

# Immunhämatologische Besonderheiten bei Personen mit Migrationshintergrund

## Zusammenfassung

Chronischer Transfusionsbedarf bei Hämoglobinopathien, vorbestehende Alloimmunisierungen und abweichendes Antigenmuster können die transfusionsmedizinische Versorgung von Zuwanderern erschweren. Syrer besitzen eine ähnliche Blutgruppenverteilung wie Deutsche, die seltenen Phänotypen KK, Yt(a-) und In(b-) sind vermutlich etwas häufiger. Personen aus Afrika südlich der Sahara besitzen häufiger Antigenmuster, die eine Immunisierung gegen gegen hochfrequente Rhesusantigene und Fy3 erlauben.

## Summary

Hemoglobinopathies causing chronic transfusion support, prior alloimmunisation and differing antigen distribution may hamper transfusion support for immigrants. Syrians have a blood group antigen distribution similar to Germans, while the rare phenotypes KK, Yt(a-) and In(b-) are likely more frequent. Individuals from sub-Saharan Africa often possess an antigen pattern which allows immunization against high prevalence antigens of the Rh blood group or Fy3.

## VORBEMERKUNG

Als ich mich bereit erklärt habe, diesen Beitrag zu schreiben, war mir nicht klar, wie schwierig es ist, über das Thema zu schreiben, ohne Gefahr zu laufen, für einen Rassistin gehalten zu werden oder zu Wortungetümen zu greifen, um potentiell negativ besetzte Begriffe zu vermeiden. Um einen lesbaren Beitrag zu erhalten, ist es notwendig, einige Begriffe bewusst „unexakt“ zu fassen: Ich werde daher folgende Begrifflichkeiten benutzen, auch wenn sie rechtlich und ethnisch unzulässig vereinfachen:

Zuwanderer:	Jede Person, die oder deren nähere Vorfahren in Deutschland eingewandert sind
Flüchtling:	Ein Zuwanderer, der nach Deutschland kam, weil er in seinem Heimatland bedroht fühlte, kriegerischen Handlungen ausgesetzt war oder wirtschaftlich keine Existenzgrundlage mehr hatte
Araber:	Personen, die oder deren nähere Vorfahren aus der Levante und der arabischen Halbinsel stammen (also nicht aus Nordafrika)
Afrikaner:	Personen, die oder deren nähere Vorfahren aus Afrika südlich der Sahara stammen
Deutsche:	Personen, deren Vorfahren aus Deutschland stammen oder die in Deutschland geboren wurden und deren Vorfahren aus Europa (einschließlich der gesamten Türkei) stammen
Roma:	Personen, die sich der Volksgruppe der Roma zugehörig fühlen

## EINLEITUNG

Im vergangenen Jahr hat die Zuwanderung in Deutschland deutlich zugenommen, es wird mit etwa eine Million Zuwanderer gerechnet, was deutlich über den Vorjahreszahlen liegt. Bilder mit ertrunkenen Flüchtlingskindern und die Grenzen beinahe überrennenden Flüchtlingstrossen prägten die Nachrichten, die Situation

geriet so weit außer Kontrolle, dass zeitweilig der Zugverkehr eingeschränkt oder Grenzkontrollen wieder eingeführt wurden. Leerstehende Gebäude wurden zu Flüchtlingsheimen umfunktioniert.

Auch wenn eine Million Flüchtlinge in einem Land mit etwa 80 Millionen Einwohnern quantitativ fast keine Rolle spielen, ergeben sich neue medizinische Notwendigkeiten. So

bringen einige Flüchtlinge aus ihrer Heimat oder vom Weg nach Deutschland Infektionskrankheiten mit, die zuvor in Deutschland fast nicht mehr gesehen wurden. Es stellt sich deshalb die Frage, ob auch die Immunhämatologie vor neuen Herausforderungen steht.

