1	3	5	0,5
Spaltensumme	366	365	365	1096	100

Patienten mit einem existenten Allo-Antikörper kommen zu annähernd gleichen Teilen in den Jahren vor (2001: 82,7%; 2002: 83,0%; 2003: 86,8%). Zwei Allo-Antikörper sind zu 15,5% im Jahr 2001, zu 15,6% im Jahr 2002 und zu 10,9%

im Jahr 2003 vertreten. Drei oder mehr Antikörper weisen nur wenige Patienten in den Jahren auf.

Werden bei einem Patienten zwei oder mehr anti-erythrozytäre Allo-Antikörper detektiert, bestehen unterschiedliche Kombinationsmöglichkeiten. Tabelle 12 zeigt die verschiedenen im Untersuchungszeitraum vorkommenden Kombinationen von Allo-Antikörpern:

Tabelle 12: Die möglichen Kombinationen von zwei existierenden anti-erythrozytären Allo-Antikörpern im Patientenkollektiv im Untersuchungszeitraum

Von Antikörpern erkannte Antigene	2001	2002	2003	Zeilensumme	Prozent (%)
D+C	28	19	18	65	42,2
D+E	2	4	0	6	3,8
E+c	6	4	0	10	6,4
D+c	1	1	0	2	1,2
C+e	2	0	1	3	1,9
D+Kell	4	1	0	5	3,2
E+Kell	2	5	5	12	7,7
C+Kell	0	1	1	2	1,2
Kell+Fy(a)	2	0	0	2	1,2
Kell+Fy(b)	1	0	0	1	0,6
Kell+Cw	1	2	1	4	2,5
Kell+c	1	0	0	1	0,6
Cw+e	1	0	0	1	0,6
Cw+S	1	0	0	1	0,6
C+S	1	0	0	1	0,6
Le(a)+P1	1	0	0	1	0,6
S+Lu(a)	1	0	0	1	0,6
M+Lu(a)	1	0	0	1	0,6
Fy(a)+e	1	0	0	1	0,6
Le(a)+(b)	0	3	0	3	1,9
Fy(a)+E	0	2	1	3	1,9
E+Cw	0	1	1	2	1,2
C+Fy(a)	0	1	0	1	0,6
D+Fy(a)	0	1	0	1	0,6
E+Lu(a)	0	1	0	1	0,6
E+Le(a)	0	1	0	1	0,6
E+Co(b)	0	1	0	1	0,6
E+Jk(a)	0	1	1	2	1,2
Fy(a)+c	0	1	0	1	0,6
Fy(a)+S	0	1	0	1	0,6
Fy(a)+Lu(a)	0	1	0	1	0,6
Lu(a)+Jk(b)	0	1	0	1	0,6
Jk(a)+Cw	0	1	0	1	0,6
Wr(a)+Lu(a)	0	1	1	2	1,2
Wr(a)+D	0	1	0	1	0,6
Wr(a)+M	0	1	0	1	0,6
D+Le(a)	0	0	1	1	0,6
Wr(a)+Le(a)	0	0	1	1	0,6
E+Kp(a)	0	0	1	1	0,6

Kell+Kp(a)	0	0	1	1	0,6
D+Jk(a)	0	0	1	1	0,6
Jk(a)+Lu(a)	0	0	1	1	0,6
E+S	0	0	1	1	0,6
P1+Cw	0	0	1	1	0,6
Fy(a)+Cw	0	0	1	1	0,6
Le(a)+e	0	0	1	1	0,6
Spaltensumme	57	57	40	154	100

Es folgen zwei Grafiken, die jeweils kumulativ den Anteil der Rhesus- und Kellantikörper bei Patienten darstellen, die im zu betrachtenden Untersuchungszeitraum zwei anti-erythrozytäre Allo-Antikörper zeigen.

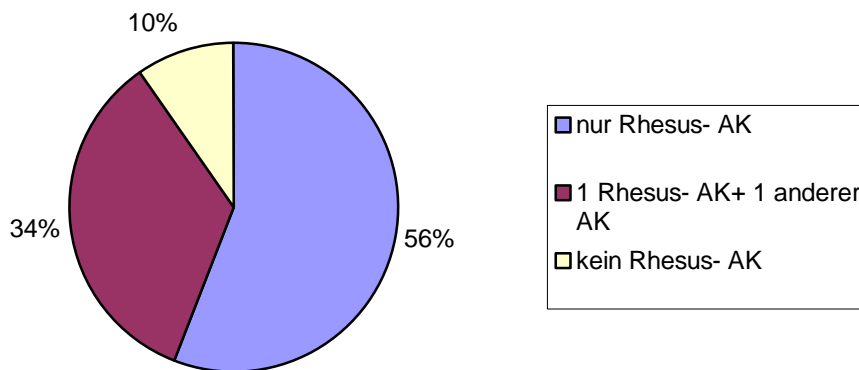


Abbildung 4: Anteil der Rhesusantikörper im Untersuchungszeitraum bei Patienten, die zwei anti-erythrozytäre Allo-Antikörper aufweisen

Am häufigsten kommen Kombinationen von zwei Rhesus-Antikörpern vor (56%), wohingegen eine Beteiligung ohne Rhesus-Antikörper deutlich weniger Fällen auftritt (10%).

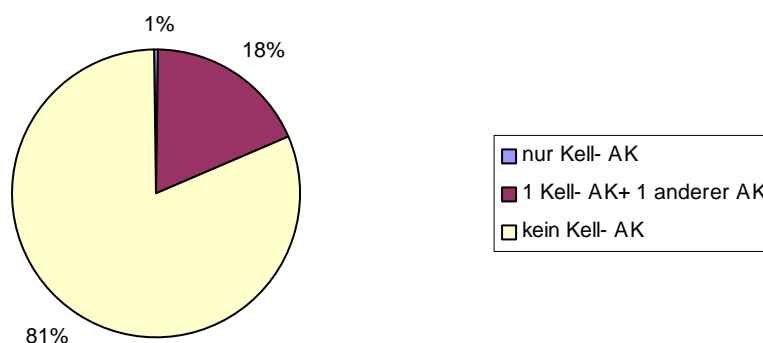


Abbildung 5: Anteil der Rhesusantikörper im Untersuchungszeitraum bei Patienten, die zwei anti-erythrozytäre Allo-Antikörper aufweisen

Es kommt kaum zu Kombinationsmöglichkeiten ausschließlich unter Kell-Antikörpern (1%), der Hauptteil der Kombinationen geschieht ohne Beteiligung von Kell (81%).

Patienten mit mehr als 2 anti-erythrozytären Allo-Antikörpern machen einen geringen Prozentsatz des Kollektivs der Allo-Antikörperpatienten aus: 3 Antikörper treten zu 1,3% betrachtet über den gesamten Untersuchungszeitraum auf. Patienten, die mehr als 3 Antikörper bieten, kommen zu 0,4% im Untersuchungszeitraum vor. Bei Patienten, die 3 oder mehr Antikörper aufweisen, ergaben sich folgende Kombinationen der Antikörper.

Tabelle 13: Die möglichen Kombinationen von drei existierenden anti-erythrozytären Allo-Antikörpern im Patientenkollektiv im Untersuchungszeitraum

3 Antikörper	2001	2002	2003	Zeilensumme
D+E+C	1	1	1	3
E+c+Cw	2	1	0	3
Fy(a)+s+Chido	1	0	0	1
Cw+Wr(a)+Kell	1	0	0	1
D+C+Kell	0	1	0	1
D+E+Le(a)	0	1	0	1
N+c+Wra	0	0	1	1
S+c+Fya	0	0	1	1
E+S+Vel	0	0	1	1
E+Wr(a)+Lu(a)	0	0	1	1
Spaltensumme	5	4	5	14

Tabelle 14: Die möglichen Kombinationen von mehr als drei existierenden anti-erythrozytären Allo-Antikörpern im Patientenkollektiv im Untersuchungszeitraum

> 3 Antikörper	2001	2002	2003	Zeilensumme
N+s+C+Cw+Kell+P1	1	0	0	1
E+c+Kell+Fya	0	1	0	1
E+Jk(a)+Lu(a)+P1	0	0	1	1
D+c+Kell+S	0	0	1	1
E+c+Lu(a)+Kp(a)+P1	0	0	1	1
Spaltensumme	1	1	3	5

III.2.3. Gemeinsames Auftreten von Allo- und Auto-Antikörpern im alloimmunisierten Patientenkollektiv

Ein weiterer Untersuchungsaspekt behandelt das Auftreten von anti-erythrozytären Auto-Antikörpern im alloimmunisierten Patientenkollektiv. Tabelle 15 stellt dar, in wie viel Fällen zusätzlich zum anti-erythrozytären Allo-Antikörper anti-erythrozytäre Auto-Antikörper vorgekommen sind:

Tabelle 15: gemeinsames Auftreten von Allo- und Auto-Antikörpern im alloimmunisierten Patientenkollektiv im Untersuchungszeitraum

	2001	2002	2003	Zeilensumme	Prozent
Allo-AK+ Auto-AK	16	28	25	69	6,3
WAA	5	17	15	37	3,3
KAA	8	8	7	23	2,1
WAA+KAA	3	3	3	9	0,9
Nur Allo-AK	350	337	340	1027	93,7
Spaltensumme	366	365	365	1096	100

Der Hauptteil des alloimmunisierten Patientenkollektivs weist anti-erythrozytäre Allo-Antikörper ohne begleitende Auto-Antikörper auf (93,7%). Kommen zusätzliche Auto-Antikörper vor, handelt es sich am häufigsten um anti-erythrozytäre Wärme-Autoantikörper (3,3%).

III.3. Charakterisierung des anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs im Untersuchungszeitraum unter klinischen Aspekten

III.3.1. Zuordnung des alloimmunisierten Patientenkollektivs zu den verschiedenen Fachdisziplinen

Neben der Charakterisierung der anti-erythrozytären Allo-Antikörper im anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektiv des Untersuchungszeitraums ist für die Diskussion der Daten unter dem Aspekt der Hämovigilanz die Charakterisierung des anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs unter klinischen Aspekten von zentraler Bedeutung. Während der Datenerhebung wurden daher die Stationen erfasst, auf denen die Allo-Antikörperpatienten hospitalisiert waren. Es wurde eine Zuordnung der Stationen zu den verschiedenen klinischen Fachdisziplinen und Funktionsbereichen durchgeführt:

- Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie-Onkologie
- Innere Medizin, übrige Schwerpunkte
- Chirurgie/ Orthopädie
- Gynäkologie
- Pädiatrische Hämatologie-Onkologie
- Pädiatrie, außer Hämatologie-Onkologie
- Ambulanzen und Polikliniken
- Sonstige Fachdisziplinen und Funktionsbereiche

Zur Kategorie „Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie-Onkologie“ zählen die onkologisch internistischen Stationen sowie das Knochenmarkstransplantationszentrum. Die Rubrik „Innere Medizin, übrige Schwerpunkte“ beinhaltet die Angiologie, Pulmonologie, Gastroenterologie und die Kardiologie, zusätzlich die Intensivstation, die unter internistischer Leitung steht. Die chirurgischen Disziplinen der Allgemein- und Herz-Thorax-Chirurgie und die Stationen der Orthopädie werden zusammen gefasst unter

„Chirurgie und Orthopädie“. Ebenfalls dazu zählen die chirurgischen Fächer der Urologie, Anästhesie, Neurologie, Augenheilkunde, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und die unter der Leitung der Anästhesie stehende operative Intensivstation. Zur „Gynäkologie“ gehören Patientinnen der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Kinder, die auf onkologischen Stationen hospitalisiert waren, zählen zur Rubrik der „Pädiatrischen Hämatologie-Onkologie“. Alle übrigen pädiatrischen Stationen, wie die Kinderkardiologie, die Kinderneurologie, die Kinderinfektionsstation oder die Kinder- und Neugeborenenchirurgie sind zusammengefasst unter „Pädiatrie, außer Hämatologie-Onkologie“. Innerhalb der Gruppe „Ambulanzen und Polikliniken“ finden sich Patienten, die in den zugehörigen Ambulanzen und Polikliniken der jeweiligen Fachdisziplin versorgt wurden. Alle übrigen Institute, die keinem der genannten Bereiche zugeordnet werden konnten, sind erfasst unter der Rubrik „Sonstige Fachdisziplinen und Funktionsbereiche“.

Tabelle 16 stellt die Zuordnung der Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern zu den verschiedenen Fachdisziplinen dar:

Tabelle 16: Zuordnung der Patienten aus dem alloimmunisierten Patientenkollektiv zu den verschiedenen Fachdisziplinen

	2001	2002	2003	Zeilensumme	Prozent (%)
Innere hämatologisch-onkologisch	16	27	13	67	6,1
Innere Nicht-hämatologisch- onkologisch	28	24	24	153	14,0
Chirurgie / Orthopädie	78	69	71	358	32,7
Gynäkologie	75	91	99	368	33,6
Pädiatrische Hämatologie-Onkologie	4	2	4	12	1,1
Pädiatrie, außer Hämatologie Onkologie	11	9	18	67	6,1
Ambulanzen / Polikliniken	9	3	2	40	3,6
Sonstige	5	2	0	31	2,8
Spaltensumme	226	227	231	684	100

Zusammenfassend ergibt sich aus den Zeilensummen der Jahre 2001-2003 für die Charakterisierung des anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs im Untersuchungszeitraum unter klinischen Aspekten die folgende Verteilung der anti-erythrozytären Alloimmunisierung (Abbildung 6):

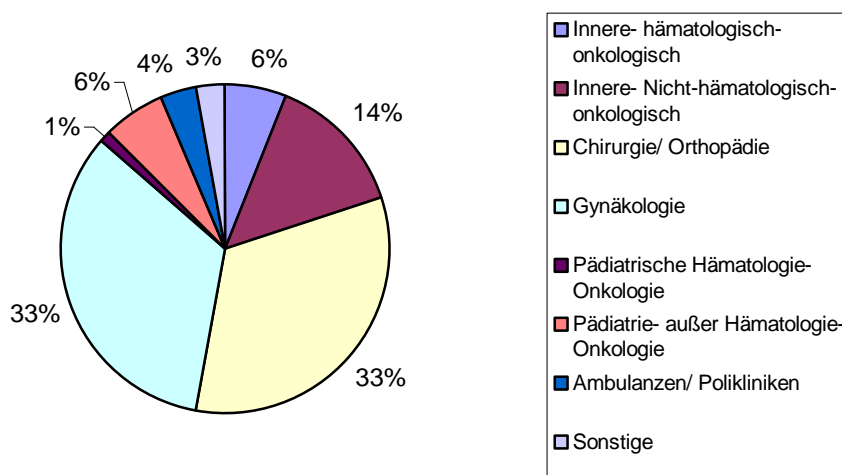


Abbildung 6: Charakterisierung des anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs im Untersuchungszeitraums unter klinischen Aspekten

Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern finden sich am UKM am häufigsten in der Gynäkologie und Chirurgie (jeweils 33%), gefolgt von der Fachdisziplin „Innere Nicht-hämatologisch-onkologisch“ (14%). Die übrigen Fachrichtungen bilden zusammen einen Prozentsatz von 20% und somit einen wesentlich geringeren Anteil.

III.3.2. Multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung in Abhängigkeit von der Diagnose

Beim Kollektiv der mehrfach (≥ 2 Allo-Antikörper) anti-erythrozytär immunisierten Patienten ergibt sich bei der Zuordnung zu den verschiedenen Fachdisziplinen die folgende Tabelle:

Tabelle 17: Zuordnung der multipel anti-erythrozytär immunisierten Patienten zu den verschiedenen Fachdisziplinen im Untersuchungszeitraum

	2001	2002	2003	Zeilensumme	Prozent (%)
Innere hämatologisch-onkologisch	8	2	6	16	9,2
Innere Nicht-hämatologisch- onkologisch	15	13	8	36	20,8
Chirurgie / Orthopädie	23	27	19	69	39,9
Gynäkologie	11	14	8	33	19,1
Pädiatrische Hämatologie-Onkologie	1	1	1	3	1,7
Pädiatrie, außer Hämatologie-Onkologie	0	0	1	1	0,6
Ambulanzen / Polikliniken	0	1	1	2	1,2
Sonstige	5	4	4	13	7,5
Spaltensumme	63	62	48	173	100

Die „Chirurgie“ bildet, den gesamten Untersuchungszeitraum zusammengefasst, den größten Anteil (39,9%), gefolgt von der „Inneren, Nicht-hämatologisch-onkologisch“ (20,8%) und der „Gynäkologie“ (19,1%). Vergleicht man diese Werte mit dem einfach immunisierten Patientenkollektiv, weicht die Reihenfolge des multipel immunisierten Kollektivs von dem des einfach immunisierten Kollektivs ab. Patienten mit einem Allo-Antikörper treten am häufigsten in der „Gynäkologie“ auf (36,3%), gefolgt von der „Chirurgie“ (31,3%) und der „Inneren, Nicht-hämatologisch-onkologisch“ (12,7%).

