

Del – das weak D Ostasiens?

Zusammenfassung

Die Bezeichnung Del beschreibt einen RhD-positiven Phänotyp der Erythrozyten, bei denen sich das Antigen D nur mittels Adsorption/Elution nachweisen lässt. Die molekularen Ursachen sind mannigfaltig, wobei Missense-Mutationen und Spleiß-Mutationen im Vordergrund stehen. Die ISBT unterscheidet derzeit 48 Del-Typen. In Ostasien besitzt ein erheblicher Teil der in der Routine-Serologie RhD-negativ erscheinenden Personen einen Del-Phänotyp. Im ganz überwiegenden Fall ist das Folge des „asiatischen DEL-Allels“ *RHD*01EL.01*. Anti-D-Immunsierungen wurden bei diesem DEL-Typ bisher nicht beschrieben. Es ergibt sich somit in ostasiatischen Ländern bei *RHD*01EL.01* eine ähnliche Situation wie in den deutschsprachigen Ländern bei *weak D Typ 1 bis 3*.

Summary

The designation Del indicates an RhD positive phenotype of red blood cells, in which the presence of antigen D can only be demonstrated by adsorption and elution. The molecular causes are diverse, missense mutations and splice site mutations are the most frequently observed mechanisms. Currently, ISBT list 48 different Del types. In East Asia, a relevant part of individuals RhD negative in routine serology display a Del phenotype. In the vast majority of these individuals, the Del phenotype is caused by the “Asian type DEL allele” *RHD*01EL.01*. Anti-D-immunization has not been reported in patients with this DEL alleles. Therefore, the relevance of *RHD*01EL.01* in East Asian countries is analogue to that of *weak D type 1 to type 3* in the German-speaking countries.

EINLEITUNG

Seit der Überarbeitung der Hämotherapie-Richtlinie 2017 wird in Deutschland empfohlen, bei weak D Typ 1, Typ 2 und Typ 3 die Patienten RhD-positiv zu transfundieren und keine Anti-D-Prophylaxe zu geben. In einigen Fällen, beispielweise weak D Typ 2 in der Rhesusformel CcD.Ee, kann die RhD-Expression der Patienten sehr schwach sein, so dass sich die Frage stellt, wie stark Antigen D ausgeprägt sein muss, um Immunsierungen gegen RhD zu vermeiden. Auch wenn es keine direkte Antwort auf diese Frage ist, hilft hier doch der Blick nach Ostasien weiter: Dort spielt der asiatische Del-Typ eine ähnliche Rolle wie bei uns weak D Typ 1 bis 3, obwohl die Antigendichte so niedrig ist, dass sich RhD mit konventionellen Methoden nicht nachweisen lässt.

DER DEL-PHÄNOTYP

Die Bezeichnung Del beschreibt einen RhD-positiven Phänotyp, bei dem der Nachweis von Antigen D auf den Erythrozyten nur mittels Adsorption/Elution gelingt und die konventionellen Nachweismethoden wie direkte Agglutination durch Anti-D und Nachweis von Antigen D im indirekten Coombstest negativ bleiben.

Der Del-Phänotyp wurde erstmals 1984 von Okubo et al.¹ beschrieben. Sie fanden, dass bei etwa 10 % ihrer (japanischen) „RhD-negativen“ Probanden der Coombstest nach Inkubation der Erythrozyten mit Anti-D negativ blieb, sich jedoch anschließend nach Chloroform-Elution Anti-D im Eluat nachweisen ließ. Anfangs vermuteten sie eine Anti-G-Nebenreaktivität der eingesetzten Antiseren, aber sie selbst konnten das Phänomen mit drei Anti-D, darunter einem monoklonalen Anti-D, nachvollziehen, und es erfolgte eine unabhängige Bestätigung in den USA mit sechs Anti-D-Seren.

| D-Antigene | Phänotyp | Direktansatz | Indirekter Coombstest | Adsorption/Elution |
|-------------------------|----------|--------------|-----------------------|--------------------|
| 7.000 – 40.000 Antigene | RhD-pos | 3+ bis 4+ | Pos | Pos |
| 80 – 4.000 Antigene | Weak D | Neg bis 2+ | Pos | Pos |
| <20 – 50 Antigene | Del | Neg | Neg | Pos |
| 0 Antigene | RhD-neg | Neg | Neg | Neg |