Hier sind es im Wesentlichen drei Aspekte, die zu Schwierigkeiten führen können und gemeistert werden müssen:

- Die Blutgruppenverteilung unterscheidet sich weltweit. Wenn Personen aus außereuropäischen Regionen nach Deutschland kommen, können diese Blutgruppenphänotypen besitzen, die in Deutschland ausgesprochen selten sind.
- Flüchtlinge stammen oft aus Ländern mit einem im Vergleich zu Deutschland niedrigeren Standard der transfusionsmedizinischen Versorgung. Der Immunhämatologe kann daher mit Konstellationen konfrontiert werden, die in Deutschland selten geworden sind; beispielsweise kann es bei fehlender Anti-D-Prophylaxe zur Ausbildung hochtitriger Anti-D-Antikörper bei der Mutter kommen.
- Ein Teil der Zuwanderer stammt aus Regionen, in denen angeborene Störungen der Blutbildung wie Thalassämie verbreitet sind. Hieraus kann sich chronischer Transfusionsbedarf ergeben.

Im vorliegenden Beitrag soll nur auf die immer wieder aufkommende Frage nach eventuellen Besonderheiten der Blutgruppenverteilung und sich daraus möglicherweise ergebenden Versorgungsproblemen und -strategien eingegangen werden.

## AKTUELLE HERKUNFTSLÄNDER VON FLÜCHTLINGEN

Aktuell kommen Zuwanderer, die einen Asylantrag stellen, hauptsächlich aus Syrien, mit Abstand gefolgt von Albanien/Kosovo, Afghanistan, Irak, Serbien/Mazedonien, Eritrea und Pakistan (Quelle: <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/154287/umfrage/hauptherkunftslaender-von-asylbewerbern/>, eingesehen 02.01.2016). Die zuwandernde Population muss nicht mit den Einheimischen des Herkunftslandes identisch sein, oft unterliegen gerade Minderheiten Repressionen oder werden vertrieben. Neben Flüchtlingen gibt es natürlich auch „andere“ Zuwanderer, die beispielsweise aus beruflichen Gründen nach Deutschland kommen.

## WELTWEITE ANTIGENVERTEILUNG

Die Frequenz der Blutgruppenantigene variiert geographisch. Dies ist schon bei den Hauptantigenen der wichtigsten Blutgruppensysteme ABO, Rh und Kell zu beobachten: So ist in Indien Blutgruppe B häufiger als Blutgruppe A und der Rhesus-negative Phänotyp ist in ostasiatischen Ländern eine Rarität; bei Afrikanern ist Js<sup>a</sup> häufiger als K.

Die Probleme, mit denen man bei der immunhämatologischen Diagnostik konfrontiert sein kann, hängen daher erheblich von der untersuchten Population bzw. Ethnizität ab. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick gegeben; die Antigenfrequenzen stützen sich dabei soweit nicht anders angegeben auf das Blood Group Antigen Facts Book von Reid<sup>1</sup>.

### Besonderheiten der Blutgruppenverteilung bei Personen aus dem Nahen Osten (Levante und arabische Halbinsel)

Die Verteilung der ABO-Blutgruppe ähnelt stark der „europäischen“, Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern sind stärker ausgeprägt als die zwischen „Deutschen“ und „Arabern“. So sind die Allelfrequenzen im ABO-Bereich für Deutschland und Syrien<sup>2</sup> nahezu identisch (O: Süddeutschland 0,64; Syrien 0,62; Naher Osten: 0,59–0,73; A: Süddeutschland 0,28; Syrien 0,29; Naher Osten 0,14–0,29; B: Süddeutschland 0,08; Syrien 0,09; Naher Osten 0,08–0,20). Die Frequenz von Rh-negativen Personen ist etwas niedriger als in Deutschland (Süddeutschland Allelfrequenz 0,41; Syrien 0,31, Naher Osten 0,23–0,41).

Auffällig ist eine vergleichsweise hohe Frequenz Kell-positiver Patienten<sup>3</sup> (bis zu 25 % in einigen arabischen Regionen), was zu einer hohen Frequenz des k-negativen Phänotyps führen müsste (bei 25 % Kell positiven Personen errechnet sich eine KK-Frequenz von 1,8 %!). Glücklicherweise ist k nicht so immunogen wie K; eine präventive k negative Transfusionsstrategie ist bei der aktuellen Versorgungslage nicht allgemein durchführbar.

Zwei weitere Antigene sind deutlich häufiger als in Deutschland: Yt<sup>b</sup> (in Deutschland ca. 8 %) liegt in Israel sowohl bei Juden als auch bei Arabern und Drusen im Bereich von 21 % (Juden) bis 26 % (Drusen), dementsprechend tritt der Yt<sup>a</sup> negative Phänotyp mit einer Frequenz von etwa 1:42 auf. Anti-Yt<sup>a</sup> hat eine variable klinische Relevanz; Yt<sup>a</sup> negative Präparate sind in großen Blutspendediensten im Regelfall verfügbar.

