

# Seltene Blutgruppen – Versorgung mit frischen und/oder kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten in Deutschland – Ein Situationsbericht

## Zusammenfassung

Die in den zurückliegenden Jahren und auch aktuell wieder zunehmende Migration von Menschen aus anderen Teilen der Welt nach Deutschland bringt nicht nur gesellschaftliche, sondern auch besondere medizinische Herausforderungen mit sich. Mit der Zuwanderung steigt die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Hämoglobinopathien wie der Sichelzellanämie, die wiederum wegen der oftmals häufig notwendigen Transfusionen besondere Aufmerksamkeit mit Blick auf die Immunisierung gegen erythrozytäre Antigene benötigen. Die besondere Problematik mit Blick auf die immunhämatologischen Fragestellungen wurde von Herrn PD Dr. med. Franz F. Wagner schon vor einigen Jahren in dieser Zeitschrift behandelt<sup>1</sup>.

Zwar haben die meisten großen Blutspendedienste in Deutschland mittlerweile Screening-Programme für Spender mit sehr seltenen Blutgruppenmerkmalen aufgelegt<sup>2,3</sup>. Da es jedoch weiter schwierig bleibt, Menschen aus den betroffenen Personengruppen langfristig zur Blutspende zu bewegen, bleibt es vorläufig unumgänglich, für besondere Blutgruppenmerkmale negative Erythrozytenkonzentrate (EK) zu kryokonservieren, um solche Blutkomponenten im Ernstfall kurzfristig bereitstellen zu können.

Dieser Beitrag beschreibt die gegenwärtige Versorgungsinfrastruktur in Deutschland und beleuchtet die besonderen logistischen Herausforderungen mit Blick auf die Bereitstellung besonders seltener kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate.

## Summary

The increasing migration of people from other parts of the world to Germany in recent years and also currently not only entails social, but also special medical challenges. With immigration, the number of patients with hemoglobinopathies such as sickle cell anemia is increasing, who in turn require special attention with regard to immunization against erythrocyte antigens due to often frequent transfusions. The special problem with regard to the immuno-hematological questions was addressed by Franz F. Wagner, MD, in this journal a few years ago<sup>1</sup>.

Most of the major blood donation services in Germany recently have launched screening programs detecting donors with particularly rare blood group characteristics<sup>2,3</sup>. However, since it remains difficult to get people from the affected groups to donate in the long term, it remains unavoidable to cryopreserve packed red blood cells (RBC) negative for special blood group characteristics in order to be able to provide such blood components in case of any emergent need.

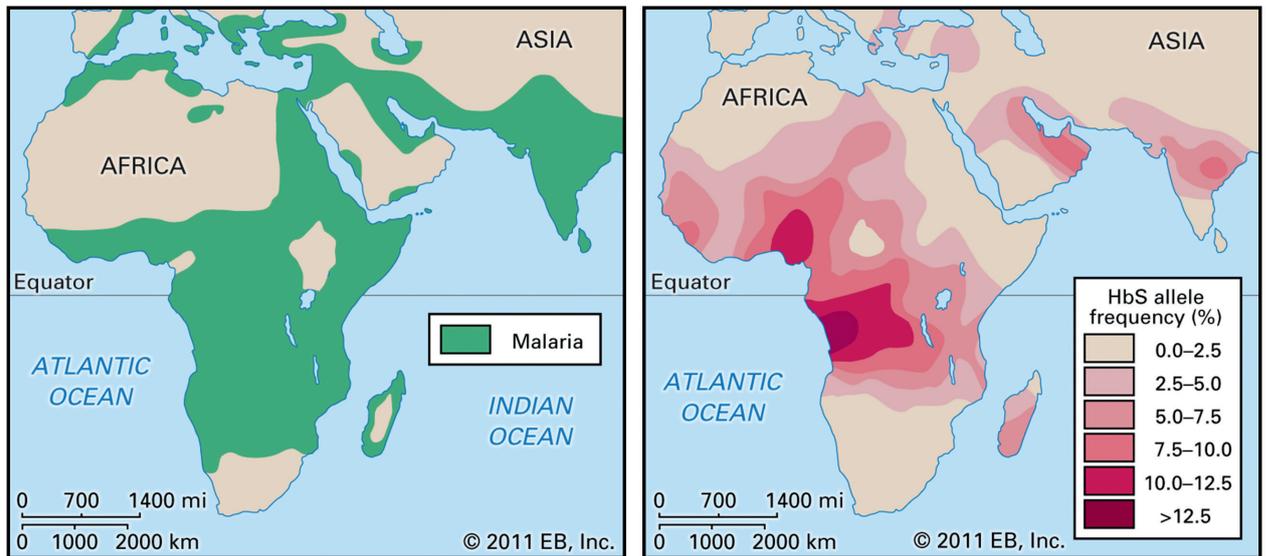
This article describes the current supply infrastructure in Germany and highlights the special logistical challenges with a view to supply of particularly rare cryopreserved red cell concentrates.