Tabelle 1: Antigendichte und Nachweisbarkeit von Antigen D

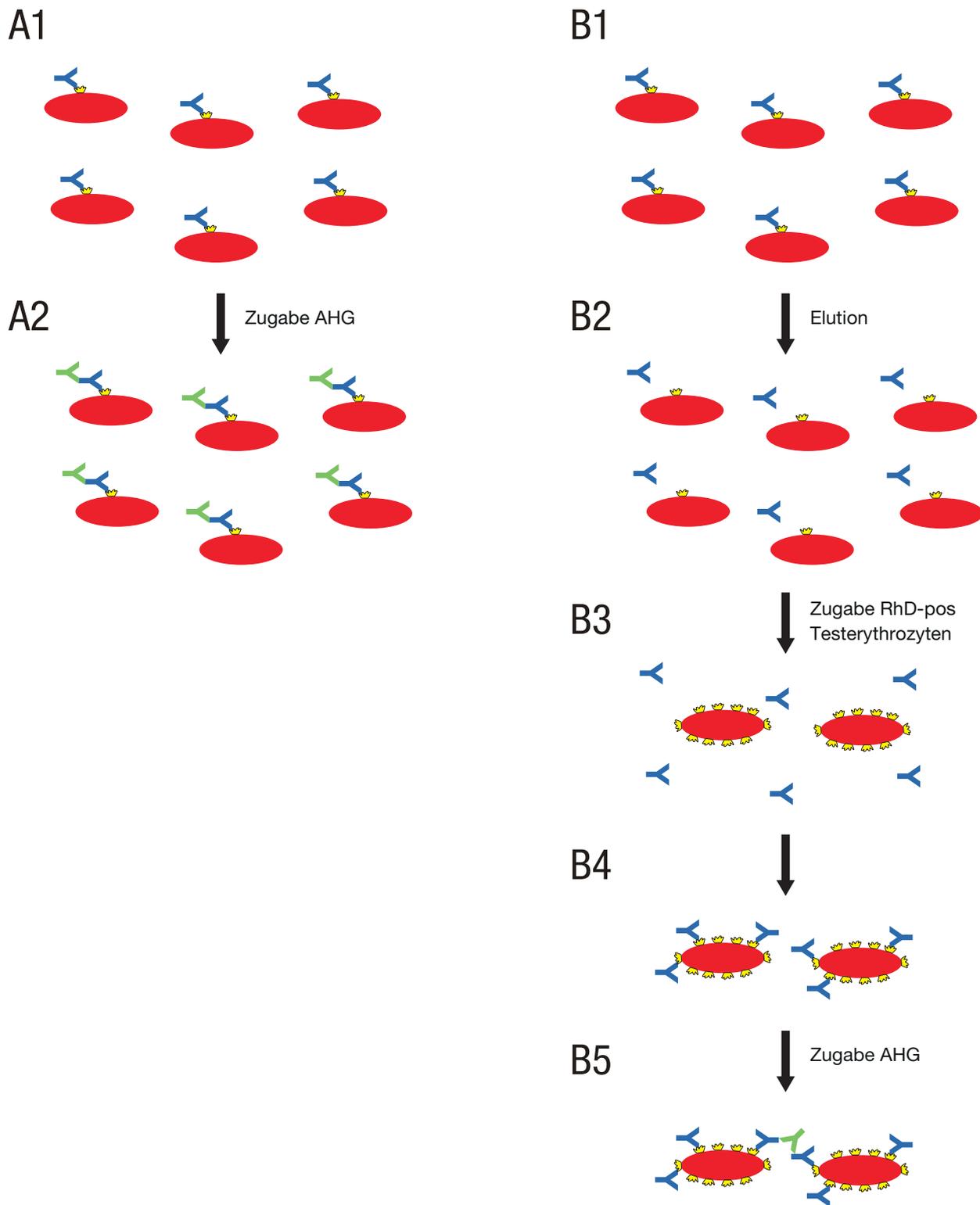


Abbildung 1: Das Prinzip der Adsorption/Elution

Panel A: A1: Erythrozyten mit Del-Phänotyp (symbolisiert durch rote Ellipsen) tragen nur Spuren von RhD-Protein (gelb), an die sich Anti-D-Antikörper (blau) binden können. A2: Im anschließenden indirekten Coombstest bindet das Anti-Human-Globulin (grün) zwar an die gebundenen Anti-D-Antikörper, die Dichte ist aber zu gering, um eine effiziente Agglutination auszulösen.

Panel B: B1: Auch bei Adsorption/Elution inkubiert man die Erythrozyten zunächst mit Anti-D, das an die RhD-Proteine bindet. B2: Das gebundene Anti-D wird mittels eines Elutionsverfahrens von den Erythrozyten abgetrennt. B3: Anschließend werden Test-Erythrozyten mit normaler Antigendichte für RhD zum Eluat gegeben. B4: Das Anti-D im Eluat bindet an die Testerythrozyten (B4) und hier ist die Dichte des Anti-D ausreichend, um einen Nachweis im indirekten Coombstest zu ermöglichen.

Tatsächlich ist es ein altbekanntes Phänomen, dass eine schwache Beladung von Erythrozyten mit Antikörpern mittels Elution sensitiver nachgewiesen werden kann als im Coombstest². Es ist somit nicht überraschend, dass sich Antigen D bei Phänotypen mit extrem schwacher Ausprägung des Antigens D nur mittels Elution nachweisen lässt (**Abbildung 1**). Insgesamt lassen sich daher entsprechend der Nachweisbarkeit des RhD-Antigens verschiedene Stufen unterscheiden (**Tabelle 1**): (i) „Normale“ Antigenstärke: RhD im Direktansatz, indirekten Coombstest und Adsorption/Elution nachweisbar. (ii) „Weak D“: RhD im Direktansatz deutlich abgeschwächt oder negativ, im indirekten Coombstest nachweisbar, ebenso mittels Adsorption/Elution. (iii) Del: RhD im Direktansatz und im indirekten Coombstest negativ, in Adsorption/Elution positiv und (iv) RhD-neg: RhD weder in direkter Agglutination, noch im indirekten Coombstest noch mit Adsorption/Elution nachweisbar.