Der Fy(a-b-)-Phänotyp, bei dem es zu einer Anti-Fy3-Immunsierung kommen kann, hat bei israelischen Arabern eine Frequenz von 25 %. Beim Fy(a-b-)-Phänotyp liegt ein Fy<sup>b</sup>-Allel vor, bei dem die Expression im Erythrozyten durch eine Mutation im Promotor herunterreguliert ist. Diese Veränderung macht die Erythrozyten resistent gegen Plasmodium vivax, dem Erreger der Malaria tertiana. In Endothelzellen ist Antigen Fy<sup>b</sup> normal exprimiert, so dass eine Anti-Fy<sup>b</sup>-Immunsierung kaum auftritt. Das Anti-Fy3 entsteht meist durch Spezifitätsaufweitung bei einer vorhergehenden Anti-Fy<sup>a</sup>-Immunsierung. Da eine Versorgung mit Fy(a-b-)-Präparaten in Deutschland derzeit extrem schwierig ist, macht es vermutlich Sinn, chronisch transfundierte Patienten mit Fy(a-b-)-Phänotyp mit Fy(a-b+)-Präparaten zu versorgen. Eine Kosten/Nutzen-Analyse ist allerdings schwierig; Anti-Fy3 ist eine eher seltene Spezifität auch in Patientengruppen mit einer hohen Fy(a-b-)-Frequenz. Diagnostisch ist zu beachten, dass Anti-Fy3 im Gegensatz zu Anti-Fy<sup>a</sup> und Anti-Fy<sup>b</sup> auch mit enzymbehandelten Testzellen reagiert.

Ein größeres versorgungstechnisches Problem könnte sich bei Patienten mit Anti-In<sup>b</sup> ergeben. Anti-In<sup>b</sup> kann schwere verzögerte und auch akute hämolytische Transfusionsreaktionen auslösen. Die Frequenz des antithetischen Antigens In<sup>a</sup> liegt in Deutschland bei etwa 0,1 %, woraus sich eine Frequenz von In<sup>b</sup> negativen Blutspendern von etwa 1:4 Millionen errechnet (in der Praxis durch Zuwanderung vermutlich höher). Im namensgebenden Indien („Indian“-Blutgruppensystem) ist die In<sup>a</sup>-Frequenz deutlich höher, weltweit am höchsten ist sie jedoch im Iran und bei Arabern, dort erreicht sie fast 12 %. Dementsprechend sind In<sup>b</sup>-negative Araber mit einer Frequenz von 1:270 zu erwarten.

Weitere, speziell im arabischen Bereich auftretende, seltene Phänotypen, sind der MAM-negative Phänotyp und der AnWj-negative Phänotyp. Beide Formen wurden in mehreren Familien aus dem arabisch/israelischen Raum gefunden.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass in der israelisch-jüdischen Bevölkerung eine Reihe weiterer, sehr seltener Blutgruppenphänotypen beschrieben worden ist, die Relevanz dieser Beobachtung für die Versorgung von Zuwanderern ist jedoch gering.

### **Besonderheiten der Blutgruppenverteilung bei Personen aus dem Mittleren Osten (Afghanistan)**

In Afghanistan<sup>4</sup> ist Blutgruppe B (25–31 %) und AB (4–15 %) häufiger als in Deutschland, A (23–31 %) und

O (26–35 %) seltener. Der Rhesus-negative Phänotyp ist etwas seltener (6–16 %) als in Deutschland, der CDE-Haplotyp tritt mit einer gewissen Frequenz (bis 0,02) auf; daraus ergibt sich, dass der CCD.EE-Phänotyp häufiger (1:5000) sein könnte als in Deutschland. Patienten mit Phänotyp CCD.EE können gleichzeitig Anti-c und Anti-e bilden, was die Versorgung extrem schwierig macht.

Antigen K ist nur etwa halb so häufig wie in Deutschland.