III.3.3. Gleichzeitiges Vorliegen von anti-erythrozytären Allo- und Auto-Antikörpern in Abhängigkeit von der Diagnose

Im Jahr 2001 treten 16 Patienten mit zusätzlichem Auto-Antikörper im alloimmunisierten Patientenkollektiv auf, 2002 sind es 28 und im Jahr 2003 25. Auch bei dieser Patientengruppe erfolgte eine Zuordnung zu den verschiedenen Fachdisziplinen. Tabelle 18 zeigt das kumulative Ergebnis über den Untersuchungszeitraum:

Tabelle 18: Zuordnung der Patienten aus dem alloimmunisierten Patientenkollektiv mit zusätzlichen Auto-Antikörpern zu den verschiedenen Fachdisziplinen im gesamten Untersuchungszeitraum 2001- 2003

	KAA	WAA	KAA+ WAA	Zeilensumme
Innere hämatologisch-onkologisch	2	8	0	10
Innere Nicht-hämatologisch-onkologisch	7	12	3	22
Chirurgie / Orthopädie	6	12	2	20
Gynäkologie	4	2	0	6
Pädiatrische Hämatologie-Onkologie	3	0	0	3
Pädiatrie, außer Hämatologie-Onkologie	0	0	0	0
Ambulanzen / Polikliniken	1	1	0	2
Sonstige	0	2	4	6
Spaltensumme	23	37	9	69

Die Fachdisziplinen „Innere Nicht-hämatologisch-onkologisch“ und „Chirurgie“ stellen mit 31,9 bzw. 28,9% den größten Anteil an Auto-Antikörperpatienten im alloimmunisierten Patientenkollektiv, gefolgt von der „Inneren Hämatologisch-onkologisch“ mit 14,5%. Vergleicht man diese Ergebnisse mit dem gesamten alloimmunisierten Patientenkollektiv abzüglich der Auto-Antikörperpatienten,

erhält man eine andere Verteilung der Werte. Die „Chirurgie“ nimmt einen annähernd ähnlichen Prozentanteil mit 32,9% an, wohingegen die „Innere Nicht-hämatologisch-onkologisch“ und die „Innere Hämatologisch-onkologisch“ einen wesentlich geringeren Wert erreichen („Innere Nicht-hämatologisch-onkologisch“: 12,8%; „Innere Hämatologisch-onkologisch“: 4,4%). Die Patienten mit zusätzlichen Auto-Antikörpern finden sich somit in anderen Fachdisziplinen als Patienten, die nur anti-erythrozytäre Allo-Antikörper aufweisen.

III.4. Patientengruppen am UKM mit einem erhöhten Risiko der anti-erythrozytären Alloimmunisierung

III.4.1. Patienten unter laufendem Transfusionsregime

Um Patientengruppen zu definieren, die einem erhöhten Risiko der anti-erythrozytären Alloimmunisierung unterliegen, wurden die anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten im Untersuchungszeitraum betrachtet, die am UKM im Untersuchungszeitraum transfundiert wurden.

Im Untersuchungszeitraum belief sich der Anteil der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten, die transfundiert wurden, auf insgesamt 44,4% des gesamten anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs (2001: 48,6%, 2002: 44,9%, 2003: 39,7%). Tabelle 19 differenziert den Anteil der Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der ersten Transfusion am UKM einen anti-erythrozytären Allo-Antikörper aufwiesen („präexistenter Allo-Antikörper“), gebildet im Rahmen vorheriger auswärts durchgeführter Transfusionen oder im Rahmen vorangegangener Schwangerschaften, und unter Transfusion am UKM keinen weiteren anti-erythrozytären Allo-Antikörper bildeten, vom Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Transfusion am UKM einen anti-erythrozytären Allo-Antikörper bildeten. Der Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Transfusion am UKM einen anti-erythrozytären Allo-Antikörper bildeten, wird weiter differenziert unter der Fragestellung, ob die am UKM beobachtete

Alloimmunisierung bei Patienten auftrat, die bereits einen prä-existent gebildeten Allo-Antikörper aufwiesen, oder nicht.

Tabelle 19: Darstellung der anti-erythrozytären Allo-Antikörper des transfundierten alloimmunisierten Patientenkollektivs nach prä-existent und/oder unter Transfusion gebildet

	2001	2002	2003	Zeilensumme
<i>Spaltensumme 1:</i> Präexistente Allo-AK	169	142	128	439
Unter Transfusion gebildete Allo-AK, unabhängig von prä-existenten Allo-AK	43	57	48	148
<i>Spaltensumme 2:</i> Unter Transfusion gebildete Allo-AK, ohne prä-existenten Allo-AK	34	47	35	116

Tabelle 19 ist unterteilt in zwei Spaltensummen. In der obersten Zeile werden Allo-Antikörper von Patienten gezählt, die prä-existent vorhanden waren und sich unter Transfusion nicht verändert haben, das heißt kein weiterer Allo-Antikörper hinzu gekommen ist. In der zweiten Zeile betrachtet man alle unter Transfusion gebildeten Allo-Antikörper, ohne zu berücksichtigen, ob zusätzlich prä-existent Allo-Antikörper aufzufinden sind oder nicht. Diese Unterteilung wird in der dritten Zeile (=2. Spaltensumme) vorgenommen. Dort werden nur Allo-Antikörper gezählt, die unter Transfusion neu gebildet wurden ohne zusätzliche prä-existent Antikörper.

Tabelle 20: Darstellung der Anzahl der Allo-Antikörper der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten, die transfundiert wurden im Untersuchungszeitraum, unterteilt nach prä-existenten Antikörpern und/oder unter Transfusion gebildeten Allo-Antikörpern

Anzahl der Allo-Antikörper	Transfundierte Patienten mit prä-existenten Allo-Antikörpern, keine erneute Allo-Antikörperbildung	Patienten mit unter Transfusion gebildeten Allo-Antikörpern, unabhängig von prä-existenten Allo-Antikörpern	Zeilensumme
1	274	123	397
2	71	11	82
3	5	1	6
4	2	0	2
Spaltensumme	352	135	487

In Tabelle 20 wird die Allo-Antikörperanzahl über den gesamten Untersuchungszeitraum illustriert. Es wurde eine Unterteilung in zwei Gruppen von Patienten vorgenommen. Zur ersten Gruppe gehören Patienten mit prä-existenten anti-erythrozytären Allo-Antikörpern, die aber nur diese aufweisen und durch Transfusionen keinen neuen Allo-Antikörper bildeten. Zur zweiten

Gruppe zählen alle Patienten mit unter Transfusion gebildeten Allo-Antikörpern, unabhängig davon, ob sie über präexistente andere Allo-Antikörper verfügen oder nicht. In beiden Gruppen bilden die einfach immunisierten Patienten den Hauptteil mit 77,8% in Gruppe 1 sowie 91,1% in Gruppe 2. Die zweifach immunisierten Patienten machen einen größeren Anteil in der Gruppe der Patienten mit nur präexistenten Allo-Antikörpern aus (20,1%), wohingegen sie bei Patienten mit unter Transfusion gebildeten Allo-Antikörpern einen geringeren Anteil ausmachen (8,1%)

Tabelle 21 zeigt die verschiedenen Allo-Antikörperspezifitäten bei den oben beschriebenen Gruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum:

Tabelle 21: Darstellung der verschiedenen Allo-Antikörperspezifitäten des antierythrozytär alloimmunisierten und transfundierten Patientenkollektivs, unterteilt nach präexistenten Antikörpern und/oder unter Transfusion gebildeten Antikörpern im gesamten Untersuchungszeitraum

	Präexistente Allo-AK, transfundierte Patienten, keine erneute Allo-AK-Bildung	Unter Transfusion gebildete Allo-AK, unabhängig von präexistenten Allo-AK	Zeilensumme
Anti-D	102	5	107
Anti-C	46	4	50
Anti-E	73	31	104
Anti-c	16	1	17
Anti-e	6	1	7
Anti-Cw	20	20	40
Anti-Kell	47	9	56
Anti-Kp(a)	1	1	2
Anti-Fy(a)	21	5	26
Anti-Fy(b)	2	0	2
Anti-Jk(a)	9	5	14
Anti-Jk(b)	1	0	1
Anti-Le(a)	11	5	16
Anti-Le(b)	11	1	12
Anti-P1	22	2	24
Anti-M	22	3	25
Anti-N	1	1	2
Anti-S	6	1	7
Anti-s	0	1	1
Anti-Lu(a)	11	29	40
Anti-Lu(b)	0	0	0
Anti-Wr(a)	11	22	33
Anti-Vel	0	1	1
Spaltensumme	439	148	587

Die Rhesus- und Kell-Allo-Antikörper machen den größten Teil der präexistenten Antikörper aus mit 71,1%. Bei den unter laufendem

Transfusionsregime entstandenen Antikörpern bilden nur noch einzelne Allo-Antikörper die Mehrheit. Es fallen vier Allo-Antikörper auf, die häufig auftreten. Es handelt sich um Allo-Anti-E, -C^w, - Lu^a und- Wr^a (Anti-E:20,9%; Anti-C^w:13,5%; Anti-Lu^a:19,5%; Anti-Wr^a: 14,8%).

Tabelle 22: Zuordnung der anti-erythrozytär alloimmunisierten und transfundierten Patienten zu den verschiedenen Fachdisziplinen im Untersuchungszeitraum, unterteilt nach Patienten mit präexistenten Allo-Antikörper und/oder unter Transfusion gebildeten Allo-Antikörpern

	Transfundierte Patienten mit präexistenten Allo-Antikörpern, keine erneute Allo-Antikörperbildung	Patienten mit unter Transfusion gebildeten Allo-Antikörpern, unabhängig von präexistenten Allo-Antikörpern	Zeilen-summe
Innere hämatologisch-onkologisch	37	28	65
Innere Nicht-hämatologisch-onkologisch	56	22	78
Chirurgie / Orthopädie	177	70	247
Gynäkologie	47	5	52
Pädiatrische Hämatologie-Onkologie	9	3	12
Pädiatrie, außer Hämatologie-Onkologie	8	1	9
Ambulanzen / Polikliniken	8	4	12
Sonstige	10	2	12
Spaltensumme	352	135	487

Die Chirurgie bildet in beiden Gruppen den größten Anteil, gefolgt von der Inneren Schwerpunkt hämatologisch-onkologisch und der Inneren mit den übrigen Schwerpunkten. Die Gynäkologie ist in der Gruppe der präexistenten Allo-Antikörper häufig vertreten (13,3%), bei den unter Transfusion immunisierten Patienten bildet sie aber eine Minderheit (3,7%).

Abbildung 7 stellt kumulativ die Patienten aus den Fachdisziplinen grafisch dar, die einem erhöhten Risiko der anti-erythrozytären Alloimmunisierung unterliegen:

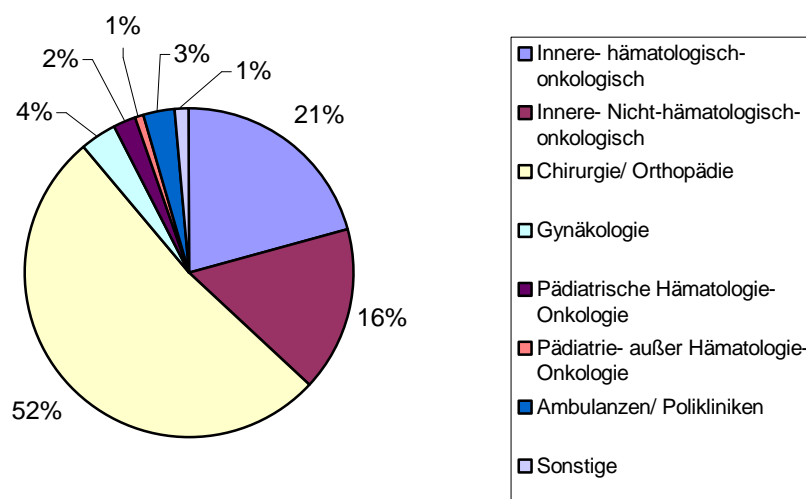


Abbildung 7: Darstellung der Fachdisziplinen, unter dem Aspekt des Risikos der anti-erythrozytären Alloimmunisierung im Untersuchungszeitraum

Patientengruppen, die ein erhöhtes Vorkommen von anti-erythrozytärer Alloimmunisierung aufweisen, befinden sich in erster Präferenz in der Chirurgie (52%), gefolgt von der Hämatologie-Onkologie (21%) und der Inneren mit den übrigen Schwerpunkten (16%). Die übrigen Fachrichtungen tragen zusammen genommen zu 11% zur anti-erythrozytären Alloimmunisierung bei.

Abschließend werden Patienten mit anti-erythrozytären Auto-Antikörpern betrachtet, die schon einen präexistenten Allo-Antikörper aufweisen. Untersucht werden diese Patienten nach der Fragestellung einer erneuten Alloimmunisierung unter laufendem Transfusionsregime.

Insgesamt handelt es sich in den drei Jahren um neun Patienten, auf die diese Konstellation zutrifft. Tabelle 23 illustriert die präexistenten Auto- und Allo-Antikörper sowie die unter Transfusion gebildeten Allo-Antikörper:

Tabelle 23: Darstellung von Patienten im Untersuchungszeitraum 2001-2003 mit präexistenten anti-erythrozytären Allo- und Auto-Antikörpern und zusätzlichen anti-erythrozytären Allo-Antikörpern, die unter laufender Transfusion entstanden sind

präexistente Auto-Antikörper	präexistente Allo-Antikörper	unter Transfusion gebildete Allo-Antikörper
WAA: 7	Anti-C: 1	Anti-Cw: 4
KAA: 2	Anti-E: 4	Anti-Kell: 1
	Anti-c: 4	Anti-Jk(a): 1
	Anti-Kell: 2	Anti-Lu(a): 2
	Anti-Kp(a): 1	Anti-Wr(a): 2

		Anti-Jk(a): 1	
		Anti-Jk(b): 1	
		Anti-P1: 2	
		Anti-N: 2	
		Anti-s: 1	
Spaltensumme	9	19	10

In 78% der Fälle handelt es sich um einen präexistenten anti-erythrozytären Wärme-Auto-Antikörper. Bei den präexistenten Allo-Antikörpern ist die Gruppe des Rhesussystems am stärksten vertreten (47,4%). Man erreicht in dieser Rubrik eine Spaltensumme von 19 Allo-Antikörpern, da sechs Patienten multiple präexistente Allo-Antikörper aufweisen. In der Gruppe der unter Transfusion entstandenen Antikörper bildet das Anti-C^w den größten Anteil mit 40%, gefolgt von Anti-Lu^a und –Wr^a mit jeweils 20%. Auch hier findet sich eine zweifache Alloimmunsierung, so dass eine Spaltensumme von 10 Allo-Antikörpern erreicht wird.

III.4.2. Schwangere Allo-Antikörperpatientinnen im Patientenkollektiv der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten

Ein besonderer Schwerpunkt bei der Auswertung der Hämovigilanzdaten des UKM liegt in der Erfassung der anti-erythrozytären Alloimmunsierung im Kollektiv der schwangeren Patientinnen. Schwangere Patientinnen werden besonders überwacht, weil unentdeckte vorhandene anti-erythrozytäre Allo-Antikörper eine Gefahr für den Fetus darstellen können, da sie unter Umständen einen Morbus hämolyticus neonatorum hervorrufen können. Im Jahr 2001 sind 104 anti-erythrozytär alloimmunisierte schwangere Patientinnen in der Transfusionsmedizin erfasst worden (28,4% des Gesamtkollektivs der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten des Jahres 2001), im Jahr 2002 99 Patientinnen (27,1% des Gesamtkollektivs der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten des Jahres 2002), und 2003 93 Patientinnen (25,4% des Gesamtkollektivs der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten des Jahres 2003).

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung aller diagnostizierter Antikörperspezifitäten im Kollektiv der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientinnen des Untersuchungszeitraums:

Tabelle 24: Verteilung aller diagnostizierten Antikörperspezifitäten im Kollektiv der anti-erythrozytär alloimmunisierten schwangeren Patientinnen des Untersuchungszeitraum:

	2001	2002	2003	Zeilensumme	% am Gesamtteil der Allo-AK	Prozentwerte der Literatur
Anti-D	93	85	82	260	80,7	70,0
Anti-C	5	4	4	13	4,0	0,2
Anti-E	0	6	4	10	3,1	3,3
Anti-c	0	2	1	3	0,9	4,0
Anti-e	0	0	0	0	0,0	1,1
Anti-Cw	0	1	1	2	0,6	
Anti-Kell	4	1	1	6	1,8	10,0
Anti-Kp(a)	0	0	0	0	0,0	
Anti-Fy(a)	0	0	0	0	0,0	
Anti-Fy(b)	1	0	0	1	0,3	
Anti-Jk(a)	1	0	1	2	0,6	0,1
Anti-Jk(b)	0	0	0	0	0,0	0,03
Anti-Le(a)	1	4	2	7	2,1	
Anti-Le(b)	1	1	0	2	0,6	
Anti-P1	3	2	0	5	1,5	
Anti-M	1	1	4	6	1,8	
Anti-N	0	0	0	0	0,0	
Anti-S	1	1	0	2	0,6	0,08
Anti-s	0	0	0	0	0,0	0,06
Anti-Lu(a)	1	0	0	1	0,3	
Anti-Lu(b)	0	0	0	0	0,0	
Anti-Wr(a)	0	1	0	1	0,3	
Anti-Verweyst	1	0	0	1	0,3	
Spaltensumme	113	109	100	322	100	

Im Kollektiv der anti-erythrozytär alloimmunisierten schwangeren Patientinnen stellt der Rhesusfaktor Rh(D) die weitaus am häufigsten erkannte antigene Spezifität der Antikörper dar (2001: 82,3%; 2002: 77,9%; 2003: 82,0%). Andere Antikörper des Rhesus- und Kellantigen-Systems sind deutlich weniger häufig vertreten.