ERSTE IDENTIFIZIERUNG DER MOLEKULAREN BASIS DES DEL-PHÄNOTYPS

Schon kurz nach der Entdeckung der beiden Rh-Gene wurde 1997 klar, dass Personen mit Del-Phänotyp ähnlich wie RhD-positive Personen neben dem *RHCE*-Gen ein *RHD*-Gen oder zumindest große Teile davon besitzen³. Die eigentliche molekulare Basis der starken Abschwächung der RhD-Expression blieb jedoch mehrere Jahre unklar, die Annahme, dass Del typischerweise auf einer genomischen Deletion von *RHD* Exon 9 beruht⁴ stellte sich später als fehlerhaft heraus.

Tatsächlich wurden die ersten korrekten Daten zur molekularen Ursache von Del paradoxerweise nicht in Ostasien, sondern in Südwestdeutschland beim DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gefunden: Bei einer Studie zur Charakterisierung von RhD-negativen Phänotypen mit *RHD*-Gen wurde der Phänotyp bei den identifizierten Allelen mittels Adsorption/Elution kontrolliert. Drei Allele kodierten seinerzeit überraschenderweise einen Del-Phänotyp: Das zuvor bereits bei einer weak D-Probe beobachtete „*RHD*(M295)“ (aktuelle Bezeichnung: *RHD**11), *RHD*(IVS3+1G>A) (aktuell *RHD**01EL.08) mit einer Spleißstellen-Mutation im Intron 3 und *RHD*(K409K) (aktuell *RHD**01EL.01) mit einer „stillen“ c.1227G>A Mutation in Exon 9 direkt an der Grenze zu Intron 9⁵. Im Folgejahr wurde die c.1227G>A-Mutation auch in ostasiatischen Proben mit Del-Phänotyp nachgewiesen; mittlerweile ist unstrittig, dass die große Mehrzahl der Del-Phänotypen in Ostasien auf diesem Allel beruht⁶.

AKTUELLER STAND DER AUFLÄRUNG DER MOLEKULAREN BASIS DES DEL-PHÄNOTYPS

Wie sich schon bei der ersten Aufklärung der molekularen Basis der Del-Phänotypen andeutete⁵, können unterschiedliche Mechanismen zu *DEL*-Allelen führen. Dabei waren die ersten identifizierten Allele paradigmatisch: Nach wie vor sind die häufigsten Ursachen eines Del-Phänotyps Missense-Mutationen, die zu Aminosäureaustauschen im RhD-Protein führen, und Mutationen, die das korrekte Spleißen der RNA beeinträchtigen (**Abbildung 2**).

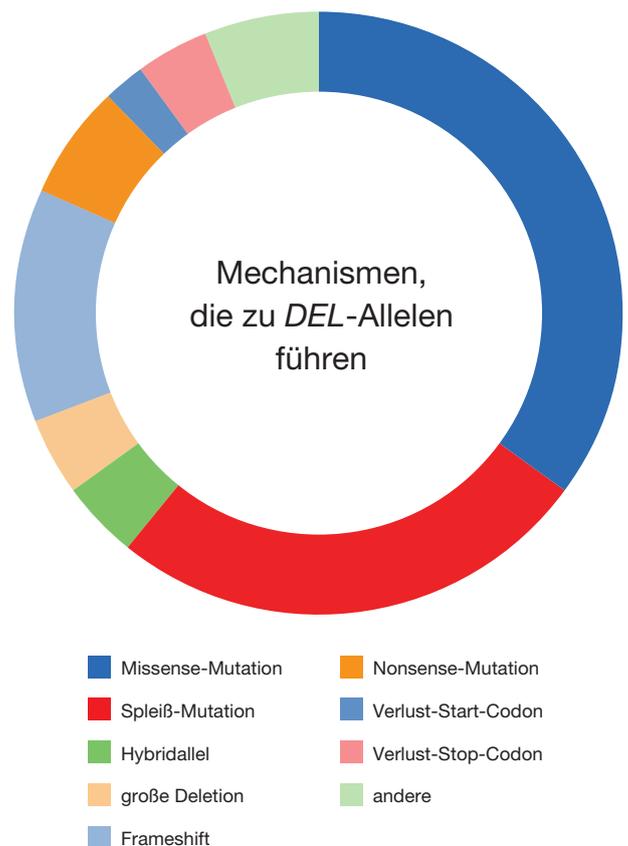


Abbildung 2: Mechanismen, die zu *DEL*-Allelen führen

Mittlerweile unterscheidet die ISBT 48 *DEL*-Allele, die von *RHD**01EL.01 (dem „asiatischen Del“ mit der c.1227G>A-Mutation) bis zu *RHD**01EL.50 nummeriert sind (die Nummern 27 und 34 werden nicht genutzt). Weitere 19 *RHD*-Allele wurden ebenfalls mit einem Del-Phänotyp in Verbindung gebracht, jedoch von der ISBT nicht oder noch nicht in die Auflistung der *DEL*-Allele aufgenommen. Da die Frage, welche dieser Allele einen Del-Phänotyp kodieren, z. T. kontrovers diskutiert wird, beschränkt sich diese Darstellung auf die von der ISBT gelisteten *DEL*-Allele.

DEL DURCH MISSENSE-MUTATIONEN

Bei 17 der 48 *DEL*-Allele liegt eine Missense-Mutation vor. Wie bei weak D befinden sich die betroffenen Aminosäurepositionen bei Del in intrazellulären oder transmembranären Anteilen des RhD-Proteins (**Abbildung 3**); die bei weak D und bei Del betroffenen Regionen sind nahezu deckungsgleich.