Das in Deutschland extrem seltene Allel *DIA* hat eine Frequenz von 0,01; hieraus ergeben sich nicht nur 2 % Di(a+b+) Personen, sondern es ist auch mit einer Frequenz von etwa 1:10000 mit Di<sup>b</sup> negativen Patienten zu rechnen. Anti-Di<sup>b</sup> kann schwere hämolytische Transfusionsreaktionen auslösen; die Versorgung ist in Deutschland schwierig. In relativ geringer Frequenz findet man auch In<sup>a</sup> und LW<sup>b</sup>.

### **Besonderheiten der Blutgruppenverteilung bei Roma**

Ein erheblicher Teil der Flüchtlinge aus der Balkan-Region sind Roma. Roma stellen allerdings keine einheitliche Gruppe dar, so dass immunhämatologische Aussagen hier schwierig sind. Sie stammen ursprünglich aus Indien, leben aber zumindest seit dem 14. Jahrhundert als Minderheit in Europa. Genetisch stellen sie keine einheitliche Population, sondern eine Vielzahl unterschiedlicher Gruppen dar<sup>4</sup>. Ähnlich wie bei anderen diskriminierten Minderheiten, gibt es Endogamie und Founder-Effekte, mit vermehrtem Auftreten ansonsten sehr seltener Allele. Es ist also auch in dieser Population mit seltenen Phänotypen zu rechnen, auch wenn es meist nur einzelne Familien sind. Bekannt ist beispielsweise ein Jr<sup>a</sup>-negatives Allel.

### **Besonderheiten der Blutgruppenverteilung bei Personen aus Afrika südlich der Sahara**

Die Antigenfrequenzen bei Deutschen und Afrikanern unterscheiden sich deutlich. Dies beruht einerseits auf einem Flaschenhalseffekt bei der Auswanderung der Vorfahren aus Afrika, andererseits könnte auch ein Selektionsdruck zu Gunsten bzw. Ungunsten bestimmter Allele bestanden haben: Einige Krankheitserreger (insbesondere Plasmodien) benutzen Blutgruppenantigene als Eintrittspforte. Das bekannteste Beispiel ist hier der Fy(a-b-)-Phänotyp, der Resistenz gegen Malaria tertiana zur Folge hat und in einigen Arealen Westafrikas mit einer Frequenz von beinahe 100 % auftritt. Die praktischen Implikationen dieses Phänotyps wurden schon im Abschnitt „Naher Osten“ besprochen. Unter Afrikanern ist der Fy(a-b-)-Phänotyp so häufig, dass daran gedacht werden sollte, dass der Fy(a-b-)-Status bei einem Patienten

ten mit einem Antikörper gegen ein hochfrequentes Antigen ein Zufallsbefund sein kann (aber natürlich auch ein Anti-Fy3).

Weitgehend überlappend mit dem Fy(a-b-)-Phänotyp tritt auch der Sl(a-)-Phänotyp auf. Sl<sup>a</sup> ist ein Antigen des Knops-Blutgruppensystems, Anti-Sl<sup>a</sup> reagiert wie Anti-Fy3 mit nahezu allen Such- und Identifizierungszellen. Das Hauptproblem ist hier ein diagnostisches: Anti-Sl<sup>a</sup> selbst besitzt im Regelfall wie andere Antikörper aus dem Knops-Blutgruppensystem keine klinische Relevanz. Da sich die Verbreitung des Fy(a-b-) und Sl(a-)-Phänotyp stark ähneln, wird dieser Antikörper jedoch meist bei Fy(a-b-) Patienten beobachtet. Die Kombination von Fy(a-b-) Phänotyp mit einem Antikörper gegen ein hochfrequentes Antigen lässt zuerst an ein Anti-Fy3 denken. Der Ausschluss mit konventionellen Methoden ist extrem schwierig, da kaum Fy(b+) Sl(a-)-Zellen erhältlich sind. Seit kurzem ist rekombinantes Knops-Protein verfügbar, so dass sich Anti-Sl<sup>a</sup> mittels Inhibition identifizieren und zusätzliche irreguläre Antikörper ausschließen lassen. Weitere hochfrequente Antigene aus dem Knops-Blutgruppensystem, die bei Afrikanern gehäuft negativ sind, sind McCa und KCAM.