## SICHELZELLANÄMIE UND MALARIA

Patientinnen und Patienten mit hämotherapeutisch problematischer Versorgungssituation stammen meist aus Weltregionen, in denen die erythrozytären Merkmalsmuster völlig andere sind als in der ansässigen Bevölkerung. Nicht selten handelt es sich um Menschen aus Subsahara-Afrika oder aus dem vorderasiatischen oder mittel- und südasiatischen Raum. Einerseits sind dies Regionen, aus denen die Migration in Richtung Europa in den letzten Jahren stark zugenommen hat, andererseits sind dies auch die Teile der Welt, in denen sowohl die Malaria, aber eben auch die Sichelzellanämie vorkommen, welche die größte Verbreitung in den Malariagebieten Afrikas und Asiens hat. So sind z. B. in Äquatorialafrika 25 bis 40 % der Bevölkerung heterozygote Merkmalsträger. Die Häu-

figkeit des Defekts nimmt mit dem Abstand zum Äquator deutlich ab, was daran liegt, dass heterozygote Merkmalsträger eine relative Resistenz gegen Malaria besitzen – in Malariagebieten ein deutlicher Selektionsvorteil. In gemäßigten Breiten ist der Selektionsvorteil auf Grund der fehlenden Malaria nicht wirksam, weshalb z. B. bei der schwarzen Bevölkerung Amerikas die Häufigkeit nur noch zwischen 5 und 10 % liegt.

In Deutschland sind jährlich etwa 300 Kinder und Erwachsene von der Sichelzellerkrankung betroffen, Tendenz zunehmend. Dies ist einer der wesentlichen Gründe dafür, dass transfusionsmedizinische und hämotherapeutische Probleme in der klinischen Versorgung zunehmen. Nicht selten sind Patientinnen und Patienten polytransfundiert und mit zunehmender Transfusionshäufigkeit steigt die



**Abbildung 1:** Geographische Verbreitung von Malaria und Sichelzellanämie  
(Encyclopædia Britannica: <https://www.britannica.com/science/sickle-cell-anemia#/media/1/542875/160694>)

Gefahr der Immunisierung gegen in der lokalen Bevölkerung weit verbreitete Antigene (HFA = hochfrequente Antigene).

## IMMUNHÄMATOLOGISCHE BESONDERHEITEN IN DEN HERKUNFTSLÄNDERN

Meist denkt man im Zusammenhang mit der Langzeitlagerung von problematischen Blutgruppen zunächst an die mehr oder weniger bekannten aus dem ABO-System ( $O_h$  - „Bombay“) und dem Rhesus-System ( $Rh_{null}$  und  $Rh--D--$ ).

Die Blutgruppe  $O_h$  wurde 1952 in Indien, Bombay entdeckt und erstmals beschrieben, daher die Trivialbezeichnung „Bombay-Blut“<sup>4</sup>. Die Blutgruppe  $O_h$  zeichnet sich durch eine nicht funktionsfähige Fucosyl-Transferase aus, bedingt durch eine homozygote Mutation des FUT1-Gens auf Chromosom 19. Im Ergebnis kommt es zu einer fehlenden Anlagerung von Fucose an die Grundsubstanz „h“, weshalb die Ausprägung der Blutgruppe O (H) unterbleibt. An die H-Substanz der Blutgruppe O wiederum würde im Falle der Blutgruppe A der Zucker N-Acetyl-D-Galaktosamin und im Falle der Blutgruppe B D-Galaktose angehängt, was jedoch bei dieser Mutation unterbleibt. Das problematische Ergebnis dieser Mutation ist die Bildung eines Anti-H-Antikörpers schon in der frühen Kindheitsphase (analog zur Bildung der Isoagglutinine Anti-A und Anti-B im ABO-System), der mit allen bekannten ABO-Blutgruppen reagiert, so dass Patientinnen und Patienten mit der Blutgruppe  $O_h$  nur mit Spenden eben dieser Blutgruppe versorgt werden können.

Weltweit liegt die Prävalenz von  $O_h$  bei 1:300.000, in Teilen Indiens bei bis zu 1:7.600. In Deutschland könnte man daher mit rund 260 Betroffenen rechnen, wobei solche meist erst entdeckt werden, wenn sie entweder zu (transfusionspflichtigen) Patienten oder zu Blutspendern werden. Daher sind nur wenige Blutspenderinnen und Blutspender überhaupt bekannt, so dass solche Spenden in der Regel bis zu einer gewissen Menge kryokonserviert werden.

Noch deutlich seltener als  $O_h$  ist der  $Rh_{null}$ -Phänotyp, der sich durch eine fehlende Expression aller Rh-Antigene (D, C, c, E und e) auszeichnet. Menschen mit dieser Blutgruppe bilden nach Exposition Alloantikörper gegen die fehlenden Rh-Merkmale und können dann ihrerseits nur noch mit ABO-kompatiblen  $Rh_{null}$ -Spenderblut versorgt werden. In Deutschland sind Stand heute nach dem Kenntnisstand der Autoren nur ein Spender mit dem Phänotyp A  $Rh_{null}$  bekannt sowie eine Person mit der Blutgruppe O  $Rh_{null}$ , die jedoch ausdrücklich und ausschließlich für autologe Zwecke spendet.

Besser ist hingegen die Versorgungslage mit allogenen Spenden der Blutgruppe  $Rh--D--$  („dash D dash“). Derart Betroffene bilden nach Immunisierung meist komplexe Antikörper (z. B. Anti-Rh 17), die sich gegen mehrere Epitope verschiedener CcEe-Merkmale richten. Auch derart immunisierte Patientinnen und Patienten können nur mit ABO-kompatiblen  $--D--$ -Spenderblut versorgt werden. Betroffene stammen oft aus dem kleinasiatischen bzw. vorderasiatischen Raum, weshalb wir hier beispielsweise unter dem Eindruck der Migration aktuell eine Zunahme von Anfragen und Versorgungsfällen im deutschsprachigen Raum feststellen.