Die starke Verminderung der RhD-Expression bei *DEL*-Allelen mit Missense-Mutationen kann durch zwei unterschiedliche, sich nicht ausschließende Mechanismen zustande kommen: (i) Der induzierte Austausch einer Aminosäure kann die Proteinstruktur beeinträchtigen und den Einbau des RhD-Proteins in den RhD-/RhAG-Komplex und später in die Membran behindern und (ii) die Nukleotid-Substitution selbst kann das korrekte Spleißen der RNA beeinträchtigen. Algorithmen zur Vorhersage des

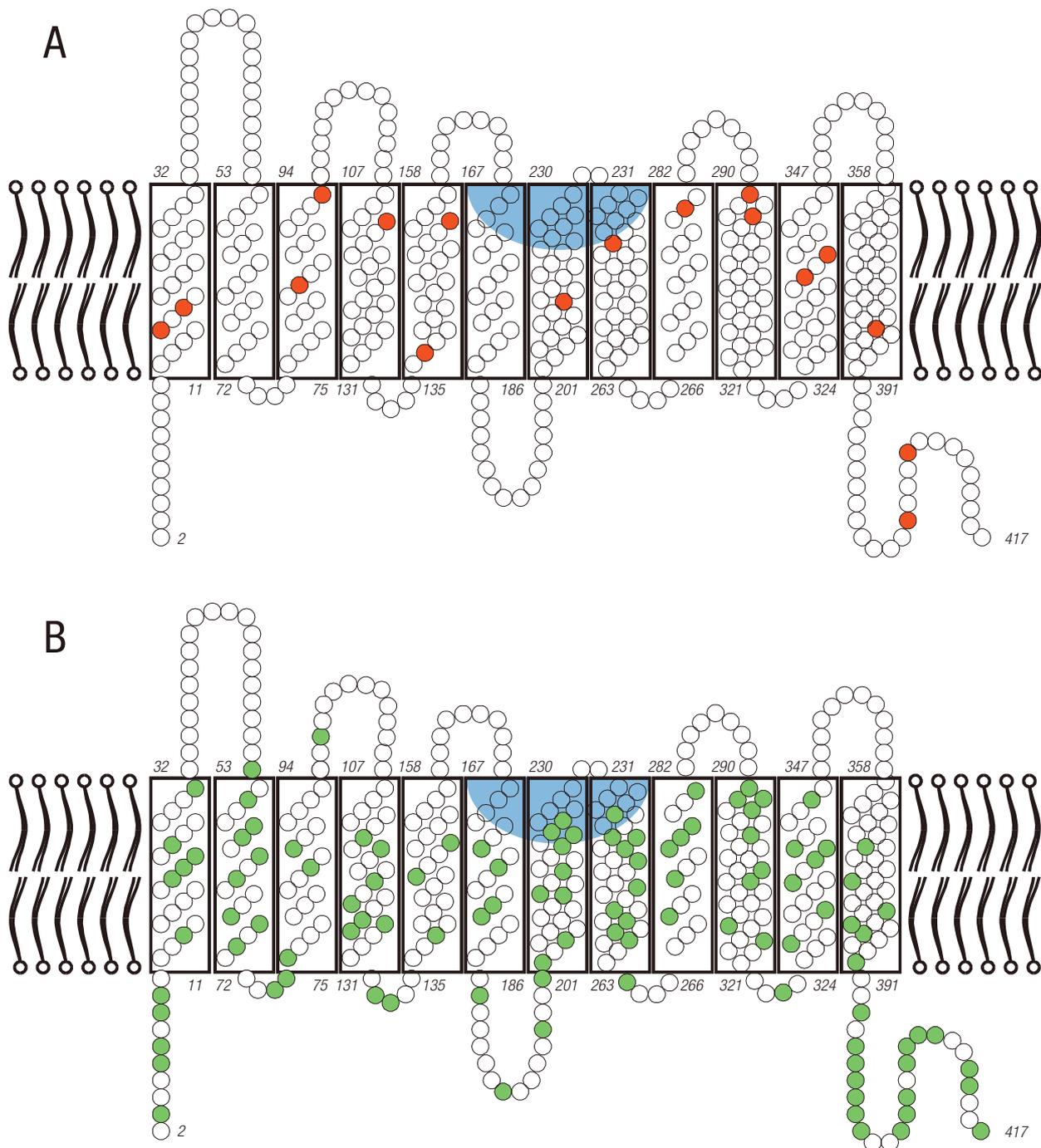


Abbildung 3: Aminosäurepositionen, die bei Del von Missense-Mutationen betroffen sind.

Das Bild zeigt ein zweidimensionales Schema des RhD-Proteins. RhD besitzt zwölf transmembranäre Segmente, amino- und carboxyterminales Ende des RhD-Proteins sind beide intrazellulär.

Panel A: Positionen, die von einer einzelnen Missense-Mutation bei Del betroffen sind, sind rot markiert.

Panel B: Positionen, die von einer einzelnen Missense-Mutation bei weak D (entsprechend der ISBT-Tabelle) betroffen sind, sind grün markiert.