Auch der At(a-) negative Phänotyp tritt nahezu nur bei Afrikanern auf. At<sup>a</sup> ist Teil des erst kürzlich charakterisierten Augustin-Blutgruppensystems, Anti-At<sup>a</sup> kann schwere Transfusionsreaktionen auslösen. Das Antigen beruht auf einem Aminosäurepolymorphismus in einem Transportprotein. Da At<sup>a</sup> negative Zellen fast nicht verfügbar sind, ergeben sich sowohl diagnostische als auch versorgungstechnische Schwierigkeiten, wenn ein Patient Anti-At<sup>a</sup> gebildet hat.



Eine der größten immunhämatologischen Herausforderungen ist die bei Afrikanern gegenüber Deutschen erheblich größere Variabilität der Rhesus-Allele. In Deutschland ist Partial D eine Rarität, und es gibt nur vier einigermaßen häufige *RHCE*-Allele, Ce, C<sup>w</sup>Ce, ce und cE. Bei Afrikanern ist Partial D wesentlich häufiger (in manchen Gegenden im zweistelligen Prozentbereich), und es gibt ein Sammelsurium an *RHCE*-Allelen, die oberflächlich betrachtet meist wie ce oder Ce aussehen, denen jedoch hochfrequente Rhesusantigene fehlen. Vor Kenntnis der molekularen Struktur wurden die Antikörper Anti-hr<sup>B</sup>, Anti-hr<sup>S</sup>, Anti-Hr und Anti-Hr<sup>B</sup> beschrieben, mittlerweile ist klar, dass beinahe jedes variante *RHCE*-Allel Antikörper gegen andere *RHCE*-Allele bilden kann, und es wird immer deutlicher, dass in der Praxis unterschiedliche Antikörper als Anti-hr<sup>S</sup> bezeichnet worden sind. Die Situation ist so komplex, dass in den Vereinigten Staaten versucht wird, Spender und Empfänger aufgrund des Genotyps zu matchen; eine einfache Strategie „Afrikanisches Blut für Afrikaner“ ist unzureichend, da die genetischen Unterschiede zwischen unterschiedlichen Afrikanern beinahe so groß sind wie die zwischen Deutschen und Afrikanern. Schon in den USA mit der großen Afroamerikanischen Population kann die Beschaffung passenden Blutes für einen immunisierten Patienten extrem schwierig sein, in Deutschland ist sie extrem schwierig und oft wird Unterstützung aus benachbarten Ländern benötigt.

Für die Praxis sollte folgendes beachtet werden: Bei Afrikanern ist ein abgeschwächtes „D“ im Phänotyp ccD.ee höchst verdächtig auf ein Partial D, diese Patienten werden besser Rhesus-negativ versorgt<sup>5</sup>. Ebenso kann beim Phänotyp CcD.ee das Antigen C mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf dem *Cde<sup>S</sup>*-Allel beruhen. Dieses Allel exprimiert ein partielles C-Antigen, wenn man eine Rh-kompatible Versorgung anstrebt, sollte man falls möglich das Antigen C vermeiden.

Die Antigene des Cromer- und Dombrock-Blutgruppensystems liegen auf GPI-verbundenen Glykoproteinen und fehlen auf PNH-Erythrozyten. Antikörper in diesen Blutgruppensystemen sind klinisch relevant, die Antikörper des Dombrock-Blutgruppensystems haben sogar den Ruf, selbst bei sehr schlechter serologischer Nachweisbarkeit, heftige Transfusionsreaktionen auslösen zu können. Die Antigene des Cromer-Blutgruppensystems beruhen auf Polymorphismen in CD55 (DAF), die des Dombrock-Blutgruppensystems auf solchen in der ADP-Ribosyltransferase ART. In beiden Blutgruppensystemen gibt es hochfrequente Antigene, die bei Deutschen immer, bei Afrikanern fast immer, vorhanden sind: Im Cromer-System Cr<sup>a</sup>, Tc<sup>a</sup> und WES<sup>b</sup>, im Dombrock-System Hy und

Jo<sup>a</sup>. Dabei erreicht der Cr<sup>a</sup>-negative-Phänotyp bei Afrikanern fast 1 %.