Zuwanderer aus dem arabischen Raum können uns möglicherweise künftig vor Versorgungsprobleme im Indian-Blutgruppensystem stellen. Ein Anti-In<sup>b</sup> kann schwere verzögerte und auch akute hämolytische Transfusionsreaktionen auslösen, weshalb in solchen Fällen nach Immunisierung nur In<sup>b</sup>-negative Konserven gegeben werden dürfen. Die Prävalenz von In<sup>b</sup>-negativen Menschen liegt im arabischen Raum bei 1:270, die Häufigkeit In<sup>b</sup>-negativer Blutspender hierzulande dürfte bei rund 1:4.000.000 liegen<sup>1</sup>.

Bei Zuwanderern aus Subsahara-Afrika stehen Versorgungsprobleme mit Blick auf die Blutgruppenmerkmale Duffy (Fy), MNS und ggf. künftig Augustine (At) im Fokus. Aber auch mit Blick auf das Rh-System gibt es bei Afrikanern gegenüber der hiesigen Bevölkerung gravierende Unterschiede. Das Merkmal partial D z. B. kommt bei Afrikanern mit einer weit höheren Variabilität vor als in der europäischen Bevölkerung, weshalb es sich empfiehlt, bei abgeschwächtem D und bekannter schwarzafrikanischer Herkunft möglichst RhD-negatives Blut zu verabreichen<sup>1</sup>.

Besonders häufig begegnet uns bei Menschen schwarzafrikanischer Herkunft der Phänotyp Fy(a-b-), was daran liegt, dass diese Merkmalskombination mit einer relativen Resistenz gegen Plasmodium vivax, den Erreger der Malaria tertiana, einhergeht. Derart Betroffene können nach Immunisierung ein Anti-Fy<sup>3</sup> bilden, welches mit Fy<sup>a</sup> und Fy<sup>b</sup> reagiert. Mittlerweile habe viele Blutspendedienste jedoch ausreichend Spendewillige mit diesem Merkmal, so dass eine Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Anti-Fy<sup>3</sup> in der Regel mit ausreichend zeitlichem Vorlauf möglich ist. Für Notfälle stehen auch Fy(a-b-)-Konserven in den Kryodepots in begrenztem Umfang zur Verfügung.

Schwieriger wird die Versorgung bei Patientinnen und Patienten mit Anti-U. Das Merkmal U stammt aus dem MNS-System und Antikörper gegen dieses Merkmal lösen schwere hämolytische Transfusionsreaktionen aus. Bei Menschen schwarzafrikanischer Herkunft liegt die Prävalenz von U bei 99 %, bei Menschen kaukasischer Abstammung hingegen bei 99,9 %<sup>5</sup>. Daher handelt es sich bei Menschen mit Anti-U meist um solche afrikanischer Abstammung und geeignete Spender finden sich ebenfalls meist in dieser Bevölkerungsgruppe. Neben der Seltenheit U-negativer Spendewilliger liegt das Problem jedoch auch darin, dass Menschen schwarzafrikanischer Abstammung in der spendenden Bevölkerung deutlich unterrepräsentiert sind, was auch daran liegt, dass Hürden zur Zulassung zur allogenen Blutspende in Deutschland hoch sind (Herkunft aus Malaria-Endemiegebieten, labortechnischer Ausschluss einer Malaria)<sup>6</sup>.

Ein weiteres Merkmal, welches uns vor Versorgungsprobleme bei afrikanischstämmigen Patientinnen und Patienten stellen kann, ist das Merkmal At<sup>a</sup> aus dem Augustine-Blutgruppensystem, welches als solches 2015 beschrieben wurde, wenngleich das Antigen selbst bereits seit 1967 bekannt ist<sup>7</sup>. Der At(a)-negative Phänotyp tritt fast



**Abbildung 2:** Doppel-EK-Apheresespende eines aus Ghana stammenden, U-negativen Spenders (DRK-BSD Hagen, 2011)

ausschließlich bei Afrikanern auf und stellt uns nicht nur vor therapeutische, sondern auch vor diagnostische Probleme, da At(a)-negative Testzellen praktisch nicht verfügbar sind.

Die beschriebenen Blutgruppensysteme stellen nur einen Teil derjenigen dar, in denen die europäische Bevölkerung starke Unterschiede zu den Merkmalen verschiedener Zuwanderergruppen aufweist. Ziel für die Zukunft muss es also sein, Zuwanderer aus solchen Regionen, besonders aus Vorder- und Mittelasien und aus Subsahara-Afrika zur Blutspende zu gewinnen, um auch Patientinnen und Patienten aus solchen Herkunftsländern hinreichend hämotherapeutisch versorgen zu können. Ohne eine ausreichende Anzahl geeigneter Spendewilliger aus diesen Bevölkerungsteilen können andernfalls auch bei sehr seltenen Blutgruppenmerkmalen keine ausreichenden Reserven in den Kryo-Depots im deutschsprachigen Raum angelegt werden.

## DIE TATSÄCHLICHE BEDARFSLAGE IN DEUTSCHLAND

Interessant für die hämotherapeutische Versorgung in Deutschland sind jedoch nicht nur die „Exoten“, also jene Erythrozytenkonzentrate, die negativ für ein hochfrequen-

tes Antigen sind. Vor besondere Probleme stellt uns oft auch ein komplexes Gemisch aus Antikörpern gegen hierzulande nicht ungewöhnliche Blutgruppenmerkmale, z. B. bei hochimmunisierten, polytransfunden Patientinnen und Patienten.