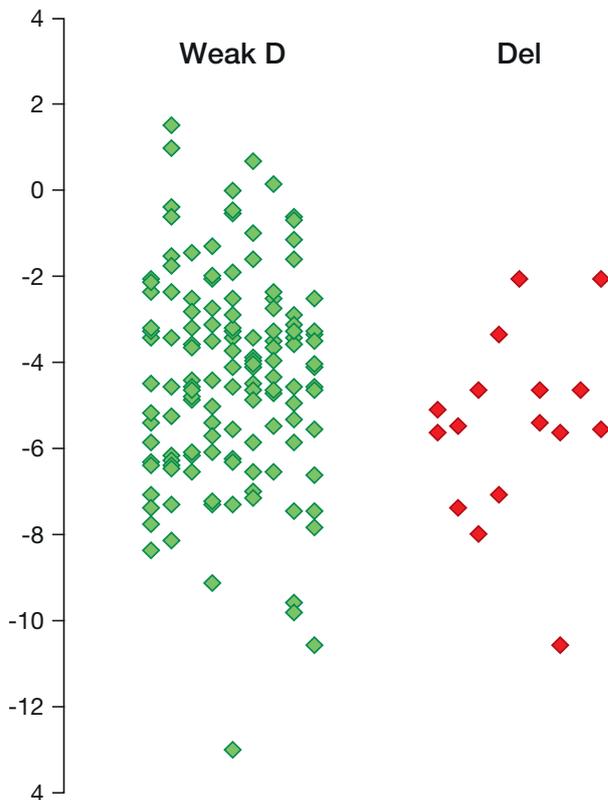


Abbildung 4: Mittels des Provean-Algorithmus berechneter Einfluss von Aminosäuresubstitutionen bei weak D und Del. Die Ergebnisse bei weak D und Del überlappen sich.

Einfluss einer Aminosäuresubstitution auf die Proteinstruktur erkennen die Missense-Mutationen im Regelfall als „schädlich“. Falls bei weak D und Del die gleiche Position betroffen ist, lässt sich auch relativ gut nachvollziehen, dass der Austausch bei weak D weniger „schädlich“ ist als bei Del. Beispielsweise ist das Tryptophan an Position 408 bei dem *DEL*-Allele *RHD*01EL.10* durch Arginin ersetzt, bei weak D Typ 22 durch Cystein. Provean⁷ berechnet einen Score (je negativer, desto größer der Effekt der Substitution) von -10,563 bei *RHD*01EL.10* und -9,747 bei weak D Typ 22. Insgesamt ist die Überlappung der für weak D und Del berechneten Scores allerdings so groß, dass eine Vorhersage des Phänotyps eines unbekanntes Allels alleine aufgrund von Modellberechnungen noch nicht zuverlässig möglich ist (**Abbildung 4**).

DEL DURCH SPLEISSSTELLENMUTATIONEN

Zwölf der 48 *DEL*-Allele beruhen auf Mutationen, die „nur“ die Spleißstelle betreffen. Hier können zwei Mechanismen zur Reduktion des RhD in der Membran führen: (i) Bei manchen *DEL*-Allelen ist die Produktion von normal gespleißter mRNA zwar vermindert, aber nach wie vor möglich. Bei diesen Typen wird vermutlich normales RhD-

Protein in verminderter Menge exprimiert. Das bekannteste Beispiel ist das „asiatische“ *RHD*01EL.01*. (ii) Andere Mutationen verhindern die Produktion korrekt gespleißter mRNA vollständig. Bei diesen kann somit auch kein normales RhD-Protein in die Membran eingebaut werden. In der Regel vereinen diese Allele die Eigenschaften eines Del mit denen eines Partial D, man spricht von partial Del, bei dem eine Immunisierung gegen normales D-Antigen möglich ist und der Nachweis der D-Expression nur mittels Adsorption/Elution mit bestimmten monoklonalen Antikörpern gelingt.

Der Effekt auf den Phänotyp ist ohne experimentelle Studien schwer vorhersagbar, da sowohl Transkripte mit fehlenden Exons als auch solche, in denen Intronstücke zusätzlich oder an Stelle des Exons vorhanden sind, auftreten können. Beispielsweise ist bei dem (in Deutschland relativem häufigen) *RHD*01EL.08* an der Exon 3-/Intron 3-Verbindung das erste Nukleotid des Intron 3 von G zu A verändert. Dies zerstört die Spleißstelle nahezu vollständig. *RHD*-Transkripte ohne *RHD* Exon 3 würden für ein nur 116 statt 417 Aminosäuren langes Protein kodieren, bei dem man kaum eine D-Expression erwarten würde. Vermutlich wird bei diesem Allel aber eine Spleißstelle 57 Nukleotide 3' von der normalen Spleißstelle genutzt, was zu einem RhD-Protein mit einer Insertion von 19 Aminosäuren und einer ansonsten normalen Struktur führt⁸. Dies würde gut zu dem beobachteten „partiellen“ Del-Phänotyp passen.

ANDERE URSACHEN VON DEL

Sechzehn der verbleibenden 19 *DEL*-Allele werden durch sechs verschiedenen Mechanismen verursacht: (i) Hybridallele, (ii) Deletionen ganzer Exons, (iii) Verlust des Start-Codons, (iv) Verlust des Stop-Codons, (v) kurze Deletionen oder Insertionen mit Frameshift (Verlust des Leserahmens) und (vi) Mutationen, die zu Stop-Codons führen. Bei einigen Veränderungen ist es überraschend, dass überhaupt noch Antigen D exprimiert wird. Oft liegen die Veränderungen in Exon 1 oder Exon 8 bis 10; möglicherweise sind diese „Randbereiche“ des RhD-Proteins keine unabdingbare Voraussetzung für den Einbau von RhD in die Erythrozytenmembran. In einigen Fällen ist auch nicht auszuschließen, dass bei den betreffenden Allelen gar kein Del-Phänotyp vorliegt, sondern dieser nur durch falsch-positive Elutionsergebnisse vorgetäuscht wurde.