Tabelle 25: Zuordnung der detektierten anti-erythrozytären Allo-Antikörper zu den verschiedenen Blutgruppensystemen bei schwangeren Patientinnen im Untersuchungszeitraum

Blutgruppenantigen-system	Schwangere	Gesamtkollektiv abzüglich der Schwangeren	Zeilen-summe	Prozent der Schwangeren	Prozent des Gesamtkollektivs abzüglich der Schwangeren
Rhesus	288	555	843	89,4	57,3
Kell	6	106	112	1,8	10,9
Lewis	9	48	57	2,7	4,9
Duffy	1	44	45	0,3	4,5
Kidd	2	18	20	0,6	1,8
Lutheran	1	43	44	0,3	4,4
MNSs	8	78	86	2,4	8,0
P	5	34	39	1,5	3,5
Andere Antikörperspezifitäten	2	42	44	0,6	4,3
Spaltensumme	322	968	1290	100	100

Dargestellt ist die Zuordnung der bei schwangeren Patientinnen detektierten anti-erythrozytären Allo-Antikörper (n=1290) zu den verschiedenen Blutgruppensystemen als Summe der detektierten Allo-Antikörper im Untersuchungszeitraum 2001-2003. Das Rhesussystem bildet mit Abstand den größten prozentualen Anteil (89,4%), gefolgt vom Lewis- und MNSs-System. Bei dem Vergleich mit dem alloimmunisierten Gesamtkollektiv wird ersichtlich, dass auch in diesem Kollektiv das Rhesussystem den größten Anteil ausmacht (57,3%), allerdings weniger deutlich. Die übrigen Blutgruppensysteme zusammenstellen in diesem Kollektiv einen Anteil von annähernd 50%.

Tabelle 26 stellt das Ausmaß der multiplen anti-erythrozytären Alloimmunisierung im anti-erythrozytär immunisierten Kollektiv schwangerer Patientinnen des Untersuchungszeitraums dar:

Tabelle 26: Die multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung im Kollektiv der Schwangeren im Untersuchungszeitraum

	2001	2002	2003	Zeilensumme
1	95	89	87	271
2	9	10	5	24
3	0	0	1	1
Spaltensumme	104	99	93	296

Das Ausmaß der multiplen Alloimmunisierung im anti-erythrozytär immunisierten Kollektiv schwangerer Patientinnen des Untersuchungszeitraums weicht nicht wesentlich vom Ausmaß der multiplen Alloimmunisierung im anti-erythrozytär immunisierten Kollektiv der Patienten des Untersuchungszeitraums, die nicht in die Gruppe der schwangeren Patientinnen fallen, ab:

Tabelle 27: Vergleich der multiplen anti-erythrozytären Alloimmunisierung des Kollektivs der Schwangeren mit dem Gesamtkollektiv abzüglich der Schwangeren im Untersuchungszeitraum

	Schwangere	Alloimmunisiertes Gesamtkollektiv abzüglich der Schwangeren	Zeilensumme	Prozent der Schwangeren	Prozent des alloimmunisierten Gesamtkollektivs abzüglich der Schwangeren
1	271	652	923	91,5	81,5
2	24	130	154	8,1	16,2
3	1	13	14	0,4	1,6
4	0	5	5	0,0	0,7
Spaltensumme	296	800	1096	100,0	100,0

In beiden Gruppen bilden die einfach immunisierten Patienten den Hauptteil, wobei diese bei Schwangeren noch 10% mehr ausmachen. Zweifach immunisierte Patienten kommen im Gesamtkollektiv doppelt so häufig vor wie im Kollektiv der Schwangeren. Dreifach immunisierte Patienten lassen sich im Gesamtkollektiv viermal so häufig finden wie bei den Schwangeren.

Bei Schwangeren, die einen im indirekten Coombs-Test reaktiven anti-erythrozytären Allo-Antikörper aufweisen, wird in der Regel eine Titerbestimmung des Antikörpers durchgeführt. Tabelle 28 stellt unabhängig von der Spezifität der anti-erythrozytären Allo-Antikörper dar, wie häufig die einzelnen Titerstufen bei den durchgeführten Antikörperdifferenzierungen vorkamen. Titeränderungen bei mehrfachem Erscheinen der Patientinnen wurden miterfasst. Deshalb gibt es eine höhere Anzahl an Titerbestimmungen als Gesamtpatientinnen in den drei Jahren.

Tabelle 28: Verteilung der verschiedenen Titerstufen 2001-2003 im Kollektiv der Schwangeren

Titerstufen	2001	2002	2003	Zeilensumme	Prozent an Titerbestimmungen
1	17	35	30	82	20,1
2	34	25	25	84	20,5
4	25	32	27	84	20,5
8	23	19	7	49	12,0
16	7	8	7	22	5,3
32	2	7	3	12	2,9
64	2	7	0	9	2,2
128	3	3	1	7	1,7
256	2	6	1	9	2,2
512	3	6	7	16	3,9
1024	4	7	4	15	3,6
2048	1	5	2	8	1,9
4096	1	4	3	8	1,9
8192	1	0	0	1	0,2
16384	0	1	0	1	0,2
>32000	0	0	1	1	0,2
Spaltensumme	125	165	118	408	100

Patientinnen mit niedrigen Titerstufen machen den Hauptanteil aus, die mittleren Stufen, wie 128 und 256, sind deutlich weniger vertreten. Sehr hohe Titer, zum Beispiel 16384 und >32000, bilden die Ausnahme.

Bei 52 Neugeborenen der am UKM betreuten schwangeren anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientinnen (n = 296 im Untersuchungszeitraum), die auch am UKM entbunden haben, kam es zu einem Morbus haemolyticus neonatorum (17,6%). Dieser ereignet sich 2001 10 Mal, 2002 16 Mal und 2003 26 Mal. Die folgende Grafik zeigt die beteiligten anti-erythrozytären Allo-Antikörper beim Morbus hämolyticus neonatorum im Untersuchungszeitraum:

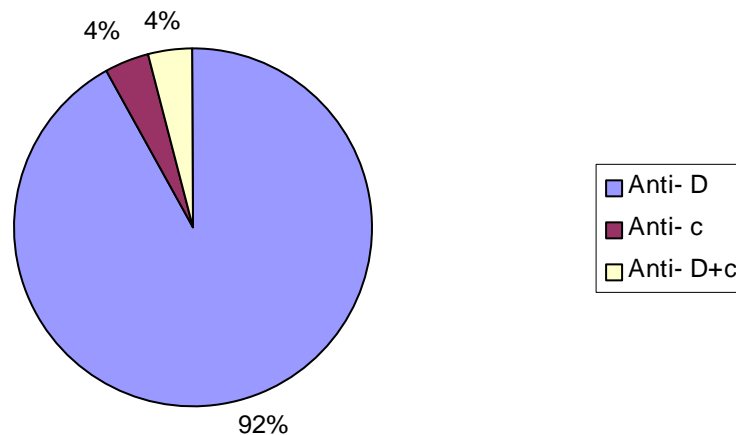


Abbildung 8: Verteilung der anti-erythrozytären Allo-Antikörper beim MHN im Untersuchungszeitraum

Der überwiegende Teil der Fälle wird durch Allo-Anti-D verursacht (n= 47). Allo-Anti-D ist zudem in Kombination mit Allo-Anti-C verantwortlich für zwei weitere Fälle. Bei zwei Kindern im Untersuchungszeitraum ist Allo-Anti-D nicht beteiligt, hier handelt es sich um Allo-Anti-c. Bei dieser Darstellung sind anti-erythrozytären Allo-Antikörper nicht heraus genommen, die durch passive Immunisierung entstanden sind. Insgesamt musste bei 8 Kindern das Blut intrauterin ausgetauscht werden, da die Gefahr der fetalen Hämolyse zu groß war (15,4%).

III.4.3. Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen im Kollektiv der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten

Von besonderem Interesse ist die Frage, welchen Anteil Patienten mit Zustand nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation an der Gesamtzahl der Patienten mit anti-erythrozytärer Alloimmunisierung ausmachen. Hierbei handelt es sich um 12 Patienten im Untersuchungszeitraum, die einen Prozentsatz von 1,1 an der Gesamtzahl der Patienten mit anti-erythrozytärer Alloimmunisierung bilden.

Betrachtet man die Spezifitäten der Allo-Antikörper der Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen, ergibt sich das folgende Bild (Tabelle 29):

Tabelle 29: Verteilung der Spezifitäten der Allo-Antikörper der Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen

	2001	2002	2003	Zeilensumme
Anti-D	0	1	1	2
Anti-C	0	1	0	1
Anti-E	0	1	0	1
Anti-Cw	0	2	1	3
Anti-Lu(a)	0	3	0	3
Anti-P1	1	0	0	1
Anti-Wr(a)	2	1	0	3
Spaltensumme	3	9	2	14

Es sind 7 Allo-Antikörper-Spezifitäten vorhanden, die im Untersuchungszeitraum auftreten. Die prozentuale Verteilung der Allo-Antikörper-Spezifitäten und der Blutgruppenantigensysteme auch im Vergleich zum alloimmunisierten Normalkollektiv stellt sich im Untersuchungszeitraum wie folgt dar:

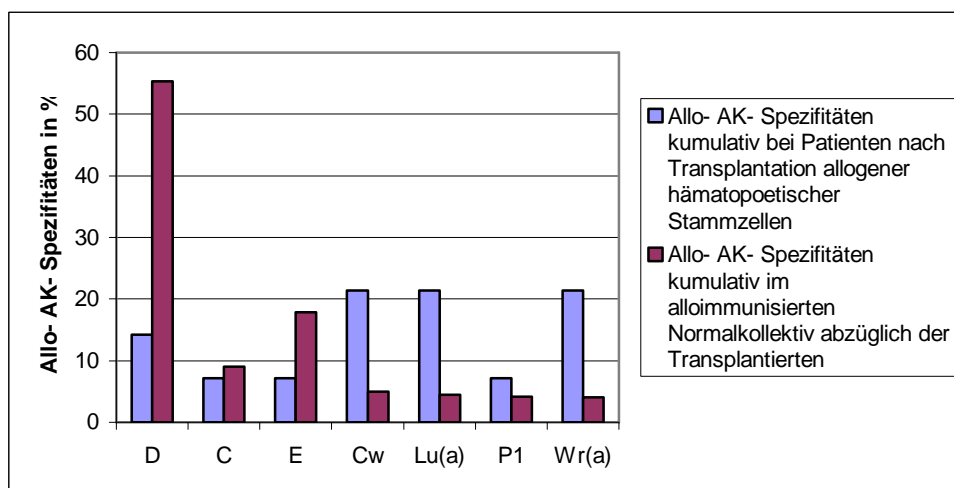


Abbildung 9: Vergleich der Allo-AK-Spezifitäten im Untersuchungszeitraum bei Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen und dem alloimmunisierten Normalkollektiv abzüglich der Transplantierten

Die Allo-Antikörper-Spezifitäten weichen in der Regel bei dem Vergleich mit beiden Kollektiven voneinander ab. Nur bei Allo-Anti-C ist eine annähernde Übereinstimmung zu erkennen, da es im transplantierten Kollektiv einen Prozentsatz von 7,2 ausmacht und im Normalkollektiv einen Prozentsatz von

9,0. Die anti-erythrozytären Allo-Antikörper der Rhesusgruppe überwiegen im alloimmunisierten Normalkollektiv, alle anderen vorkommenden Allo-Antikörper werden im Kollektiv der Transplantierten häufiger gebildet.

Vergleicht man die Blutgruppenantigensysteme beider Kollektive im Untersuchungszeitraum miteinander, ergibt sich die folgende Grafik:

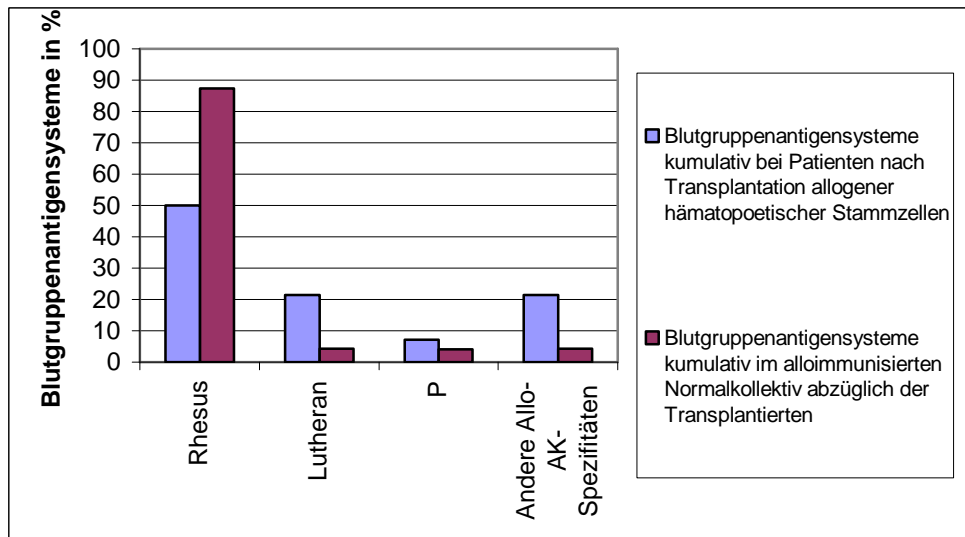


Abbildung 10: Vergleich der Blutgruppenantigensysteme im Untersuchungszeitraum bei Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen und dem alloimmunisierten Normalkollektiv abzüglich der Transplantierten

Auch hier stellt sich das oben beschriebene Bild dar. Das Rhesussystem überwiegt im alloimmunisierten Normalkollektiv mit 87,4% gegenüber 50,0% im Kollektiv der Transplantierten. Die übrigen Blutgruppenantigensysteme sind bei den Transplantierten prozentual häufiger vertreten. Das „Lutheranantigensystem“ und die „anderen Allo-AK-Spezifitäten“ treten in beiden Kollektiven jeweils zu gleichem Prozentsatz auf (Kollektiv der Transplantierten: 21,4%, Normalkollektiv: 4,3%).

Von immunologischem Interesse ist die Fragestellung, ob die Allo-Antikörper präexistent vorhanden waren oder sich im Rahmen der Transplantation bildeten. Hierzu wurde Tabelle 30 erstellt:

Tabelle 30: Verteilung der Allo-AK bei Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen im Untersuchungszeitraum und Unterteilung der Allo-AK nach präexistent und Bildung unter Transplantation / Transfusion

	Präexistente Allo-AK, keine erneute Allo-AK-Bildung unter Transplantation / Transfusion	Unter Transplantation / Transfusion gebildete Allo-AK, unabhängig von präexistenten Allo-AK
Anti-D	2	0
Anti-C	1	0
Anti-E	0	1
Anti-Cw	0	2
Anti-Lu(a)	0	2
Anti-P1	1	0
Anti-Wr(a)	0	3
Spaltensumme	4	8

Insgesamt gibt es 12 anti-erythrozytäre Allo-Antikörper im Untersuchungszeitraum. Man erhält als Summe zwölf anti-erythrozytäre Allo-Antikörper und nicht wie bei Tabelle 29 vierzehn, da bei dieser Unterteilung nur die unter Transplantation/Transfusion gebildeten Allo-Antikörper gezählt werden und die zwei zusätzlichen präexistenten Allo-Antikörper unberücksichtigt bleiben.