**Ein Beispiel in zwei Varianten mag dies verdeutlichen:**

Nehmen wir an, Patient Otto Normal weist Alloantikörper gegen die Merkmale e, s und Fy<sup>b</sup> auf. Jeder Antikörper für sich wäre problemlos zu berücksichtigen, um Herrn Normal ohne großen Aufwand zu versorgen. Bei dieser Kombination müssen jedoch die Frequenzen der für das jeweilige Merkmal negativen Spenden multipliziert werden: 0.02 Wahrscheinlichkeit für e-negativ, 0.11 Wahrscheinlichkeit für s-negativ und 0.17 Wahrscheinlichkeit für Fy<sup>a</sup>-negativ, bedeutet:

$0.02 \times 0.11 \times 0.17 \approx 0.0004$ . Benötigt Herr Normal sechs EK, so muss man diese sechs durch die erwartete kombinierte Merkmalsfrequenz dividieren und weiß dann, dass man 15.000 EK testen muss bzw. getestet haben muss, um sechs AB0-kompatible EK zu finden.

Besonders problematisch wird eine solche Situation, wenn ein Antikörper gegen ein hochfrequentes Antigen vergesellschaftet ist mit einem oder mehreren weiteren

„herkömmlichen“ Antikörpern.

Hätte Herr Normal z. B. statt eines Anti-Fy<sup>a</sup> ein Anti-k, dann sähe die Rechnung schon deutlich nachteiliger aus: 0.02 Wahrscheinlichkeit für e-negativ, 0.11 Wahrscheinlichkeit für s-negativ und 0.02 für k-negativ, hieße:  $0.02 \times 0.11 \times 0.02 = 0.000044$ . In diesem Fall müsste man also bereits gut 136.000 EK getestet haben, um sechs AB0-kompatible Spenden zu finden.

Dies unterstreicht eindrucksvoll, dass wir in Deutschland nicht nachlassen dürfen in unseren Bemühungen, unsere Spenderinnen und Spender, v. a. jene der Blutgruppe Null mit homozygoter Ausprägung der Antigene Cc und Ee möglichst umfangreich durchzutesten, zumindest auf Abwesenheit der „gängigen“ Merkmale Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, M, N, S und s.

Es versteht sich von selbst, dass kein Blutspendedienst für jede beliebige Merkmalskombination geeignete EK kryokonservieren kann. Die Kryokonservierung von EK bleibt somit die Domäne der Langzeitbevorratung von EK mit Abwesenheit hochfrequenter Antigene. Am Standort Hagen des DRK-Blutspendedienstes West sind Stand April 2023 beispielhaft folgende Zielbestände definiert:

|        | 0 CCD.ee |                          | 0 ccD.EE |                          | 0 ccdee |         | Gesamt |         |
|--------|----------|--------------------------|----------|--------------------------|---------|---------|--------|---------|
|        | Ziel     | Bestand                  | Ziel     | Bestand                  | Ziel    | Bestand | Ziel   | Bestand |
| Lu(b)- | 2        | 2                        | 2        | 3                        | 4       | 4       | 8      | 9       |
| Yt(a)- | 2        | 4                        | 2        | 3                        | 4       | 5       | 8      | 12      |
| Co(a)- | 2        | 3                        | 2        | 0                        | 4       | 5       | 8      | 8       |
| Fynull | 2        | 1 x CcD.ee<br>1 x CCD.ee | 2        | 1 x ccD.ee<br>1 x ccD.EE | 4       | 4       | 8      | 8       |
| Vel-   | 4        | 2                        | 4        | 2                        | 8       | 5       | 16     | 9       |
| Kp(b)- | 8        | 2                        | 8        | 6                        | 8       | 8       | 24     | 16      |
| KK     | 2        | 4                        | 2        | 2                        | 4       | 5       | 8      | 11      |

|           | Ziel | Bestand |
|-----------|------|---------|
| 0 CCD.EE  | 4    | 2       |
| 0 CCdEE   | 4    | 4       |
| 0 CCdee   | 4    | 4       |
| 0 ccddEE  | 4    | 4       |
| Lan- BG 0 | 4    | 6       |
| Lu8- BG 0 | 4    | 4       |
| U- BG 0   | 4    | 0       |
| U- BG A   | 4    | 0       |

|                | Ziel | Bestand |
|----------------|------|---------|
| Js(b)- BG 0    | 4    | 0       |
| Js(b)- BG A    | 4    | 0       |
| Jr(a)- BG 0    | 4    | 2       |
| Rhnull BG 0    | 4    | 0       |
| Rhnull BG A    | 4    | 7       |
| --D-- BG 0     | 4    | 4       |
| --D-- BG A     | 4    | 0       |
| 0 <sub>h</sub> | 8    | 9       |

**Tabelle 1:** Ziel- und Istbestände im Kryodepot des Zentrums Hagen, Stand Frühjahr 2023.

Um einschätzen zu können, welche Mengen mit welchen Merkmalen sinnvollerweise einzufrieren und zu bevorraten sind, erfassen der DRK-Blutspendedienst West am Standort Hagen und der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen am Standort Ulm seit dem Jahr 2009 fortlaufend möglichst lückenlos alle Anfragen aus dem eigenen Versorgungsgebiet oder auch aus dem übrigen Bundesgebiet oder von anderen Blutspendein-

richtungen nach Erythrozytenkonzentraten mit seltenen Blutgruppenmerkmalen. Diese Anfrage werden fortlaufend protokolliert, so dass man über die Zeit Änderungen in der Bedarfslage dokumentieren und die Anfragen bezogen auf definierte Zeiträume auswerten kann.