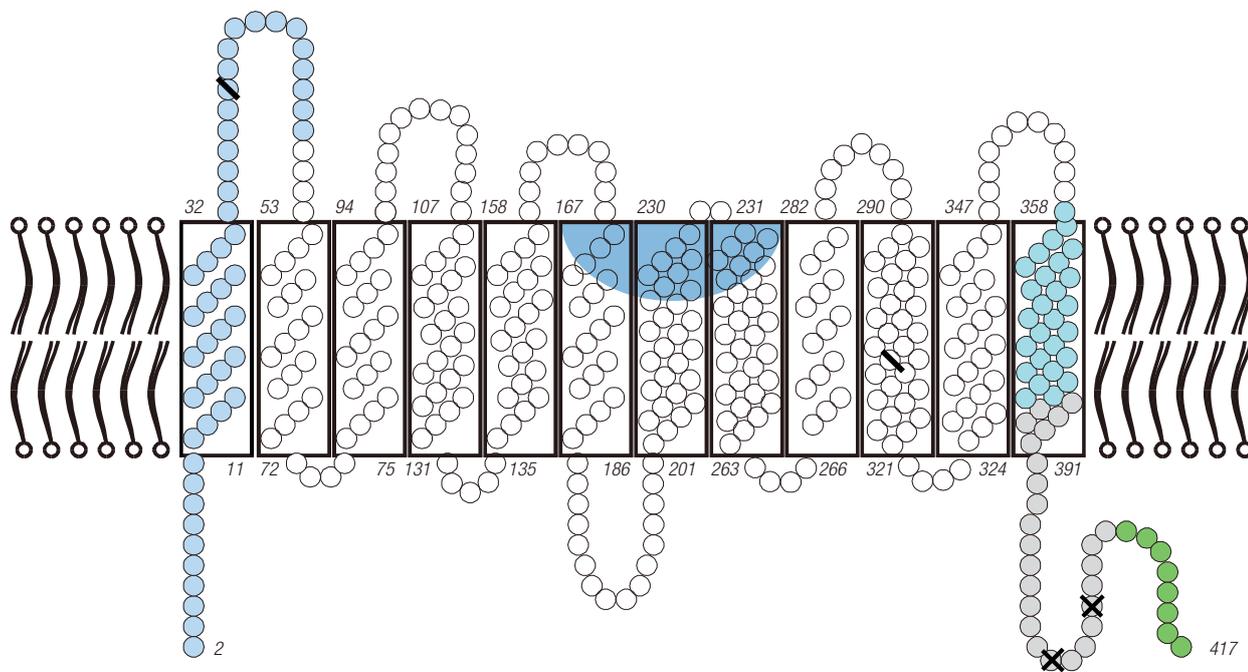


Abbildung 5: Weitere Mechanismen, die zu *DEL*-Allelen führen.

Die Position der von Exon 1 (graublau), Exon 8 (hellblau), Exon 9 (grau) und Exon 10 (grün) kodierten Aminosäuren ist dargestellt, Deletion jeweils eines dieser Exons kann zu einem *DEL*-Allel führen. Die durchgekreuzten Positionen geben Positionen an, die bei *DEL*-Allelen mit vorzeitigem Stop-Codons beobachtet werden. Einfach durchgestrichene Positionen sind ebenfalls von Stop-Codons betroffen, hier beruht die experimentelle Evidenz für einen Del-Phänotyp allerdings lediglich auf einzelnen Abstrakts und wurde nie bestätigt.

NOCH UNGEKLÄRTE *DEL*-ALLELE

Bei drei *DEL*-Allelen sind die beschriebenen Veränderungen häufige Polymorphismen im Intron-Bereich, wie sie auch im zweistelligen Prozentbereich bei normaler Expression von RhD auftreten. Eine ursächliche Beziehung dieser Varianten zu dem Del-Phänotyp kann daher ausgeschlossen werden, vielmehr wurde bei diesen Allelen die eigentliche Ursache noch nicht charakterisiert. Diese Beobachtung passt gut zu wiederholten Berichten von Del-Phänotypen, bei denen sich kein Unterschied zu „normalem“ *RHD* feststellen ließ. Es deutet somit einiges darauf hin, dass es weitere Mechanismen gibt, die zu einem Del-Phänotyp führen können, aber mit den derzeit üblichen Methoden nicht sicher erfasst werden.

DEL UND WEAK D

Abgesehen von dem unterschiedlichen Reaktionsverhalten im indirekten Coombstest bestehen deutliche Ähnlichkeiten zwischen Del und weak D (**Tabelle 2**):

- In beiden Phänotypen ist die Antigendichte von Antigen D auf den Erythrozyten deutlich reduziert
- Beide Phänotypen repräsentieren in gewissen Populationen einen merklichen Anteil der „nicht normal

RhD-positiven Proben“: In Deutschland sind etwa 5 % dieser Proben weak D, in Ostasien 10–30 % Del.

- Für beide Phänotypen stellt sich daher die Frage, unter welchen Vorbedingungen man sie gefahrlos RhD-positiv transfundieren kann bzw. ob eine Rhesusprophylaxe erforderlich ist.
- Umgekehrt stellt sich in beiden Fällen die Frage, ob man die entsprechenden Präparate RhD-negativen Patienten transfundieren darf.