Das Antigenpärchen Js<sup>a</sup>/Js<sup>b</sup> spielt bei Afrikanern eine ähnliche Rolle wie K/k bei Deutschen. Js<sup>a</sup> hat eine Frequenz von ca. 20 %, der Js(b)-Phänotyp ist dementsprechend mit etwa 1 % zu erwarten (und somit häufiger als der k-Phänotyp. Wie die meisten Kell-Antikörper ist Anti-Js<sup>b</sup> klinisch relevant und kann schwere Transfusionsreaktionen auslösen.

Bei etwa 1 % der Afrikaner fehlt das Antigen U. U gehört zum MNS-Blutgruppensystem, U-negative Personen kann man leicht daran erkennen, dass Sie weder S noch s exprimieren; es gibt jedoch auch einen S-s-U+-Phänotyp. Anti-U kann schwere hämolytische Transfusionsreaktionen auslösen. Anti-S und Anti-U lassen sich mit enzymbehandelten Testzellen nachweisen.

## AUSWIRKUNGEN DER ABWEICHENDEN BLUTGRUPPENVERTEILUNG BEI ZUWANDERERN

Das Vorkommen „exotischer“ Phänotypen bei Zuwanderern ist in mehrfacher Hinsicht eine Herausforderung für die Immunhämatologie:

Erstens sind entsprechend antigen-negative Präparate oft kaum verfügbar. Eine ähnliche Situation bestand noch vor 15 Jahren auch für die Antigene Yt<sup>a</sup>, Kp<sup>b</sup>, Lu<sup>b</sup> und Vel. Dies konnte durch breit aufgestellte Typisierungsprojekte unter Blutspendern erheblich verbessert werden. Die Mehrheit der Blutspender stammen aber nicht aus den Ländern, aus denen aktuell Zuwanderer kommen: Diese sind nach wie vor eine kleine Minderheit in der deutschen Bevölkerung, die zudem in Abhängigkeit von ihrer Herkunft oft nicht zum Spenden zugelassen wird, beispielsweise weil sie in einem Malariagebiet aufgewachsen sind. Hier wäre eine leicht umsetzbare Reentry-Regelung für Malaria hilfreich: Die Suche nach Antigen-negativen Spendern unter europäisch-stämmigen Spendern ist nämlich für einige Spezifitäten nahezu aussichtslos. Um die Versorgung zu verbessern, muss man daher Blutspender in den entsprechenden Populationen werben, und unter diesen Spendern gezielt nach den entsprechenden seltenen Phänotypen (die ja oft gar nicht so selten sind wie z. B. Fy(a-b-) in Westafrika) zu suchen.

Zweitens fehlt es jedoch häufig nicht nur an Präparaten, sondern bereits an Testzellen. Die üblichen, kommerziellen Antikörperidentifizierungspanels enthalten zwar

oft eine Fy(a-b-)-Zelle, sind aber für die anderen hochfrequenten Antigene nahezu durchgehend positiv. Die Laboratorien müssen hier auf einen Vorrat eigener Zellen zurückgreifen, oft im Austausch mit anderen Blutspendediensten erworben. Auch hier ist selten eine At(a-) oder Di(b-)-Zelle vertreten. Die Diagnostik selbst in einem Labor bei einem überregionalen Blutspendedienst kommt daher häufig nicht über die Aussage „Antikörper gegen hoch frequentes Antigen“ hinaus. Dementsprechend ist es unmöglich, passende Präparate zu besorgen, und das Material muss zunächst an ein spezialisiertes Labor versandt werden.

Die mittlerweile steigende Verfügbarkeit rekombinanter Blutgruppenproteine ist hier ein deutlicher Fortschritt: Diese Proteine hemmen im Regelfall sämtliche hochfrequenten Antigene eines Blutgruppensystems, so dass zumindest dieses schnell identifiziert und die Diagnostik in die richtige Richtung gelenkt werden kann. Derartige Proteine sind beispielsweise verfügbar für die Antigene des Indian, Knops, Kell, Lutheran, Dombrock und Cartwright-Blutgruppensystems. Sie sind daher hilfreich bei der Identifizierung von Antikörpern wie Anti-In<sup>b</sup>, Anti-Sl<sup>a</sup>, Anti-Yt<sup>a</sup> und Anti-Js<sup>b</sup>. Leider ist es schwierig, derartige Proteinzubereitungen von Membranproteinen, die großenteils aus transmembranären Helices bestehen, zu produzieren. Deshalb ist bis jetzt kein lösliches Rhesus- oder Kidd-Antigen verfügbar, und es erscheint unwahrscheinlich, dass für Di, Jr, Lan und Augustin in Kürze derartige Reagenzien verfügbar sein werden.