In den beiden zurückliegenden Jahren 2021 und 2022 stellte sich das Anfrageverhalten wie folgt dar:

## 2021: Insgesamt 122 dokumentierte Anfragen

| Anzahl der Anfrage(n) | Merkmal   | Antigenfrequenz                                | Verfügbarkeit und Versorgung  | Anfrage aus                              |
|-----------------------|---|--|---|--|
| 1 x                   | Sc1   | > 99 %   | schwierig, in D derzeit nicht in den einschlägigen Screening-Programmen | USA via GB                               |
| 2 x                   | Rh <sub>null</sub>  | unklar   | derzeit in D nur ein Spender der Blutgruppe A bekannt                   | AUS<br>FIN                               |
| 2 x                   | Jk3 neg.<br>Jk <sup>a</sup> neg.                          | ≈ 100 %; Finnen,<br>Polynesier > 99 %          | keine Versorgung möglich  | I<br>USA                                 |
| 5 x                   | Kp <sup>b</sup> neg.                                      | ≈ 100 %  | schwierig, mit Kryo-EK teilweise möglich                                | D (NRW)                                  |
| 36 x                  | k neg.  | 99,8 %   | möglich aus Beständen,<br>mit Einbestellung oder Kryo-EK                | D<br>A                                   |
| 2 x                   | U neg.  | 99,9 % Kaukasier<br>99 % Afrikaner (Subsahara) | schwierig, aktuell keine aktiven Spender der BG Null                    | D (NRW und BW);<br>beide Fälle präpartal |
| 5 x                   | Co <sup>a</sup> neg.                                      | 99,5 %   | möglich aus Beständen,<br>mit Einbestellung oder Kryo-EK                | D  |
| 6 x                   | O <sub>h</sub> („Bombay“)                                 | 1:300.000                                      | möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK                                  | D (NRW), S, E                            |
| 4 x                   | P neg. Patient mit Anti-PP1P <sup>k</sup>                 | > 99,9 %                                       | derzeit nicht möglich   | A  |
| 1 x                   | PP1P <sup>k</sup> neg. Patient mit Anti-PP1P <sup>k</sup> | > 99,9 %                                       | derzeit nicht möglich   | D  |
| 4 x                   | --D.-- mit Anti-Hr <sub>0</sub>                           | ≈ 100 %  | möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK                                  | D (3 x NRW, NS)                          |
| 9 x                   | Vel neg.  | 1:4.000<br>1:1.700<br>(NOR und S)              | möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK                                  | D  |
| 1 x                   | Lan neg.  | ≈ 100%   | derzeit nicht möglich   | I  |
| 13 x                  | Fy(a-b-), Anti-Fy3  | 100 % Kaukasier<br>32 % Afrikaner (Subsahara)  | möglich aus Beständen,<br>mit Einbestellung oder Kryo-EK                | D (BY, 2 x B, SA)                        |
| 10 x                  | CCddee  | < 0,01 %                                       | möglich aus Beständen   | D, A                                     |
| 3 x                   | ccddEE  | < 0,01 %                                       | möglich aus Beständen   | D, A                                     |
| 2 x                   | CCDDEE  | < 0,01 %                                       | zum Zeitpunkt der Anfrage nicht möglich                                 | D  |
| 8 x                   | Lu(b-)  | 99,8 %   | möglich aus Beständen   | D  |
| 7 x                   | Yt(a-)  | 99,8 %   | möglich aus Beständen   | D  |
| 1 x                   | Jr(a-)  | > 99,9 %                                       | zum Zeitpunkt der Anfrage nicht möglich                                 | CH                                       |

Tabelle 2: Anfragen nach seltenen EK, Zentren Hagen und Ulm 2021

## 2022: Insgesamt 78 dokumentierte Anfragen

| Anzahl der Anfrage(n) | Merkmal                         | Antigenfrequenz   | Verfügbarkeit und Versorgung                          | Anfrage aus |
|-----------------------|---------------------------------|---|---|-------------|
| 11 x                  | CCddee                          | < 0,01 %  | möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK                | D           |
| 1 x                   | Js <sup>b</sup> neg.            | 99 % Afrikaner (Subsahara)<br>100 % Kaukasier                 | schwierig   | F           |
| 2 x                   | --D.-- mit Anti-Hr <sub>0</sub> | ≈ 100 %   | teilweise möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK      | D<br>IL     |
| 4 x                   | O <sub>h</sub> („Bombay“)       | 1:300.000   | möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK                | D (B)       |
| 27 x                  | k neg.                          | 99,8 %  | möglich aus Beständen, mit Einbestellung oder Kryo-EK | D<br>A      |
| 1 x                   | Kp <sup>b</sup> neg.            | ≈ 100 %   | möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK                |             |
| 6 x                   | Fy(a-b-), Anti-Fy3              | 100 % Kaukasier<br>32 % Afrikaner (Subsahara)                 | möglich aus Beständen, mit Einbestellung oder Kryo-EK | D           |
| 10 x                  | Lu <sup>b</sup> neg.            | 99,8 %  | möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK                | D           |
| 12 x                  | Yt <sup>a</sup> neg.            | > 99,8 % Kaukasier<br>98,6 % isr. Juden<br>97,6 % isr. Araber | möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK                | D           |
| 2 x                   | Vel neg.                        | 1:4.000<br>1:1.700<br>(NOR und S)                             | teilweise mit Kryo-EK möglich                         | D           |
| 1 x                   | Jr(a-)                          | > 99,9 %  | zum Zeitpunkt der Anfrage nicht möglich               | A           |
| 1 x                   | P neg.                          | ≈ 100 %   | derzeit nicht möglich                                 | A           |