Auf Grund dieser Parallelen ist die Charakterisierung der Eigenschaften von Del nicht nur für den ostasiatischen Bereich interessant, sondern auch ein interessantes Modell für den Umgang mit weak D.

Geographische Verbreitung von Del

Del wurde nicht nur zuerst in Ostasien (Japan, China, Korea, Thailand) entdeckt, sondern es ist auch in diesen Regionen von größter Bedeutung. Beispielsweise ist in China nur etwa 1 % der Bevölkerung RhD-negativ, und etwa 24 % der scheinbar RhD-negativen Probanden sind Del, wenn man sie mit Adsorption/Elution oder molekularen Methoden untersucht. Die Situation ist in Thailand (20 % Del), Korea (15 % Del) und Japan (9 % Del) ähnlich. In all diesen Ländern beruhen 97 % bis 99 % der Del-Phänotypen auf dem asiatischen *DEL*-Allel

*RHD*01EL.01*). Insgesamt hat sich der molekulare Nachweis von *RHD*01EL.01*, gegebenenfalls nach vorheriger Bestimmung der Rhesusformel (*RHD*01EL.01* steht fast immer mit Antigen C) gegenüber der serologischen Testung durchgesetzt.

In Europa ist Del dagegen eine Rarität, nur 0,03 % bis 0,3 % der scheinbar RhD-negativen Proben zeigen einen Del-Phänotyp. Außerdem wird hier nur eine Minderzahl der Del-Phänotypen durch *RHD*01EL.01* verursacht, beispielsweise in Deutschland nur 9 %. Die häufigsten *DEL*-Allele schwanken von Land zu Land.

Eine Zwischenstellung nehmen Länder mit deutlicher Minderheit ostasiatischer Abstammung ein, beispielsweise die USA. Hier ist der Del-Phänotyp zwar selten (0,1 % der scheinbar RhD-negativen Probanden), wenn er vorliegt, ist er aber meist durch *RHD*01EL.01* verursacht (67 % in den USA).

Können Patienten mit asiatischem Del ein Anti-D bilden?

Auf Grund der enormen Bedeutung des asiatischen Del *RHD*01EL.01* für die Versorgung wurde die Frage, ob Patienten mit asiatischem Del sich gegen normales RhD immunisieren, intensiv untersucht. Bereits bei der Entdeckung von Del war aufgefallen, dass in dieser Studie kein Proband mit Anti-D einen Del-Phänotyp zeigte¹.

Eine definitive Klärung der Frage wurde jedoch erst möglich, nachdem sich Del mit molekularen Methoden in verschiedene Typen unterscheiden ließ. In zwei Studien in China^{9,10} wurde die Häufigkeit Anti-D immunisierter RhD-negativer Patienten mit Anti-D immunisierter Del-Patienten verglichen. Von 483 RhD-negativen Schwangeren besaßen 99 (20 %) ein Anti-D, ebenso 11 von 160 transfundierten RhD-negativen Patienten (7 %). Dagegen fand sich kein Anti-D bei 132 Schwangeren und 65 transfun-

dierten Patienten mit Del-Phänotyp. Vier Studien erlauben einen Vergleich unterschiedlicher Del-artiger Allele⁹⁻¹², hier besaß von 358 Schwangeren mit *RHD*01EL.01* keine einzige ein Anti-D, dagegen vier von 16 Schwangeren mit einem anderen von der ISBT gelisteten *DEL*-Allel (tatsächlich besaß von acht Schwangeren mit *RHD*01EL.44* die Hälfte ein Anti-D). Derzeit läuft eine Studie zur prospektiven RhD-positiven Transfusion von Patienten mit *RHD*01EL.01* (Clinical trial NCT03727230); bisher wurde keine Anti-D-Immunisierung berichtet. Zusammenfassend deutet alle Evidenz darauf hin, dass sich Patienten mit *RHD*01EL.01* nicht gegen „normales“ RhD immunisieren können, derartige Immunisierungsereignisse aber bei einigen anderen Del-Typen vorkommen können.

Kann eine Transfusion mit asiatischem Del eine Anti-D-Immunisierung auslösen?

Auch hier gibt es in erheblichem Umfang Daten, die zuletzt von Ito et al.¹³ zusammengefasst wurden: Insgesamt wurden 17 Fälle einer Anti-D-Immunisierung durch Präparate mit asiatischem Del bei RhD-negativen Patienten ausgelöst, davon in sechs Fällen möglicherweise eine Primärimmunisierung. Es empfiehlt sich also nicht, ein als Del bekanntes Präparat einem RhD-negativen Patienten zu transfundieren. Dies gilt auch für „seltene“ Del-Typen, hier sind fünf Fälle einer Anti-D-Immunisierung dokumentiert.

Ist Del bei Blutspendern eine wichtige Quelle der Anti-D-Immunisierung?