Vergleicht man die beiden Rubriken der anti-erythrozytären Allo-Antikörper von Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit denen des alloimmunisierten Kollektivs, die Transfusionen erhalten haben, ergibt sich folgendes Ergebnis:

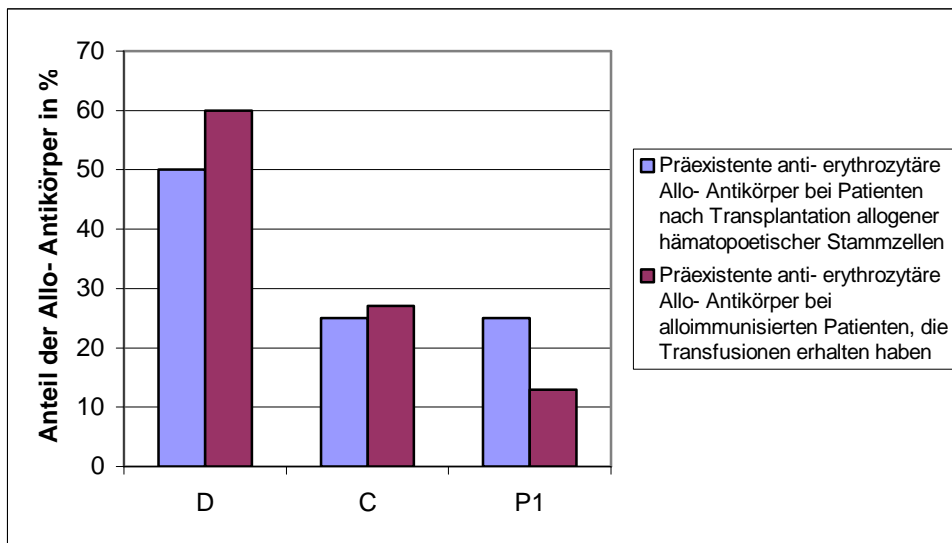


Abbildung 11: Kumulativer Vergleich der präexistenten anti-erythrozytären Allo-Antikörper ohne erneute Antikörperbildung unter Transplantation / Transfusion des Kollektivs der Patienten nach Stammzelltransplantation mit dem Kollektiv der alloimmunisierten Patienten, die transfundiert wurden

Allo-Anti-C ist zu einem annähernd gleichen Prozentsatz in beiden Kollektiven aufzufinden. Allo-Anti-D ist bei alloimmunisierten Patienten, die transfundiert wurden, mit 60% häufiger vertreten als im Kollektiv der Stammzelltransplantierten mit 50%. Allo-Anti-P1 hingegen ist mit 25% deutlicher im Kollektiv der Stammzelltransplantierten vorzufinden als im transfundierten Vergleichskollektiv.

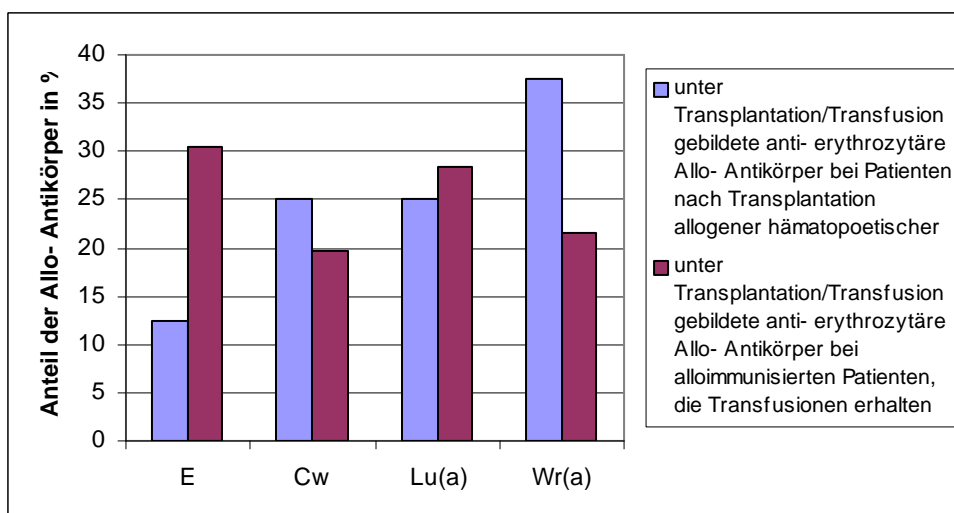


Abbildung 12: kumulativer Vergleich der unter Transplantation/Transfusion gebildeten Allo-Antikörper unabhängig von präexistenten zusätzlichen Allo-Antikörpern des Kollektivs der Patienten nach Stammzelltransplantation mit dem Kollektiv der alloimmunisierten Patienten, die transfundiert wurden

Für Allo-Anti-E und -Wr^a besteht die größte Abweichung im Vergleich. Allo-Anti-E ist mit 30,4% bei dem alloimmunisierten Normalkollektiv deutlicher vertreten, wohingegen Allo-Anti-Wr^a im Kollektiv der Stammzelltransplantierten mit 37,5% häufiger zu finden ist. Allo-Anti-Cw und -Lu^a ergeben einen ähnlichen Wert (je 25% im Kollektiv der Stammzelltransplantierten/ C^w: 19,6%, Lu^a: 28,4% im alloimmunisierten transfundierten Kollektiv). Abschließend ist zu bemerken, dass die vier anti-erythrozytären Allo-Antikörper, die bei Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen unter Transplantation/Transfusion gebildet werden, auch im alloimmunisierten transfundierten Kollektiv am häufigsten unter Transfusion neu entstanden.

III.5. Spezifika der Diagnostik im anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektiv des UKM

III.5.1. Die Detektion

Tabelle 31 differenziert die anti-erythrozytären Allo-Antikörper nicht nach Spezifität, sondern nach dem Untersuchungsauftrag (Antikörpersuchtest im Rahmen der Blutgruppenbestimmung // Verträglichkeitsprobe), mit dessen Hilfe die Identifizierung der Antikörper realisiert wurde. In den Fällen, in denen zeitgleich eine Blutgruppenbestimmung und eine Verträglichkeitsprobe angefordert wurden, wurde der Nachweis der anti-erythrozytären Alloimmunisierung der Blutgruppenbestimmung zugerechnet.

Tabelle 31: Untersuchungsaufträge zur Identifizierung anti-erythrozytärer Allo-Antikörper

	2001	2002	2003	Zeilensumme
BG mit AKS	273	258	263	794
KP und / oder AKS	93	107	102	302
Spaltensumme	366	365	365	1096

BG mit AKS = Antikörpersuchtest im Rahmen der Blutgruppenbestimmung
 KP und / oder AKS = positiver Antikörperbefund im Rahmen der Verträglichkeitsprobe

Die meisten Allo-Antikörper traten bei der Bestimmung der Blutgruppe in Erscheinung. Im Jahr 2001 handelte es sich um 74,5%, im Jahr 2002 um 70,6% und im Jahr 2003 um 72,1%.

Abbildung 13 fasst den geschilderten Sachverhalt, für den Untersuchungszeitraum kumulativ zusammen:

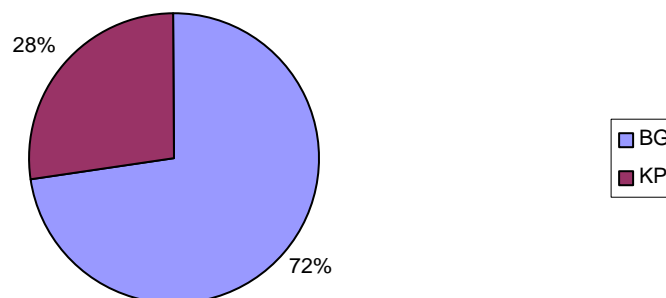


Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der Untersuchungsaufträge zur Identifizierung der Antikörper im Untersuchungszeitraum

Vergleicht man den Wert der detektierten Allo-Antikörper mittels Kreuzprobe und/oder Antikörpersuchtest (28%) mit dem Anteil der Patienten mit neu gebildeten Allo-Antikörpern im Gesamtkollektiv der transfundierten Patienten mit Allo-Antikörpern im Untersuchungszeitraum, ergibt sich für die Alloimmunisierung unter Transfusion ein annähernd gleicher Wert mit 27,7%. Dieses könnte bedeuten, dass zu den 28% der Patienten, die in der Kreuzprobe und/oder im Antikörpersuchtest aufgefallen sind, solche zählen, die entweder Allo-Antikörper unter Transfusion neu gebildet haben oder solche Allo-Antikörper besitzen, die bei der Blutgruppenbestimmung unter der Nachweisgrenze lagen und durch die Transfusion geboostert wurden und in Erscheinung traten.

III.5.2. Die Wiederholungsbestimmungen

Die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Hämotherapie in der aktuell gültigen Fassung sehen vor, dass bei laufender Hämotherapie Antikörpersuchteste in definierten Abständen erfolgen sollten, um unter der Hämotherapie neu gebildete Antikörper zu detektieren und zu identifizieren. In diesem Rahmen kommt es in der Regel auch zur erneuten Detektion eines bereits vordiagnostizierten Antikörpers, solange dieser nicht unter die Nachweisgrenze fällt. Patienten der Jahre 2001- 2003 sind daher auch danach ausgewertet worden, wie häufig im Laufe der Hämotherapie erneute Antikörperuntersuchungen indiziert waren und so auch zur erneuten Detektion des bereits bekannten Allo-Antikörpers geführt haben. Dazu wurde jeder Patient nur einmal gezählt und die Anzahl der Bestimmungen bezogen auf den gesamten Untersuchungszeitraum der drei Jahre festgehalten (Tabelle 32):

Tabelle 32: Anzahl der Wiederholungsbestimmungen für im Jahr 2001 erstmals Antikörper positiv befundene Patienten im 3 Jahres-Fenster

Anzahl der Untersuchungszyklen	Anzahl der Patienten	Anteil in Prozent
1	253	69,1
2	63	17,2
3	25	6,8
4	6	1,6
5	7	1,9
6	5	1,4
7	1	0,3
8	2	0,5
9	2	0,5
10	1	0,3
11	0	0,0
12	1	0,3
Spaltensumme	366	100

Abbildung 14 dient zur Visualisierung der Tabelle 32. Es wird deutlich, dass der Großteil der Patienten eine Untersuchung in der Transfusionsmedizin erhält (69,1%). Nur in 13,6% der Fälle werden Patienten im 3-Jahreszeitraum mehr als zweimal untersucht.

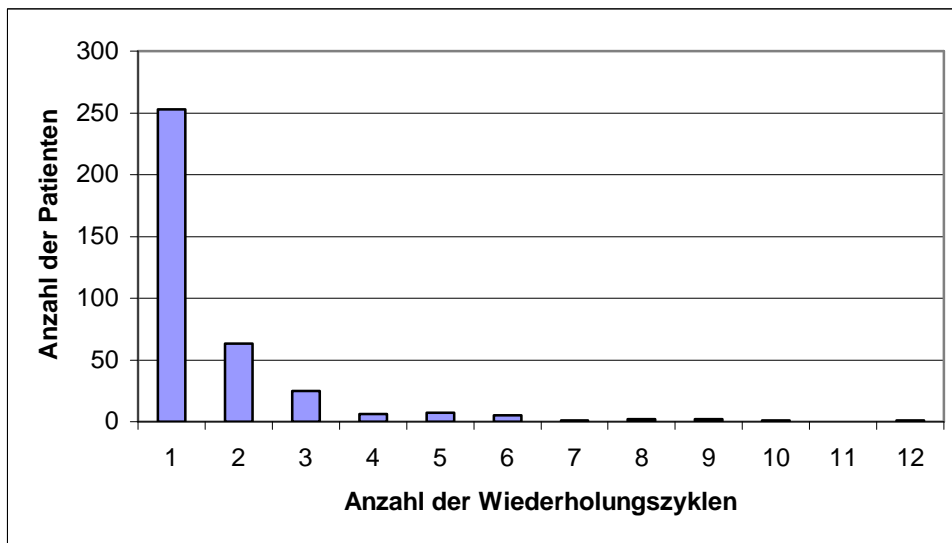


Abbildung 14: Anzahl der Wiederholungsbestimmungen für im Jahr 2001 erstmals Antikörper positiv befundene Patienten im 3 Jahres-Fenster

III.6. Hämotherapeutische Versorgung der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten am UKM

III.6.1. Bereitstellung und Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten

Im folgenden Abschnitt werden die Bereitstellung und der Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten im Kollektiv der Allo-Antikörperpatienten dargestellt. Hierzu wurden die Patienten, die Transfusionen erhielten, gesondert betrachtet. Es wurde bei dieser Betrachtung unterteilt in „angeforderte Erythrozytenkonzentrate“ und „abgeforderte Erythrozytenkonzentrate“. Erstere sind Blutprodukte, die von den Stationen der verschiedenen Fachrichtungen zunächst bestellt wurden, und bei letzteren handelt es sich um die tatsächlich an die Station ausgegebenen Blutkonserven. Die Anzahl der Erythrozytenkonzentrate wurde für das jeweilige Jahr aufaddiert, so dass pro Patient eine Summe entstand, die die Zahl der angeforderten und abgeforderten Blutprodukte pro Patient und Jahr wieder gab.

Betrachtet man die drei Jahre kumulativ, so ergibt sich für das Kollektiv der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten eine Anzahl von 12.006 angeforderten

und 5.369 transfundierten Blutprodukten (EK-Verbrauchs-/Bereitstellungsverhältnis: 44,71%).

Als nächstes erfolgt eine Darstellung der Bereitstellung und des Verbrauchs für die einzelnen Jahre. 2001 wurden 3430 Erythrozytenkonzentrate angefordert und 1475 de facto verbraucht. Dieses macht einen Anteil von 43% verbrauchter Erythrozytenkonzentrate aus. 2002 wurden deutlich mehr Konserven bereitgestellt, es handelte sich um 4867, von denen 2272 Erythrozytenkonzentrate abgefordert wurden (46,7%). 2003 wurden 3709 Blutkonserven angefordert und 1622 abgefordert (43,7%). Abbildung 15 stellt den Zusammenhang grafisch dar im Vergleich zum EK-Verbrauchs-/Bereitstellungsverhältnis für das gesamte transfundierte Patientenkollektiv der einzelnen Jahre.

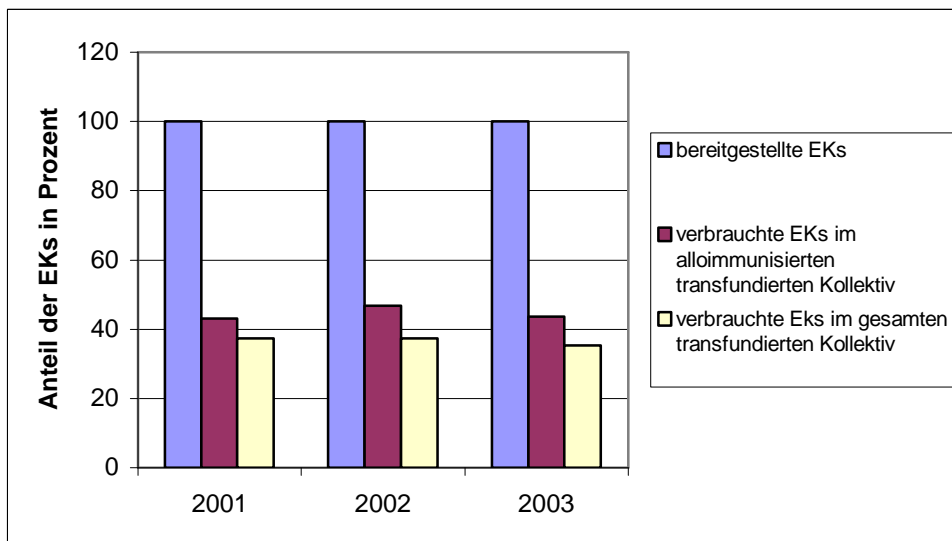


Abbildung 15: Vergleich des EK Verbrauchs-/Bereitstellungsverhältnis des alloimmunisierten transfundierten Kollektivs mit dem gesamten transfundierten Kollektiv im Untersuchungszeitraum

In dieser Grafik wurden in jedem Jahr die bereit gestellten Erythrozytenkonzentrate mit 100% gleichgesetzt. Für beide Kollektive wurde in den einzelnen Jahren ein annähernd gleicher Prozentwert von Erythrozytenkonzentraten verbraucht. 2001 waren es im alloimmunisierten Kollektiv 43% und im Gesamtkollektiv 37,3%. 2002 handelte es sich im alloimmunisierten Kollektiv um 46,7% und im Gesamtkollektiv um 37,4%. Im

Jahr 2003 wurden im alloimmunisierten Kollektiv 43,7% der Erythrozytenkonzentrate verbraucht, im Gesamtkollektiv waren es 35,4%.

Als nächstes erfolgt eine patientenbezogenen Darstellung des Verbrauchs der Erythrozytenkonzentrate im 3-Jahres-Zeitraum. Hierzu wurden aus der Anzahl der abgeforderten Blutkonserven 5er-Blöcke zwischen 0 und 60 gebildet. Die Anzahl von Erythrozytenkonzentraten, die größer als 60 war, wurde separat aufgelistet. Anschließend betrachtete man die Patienten in den drei Jahren und ordnete jeden Patienten seiner Kategorie zu. Tabelle 33 zeigt das Ergebnis.