**Tabelle 3:** Anfragen nach seltenen EK, Zentren Hagen und Ulm 2022. In Tabelle 2 und 3 verwendete Abkürzungen:

**USA:** Vereinigte Staaten, **GB:** Großbritannien, **AUS:** Australien, **FIN:** Finnland, **I:** Italien, **IL:** Israel, **D:** Deutschland, **A:** Österreich, **F:** Frankreich, **NRW:** Nordrhein-Westfalen, **BW:** Baden-Württemberg, **HE:** Hessen, **NS:** Niedersachsen, **BY:** Bayern, **B:** Berlin, **SA:** Sachsen-Anhalt

### WAS MUSS IM BEDARFSFALL BEACHTET WERDEN?

Mehrere Zentren im deutschsprachigen Raum arbeiten an der Versorgungsoptimierung durch ambitionierte Screening-Programme auf molekulargenetischer Basis<sup>2</sup>, wobei sich die Zusammensetzung der jeweiligen Multiplexe und damit die Zielantigene je nach Technik und Zielsetzung unterscheiden.

Wer in der Patientenversorgung tätig und auf der Suche nach EK mit seltenen Blutgruppenmerkmalen ist, sollte sich zunächst an seinen versorgenden Blutspendedienst wenden. Hier sind in der Regel 24/7 Fachärztinnen und Fachärzte tätig, die regelmäßig derartige Anfragen bekommen und gemeinsam mit den Klinikern die aktuelle Versorgungssituation besprechen und abschließend klären. Sofern der versorgende Blutspendedienst

für die spezielle Situation keine ausreichend großen EK-Bestände hat und/oder keine typisierten Spender einbestellen kann, wird sich das dortige ärztliche Personal an die nächstgrößere Einrichtung wenden und von dort entweder frische EK vermitteln (sofern vorhanden) oder aber geeignete Spender anbieten. Ist beides nicht möglich, wird man weiter bei der überregionalen Suche nach Präparaten unterstützen.

Grundsätzlich kann man sich bereits im Internet informieren, welche Blutspendedienste welche Spender anbieten können. Das Schweizerische Rote Kreuz hat hierzu in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie eine Datenbank erarbeitet, in welcher auf zwei Ebenen

- registrierte Spender und
- bevorratete Kryo-EK

gesucht und in vielen Fällen auch gefunden werden können. Die Datenbank findet man unter:

<https://www.iblutspende.ch/rare-donors.html>.

In der nachfolgenden **Abbildung 3** ist das Suchergebnis z. B. nach Spendern mit dem Merkmal Fy(a-b-) in Deutschland dargestellt. Sucht man in allen deutschsprachigen Ländern, ist das Ergebnis deutlich umfangreicher. Im dargestellten Beispiel wären also Spender registriert in Hagen (HA), Berlin (HLZ) und Ulm (UL).

Klickt man in der ersten Spalte „BSZ“ die Kürzel der entsprechenden Blutspendedienste an, so erhält man direkt die Kontaktdaten und kann sich vor Ort mit dem dort zuständigen ärztlichen Personal beraten.

Um eine erweiterte Suchmaske und ein detailliertes Resultat zu erhalten, muss man sich allerdings einloggen. Zugangsdaten erhält man unter den auf der Seite angegebenen Kontaktdaten der Interregionalen Blutspende SRK AG, durch welche die Seite verwaltet wird.

Ist das gesuchte Merkmal so selten, so dass man keine Spender findet oder ist die klinische Situation dergestalt,

dass man nicht abwarten kann, bis ein oder mehrere Spender aufgeboten werden und die gespendeten Präparate ausgeliefert werden können (was durchaus im Einzelfall mehrere Tage in Anspruch nehmen kann) und sind auch keine frischen Präparate in den Beständen der überregionalen Blutspendedienste zu finden, so wird man in seltenen Einzelfällen auf kryokonservierte EK zurückgreifen müssen.

Im deutschsprachigen Raum gibt es gegenwärtig nur drei Zentren, in denen kryokonservierte EK mit (sehr) seltenen Blutgruppenmerkmalen langfristig gelagert werden:

- Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen, DRK-Blutspendedienst West gGmbH
- Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen gGmbH
- Blutspendezentrale für Wien, Niederösterreich und das Burgenland des Österreichischen Roten Kreuzes, Wien

Die in unregelmäßigen Abständen aktualisierte Auflistung der dortigen Bestände kann man ebenfalls in der

ABO
Besonderes
Land
Suchen » >

0

Fy(a-b-)

Deutschland

Kryoblutbank

| BSZ | SP-Nr. | ABO | Rh | Rh.PhTyp | Cw | M | N | S | s | P1 | Lua | Lub | K | k | Kpa | Kpb | Lea | Leb | Fya | Fyb | Jka | Jkb | Doa | Dob | Coa | Cob | Yta | Ytb | Besonderes | Letzte Sp. |  |
|-----|--------|-----|----|----------|----|---|---|---|---|----|-----|-----|---|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------|------------|--|
| HA  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | Fy(a-b-)   |            |  |
| HA  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HA  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HA  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HA  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HA  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HA  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HA  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HA  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HA  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HA  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HA  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HA  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HLZ |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HLZ |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HLZ |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| HLZ |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| UL  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| UL  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| UL  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| UL  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| UL  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| UL  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| UL  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |
| UL  |        | 0   |    |          |    |   |   |   |   |    |     |     |   |   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |            | Fy(a-b-)   |  |

**Abbildung 3:** Suchergebnis in der Datenbank „Rare Donors – Seltene Spender – Rare Donneurs“ von SRK und DGTI nach Spendern mit dem Merkmal Fy(a-b-) in Deutschland (Stand Juni 2023).

o. g. Datenbank „Rare Donors – Seltene Spender – Rare Donneurs“ durch Anklicken des Feldes „Kryoblutbank“ (siehe **Abb. 3**) aufrufen und downloaden. Allerdings sind die Bestände natürlich begrenzt und volatil, weshalb die Angaben in der Datenbank nicht zwingend aktuell sein müssen. Klarheit bekommt man im Zweifelsfalle nur über die Kontaktaufnahme mit dem ärztlichen Dienst des jeweiligen Zentrums in Hagen, Ulm oder Wien.