Die erhöhte Variabilität der Blutgruppenantigene spiegelt sich auch in einer erhöhten Variabilität der entsprechenden Allele wieder. Das kann dazu führen, dass Methoden zur molekularen Blutgruppenantigenvorhersage, die meist primär an Proben von Europäern getestet wurden, die entsprechenden Allele nicht korrekt erfassen. Beispielsweise zeigte sich, dass zuvor als zuverlässig erachtete Methoden zur molekularbiologischen Vorhersage des Antigens C und der D-Zygotie bei Proben von Afrikanern häufig versagen. Auch die Ergebnisse einer molekularbiologischen Blutgruppenbestimmung sollten daher mit der entsprechenden Vorsicht interpretiert werden.

## CHRONISCHER TRANSFUSIONSBEDARF

Hämoglobinopathie-bedingte Anämien, insbesondere Thalassämien und Sichelzellanämien, sind in vielen Herkunftsländern von Flüchtlingen deutlich häufiger als in Deutschland. Sichelzellanämie ist in Afrika südlich der Sahara verbreitet, aber auch in Griechenland und Italien.

## Regionale Häufungen von seltenen Phänotypen

Population	Hochfrequenter Phänotyp							
Araber	AnWj- (Palästinenser)	Fy(a-b-)	Jr <sup>a</sup>	MAM-	Yt(a-)			
Afrikaner	At(a-)	Cr(a-)	Es(a-)	Fy(a-b-)	hr(B-)	hr(S-)	Hy(-)	Jo(a-)
	Js(b-)	KCAM-	McC(a-)	Sl(a-)	Tc(a-b+c-)	U-	S-s-U+	Wes(b-)
Osteuropa (Rumänien)	Gy(a-)							
Inder	In(b-)	Oh (Bombay)		Para-Bombay				
Iraner	In(b-)							
Südamerikaner	Di(b-)	Es(a-)						
Native Amerikaner	Di(b-)	KUCL-						
Japaner	Di(b-)	Dr(a-)	En(a-)	Gy(a-)	Crnull	JK(a-b-)	Jr(a-)	Knull
	Lan-	MkMk	Oh (Bombay)		Ok(a-)	P-	PP1Pk-	UMC-
Niederländer	DISK-							
Jüdische Diaspora	Dr(a-) (Buchara)		MER2- (Indien)					
Finnen	En(a-)	Jk(a-b-)	Knull	MAR-	P-	WES(b-)=		
Kanadier	En(a-)	PEL						
Engländer	En(a-)							
Mexikaner	Es(a-)	Ge:-2,3						
Israeli	Fy(a-b-)	Ge:-2,3	K22-	Lu20-	Lu21-	P-	PP1Pk-	Yt <sup>a</sup> -
Papua-Neuguinea	Ge:-2-3							
Melanesier	Ge:-2-3							
Polynesier	Jk <sup>a-b</sup> -							
Europäer	k-	K12-	Kn(a-)	Kp(b-)	Lan-	Tc(a-b-c+)	Yk(a-)	
Reunion	Knull	Para-Bombay						
Balten	LW(a-)							
Türken	MER2-							
Portugiesen	MER2-							
Schweizer	MkMk							
Schweden	PP1Pk-	Vel-						
Thais	SERF-							

Tabelle 1: Regionale Häufungen von seltenen Phänotypen (nach<sup>1</sup>)

Thalassämien sind im gesamten tropischen und subtropischen Raum mit Ausnahme von Wüstengebieten prävalent, insbesondere auch in der Levante. Diese Verbreitung der Hämoglobinopathien wird durch einen Selektionsdruck der unter entsprechenden klimatischen Bedingungen in der Vergangenheit oder noch aktuell verbreiteten Malaria erklärt; Sichelzellanämie bedingt schon bei heterozygoter Erbanlage einen protektiven Effekt gegen Malaria; bei Thalassämie scheinen schwere Verlaufsformen der Malaria seltener aufzutreten. Die  $\beta$ -Thalassämie-Trägerrate in Syrien liegt bei etwa 5 %, im Irak bei 3–5 %; die entsprechenden Raten für alpha-Thalassämie bei 1–5 bzw. 1 %. Die Sichelzellenträgerrate liegt im Irak bei 1–6,5 %; Sichelzellanämie ist vor allem ein Problem im tropischen Afrika.