Tabelle 33: Darstellung der Anzahl der abgeforderten EK im 3 Jahres-Fenster, bezogen auf die Anzahl der Patienten, die erstmals im Jahr 2001 erfasst worden sind

Anzahl der EK	Anzahl der alloimmunisierten Patienten
0	41
1-5	56
6-10	28
11-15	18
16-20	3
21-25	9
26-30	5
31-35	5
36-40	4
41-45	2
46-50	2
51-55	1
56-60	2
83	1
112	1
Spaltensumme	178

23,0% der alloimmunisierten Patienten werden im 3-Jahres-Zeitraum nicht transfundiert. Außerdem bekommen in 58,9% der Fälle Patienten im Untersuchungszeitraum weniger als 20 Erythrozytenkonzentrate. Die verbleibenden 18,1% fallen auf Patienten, die mehr als 20 Erythrozytenkonzentrate erhalten. Abbildung 16 stellt den beschriebenen Sachverhalt zur Veranschaulichung dar:

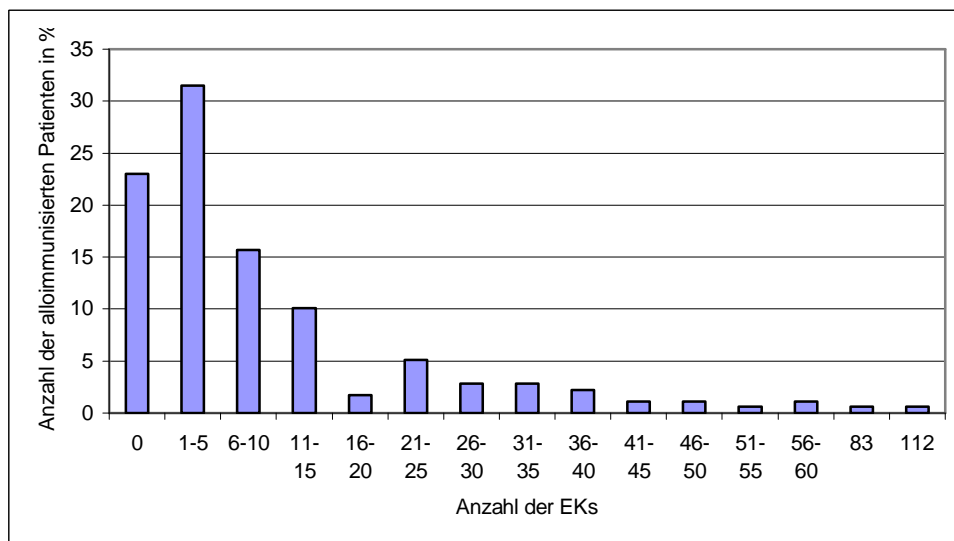


Abbildung 16: Darstellung der Anzahl der abgeforderten EKs im 3 Jahres-Fenster, bezogen auf die Anzahl der Patienten in Prozent, die erstmals im Jahr 2001 erfasst worden sind

Den größten Anteil bildet die Kategorie „1-5 EKs“ mit 31,5%. Die meisten Patienten werden im 3-Jahres-Fenster mit einer Anzahl von Erythrozytenkonzentraten transfundiert, die sich zwischen 1 und 5 bewegt. Als zweitgrößten Gipfel ist die Rubrik „0 EKs“ zu nennen, die einen Anteil von 23% ausmacht. „6-10 EKs“ stellen die dritte große Gruppe dar, die einen Prozentwert von 15,7 erreicht. Bei höheren Anzahlen von EKs fällt der Anteil der transfundierten Patienten stetig ab, mit Ausnahme der Kategorie „16-20 EKs“, die einen geringen Prozentwert von 1,7 aufweist.

III.6.2. Transfusionszwischenfälle im alloimmunisierten Patientenkollektiv des UKM

Die Transfusionszwischenfälle, die im Kollektiv der Allo-Antikörper-Patienten innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraums auftraten, sind in der Tabelle 34 getrennt nach transfundiertem Blutprodukt dargestellt. Tabelle 35 stellt dar, welchem Schweregrad die einzelnen Transfusionszwischenfälle zuzuordnen waren. Die Zuordnung zu Schweregraden der beobachteten Transfusionsreaktion erfolgt dabei durch den Arzt, der den Vorfall meldet. Dabei werden die transfusionsassoziierten Zwischenfälle der Symptomatik entsprechend in 3 Schweregrade unterteilt:

- *leichte Transfusionsreaktion:*
Unwohlsein, Schweißausbruch, Hautjucken, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Urtikaria, Flush (lässt sich üblicherweise durch Antihistaminika und Glucokortikoide behandeln)
- *mittelschwere Transfusionsreaktion:*
Dyspnoe, Schüttelfrost, Fieber (Temperatur-Anstieg > 1°C), Hämoglobinurie, Bronchospasmus, Tachypnoe
- *schwere Transfusionsreaktion:*
Bronchospasmus, Tachypnoe, Blutdruckabfall, Tachykardie, Arrhythmie, Kollaps, Schock (macht im Allgemeinen eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich)

Insgesamt werden im alloimmunisierten Patientenkollektiv des UKM (n=487 anti-erythrozytär alloimmunisierte, mit EK, TK und/oder GFP transfundierte Patienten) 22 Transfusionszwischenfälle im Untersuchungszeitraum 2001-2003 nachgewiesen. Transfusionszwischenfälle wurden am häufigsten nach Gabe von Thrombozytenkonzentraten (TK) beobachtet (45,5%), gefolgt von den Erythrozytenkonzentraten (EK) mit 36,4% und den gefrorenen Frischplasmapräparaten (GFP) mit 18,1%.

Tabelle 34: Verteilung der Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern im Untersuchungszeitraum

Blutprodukt	Anzahl der Transfusionsreaktionen
EK	8
TK	10
GFP	4
Spaltensumme	22

Bei insgesamt 19 Patienten ereigneten sich Transfusionszwischenfälle. Bei einem Patienten passierten 2 Zwischenfälle, ein weiterer Patient bekam 3 Zwischenfälle.

Tabelle 35: Schweregrad der Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit antierythrozytären Allo-Antikörpern im Untersuchungszeitraum

	leicht	mittel	schwer	Zeilensumme
EK	0	5	3	8
TK	5	3	0	8
GFP	2	0	2	4
Spaltensumme	7	7	5	20

Leichte Transfusionszwischenfälle mit Blutprodukten kamen in 33,3% der Fälle vor, ebenso wie mittelschwere Transfusionszwischenfälle. Schwere Reaktionen ereigneten sich in 23,8% der Fälle.

Bei 2 Patienten, die einen Transfusionszwischenfall nach Thrombozytenkonzentratgabe erlitten, wurde keine Angabe gemacht bezüglich des Schweregrades der Transfusionsreaktion, da noch kein Protokoll zur „Anzeige eines transfusionsassoziierten Zwischenfalls“ ausgefüllt war. Deshalb ergibt sich in der oberen Tabelle zur Darstellung der Schweregrade nur eine Spaltensumme von 19, da die beiden Thrombozytenkonzentratzwischenfälle in den Jahren 2001 und 2002 aufgrund mangelnder Angabe subtrahiert werden mussten.

Schlüsselt man die Ursachen der Transfusionsreaktionen auf, erhält man Tabelle 36:

Tabelle 36: Unterteilung der Transfusionsreaktionen nach ihren Ursachen im Untersuchungszeitraum

	febril, nicht hämolytisch	allergisch	hämolytisch	Zeilensumme
EK	4	3	1	8
TK	3	4	1	8
GFP	0	3	1	4
Spaltensumme	7	10	3	20

Die häufigsten Transfusionszwischenfälle basieren auf allergischer Genese (50%). Es folgen die febrilen, nicht hämolytischen Transfusionsreaktionen (35%) und als letzte Gruppe die hämolytischen Zwischenfälle (15%).

Transfusionszwischenfall nach Gabe von Erythrozytenkonzentraten

Insgesamt traten in der Gruppe der Allo-Antikörperpatienten als Folge einer Erythrozytentransfusion innerhalb des Gesamtzeitraums acht

Transfusionszwischenfälle auf. Dies entspricht, bezogen auf die Gesamtzahl der innerhalb dieses Patientenkollektivs beobachteten Transfusionszwischenfälle, einem Anteil von 36,3%. Dabei kam es bei drei Patienten zu einem schwergradigen, bei fünf Patienten konnten mittelgradige Transfusionszwischenfälle diagnostiziert werden.

Transfusionszwischenfälle nach Gabe von Thrombozytenkonzentraten

Zu Zwischenfällen mit Thrombozytenkonzentraten kam es innerhalb des Untersuchungszeitraums bei zehn Patienten. Dieses entspricht einem Prozentsatz von 45,5. Dabei kommt es bei 5 Patienten zu einer leichtgradigen Reaktion (50%) und bei 3 Patienten zu einem mittelschweren Zwischenfall (30%). Wie bereits oben erwähnt kann man bei 2 Patienten keine Aussage bezüglich des Schweregrades treffen (20%).

Transfusionszwischenfälle nach Gabe von Frischplasma

Reaktionen mit diesen Blutprodukten traten ausschließlich im Jahr 2003 bei 4 Patienten auf. In 50% der Fälle handelte es sich um einen leichtgradigen Zwischenfall, in den anderen 50% waren schwerwiegende Reaktionen zu beobachten.

Beteiligte anti-erythrozytäre Allo-Antikörper bei Zwischenfällen mit Blutprodukten

Als nächstes wird die Fragestellung erläutert, welche anti-erythrozytären Allo-Antikörper bei Patienten vorhanden sind, bei denen es zu Transfusionsreaktionen kommt. Dazu wurde Tabelle 37 erstellt:

Tabelle 37: Anti-erythrozytäre Allo-Antikörper im Untersuchungszeitraum, die bei Patienten mit Transfusionsreaktionen zu detektieren waren

	D	C	E	Cw	Kell	Lu(a)	Jk(a)	Jk(b)	Fy(a)	Wr(a)	S	Zeilensumme
EK	1	1	3	2	1	3	1	-	1	1	1	13
TK	3	2	1	3	-	3	-	-	-	-	-	12
GFP	-	-	1	-	1	2	-	2	-	-	1	6
Spaltensumme	4	3	5	5	2	8	1	2	1	1	2	32

Diese Tabelle wird Antikörper-bezogen dargestellt, das heißt, dass man eine höhere Spaltensumme erhält als bei den vorherigen Tabellen, da mehrere Antikörper bei einem Patienten vorliegen können. Bei der vorliegenden Betrachtung kamen 5 Patienten vor, die über zwei Allo-Antikörper verfügten und zwei Patienten mit jeweils drei Antikörpern.

11 Allo-Antikörper traten bei Patienten mit Transfusionszwischenfällen auf. Das Anti-Lu^a macht den größten Anteil unter den Antikörpern aus (25%) und ist dabei, zusammen mit Anti-E, der einzige Antikörper, der bei Zwischenfällen mit allen Blutprodukten zu diagnostizieren war. Anti-E und -C^w bildeten die nächstgrößere Gruppe nach Anti-Lu^a, sie kamen jeweils zu 12,5% vor. Als letztes kann man anmerken, dass Zwischenfälle mit Erythrozytenkonzentraten die größte Vielfalt an verschiedenen Allo-Antikörpern bieten. Wie bei den Erythrozytenkonzentraten 2002 zu sehen ist, stellt diese Rubrik jeden Allo-Antikörper, bis auf Anti-Jk^a, mindestens einmal.

III.7. Anti-erythrozytäre Alloimmunisierung nach Rhesus-inkompatiblen Transfusionen am UKM im Zeitraum 1996- 2005

Im letzten Abschnitt des Ergebnisteils werden die Patienten dargestellt, die in der Transfusionsmedizin Münster zwischen 1996 und 2005 inkompatibel im Rhesussystem mit Erythrozytenkonzentraten versorgt wurden. Insgesamt handelt es sich um 114 Patienten. 8 dieser Patienten wurden durch die Transfusion im Rhesussystem anti-erythrozytär alloimmunisiert. Dieses entspricht einem Anteil von 7% an der Gesamtzahl der inkompatibel transfundierten Patienten. Tabelle 38 stellt die Allo-Antikörper des Rhesussystems dar, die durch Transfusion entstanden sind:

Tabelle 38: Anti-erythrozytäre Allo-Antikörper der Rhesusgruppe, die durch inkompatible Transfusion im Untersuchungszeitraum entstanden sind

Allo-Antikörper des Rhesussystems	Anzahl der Allo-Antikörper
Anti- D	8
Anti- C	6
Anti- E	5
Spaltensumme	19

42% der Alloimmunisierungen fallen auf das Merkmal Rh(D), 32% auf das Merkmal Rh(C) und 26% auf das Merkmal Rh(E). Tabelle 3.37 illustriert die Anzahl der Allo-Antikörper, die durch Verabreichen von Blutprodukten hervorgerufen wurden:

Tabelle 39: Anzahl der anti-erythrozytären Rhesus-Antikörper, die durch inkompatible Transfusion im Untersuchungszeitraum entstanden sind

Anzahl der Allo-Antikörper	Anzahl der Patienten
1	1
2	3
3	4
Spaltensumme	8

In 87,5% der Fälle erfolgte eine multiple (≥ 2 Allo-Antikörper) anti-erythrozytäre Alloimmunisierung im Rhesussystem, wobei 37,5% der Patienten zweifach immunisiert wurden und 50% der Patienten dreifach. Eine einfache Immunisierung gab es in 12,5% der Fälle.

Als letztes wird in Tabelle 40 der Beobachtungszeitraum der Patienten dargestellt, das heißt der Zeitraum, in dem die Patienten noch in der Transfusionsmedizin Münster weiter untersucht wurden:

Tabelle 40: Darstellung des Beobachtungszeitraums der Patienten in der Transfusionsmedizin nach inkompatibler Transfusion im Zeitraum 1996-2005

Beobachtungszeitraum	Anzahl der Patienten	Anteil in %
0 Tage	36	31,6
1 Tag	9	7,9
2 Tage	3	2,6
3 Tage	3	2,6
4 Tage	2	1,7
5 Tage	2	1,7
6 Tage	1	0,9
7 Tage	1	0,9
8 Tage	3	2,6
9 Tage	2	1,7
10 Tage	2	1,7
11 Tage	2	1,7
12 Tage	0	0,0
13 Tage	0	0,0
14 Tage	4	3,5
2-3 Wochen	3	2,6
3-4 Wochen	9	7,9

4-5 Wochen	1	0,9
5-6 Wochen	2	1,7
6-7 Wochen	1	0,9
7-8 Wochen	5	4,4
8-9 Wochen	1	0,9
9-10 Wochen	0	0,0
10-11 Wochen	1	0,9
11-12 Wochen	0	0,0
3-4 Monate	0	0,0
4-5 Monate	2	1,7
5-6 Monate	0	0,0
6-7 Monate	2	1,7
7-8 Monate	2	1,7
8-9 Monate	1	0,9
9-10 Monate	2	1,7
1-2 Jahre	3	2,6
2-3 Jahre	5	4,4
3-4 Jahre	2	1,7
4-5 Jahre	1	0,9
5-6 Jahre	0	0,0
6-7 Jahre	0	0,0
7-8 Jahre	1	0,9
Spaltensumme	114	100

Knapp ein Drittel des Patientenkollektivs wird nach inkompatibler Transfusion nicht erneut in der Transfusionsmedizin Münster untersucht. Circa 30% der Patienten werden bis zu 14 Tagen nach erfolgter Transfusion weiter beobachtet. In das Beobachtungsintervall bis zu 3 Monaten fallen 20% der Patienten, in das bis zu einem Jahr nur noch 7,8%. Patienten, die mehr als ein Jahr weiter beobachtet werden, machen 10,5% aus, wobei die längste Beobachtungsspanne bei 8 Jahren liegt.

IV. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Daten zur immunhämatologischen Diagnostik und zur Hämotherapie beim anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektiv des UKM der Jahre 2001-2003 statistisch aufzubereiten, um die weitere immunhämatologische Diagnostik und die Logistik der Blutversorgung für dieses im Hinblick auf Transfusionsreaktionen besonders gefährdete Patientenkollektiv in Zeiten des immer weiter zunehmenden Kostendrucks und Restriktionen im Gesundheitssystem rational zu begründen, zu optimieren und eine bessere Einschätzung der zu erwartenden Komplikationen der Hämotherapie dieser Patienten zu gewinnen.

Die im Teil „Ergebnisse“ beschriebenen Charakteristika dieses Patientenkollektivs am UKM und seine Versorgung mit Blutprodukten sollen nun im Folgenden diskutiert werden.

IV.1. Prävalenzen und Inzidenzen der anti-erythrozytären Alloimmunisierung

In der Literatur finden sich wenige Angaben zu Prävalenzen und Inzidenzen anti-erythrozytärer Allo-Antikörper. Dabei erfolgt die Angabe in der Regel für die Gesamtbevölkerung einer geografischen Region und/oder für eine bestimmte Transfusionsindikation wie zum Beispiel der Sichelzellanämie. Für die Prävalenz der Alloimmunisierung unter Transfusion werden in der Literatur Werte zwischen 0,78% und 0,86% angegeben [43] [44] [45]. Bestimmte Erkrankungen wie zum Beispiel die Sichelzellanämie haben durch ihren erhöhten Transfusionsbedarf ein gesteigertes Risiko der Alloimmunisierung. Die Alloimmunisierungsrate wird von Murao et al mit 9,9% angegeben [46].