## DER ABLAUF

Nehmen wir an, ein Patient mit z. B.  $O_h$  („Bombay“) benötigt zwei Erythrozytenkonzentrate. Solche Präparate sind kaum in frischem Zustand in Deutschland vorrätig.

Ist die Situation nicht dringlich, so kann versucht werden, registrierte Spender zu kontaktieren und zum nächstmöglichen Termin zur Spende einzubestellen.

Ist die Situation hingegen dringlich und erlaubt keinen Aufschub oder die Absprache mit dem versorgenden Blutspendedienst hat ergeben, dass Spender nicht in ausreichender Zahl und/oder nicht fristgerecht eingeladen werden können, so wird man auf kryokonservierte EK zurückgreifen müssen. In diesem Fall wird der versorgende Blutspendedienst an eines der drei o. g. Zentren in D oder A verweisen.

Der ärztliche Dienst dort wird die weitere Bereitstellung koordinieren und selbstverständlich auch Kontakt mit den

beiden anderen Zentren suchen, sofern die benötigten Präparate nicht im eigenen Bestand verfügbar sind.

Falls keines der drei Zentren die gewünschten EK zur Verfügung stellen kann, wird der ärztliche Dienst des koordinierenden Zentrums Kontakt mit internationalen Kryoblutbanken z. B. in Amsterdam, Paris oder Bristol aufnehmen. Deren Kontaktdaten sind in den deutschsprachigen Kryoblutbanken bekannt. In manchen Fällen können auf diesem Wege die gewünschten EK bereitgestellt werden. So verfügt z. B. die internationale Kryoblutbank in Paris aufgrund des großen Bevölkerungsanteils von Menschen schwarzafrikanischer Herkunft über ausreichend hohe Bestände an U-negativen EK.

Allerdings erfordert die Bereitstellung von Blutprodukten aus dem Ausland (auch aus dem EU-Ausland) Zeit, da auch die Aufsichtsbehörde im Zielland über Verbringung bzw. Import von in Deutschland nicht zugelassenen Arzneimitteln zumindest informiert werden muss. Erfahrungsgemäß muss man für derartige Situationen mit einem Zeithorizont von sicher 20 bis 36 Stunden von Indikationsstellung bis Anlieferung rechnen – je nach Tag, Tageszeit, Bürokratie und Transportmöglichkeiten.

**Wichtig ist, dass Kryo-EK nur nach dem „Alles oder nichts“-Prinzip abgegeben werden, da eine „vorsorgliche“ Bereitstellung nicht möglich ist!**

Es kommt z. B. immer wieder vor, dass Einrichtungen z. B. in der Geburtshilfe die rein vorsorgliche Bereitstel-



**Abbildung 4a und 4b:** Lagerung von Kryo-EK (High-Glycerol-Methode) bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Hagen) und in Flüssigstickstoff bei  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Ulm)

|  | Hagen              | Ulm               |
|--|--------------------|-------------------|
| Tiefkühlmethode                                      | High Glycerol (HG) | Low Glycerol (LG) |
| Lagerung bei   | -80 °C             | -196 °C           |
| Lagerungsdauer                                       | 10 Jahre und mehr  | 10 Jahre und mehr |
| Bereitstellung (Rekonstitution) 24/7 möglich         | ja                 | ja                |
| Zeitbedarf zwischen Auftragseingang und Auslieferung | 4–6 Stunden        | 6 Stunden         |
| Haltbarkeit des rekonstituierten EK laut Etikett     | 12 Stunden         | 24 Stunden        |
| Volumen des rekonstituierten EK                      | ≈ 260 ml           | 170–250 ml        |
| Hkt des rekonstituierten EK                          | 0,50–0,70 l/l      | 0,50–0,75 l/l     |

**Tabelle 4:** Kenngrößen der rekonstituierten EK aus Kryokonservierung

lung kompatibler EK aus Kryokonservierung erwarten, diese aber nur abnehmen wollen, wenn sich die tatsächliche Transfusionsindikation auch einstellt. Dies ist wegen des hohen Aufwandes, der hohen Kosten und der Bereitstellungslogistik nicht möglich. So können z. B. derartige Präparate nicht in eingefrorenem Zustand gleichsam „on demand“ bereitgestellt und bei fehlender Indikation wieder in den Kryobestand zurückgenommen werden. Interessanterweise relativiert sich auch dadurch oftmals die Indikation!

In Hagen und Ulm werden zwei verschiedene Kryokonservierungsverfahren eingesetzt. In Ulm werden die EK unter Zugabe einer geringeren Konzentration des Gefrierschutzmittels Glycerol eingefroren (LG = low glycerol), in Hagen unter Zugabe einer höheren Konzentration (HG = high glycerol). LG-Präparate werden in flüssigem Stickstoff bei -196 °C gelagert, HG-Präparate in handelsüblichen Tiefkühlschränken bei etwa -80 °C.