Unabhängig davon, dass es zweifellos Anti-D-Immunisierungen durch für RhD-negativ gehaltene Blutpräparate mit Del-Phänotyp gibt, stellt sich natürlich die Frage, ob dies eine wichtige Quelle der Anti-D-Immunisierung ist. Aussagekräftig sind hierzu am ehesten Look-Back-Studien, bei denen die Empfänger von Blutpräparaten, die sich im Nachhinein als Del herausstellten, nachuntersucht wurden. Auf Grund der geringen Zahl von Del-Präparaten und dem typischen Auftreten zusammen mit Antigen C gibt es

| Eigenschaft | Weak D | Del |
|---|---|---------------------------|
| Antigen D im indirekten Coombstest | Positiv | Negativ |
| Anzahl molekularer Typen | >150 | 48 |
| Maximaler Anteil „nicht normal positiver“ Proben | Etwa 6 % (Europa) | Bis 30 % (China) |
| Anti-D-Immunisierung bei Patienten | Bei einigen Typen möglich | Bei einigen Typen möglich |
| Allele mit sehr geringem Anti-D-Immunisierungsrisiko | <i>RHD*01W.01</i> , <i>RHD*01W.02</i> , <i>RHD*01W.03</i> | <i>RHD*01EL.01</i> |
| Immunisierung RhD-negativer Patienten durch entsprechende Präparate | Dokumentiert | Dokumentiert |

Tabelle 2: Vergleich von weak D und Del

nur vergleichsweise wenige RhD-negative Patienten, die mit Del-Präparaten transfundiert und ausreichend lange nachbeobachtet wurden. Daten mit abgeklärten Allelen liegen aus sechs Studien vor^{10, 14-18}, Anti-D-Immunsierungen durch *RHD*01EL.01* traten bei einem von 21 Patienten, durch *RHD*01EL.18* bei drei von 31, durch *RHD*01EL.33* bei zwei von 29 Patienten auf. Dagegen fanden sich keine Anti-D-Immunsierungen bei 13 Empfängern von *RHD*01EL.08*-Präparaten und einem Empfänger eines *RHD*01EL.11*-Präparats auf. Häufiger waren allerdings als alternative Immunisierungsquelle RhD-positive Thrombozytenpräparate angegeben worden.

Angesichts dieser geringen Anzahl nachverfolgter Patienten ist es nicht überraschend, dass kein Konsens bei der Beurteilung besteht: Einige Experten folgerten, dass das Immunisierungsrisiko so gering ist, dass weitere Maßnahmen nicht notwendig sind¹⁵, einige Länder^{19,20} und Blutspendedienste^{20,21} begannen dagegen auf Grund dieser Daten, ihre Blutspender mit molekularbiologischen Methoden auf Del zu screenen.

Welche Lehren lassen sich aus der Untersuchung von Del ziehen?

Wenn wir den Vergleich von weak D und Del wieder aufnehmen, ergeben sich einige überraschende Antworten:

- Auch wenn bei beiden Phänotypen die Antigendichte von Antigen D auf den Erythrozyten deutlich reduziert ist, ist eine Testung der Spender technisch machbar und verbreitet.
- Die Identifizierung von Allelen, die „sicher“ RhD-positiv transfundiert werden können, kann den Verbrauch RhD-negativer Präparate reduzieren. Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt in Ostasien, wo theoretisch bis zu einem Drittel der dort sehr raren RhD-negativen Präparate eingespart werden kann.
- Schon sehr geringe Mengen Antigen D auf den Erythrozyten können eine Anti-D-Immunsierung auslösen.
- Ganz offensichtlich hängt das Risiko der Anti-D-Immunsierung eines Patienten mit einer *RHD*-Variante nicht von der Antigendichte, sondern vom molekularen Typ ab.

Gerade diese letzte Beobachtung hat auch erhebliche Bedeutung für den deutschsprachigen Raum: Bekanntlich supprimiert ein *Cde in trans* durch den Ceppellini-Effekt die Expression von Antigen D. Dieser Effekt ist bei weak D besonders ausgeprägt²³. Das führt dazu, dass Patienten mit weak D Typ 1 und CCD.ee-Phänotyp ein

besonders schwaches Antigen D besitzen, das den Anwender verunsichern kann. Instinktiv fragt man sich, ob es nicht gefährlich ist, einen Patienten mit derart schwachem Antigen D RhD-positiv zu transfundieren. Betrachtet man die analoge Situation bei *RHD*01EL.01*, ist die Antwort eindeutig: Selbst Spuren von RhD, die sich im indirekten Coombsstest nicht mehr nachweisen lassen, können eine Anti-D-Immunsierung verhindern. Somit gibt es keinen rationalen Grund gegen eine RhD-positive Transfusion von Personen mit sehr schwacher RhD-Expression bei weak D Typ 1 (und Typ 3) im CCD.ee-Phänotyp oder weak D Typ 2 im CcD.Ee-Phänotyp. Denkbare Ausnahmen wären lediglich das Vorliegen eines Subtyps (d. h. zusätzlicher Mutationen) oder eines (Auto-)Anti-D.

Und noch ein abschließender Hinweis:

Auch wenn im vorliegenden Artikel argumentiert wird, dass eine RhD-positive Transfusion bei *RHD*01EL.01* gefahrlos möglich ist, muss in der Praxis natürlich beachtet werden, dass in Deutschland in der aktuellen Richtlinie eine RhD-negative Versorgung dieses Genotyps vorgesehen ist. Angesichts der Seltenheit des Genotyps und des Aufwands, ihn zu identifizieren, ist diese Regelung eine sehr nachvollziehbare Entscheidung. Es ist daher unwahrscheinlich, dass hier in nächster Zeit eine Änderung stattfinden wird.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Nico Greger für kritische Durchsicht des Manuskripts.

Der Autor



Priv.-Doz. Dr. med. Franz F. Wagner
Hauptabteilungsleiter Spenden- und Spenderdiagnostik,
Institut Springe, DRK-Blutspendedienst NSTOB
gemeinnützige GmbH
fwagner@bsd-nstob.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de