Für die Bezugsgröße „Gesamtzahl der Patienten des UKM“ liegt die berechnete Prävalenz von 0,7% im Bereich der genannten Studien. Für die Bezugsgröße „Gesamtzahl der Patienten, die in der Blutbank des UKM untersucht wurden“ erhält man eine Prävalenz von 2,4%. Die anhand der Daten des UKM berechneten Inzidenzen und Prävalenzen ermöglichen eine Aussage über die Neuerkrankungsrate und Auftretenshäufigkeit anti-erythrozytärer Allo-Antikörper

innerhalb unterschiedlicher Patientenkollektive eines Klinikums der Maximalversorgung. Diese Darstellung der Inzidenzen und Prävalenzen erscheint unter dem Aspekt der Zielstellung dieser Arbeit als sinnvoll.

Für die Inzidenz anti-erythrozytärer Allo-Antikörper finden sich in der Literatur Werte zwischen 8 und 11,8% [47] [48] [49].

Beim Vergleich der Inzidenzen der Literatur mit denen der vorliegenden Arbeit, erhält man für das anti-erythrozytäre Patientenkollektiv des UKM eine niedrigere Inzidenzrate von 0,23% bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten der Blutbank bzw. von 1,08% bezogen auf die Gesamtzahl aller transfundierter Patienten. Bezieht man sich auf die Gesamtzahl der transfundierten Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern, ergibt sich eine höhere Inzidenz für den Untersuchungszeitraum von 27,7%.

IV.2. Charakteristika der anti-erythrozytären Allo-Antikörper bei moderner, hochsensitiver Diagnostik

IV.2.1. Anti-erythrozytäre Allo-Antikörperspezifitäten

Beim Vergleich der vorliegenden Arbeit mit Literaturdaten unter der Fragestellung der Antikörperspezifitäten, erhält man in der Literatur verschiedene Angaben bezüglich der Reihenfolge, der am häufigsten detektierten Allo-Antikörper: Anti-E, gefolgt von $-Le^a$ [45], Anti-E, gefolgt von $-Kell$ [43] [50], Anti-Kell, gefolgt von $-E$ [44] [49] [51] [52] und Anti-D, gefolgt von $-E$ [53].

Antikörper gegen die Antigene des Rhesussystems (n=843; 65,3%) und Antikörper gegen die Antigene des Kellsystems (n=112; 8,6%) decken in der vorliegenden Arbeit 73,9% aller detektierten Antikörperspezifitäten im Untersuchungszeitraum ab. Dieses Ergebnis wird von Schonewille in seiner Studie bestätigt [50]. Circa ein Viertel der diagnostizierten Allo-Antikörper

gehören den übrigen Antigenensystemen an. Dieses unterstreicht die Notwendigkeit der Rhesus- und Kell-kompatiblen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in definierten Patientenkollektiven.

Anti-D stellt im Untersuchungszeitraum am UKM den größten Anteil von detektierten anti-erythrozytären Allo-Antikörpern dar (n=501; 38,8%), gefolgt von Anti-E (n=162; 12,5%) und Anti-Kell (n=108; 8,3%). Die Antikörperreihenfolge der vorliegenden Arbeit weicht von den oben beschriebenen Studien ab. Schonewille schließt anti-erythrozytäre Allo-Antikörper gegen das Rh(D)-Merkmal aus seiner Studie aus, weil es sich in den meisten Fällen nicht um eine Immunisierung durch Transfusion handelt [50]. Das verstärkte Auftreten von Anti-D am UKM kann dadurch verursacht sein, dass 30% der untersuchten Patienten am UKM schwangere Patientinnen sind, die zu 81% einen anti-erythrozytären Allo-Antikörper gegen das Rh(D)-Merkmal aufweisen.

IV.2.2. Multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung

Für die einfache Alloimmunisierungsrate lassen sich in der Literatur Werte zwischen 73% und 84% finden, für die multiple Alloimmunisierung ergeben sich Werte zwischen 16% und 27% [53] [45] [54]. Über die möglichen Kombinationen von anti-erythrozytären Allo-Antikörpern bei multipel immunisierten Patienten finden sich in der Literatur keine Angaben.

Einfach immunisierte Patienten machen 84,2% des anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs des UKM aus. Die multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung (≥ 2 Allo-Antikörper) findet sich bei 15,8% der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten des UKM, jedoch sind nur 1,7% der Patienten mit Allo-Antikörpern drei- oder mehr als dreifach immunisiert. Diese Ergebnisse bestätigen die Werte aus den dargestellten Studien.

Bei Patienten, die zwei anti-erythrozytäre Allo-Antikörper aufweisen, besteht die Kombination in 56% der Fälle ausschließlich aus Antikörpern gegen das Rhesusantigenensystem, in 34% der Fälle ist ein Rhesus-Antikörper beteiligt. 10% der möglichen Kombinationen von zwei Antikörpern verlaufen ohne Beteiligung

des Rhesussystems. Unter dem Gesichtspunkt der Kombinationsmöglichkeiten von Antikörpern gegen das Kellantigen system erhält man folgendes Ergebnis: 1% der Kombinationen verläuft mit zwei Kell-Antikörpern, 18% verlaufen mit Beteiligung von einem Kell-Antikörper und 81% der Kombinationen verlaufen ohne Beteiligung des Kellsystems.

IV.2.3. Autoimmunsierungsrate im alloimmunisierten Patientenkollektiv

Es wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen einer anti-erythrozytären Autoimmunisierung mit einer transfusions-assoziierten Alloimmunisierung diskutiert, besonders in Verbindung von Erythrozytentransfusionen bei Sichelzellanämie oder Thalassämie [55] [56].

Young und Kollegen beobachteten die transfusions-assoziierte anti-erythrozytäre Autoimmunisierung bei präexistentem Allo-Antikörper bei 34 % ihres Patientenkollektivs [57]. Singer et al legen in ihrer Studie eine Autoimmunsierungsrate von 44% beim alloimmunisierten Patientenkollektiv fest [55]. Die transfusions-assoziierte Autoimmunisierung führt, den Literaturdaten zufolge, häufiger zur Bildung anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper (70-80 %) als zur Bildung anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper [57].

Bei 6,3% (n=69) der alloimmunisierten Patienten des UKM findet sich eine zusätzliche Autoimmunisierung, wobei knapp die Hälfte der Autoimmunisierungen auf anti-erythrozytäre Wärmeauto-Antikörper fällt (53,6%) und die andere Hälfte aufgeteilt wird zwischen anti-erythrozytären Kälteauto-Antikörpern (33,3%) und dem gleichzeitigen Vorliegen von anti-erythrozytären Wärme- und Kälteauto-Antikörpern. Es erfolgt im alloimmunisierten Patientenkollektiv des Untersuchungszeitraums eine geringere Autoimmunisierung als die Daten der Literatur angeben.

IV.3. Definition des anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs unter klinischen Aspekten

Vergleichbare Daten über die Zuordnung eines anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs zu klinischen Fachdisziplinen in einem

Klinikum der Maximalversorgung sind in der Literatur nicht zu finden. Gerade für die Diskussion der gewonnenen Daten unter dem Aspekt der Hämovigilanz ist die Charakterisierung des anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs von zentraler Bedeutung. Nicht umsonst wird die Hämovigilanz definiert als ein kontinuierliches und standardisiertes System zur Sammlung und Analyse von Daten über die Blutproduktenwendung und deren Verbreitung an die interessierte Öffentlichkeit [58]. Innerhalb dieses Konzepts werden epidemiologische Daten zur Überwachung eines Kollektivs von Blutproduktempfängern benötigt, um Risiken besser einschätzen zu können und die Blutproduktversorgung zu optimieren. Deshalb lag in der vorliegenden Arbeit ein Schwerpunkt auf der Zuordnung des anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs zu klinischen Disziplinen, um aufzudecken, aus welchen Fachbereichen die Patienten kommen, die durch ihre Alloimmunisierung zu einer Verkomplizierung der Versorgung mit Blutprodukten beitragen.

IV.4. Zuordnung des alloimmunisierten Patientenkollektivs des UKM zu den verschiedenen Fachdisziplinen

Zusammenfassend ergibt sich für die Charakterisierung des anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektivs des UKM im Untersuchungszeitraum unter klinischen Aspekten folgendes Bild: Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern finden sich am häufigsten in der „Gynäkologie“ (n=368, 33,6%) und „Chirurgie“ (n=358, 32,6%), gefolgt von der „Inneren Nicht-hämatologisch-onkologisch“ (n=153, 13,9%). Es ergibt sich ein interessanter Aspekt, da man der Fachdisziplin „Innere Hämatologie-Onkologie“ am UKM mehr Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern zugeschrieben hätte. Den Daten zufolge bildet die „Hämatologie-Onkologie“ einen Anteil von 6,1% am alloimmunisierten Patientenkollektiv (n=67). Hämatologisch-onkologische Patienten werden von Beginn an Rhesus- und Kellkompatibel mit Erythrozytenkonzentraten transfundiert, so dass dort durch die optimale Blutproduktversorgung wenige Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern auftreten.

Der große Anteil von gynäkologischen Patientinnen mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern erklärt sich durch den hohen Anteil von Schwangeren in den untersuchten Daten des UKM (n=296, 27%). Diese Patienten weisen zu 81% eine Immunisierung gegen das Merkmal Rh(D) auf und bilden einen erheblichen Teil der Daten des untersuchten Kollektivs. Chirurgische Patienten machen die zweite große Gruppe der alloimmunisierten Patienten des UKM aus. Unter dieser Fachdisziplin fasst man auch chirurgische Einzeldisziplinen wie Augenheilkunde oder Urologie zusammen, so dass der hohe Anteil von chirurgischen Patienten innerhalb dieses Kollektivs plausibel erscheint.

IV.4.1. Multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung am UKM in Abhängigkeit von der Diagnose

Die "Chirurgie" stellt den größten Anteil der multipel alloimmunisierten Patienten (n=69; 39,9%), wohingegen im einfach immunisierten Kollektiv die "Gynäkologie" den größten Anteil ausmacht (n=335; 36,3%). Die "Gynäkologie" ist wiederum durch die vielen Schwangeren stark vertreten, da diese zu einem großen Prozentsatz einfach immunisiert sind gegen das Rh(D)-Merkmal (n=260, 80,7%). Bei der "Chirurgie" wird der Anteil der multipel immunisierten Patienten erneut durch die Vielzahl der Einzeldisziplinen hervorgerufen.

IV.4.2. Gemeinsames Auftreten von Allo- und Auto-Antikörpern im alloimmunisierten Patientenkollektiv in Abhängigkeit von der Diagnose

Das gemeinsame Auftreten von Allo- und Auto-Antikörpern im alloimmunisierten Patientenkollektiv findet sich am häufigsten in der "Inneren Nicht-hämatologisch-onkologisch" (n=22; 31,9%), "Chirurgie" (n=20; 28,9%) und in der "Inneren hämatologisch-onkologisch" (n=10; 14,4%). Beim Vergleich mit dem ausschließlich alloimmunisierten Kollektiv ergibt sich einzig für die "Chirurgie" ein ähnlicher Wert (n=338; 32,9%), wohingegen die beiden anderen Disziplinen im ausschließlich alloimmunisierten Kollektiv 14% (n=131; Innere Nicht-hämatologisch-onkologisch) bzw. 5,5% (n=57; Innere Hämatologisch-onkologisch) ausmachen. Man findet mehr allo- und autoimmunisierte Patienten als ausschließlich alloimmunisierte Patienten in den internistischen Disziplinen.

IV.5. Patientengruppen am UKM mit einem erhöhten Risiko der anti-erythrozytären Alloimmunsierung

IV.5.1. Häufigkeit der Bildung von anti-erythrozytären Allo-Antikörpern unter laufendem Transfusionsregime

In der Literatur finden sich Studien über die Alloimmunisierungsrate unter laufender Transfusion. Es handelt sich bei dem Ausgangskollektiv dieser Studien um ein anderes als in der vorliegenden Arbeit, da in der Literatur Patientenkollektive beschrieben werden mit, zum Beispiel, hämatologischen Beschwerden, Patienten ohne Risikoerkrankungen oder Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterzogen haben [49] [48]. Im Gegensatz dazu sind bei dem Patientenkollektiv des UKM alle Patienten anti-erythrozytär alloimmunisiert.

Die Alloimmunisierung unter/nach Transfusion ist in der Literatur bekannt und wird mit einer Rate von 2,6-11,8% angegeben [48] [49]. In den drei genannten Studien stellen anti-erythrozytäre Allo-Antikörper gegen das Rh(E)-Merkmal und das Kell-Merkmal die am häufigsten gebildeten Allo-Antikörper unter/nach Transfusion dar.

In verschiedenen Studien wird die Verteilung von Blutprodukten zu klinischen Fachdisziplinen illustriert. Es wird festgestellt, dass die meisten Transfusionen der „Chirurgie“ zukommen. Vamvakas und Taswell bestimmen eine Transfusionsrate von 51,6% aller Erythrozytenkonzentrate an chirurgische Patienten [59]. Stanworth et al. beschreiben, dass 45,9% aller Erythrozytenkonzentrate auf die Versorgung von chirurgischen Patienten fallen [60]. Die „Gynäkologie“ macht, laut Literatur, einen Anteil zwischen 4,8-6,3% aus [60] [61] [62]. Für die „Innere Hämatologie-Onkologie“ werden Werte zwischen 13,1-16% erhoben [60] [61] [63]. Allerdings sollte man bei diesen Zahlen berücksichtigen, dass ein exakter Vergleich der Blutproduktversorgung zwischen zwei Ländern wegen Unterschieden in Praxis, Population und verschiedener Klassifikationen von Erkrankungen etwas ungenau ist.

Patienten unter laufendem Transfusionsregime am UKM, die bisher noch keinen anti-erythrozytären Allo-Antikörper aufweisen, haben den Daten des Untersuchungszeitraumes zufolge und bezogen auf die Gesamtzahl der transfundierten Patienten ein geringes Immunisierungsrisiko von 1,08%. Das Immunisierungsrisiko ist um den Faktor 4 erniedrigt, wenn die Patienten bereits einen präexistenten anti-erythrozytären Allo-Antikörper aufweisen. Dieses Ergebnis widerspricht dem Dogma, dass Patienten mit bereits anti-erythrozytären Allo-Antikörpern prädisponierter sind zur Bildung weiterer Allo-Antikörper.

Die anti-erythrozytären Allo-Antikörper, die in der vorliegenden Arbeit verstärkt unter laufendem Transfusionsregime gebildet werden, können auf vier Allo-Antikörper beschränkt werden: Allo-Anti-E (20,9%), Allo-Anti-Lu^a (19,5%), Allo-Anti-Wr^a (14,8%) und Allo-Anti-C^w (13,5%). Antikörper aus der Gruppe des Rhesussystems, hier besonders Anti-E, und aus der Gruppe des Kellsystems werden auch in der Literatur als die Antikörper angegeben, die vermehrt unter/nach Transfusion gebildet werden. Anti-Lu^a und Anti-Wr^a stellen offensichtlich eine Besonderheit in dem Patientenkollektiv des UKM dar.

Ordnet man alloimmunisierte Patienten, die im Untersuchungszeitraum Transfusionen erhalten haben, den klinischen Fachdisziplinen zu, so wird die Verteilung aus der Literatur bestätigt: 51% der Patienten werden in der „Chirurgie“ transfundiert, 13% in der „Inneren Hämatologie-Onkologie“ und 11% in der „Gynäkologie“. Einzig die „Gynäkologie“ des UKM zeigt gegenüber den Werten der Literatur eine leichte Erhöhung von 5%, die anderen Fachdisziplinen liegen im beschriebenen Prozentintervall.

Patienten, die am UKM im Untersuchungszeitraum ein erhöhtes Vorkommen von anti-erythrozytärer Alloimmunisierung aufweisen, befinden sich in erster Präferenz in der „Chirurgie“ (52%), gefolgt von der „Inneren Hämatologisch-onkologisch“ (21%) und der „Inneren Nicht-hämatologisch-onkologisch“ (16%).

Das anti-erythrozytäre Alloimmunisierungsrisiko von Patienten mit Auto-Antikörpern unter Transfusion bei präexistentem Allo-Antikörper liegt bei 0,09%

(n=9) bezogen auf die Gesamtzahl der transfundierten Patienten. Vergleichbare Werte sind in der Literatur nicht zu finden.