Durch die unterschiedliche Lagerung und die verschiedenen Rekonstitutionsverfahren (bei beiden Methoden wird das Glycerol nach Auftauen durch spezielle Waschvorgänge aus dem Präparat entfernt) unterscheiden sich Bereitstellungszeiten und manche Kenngrößen bei den beiden Verfahren (siehe **Tabelle 4**).

Ein wenig erschwerend mit Blick auf die zeitnahe Bereitstellung von kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten kam in den vergangenen Jahren noch die Quarantäneauflage hinzu. In der Richtlinie Hämotherapie 2017 hieß es hierzu in Abschnitt 3.2.1.2: „Nach vier Monaten Quarantänelagerung kann das kryokonservierte Erythrozytenkonzentrat therapeutisch eingesetzt werden, wenn bei einer nachfolgenden Spende oder Blutprobe die Freigabebedingungen erfüllt wurden“<sup>6</sup>. Diese Vorgabe hat beispiels-

weise die Planung zur Bereitstellung kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate innerhalb eines Zeitkorridors von weniger als vier Monaten deutlich erschwert bzw. unmöglich gemacht.

Durch die „Anordnung zur Etablierung eines neuen Sicherheitsstandards von Blutkomponenten durch Festlegung aktualisierter Nachweisgrenzen für das HIV- und HCV-NAT Spender-Screening [...]“ des Paul-Ehrlich-Institutes vom 05. April 2023 wird die Bereitstellung derartiger Präparate ab 2023 deutlich vereinfacht und erleichtert<sup>8</sup>.

## AUSBLICK

Durch die in den letzten Jahren intensivierten molekulargenetischen Screening-Programme mehrerer Blutspendeeinrichtungen hat sich die Akutversorgung bei vielen Antikörpern gegen hochfrequente Antigene spürbar verbessert. So stehen heute oft z. B. Yt<sup>a</sup>-, Lu<sup>b</sup>-, Vel-, k-negative oder Fy(a-b)-EK in den Lagerbeständen der großen Blutspendedienste auf Anfrage zur Verfügung.

Ebenso verfügen viele Blutspendedienste heute über Datenbanken mit entsprechend typisierten Spendern, die im Bedarfsfall einbestellt werden können.

Schwierig bleibt die Versorgung bei Patienten mit Anti-Kp<sup>b</sup>, Anti-U, Anti-P, Anti-PP1P<sup>k</sup>, Anti-In<sup>b</sup>, Anti-At<sup>a</sup> oder anderen, v. a. ethnisch konzentrierten Merkmalen oder Kombinationen von problematischen Antikörpern.

Daher müssen die Screening-Projekte fortgesetzt und intensiviert werden, denn die geeigneten Spender bleiben rar, die Versorgungsfälle hingegen nehmen zu. Hierzu ist es unabdingbar, mehr zugewanderte Menschen in

unserer Bevölkerung zur Blutspende zu bewegen. Dies gilt besonders für Menschen aus dem erweiterten arabischen Raum (z. B. Syrien, Irak), aus Vorder- und Süd-asien (z. B. Iran, Afghanistan) und aus Afrika südlich der Sahara. Dies gilt selbstverständlich gleichermaßen für die HLA-Typisierung mit Blick auf die Versorgung mit allogenen Blutstammzellzubereitungen.

Für viele sehr selten vorkommende antierythrozytäre Antikörper, z. B. Anti-Js<sup>b</sup> und andere, gibt es in der Literatur nur wenige Informationen zur klinischen Relevanz, beispielsweise zu der Frage, ob hämolytische Transfusionsreaktionen zu erwarten oder wie stark diese ausgeprägt sein werden oder ob es bei Schwangeren zu einem Morbus haemolyticus neonatorum kommen kann oder nicht.

Informationen aus seltenen Fallbeispielen sind daher nur sehr zurückhaltend bewertbar. Deshalb wäre es im Fall einer antigeninkompatiblen Transfusion sehr hilfreich, wenn diese anonymisiert dokumentiert würde. Die Working Party Rare Donors der International Society of Blood Transfusion stellt dafür ein Formblatt zur Verfügung, das entweder von der Homepage heruntergeladen oder über

die beiden deutschen Vertreter (PD Dr. Beate Mayer, Charité Berlin; Dr. Christof Weinstock, Ulm) bezogen werden kann. Die Berichte werden weltweit gesammelt und ausgewertet und helfen so, die Datenlage zur klinischen Relevanz seltener Antikörper zu verbessern.

Natürlich mag man im Einzelfall vor der Entscheidung stehen, ob ein Patient trotz bekanntem, aber sehr seltenen Antikörper womöglich „inkompatibel“ transfundiert werden muss. Gerade vor dem Hintergrund dieser Unsicherheit sollte man aber im Interesse des Patienten schon versuchen, möglichst kompatible, ggf. auch kryokonservierte EK zu beschaffen. Ist dies jedoch nicht oder nicht in ausreichend bemessener Zeit möglich, so sollte keinem Patienten eine Transfusion vorenthalten werden, wenn es hierfür eine klare und gesicherte Indikation gibt:

„Transfusion should never be withheld from a patient with a clinical need based on a serological incompatibility“<sup>9</sup>.

## Die Autoren



**Dr. med. Robert Deitenbeck**

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen  
r.deitenbeck@bsdwest.de



**Dr. med. Christof Weinstock**

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH  
c.weinstock@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)