Heterozygote Träger eines Thalassämie-Gens sind im Allgemeinen asymptomatisch, homozygote Träger in der Regel schon in der Kindheit transfusionsbedürftig. Mit heutiger Therapie erreichen Patienten mit Thalassämie auch in Schwellenländern, z.B. Iran, in erheblichem Maß das Erwachsenenalter.

## WELCHE AUSWIRKUNGEN SIND ZU ERWARTEN

Die vermutlich erste spürbare Auswirkung des Zustroms von Flüchtlingen dürfte ein Anstieg von chronisch transfusionspflichtigen Patienten mit angeborener Hämoglobinopathie sein. Bei dieser Patientengruppe kann eine gematchte Transfusionsstrategie die Alloimmunisierungsrate reduzieren, Mindeststandard ist eine Beachtung der Rhesusformel und des Kell-Antigens. Ohne Beachtung der Rhesusformel haben Patienten mit Hämoglobinopathie eine Alloimmunisierungsrate von bis zu über 30 %.

Gerade bei Patienten, die aus Bürgerkriegsgebieten stammen, muss damit gerechnet werden, dass die vorherige Versorgung nicht dem in Deutschland üblichen Standards entspricht. Denkbar ist das sowohl in Bezug auf die Auswahl der Präparate als auf die Sensitivität der eingesetzten Methoden. Man kann daher Patienten begegnen, die mehrere, unter Umständen auch hochtitrige Alloantikörper gebildet haben. Die Aufklärung der Spezifität dieser Antikörper ist aber im Regelfall mit serologischen Routinemethoden möglich, ebenso wie eine Versorgung unter Berücksichtigung der Alloantikörper. Vorsicht ist aller-

dings unter Umständen bei der Bestimmung des Antigenstatus geboten, bei chronisch transfundierten Patienten bestimmt man im Regelfall hauptsächlich die Antigene der zuletzt transfundierten Erythrozyten; eine molekulare Antigenbestimmung zur Ermittlung des „wahren“ Antigenstatus ist deshalb indiziert.

Patienten mit Alloimmunisierung gegen ein hoch frequentes Antigen werden – wie auch unter „Deutschen“ – selten bleiben. Wenn es aber einmal zu einer derartigen Immunisierung kommt, kann das Zielantigen durchaus „exotisch“ sein. Die größte Herausforderung ist hier sicher die Versorgung von Zuwanderern aus Afrika südlich der Sahara, da hier mehrere transfusionsmedizinisch ungünstige Faktoren zusammen kommen: Hohe Prävalenz von transfusionsbedürftiger Sichelzellanämie mit hoher Alloimmunisierungsrate, extrem komplexe Rhesusvarianten mit leichter Immunisierbarkeit gegen „normale“ Rhesusformeln, extrem hohe Frequenz des in Deutschland sehr seltenen Fy(a-b-)-Typs, hohe Malariaprävalenz als Ausschlusskriterium bei der Blutspende.

Aber auch bei anderen „exotischen“ Phänotypen wie In(b-) sind die entsprechenden Antigen-negativen Spender in der heimischen Bevölkerung teilweise nicht zu finden. Eine Integration der Flüchtlinge in die blutspendende Bevölkerung ist daher dringend erforderlich. Hier ergeben sich Herausforderungen für die Transfusionsmedizin im Allgemeinen: Wie motiviere ich Flüchtlinge zum Blutspenden? Wie stelle ich sicher, dass sie die Fragen des Spendebogens verstehen und korrekt beantworten? Wie kann eine Rückverfolgung des Spenders sichergestellt werden? Nur wenn diese Probleme angegangen werden, kann die Immunhämatologie eine sichere Versorgung von Patienten mit Antikörpern gegen hoch frequente, unter Deutschen fast regelmäßig vorhandene Antigene sicherstellen.

## Der Autor



**PD Dr. med. Franz F. Wagner**  
DRK-Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige GmbH  
Institut Springe  
franz.wagner@bsd-nstob.de

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