IV.5.2. Alloimmunisierung bei schwangeren Patientinnen am UKM

Anti-erythrozytäre Alloimmunisierung ist eine bekannte Ursache für den Morbus haemolyticus neonatorum. Von den 270 Erythrozytenantigenen, die einen Morbus haemolyticus neonatorum verursachen können, wurde das Rh(D)-Antigen am besten studiert [64]. In der letzten Zeit konnte man einen relativen Anstieg von „non-Rh(D)-Antigenen“ als Ursache für einen Morbus haemolyticus neonatorum verzeichnen [65]. Dieses erklärt den besonderen Schwerpunkt der Auswertung der Hämovigilanzdaten des UKM, der bei der Erfassung der anti-erythrozytären Alloimmunisierung im Kollektiv der Schwangeren liegt. Ähnliche Daten über die Darstellung eines alloimmunisierten Patientenkollektivs von Schwangeren lassen sich in der Literatur nicht finden. Man erhält Vergleichswerte für die Allo-Antikörper, die einen Morbus Haemolyticus neonatorum verursachten: 85% sind verursacht durch Anti-D, 10% durch Anti-Kell und 3,5% durch Anti-c [66].

30% der am UKM in den Jahren 2001-2003 untersuchten Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern (n=296) sind schwanger. Die Häufigkeitsverteilung der detektierten Antikörperspezifitäten weicht von der Häufigkeit der im Gesamtkollektiv der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten detektierten Spezifitäten ab. Mit knapp 90% ist das Rhesusantigenensystem dominierend im Kollektiv der Schwangeren, bei dem alloimmunisierten Normalkollektiv bildet es einen Anteil von 57%. Das Kellantigenensystem ist bei den Schwangeren im Gegensatz zum alloimmunisierten Vergleichskollektiv (10,9%) um den Faktor 6 erniedrigt (1,8%). Das Ausmaß der multiplen anti-erythrozytären Alloimmunisierung im Kollektiv schwangerer Patientinnen weicht nicht wesentlich von der multiplen anti-erythrozytären Alloimmunisierung im Vergleichskollektiv ab.

Bei knapp 18% der Schwangeren ereignet sich ein Morbus haemolyticus neonatorum, der in 92% durch Anti-D verursacht wird, in 4% durch Anti-c und in

4% durch eine Kombination von Anti-D+C. Diese Verteilung entspricht im wesentlichen den Literaturdaten [66].

IV.5.3. Alloimmunisierung bei Patienten nach Transplantation allogener hämatopoietischer Stammzellen

Die Darstellung von Patienten nach Transplantation allogener hämatopoietischer Stammzellen in der vorliegenden Arbeit bezweckt die Bestimmung der Alloimmunisierungsrate von multitransfunden Patienten gegen Erythrozytenantigene.

Die Alloimmunisierung während/nach Stammzelltransplantation ist in der Literatur ein bekanntes Phänomen, welches sich durch verschiedene Umstände wie zum Beispiel Alter des Patienten, klinische Konditionen und Charakteristika der Antigene erklärt. Mehr als 30% der multitransfunden nicht-onkologischen Patienten, wie die Thalassämiepatienten, entwickeln eine Alloimmunisierung gegen fremde Erythrozytenantigene [50], während die Alloimmunisierungsrate bei Patienten mit malignen Erkrankungen auf 10% abfällt [67] und unter 10% absinkt bei Patienten, die sich einer intensiven Chemotherapie unterzogen haben [50].

In der Literatur differieren die Angaben zur Alloimmunisierung von stammzelltransplantierten Patienten zwischen 1,4-8,6% [68] [69] [70] [71]. Perseghin et al. differenzieren zudem zwischen einer Alloimmunisierungsrate von 6,3% vor der Stammzelltransplantation und einer verminderten Alloimmunisierungsrate von 1,4% nach dem Eingriff.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv der Patienten mit anti-erythrozytärer Alloimmunisierung machen die mit allogenen hämatopoietischen Stammzellen transplantierten Patienten (n=12) lediglich 1% aus. Beim Vergleich der Blutgruppenantigenensysteme mit dem alloimmunisierten Normalkollektiv weicht die Häufigkeitsverteilung in beiden Kollektiven voneinander ab. Das Rhesussystem ist bei den Patienten nach Transplantation allogener hämatopoietischer Stammzellen weniger vertreten (50%) als im alloimmunisierten Normalkollektiv (87,4%), wohingegen das Lutheran- und P-System sowie die „anderen Allo-Antikörperspezifitäten“ im transplantierten Kollektiv vermehrt auftreten.

Das Immunisierungsrisiko unter Transplantation beträgt 66%, wobei die vier Antikörperspezifitäten von den transplantierten Patienten gebildet werden, die auch im alloimmunisierten Normalkollektiv durch ihre vermehrte Bildung unter Transfusion auffallen (Anti-E, Anti-C^w, Anti-Lu^a und Anti-Wr^a).

In der vorliegenden Arbeit wurde bestätigt, dass Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterziehen, dem Risiko unterliegen, trotz angewandter immunsuppressiver Therapie anti-erythrozytäre Allo-Antikörper zu bilden. Allerdings zeigt sich im Patientenkollektiv des UKM ein deutlich erhöhtes Risiko der Alloimmunisierung (66%) im Vergleich zu den Werten aus der Literatur. Unterschiede könnten sich durch die wesentlich geringere Fallzahl am UKM erklären (n=12) bzw. durch Unterschiede in der Durchführung Stammzelltransplantation oder der Chemotherapie.

IV.6. Spezifika der Diagnostik im anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektiv am UKM

Angaben zu Häufigkeitsverteilungen bei der Detektion anti-erythrozytärer Allo-Antikörper oder deren Wiederholungsbestimmungen lassen sich in der Literatur nicht finden. Nur Redman et al berichten, dass 58% der Antikörper initial durch Enzyme- bzw. Polybretechniken detektiert werden konnten [48]. Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern sind unter dem Aspekt der Vermeidung hämolytischer Transfusionsreaktionen besonders schwer zu führen. Ziel der immunhämatologischen Diagnostik ist es, die *in vivo* Verträglichkeit zu transfundierender Blutprodukte *in vitro* vorherzusagen und so die Sicherheit der Hämotherapie zu gewährleisten. Diese Diagnostik ist jedoch beim anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektiv medizinisch-technisch aufwendig, anspruchsvoll und zeitintensiv. Sie lässt sich nicht automatisieren und ist somit zusätzlich personal- und kostenintensiv. Die Interpretation der immunhämatologischen Untersuchungsergebnisse und die Festlegung eines adäquaten Transfusionsregimes erfordert beim anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektiv besondere ärztlich-transfusionsmedizinische Erfahrung und an vielen Stellen den engen interdisziplinären Kontakt zum klinisch tätigen ärztlichen Kollegen. Andererseits

wird gerade die immunhämatologische Diagnostik beim anti-erythrozytär alloimmunisierten Patientenkollektiv häufig unter hohem Zeitdruck vorgenommen, zwingt die in vielen Fällen vital bedrohliche Hämolyse des Patienten zum schnellen therapeutischen Handeln. Ein zusätzliches Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, nicht nur den Anteil der anti-erythrozytär immunisierten Patienten im Patientenkollektiv des UKM zu charakterisieren, sondern auch die Diagnostik dieses Kollektivs darzustellen.

Den Daten des Untersuchungszeitraums zufolge erfolgt die Detektion anti-erythrozytärer Allo-Antikörper am UKM zum weit überwiegenden Teil (72%) im Zusammenhang mit der Anforderung einer Blutgruppenbestimmung (n=794) und damit zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik in der Blutbank des UKM. Die verbleibenden 28% werden in der Verträglichkeitstestung auffällig. In diese Gruppe können Patienten fallen, die anti-erythrozytäre Allo-Antikörper unter laufendem Transfusionsregime entwickelt haben und zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik nicht auffielen. Des Weiteren kann es sich um Patienten handeln, die anti-erythrozytäre Allo-Antikörper besitzen, die bei der Blutgruppenbestimmung unter der Nachweisgrenze lagen und durch Transfusionen geboostert wurden.

In Zeiten des immer weiter zunehmenden Kostendrucks und zunehmender Einschränkungen innerhalb des Gesundheitssystems ist es interessant zu wissen, wie häufig ein alloimmunisierter Patient in der Blutbank des UKM untersucht wird, auch unter dem Aspekt der Zeit-, Kosten- und Personalfrage.

70% des alloimmunisierten Patientenkollektivs (n=253) erhalten im 3-Jahresfenster nur einen Untersuchungszyklus. Rund 30% der Patienten (n=113) mit Nachweis eines anti-erythrozytären Allo-Antikörpers werden mehr als einmal untersucht.

Das UKM stellt ein Zentrum der Maximalversorgung von Patienten dar. Die umliegenden peripheren Krankenhäuser profitieren von dieser Versorgung und überweisen ihre Patienten durch fehlende Diagnostikmöglichkeiten, mangelnde Erfahrung im Umgang mit diesem Patientenkollektiv oder mangelnde Kompetenz zur Erstdiagnostik an das UKM. Aus den erhobenen Daten kann

man schlussfolgern, dass sich der Hauptteil der alloimmunisierten Patienten im Untersuchungszeitraum zur kurzen, fachgerechten Diagnostik am UKM aufhält und danach an peripheren Kliniken weiter versorgt wird. Dieses bedeutet für das UKM einen ständig wechselnden Patientenstamm mit neuen Herausforderungen in der Diagnosestellung.

IV.7. Die hämotherapeutische Versorgung der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten am UKM

Bei der Auswertung der Daten des UKM der Jahre 2001-2003 wird zudem die Transfusionspflichtigkeit anti-erythrozytär alloimmunisierter Patienten erfasst. Als Transfusionspflichtigkeit ist die Häufigkeit definiert, mit der ein anti-erythrozytär alloimmunisierter Patient mit EKs versorgt wurde. In der Literatur finden sich keine genauen Angaben zur Transfusionspflichtigkeit von Allo-Antikörperpatienten. Grund dafür ist, dass die Erythrozytensubstitution unterschiedlich restriktiv gehandhabt wird. Die Indikationsstellung zur Transfusion hängt grundsätzlich nicht vom immunhämatologischen Befund, sondern von der klinischen Notwendigkeit der Transfusion ab.

Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern stellen innerhalb des Instituts für Transfusionsmedizin des UKM ein bedeutendes Kollektiv dar. Beim Verbrauch der tatsächlich transfundierten Erythrozytenkonzentrate im 3-Jahresfenster, wird deutlich, dass 23% der alloimmunisierten Patienten nicht transfundiert werden, obwohl vorher Erythrozytenkonzentrate bereitgestellt wurden. 59% der Erythrozytenkonzentratanzahl liegen im Intervall zwischen 1-20, wobei den größten Anteil die Kategorie „1-5 Erythrozytenkonzentrate“ mit 31,5% ausmacht. Rund 18% der Blutprodukte gehen an Patienten, die mehr als 20 Erythrozytenkonzentrate im 3-Jahreszeitfenster benötigen. Nur knapp 20% der Patienten der Transfusionsmedizin gehören zu einem Kollektiv, was längerfristig mit Blut versorgt werden muss. In der Regel finden sich am UKM Patienten, die mit wenigen Erythrozytenkonzentraten transfundiert werden bzw. wird auch ein großer Anteil von Patienten nicht transfundiert, obwohl kompatible Erythrozytenkonzentrate bereitgestellt wurden. Dieses bedeutet für die

Transfusionsmedizin einen erheblichen Arbeits-, Zeit- und Personalaufwand, der durch eine Optimierung des Verbrauchs-/Bereitstellungsverhältnisses für Erythrozytenkonzentrate deutlich verbessert werden könnte.

Das Verbrauchs-/Bereitstellungsverhältnis für Erythrozytenkonzentrate liegt im Untersuchungszeitraum für das alloimmunisierte Patientenkollektiv bei 44,71%. Das Verbrauchs-/Bereitstellungsverhältnis für Erythrozytenkonzentrate im gesamten transfundierten Vergleichskollektiv liegt bei 36,7%.

Das Risiko, eine hämolytische Transfusionsreaktion zu erleiden, wird wesentlich durch die Qualität der prätransfusionellen Diagnostik im Hinblick auf den Nachweis anti-erythrozytärer Allo-Antikörper determiniert. Insgesamt wurden am UKM im Zeitraum von 2001-2003 303 Transfusionsreaktionen beobachtet, wobei ungefähr 7% (n=22) dieser Transfusionszwischenfälle bei anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten auftraten. Die innerhalb des Kollektivs der Allo-Antikörperpatienten beobachteten transfusions-assoziierten Zwischenfälle entsprechen in ihrer Häufigkeitsverteilung hinsichtlich des auslösenden Blutproduktes [TK (45,5%); EK (36,4%); GFP (18,1%)] dabei der Häufigkeitsverteilung innerhalb eines nicht selektionierten Patientenkollektivs. Für Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern ist generell kein erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit der Transfusion eines bestimmten Blutproduktes festzustellen. Hinsichtlich der Art der Transfusionsreaktion weicht das alloimmunisierte Patientenkollektiv nicht vom gesamten transfundierten Patientenkollektiv ab (50% allergische Transfusionsreaktion, 35% febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion, 15% hämolytische Transfusionsreaktion).

Den Daten des Untersuchungszeitraums zufolge liegt das Risiko einer Transfusionsreaktion bezogen auf die Gesamtzahl aller am UKM transfundierten Patienten bei 0,2%. Bezogen auf das Gesamtkollektiv der transfundierten anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten beträgt das Risiko 3,9%. Obwohl gerade Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern ein erhöhtes Transfusionsrisiko zugeschrieben wird, ist der am UKM beobachtete Wert für eine Transfusionsreaktion sehr niedrig. Dieses spricht für eine optimale

und fachgerecht-kompetente Versorgung, selbst von Patienten, die einer Risikogruppe angehören.

IV.8. Die anti-erythrozytäre Alloimmunisierung nach Rhesus-inkompatiblen Transfusionen am UKM im Zeitraum 1996-2005

Werden Rh-D-negative gesunde Probanden systematisch und wiederholt mit Rh(D)-positiven Erythrozytenkonzentraten immunisiert, ergeben sich in der Literatur Werte von bis zu 90% für die Immunisierungsrate gegen das Rh(D)-Merkmal [4] [72]. Frohn et al. erhalten in ihrer Studie eine niedrige Alloimmunisierungsrate von 30,4% gegenüber dem Rh(D)-Merkmal nach inkompatibler Transfusion [73]. In der vorliegenden Arbeit werden 114 Patienten erfasst, die im Untersuchungszeitraum 1996-2005 Rhesus-inkompatible Erythrozytentransfusionen erhalten haben. Acht dieser Patienten werden durch erhaltene Transfusionen anti-erythrozytär alloimmunisiert gegenüber dem Rhesussystem. Dies entspricht einer Alloimmunisierungsrate von knapp 7%. 42% der Immunsierungen fallen auf das Rh(D)- Merkmal, 32% auf das Merkmal Rh(C) und 26% auf das Merkmal Rh(E). Diese sehr geringe Alloimmunisierungsrate erklärt sich durch die Beobachtungsdauer nach inkompatibler Transfusion. 33% der Patienten wird nach erfolgter Transfusion nicht weiter in der Blutbank untersucht. 30% der Patienten können nur bis zu 14 Tagen nachuntersucht werden. Die übrige Anzahl von Patienten liegt im Beobachtungsintervall zwischen 15 Tagen und 8 Jahren. Durch das kurze Beobachtungsintervall von bis zu 14 Tagen können noch keine anti-erythrozytären Allo-Antikörper detektiert werden, da sich die überwiegende Zahl der Antikörper noch in Bildung befindet. Auch Frohn et al. beobachten die früheste Immunantwort in ihrer Studie an Tag 14 und 15 [73]. Die wahrscheinlichste Erklärung für die geringe Immunsierungsrate am UKM liegt in der Kürze der Nachbeobachtungszeit der Patienten und sollte bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

V. Zusammenfassung und Ausblick

Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern machen innerhalb eines Klinikums der Maximalversorgung einen bedeutenden Patientenstamm aus, bei dem in einem hohen Prozentsatz Transfusionen erforderlich werden. Die Anwendung hochsensitiver diagnostischer Methoden hat, besonders für die Inzidenz und Prävalenz anti-erythrozytärer Allo-Antikörper, insofern Bedeutung, als dass durch sie ein verbesserter Nachweis dieser Allo-Antikörpertypen gelingt.

Die Verteilung der relativen Häufigkeiten und die Charakteristika anti-erythrozytärer Allo-Antikörper, die innerhalb der Transfusionsmedizin des UKM beobachtet werden, entsprechen im Wesentlichen den aus der Literatur bekannten Daten. Sie liefern darüber hinaus fundierte Kenntnisse über die Darstellung eines speziellen Patientenkollektivs, welches zur Problematik in der Blutversorgung von Patienten beiträgt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Antikörper gegen die Antigene des Rhesussystems (65,3%) und Antikörper gegen die Antigene des Kellsystems (8,6%) knapp 74% aller detektierten Antikörperspezifitäten abdecken. Dabei findet sich die multiple anti-erythrozytäre Alloimmunisierung (≥ 2 Allo-Antikörper) bei 15,8% der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten des UKM, jedoch sind nur 0,7% der Patienten drei- oder mehr als dreifach immunisiert. Zusätzlich sind 6,3% der alloimmunisierten Patienten autoimmunisiert (WAA: 53,6% / KAA: 33,3% / WAA+KAA: 13,1%). Die Chirurgie stellt den größten Anteil der multipel immunisierten Patienten (39,9%), wohingegen im einfach immunisierten Kollektiv die Gynäkologie den größten Anteil ausmacht (36,3%). Das gemeinsame Auftreten von anti-erythrozytären Allo- und Auto-Antikörpern wird am häufigsten in der Inneren Nicht-hämatologisch-onkologisch (31,9%), Chirurgie (28,9%) und in der Inneren hämatologisch-onkologisch (14,5%) beobachtet.

Patienten unter laufendem Transfusionsregime, die bisher noch keinen anti-erythrozytären Allo-Antikörper aufweisen, haben den Daten des

Untersuchungszeitraums zufolge und bezogen auf die Gesamtzahl der transfundierten Patienten ein geringes Immunisierungsrisiko von 1,08%. Das Immunisierungsrisiko ist um den Faktor 4 erniedrigt, wenn die Patienten bereits einen präexistenten anti-erythrozytären Allo-Antikörper haben.

30% der am UKM in den Jahren 2001-2003 untersuchten Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern sind schwanger. Die Häufigkeitsverteilung der detektierten Antikörperspezifitäten weicht von der Häufigkeit der im Gesamtkollektiv der anti-erythrozytär alloimmunisierten Patienten detektierten Spezifitäten dahingehend ab, dass bei den Schwangeren 90% aller Antikörperspezifitäten gegen das Rhesussystem gerichtet sind.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv der Patienten mit anti-erythrozytärer Alloimmunisierung machen die mit allogenen hämatopoietischen Stammzellen transplantierten Patienten lediglich 1% aus. Das Immunisierungsrisiko unter Transplantation beträgt 66,6%.

Die Detektion anti-erythrozytärer Allo-Antikörper erfolgt zum weit überwiegenden Teil (72%) im Zusammenhang mit der Anforderung einer Blutgruppenbestimmung und damit zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik in der Blutbank des UKM. Rund 30% der Patienten mit Nachweis eines anti-erythrozytären Allo-Antikörpers werden im 3-Jahresfenster mehr als einmal in der Blutbank des UKM untersucht.

Das Verbrauchs-/Bereitstellungsverhältnis für Erythrozytenkonzentrate liegt im Untersuchungszeitraum für das anti-erythrozytär alloimmunisierte Patientenkollektiv bei 44,71% (12. 006 angeforderte und 5. 369 transfundierte Blutprodukte).

7% aller beobachteten Transfusionszwischenfälle treten bei Patienten mit anti-erythrozytären Allo-Antikörpern auf. Diese Transfusionsreaktionen weichen hinsichtlich des zugrunde liegenden Produkts und hinsichtlich der Art der Transfusionsreaktion nicht von den Charakteristika der Transfusionsreaktionen im Vergleichskollektiv ab.

Lediglich 7% der Rhesus-inkompatibel transfundierten Patienten entwickeln im Untersuchungszeitraum 1996-2005 anti-erythrozytäre Allo-Antikörper, wobei 42% gegen das Rh(D)-Merkmal gerichtet sind, 32% gegen das Rh(C)-Merkmal

und 26% gegen das Rh(E)-Merkmal. 33% dieser Patienten werden nach erfolgter Transfusion nicht weiter in der Blutbank untersucht, 30% werden bis zu 14 Tagen nachuntersucht. Die übrige Anzahl von Patienten liegt im Beobachtungsintervall zwischen 15 Tagen und 8 Jahren.

Durch den hohen Anteil von alloimmunisierten Patienten gemessen am transfundierten Gesamtkollektiv sowie durch die Variabilität der Allo-Antikörpercharakteristik wird deutlich, dass zur Gewährleistung einer sicheren Hämotherapie die sensitive, zeit-, personal- und somit auch kostenintensive immunhämatologische Diagnostik zwingend erforderlich ist, um zum einen die unmittelbar durchzuführenden Transfusionen möglichst sicher zu gestalten und darüber hinaus auch die zukünftige hämotherapeutische Versorgung des Patienten nicht zu verkomplizieren.

VI. Referenzen:

1. Denomme, G.A., The structure and function of the molecules that carry human red blood cell and platelet antigens. *Transfus Med Rev*, 2004. 18(3): p. 203-31.
2. Reid, M.E. and V. Yahalom, Blood groups and their function. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*, 2000. 13(4): p. 485-509.
3. Daniels, G.L., et al., Blood group terminology 2004: from the International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens. *Vox Sang*, 2004. 87(4): p. 304-16.
4. Mollison PL, E.C., Contreras M, Blood transfusion in clinical medicine ed. t. Edition and 1993, Oxford.
5. Dutcher, J.P., et al., Long-term follow-up patients with leukemia receiving platelet transfusions: identification of a large group of patients who do not become alloimmunized. *Blood*, 1981. 58(5): p. 1007-11.
6. Holohan, T.V., P.I. Terasaki, and A.B. Deisseroth, Suppression of transfusion-related alloimmunization in intensively treated cancer patients. *Blood*, 1981. 58(1): p. 122-8.
7. Huh, Y.O. and B. Lichtiger, Transfusion reactions in patients with cancer. *Am J Clin Pathol*, 1987. 87(2): p. 253-7.
8. Morgan, W.T. and W.M. Watkins, Unravelling the biochemical basis of blood group ABO and Lewis antigenic specificity. *Glycoconj J*, 2000. 17(7-9): p. 501-30.
9. Avent, N.D. and M.E. Reid, The Rh blood group system: a review. *Blood*, 2000. 95(2): p. 375-87.
10. Lee, S., D. Russo, and C. Redman, Functional and structural aspects of the Kell blood group system. *Transfus Med Rev*, 2000. 14(2): p. 93-103.
11. Cartron, J.P. and Y. Colin, Structural and functional diversity of blood group antigens. *Transfus Clin Biol*, 2001. 8(3): p. 163-99.

12. Poole, J., Red cell antigens on band 3 and glycophorin A. *Blood Rev*, 2000. 14(1): p. 31-43.
13. Mathai, J.C., et al., Functional analysis of aquaporin-1 deficient red cells. The Colton-null phenotype. *J Biol Chem*, 1996. 271(3): p. 1309-13.
14. Lucien, N., et al., Characterization of the gene encoding the human Kidd blood group/urea transporter protein. Evidence for splice site mutations in Jknull individuals. *J Biol Chem*, 1998. 273(21): p. 12973-80.
15. Marini, A.M., et al., The Rh (rhesus) blood group polypeptides are related to NH₄⁺ transporters. *Trends Biochem Sci*, 1997. 22(12): p. 460-1.
16. Pogo, A.O. and A. Chaudhuri, The Duffy protein: a malarial and chemokine receptor. *Semin Hematol*, 2000. 37(2): p. 122-9.
17. Moulds, J.M., et al., Molecular identification of Knops blood group polymorphisms found in long homologous region D of complement receptor 1. *Blood*, 2001. 97(9): p. 2879-85.
18. Frattali Eder A, S., Blood group antigens as receptors for pathogens. *Molecular biology and evolution of blood group and MHC antigens in primates*, 1997, Berlin: Springer. p. 268-304.
19. Garratty, G., Blood group antigens as tumor markers, parasitic/bacterial/viral receptors, and their association with immunologically important proteins. *Immunol Invest*, 1995. 24(1-2): p. 213-32.
20. Brown, K.E., S.M. Anderson, and N.S. Young, Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science*, 1993. 262(5130): p. 114-7.
21. Borland, G., J.A. Ross, and K. Guy, Forms and functions of CD44. *Immunology*, 1998. 93(2): p. 139-48.
22. Hermand, P., et al., Binding sites of leukocyte beta 2 integrins (LFA-1, Mac-1) on the human ICAM-4/LW blood group protein. *J Biol Chem*, 2000. 275(34): p. 26002-10.
23. El Nemer, W., et al., The Lutheran blood group glycoproteins, the erythroid receptors for laminin, are adhesion molecules. *J Biol Chem*, 1998. 273(27): p. 16686-93.

24. Ellis, N.A., et al., PBDX is the XG blood group gene. *Nat Genet*, 1994. 8(3): p. 285-90.
25. Spring, F.A., et al., The Oka blood group antigen is a marker for the M6 leukocyte activation antigen, the human homolog of OX-47 antigen, basigin and neurothelin, an immunoglobulin superfamily molecule that is widely expressed in human cells and tissues. *Eur J Immunol*, 1997. 27(4): p. 891-7.
26. Yamamoto, F., Molecular genetics of the ABO histo-blood group system. *Vox Sang*, 1995. 69(1): p. 1-7.
27. Oriol, R., J.J. Candelier, and R. Mollicone, Molecular genetics of H. *Vox Sang*, 2000. 78 Suppl 2: p. 105-8.
28. Mollicone, R., et al., Molecular genetics of alpha-L-fucosyltransferase genes (H, Se, Le, FUT4, FUT5 and FUT6). *Transfus Clin Biol*, 1994. 1(2): p. 91-7.
29. Bartels, C.F., T. Zelinski, and O. Lockridge, Mutation at codon 322 in the human acetylcholinesterase (ACHE) gene accounts for YT blood group polymorphism. *Am J Hum Genet*, 1993. 52(5): p. 928-36.
30. Sha, Q., C.M. Redman, and S. Lee, Endothelin-3-converting enzyme activity of the KEL1 and KEL6 phenotypes of the Kell blood group system. *J Biol Chem*, 2006. 281(11): p. 7180-2.
31. Gubin, A.N., et al., Identification of the dombrock blood group glycoprotein as a polymorphic member of the ADP-ribosyltransferase gene family. *Blood*, 2000. 96(7): p. 2621-7.
32. Cartron, J.P., C. Le Van Kim, and Y. Colin, Glycophorin C and related glycoproteins: structure, function, and regulation. *Semin Hematol*, 1993. 30(2): p. 152-68.
33. Reid, M.E., et al., DNA from blood samples can be used to genotype patients who have recently received a transfusion. *Transfusion*, 2000. 40(1): p. 48-53.
34. Reid, M.E. and K. Yazdanbakhsh, Molecular insights into blood groups and implications for blood transfusion. *Curr Opin Hematol*, 1998. 5(2): p. 93-102.

35. Kleindienst, P. and T. Brocker, Concerted antigen presentation by dendritic cells and B cells is necessary for optimal CD4 T-cell immunity in vivo. *Immunology*, 2005. 115(4): p. 556-64.
36. Sallusto, F., J. Geginat, and A. Lanzavecchia, Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol*, 2004. 22: p. 745-63.
37. Dorner, T. and A. Radbruch, Selecting B cells and plasma cells to memory. *J Exp Med*, 2005. 201(4): p. 497-9.
38. Hoyer, B.F., et al., Long-lived plasma cells and their contribution to autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*, 2005. 1050: p. 124-33.
39. Goodnough, L.T., Risks of blood transfusion. *Crit Care Med*, 2003. 31(12 Suppl): p. S678-86.
40. Faber, J.C., Haemovigilance around the world. *Vox Sang*, 2002. 83 Suppl 1: p. 71-6.
41. Stainsby, D., et al., 6 Years of shot reporting--its influence on UK blood safety. *Transfus Apher Sci*, 2004. 31(2): p. 123-31.
42. Bundesärztekammer, W.B.d., Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), ed. D. Ärzte-Verlag. 2000, Köln.
43. Spielmann, W. and S. Seidl, Prevalence of irregular red cell antibodies and their significance in blood transfusion and antenatal care. *Vox Sang*, 1974. 26(6): p. 551-9.
44. Walker, R.H., D.T. Lin, and M.B. Hartrick, Alloimmunization following blood transfusion. *Arch Pathol Lab Med*, 1989. 113(3): p. 254-61.
45. Winters, J.L., et al., RBC alloantibody specificity and antigen potency in Olmsted County, Minnesota. *Transfusion*, 2001. 41(11): p. 1413-20.
46. Murao, M. and M.B. Viana, Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease. *Braz J Med Biol Res*, 2005. 38(5): p. 675-82.
47. Ramsey, G., et al., Red cell antibody problems in 1000 liver transplants. *Transfusion*, 1989. 29(5): p. 396-400.

48. Redman, M., F. Regan, and M. Contreras, A prospective study of the incidence of red cell allo-immunisation following transfusion. *Vox Sang*, 1996. 71(4): p. 216-20.
49. Fluit, C.R., V.A. Kunst, and A.M. Drenthe-Schonk, Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusion. *Transfusion*, 1990. 30(6): p. 532-5.
50. Schonewille, H., H.L. Haak, and A.M. van Zijl, Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion*, 1999. 39(7): p. 763-71.
51. Brantley, S.G. and G. Ramsey, Red cell alloimmunization in multitransfused HLA-typed patients. *Transfusion*, 1988. 28(5): p. 463-6.
52. Hoeltge, G.A., et al., Multiple red cell transfusions and alloimmunization. Experience with 6996 antibodies detected in a total of 159,262 patients from 1985 to 1993. *Arch Pathol Lab Med*, 1995. 119(1): p. 42-5.
53. Ameen, R., et al., Frequency of red blood cell alloantibody in Kuwaiti population. *Med Princ Pract*, 2005. 14(4): p. 230-4.
54. Schonewille, H., et al., Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion*, 2006. 46(2): p. 250-6.
55. Singer, S.T., et al., Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly asian descent. *Blood*, 2000. 96(10): p. 3369-73.
56. Castellino, S.M., et al., Erythrocyte autoantibodies in paediatric patients with sickle cell disease receiving transfusion therapy: frequency, characteristics and significance. *Br J Haematol*, 1999. 104(1): p. 189-94.
57. Young, P.P., et al., Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? *Transfusion*, 2004. 44(1): p. 67-72.
58. Salmi, L.R. and P. Herve, [Organization of blood surveillance in France]. *Transfus Clin Biol*, 1994. 1(3): p. 252-6.
59. Vamvakas, E.C. and H.F. Taswell, Epidemiology of blood transfusion. *Transfusion*, 1994. 34(6): p. 464-70.

60. Stanworth, S.J., et al., Which groups of patients are transfused? A study of red cell usage in London and southeast England. *Vox Sang*, 2002. 83(4): p. 352-7.
61. Wells, A.W., et al., Where does blood go? Prospective observational study of red cell transfusion in north England. *Bmj*, 2002. 325(7368): p. 803.
62. Chiavetta, J.A., et al., A survey of red cell use in 45 hospitals in central Ontario, Canada. *Transfusion*, 1996. 36(8): p. 699-706.
63. Mathoulin-Pelissier, S., et al., Blood transfusion in a random sample of hospitals in France. *Transfusion*, 2000. 40(9): p. 1140-6.
64. ACOG educational bulletin. Management of isoimmunization in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*, 1996. 55(2): p. 183-90.
65. Joy, S.D., et al., Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet Gynecol*, 2005. 105(1): p. 24-8.
66. Van Kamp, I.L., et al., Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 192(1): p. 171-7.
67. Mohandas, K. and L. Aledort, Transfusion requirements, risks, and costs for patients with malignancy. *Transfusion*, 1995. 35(5): p. 427-30.
68. Perseghin, P., et al., Red blood cell support and alloimmunization rate against erythrocyte antigens in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2003. 32(2): p. 231-6.
69. de La Rubia, J., et al., Development of non-ABO RBC alloantibodies in patients undergoing allogeneic HPC transplantation. Is ABO incompatibility a predisposing factor? *Transfusion*, 2001. 41(1): p. 106-10.
70. Ting, A., et al., Red cell alloantibodies produced after bone marrow transplantation. *Transfusion*, 1987. 27(2): p. 145-7.
71. Abou-Ellella, A.A., et al., Low incidence of red cell and HLA antibody formation by bone marrow transplant patients. *Transfusion*, 1995. 35(11): p. 931-5.

72. Urbaniak, S.J. and A.E. Robertson, A successful program of immunizing Rh-negative male volunteers for anti-D production using frozen/thawed blood. *Transfusion*, 1981. 21(1): p. 64-9.
73. Frohn, C., et al., Probability of anti-D development in D- patients receiving D+ RBCs. *Transfusion*, 2003. 43(7): p. 893-8.

Danksagung

Ich danke allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Sibrowski für die Überlassung des Themas und dafür, dass ich in den Laboren der Blutbank des Institutes der Transfusionsmedizin arbeiten durfte.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Stahl, die mir als direkte Betreuerin unermüdlich mit Rat und Tat zur Seite stand.

Im Institut für Transfusionsmedizin haben mich die Mitarbeiter der Blutbank unterstützt. Ich möchte hier die Medizinisch-technische Assistentin Claudia Niebrügge nennen, die mir stets bei allen Fragen weiter geholfen hat. Dafür bedanke ich mich ganz herzlich.

Schließlich möchte ich meiner Familie von ganzem Herzen danken, die mich stets unterstützt und gefördert haben.