



**Auf diesen Seiten bieten wir Ihnen zukünftig die Möglichkeit, Fragen aus dem transfusionsmedizinischen Alltag durch Experten der DRK-Blutspendedienste in verallgemeinerter Form beantwortet zu bekommen. Richten Sie Ihre Fragen an: Schriftleitung Hämotherapie – Beiträge zur Transfusionsmedizin, DRK-Blutspendedienst West, Feithstraße 182, 58097 Hagen.**

**Frau M. K. aus A. hat folgende**

**Frage:**

Ich bin MTA und viel im blutgruppenserologischen Labor unseres Hauses tätig. Wir haben hier schon seit einiger Zeit Diskussionen darüber, wie die „3-Tage-Gültigkeit“ der Kreuzprobe, die in den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Hämotherapie festgelegt ist, zu verstehen bzw. umzusetzen ist. In der transfusionsmedizinischen Dienstanweisung für unser Krankenhaus hat unser Transfusionsverantwortliche das jetzt so definiert, dass beispielsweise eine am Freitag durchgeführte Kreuzprobe mit Ende des Sonntags ungültig wird. Ich weiß aber von anderen Häusern, dass dort die Kreuzproben einen Tag länger Gültigkeit haben, und ich würde das bei uns gerne auch so handhaben. Können Sie uns hierzu Auskunft und Rat geben?

*Es antwortet Dr. med. Detlev Nagl vom Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes, der sich in den letzten Jahren mehrfach in dieser Zeitschrift mit den Richtlinien zur Hämotherapie auseinandergesetzt hat.*

Die Richtlinien der Bundesärztekammer äußern sich diesbezüglich etwas kryptisch und daher schwer verständlich:

„Um transfusionsrelevante Antikörper durch Booster-Effekte nach Transfusionen und Schwangerschaften innerhalb der letzten sechs Monate (auch bei einer fraglichen Transfusions- und Schwangerschaftsanamnese) zu erfassen, ist die serologische Verträglichkeitsuntersuchung für weitere Transfusionen nach spätestens drei Tagen mit einer frisch entnommenen Empfängerprobe erneut durchzuführen. Dies gilt auch für vorher bereits verträglich befundene Erythrozytenkonzentrate.“

Das heißt erst einmal, dass diese Gültigkeitsdauer von drei Tagen nur dann strikt anzuwenden ist, wenn innerhalb der letzten sechs Monate sicher oder fraglich eine Transfusion stattfand oder eine Schwangerschaft bestand. Allerdings wird wohl etwa eine Transfusionsanamnese über die letzten sechs Monate in vielen Fällen weder von dem die Blutprobe ein-sendenden Arzt noch vom Patienten

und schon gar nicht vom bearbeitenden Labor überblickt werden können, so dass man es in den meisten Fällen (schon vorsichtshalber) bei der „3-Tage-Frist“ belassen wird.

Aber wie ist das nun mit dieser „Frist“? Sie werden es vielleicht nicht glauben, aber manchmal muss man zur Interpretation der Richtlinien gar das Bürgerliche Gesetzbuch heranziehen! Nach § 187 und § 188 BGB ist erstens „für den Anfang einer Frist der Tag des Anfangs eines Ereignisses nicht mitzurechnen, wenn der Beginn in den Lauf des Tages fällt“ und zweitens „eine nach Tagen bestimmte Frist mit dem Ablauf des letzten Tages“ beendet. Oder vereinfacht ausgedrückt und jetzt auf unsere Kreuzproben bezogen: Eine Kreuzprobe mit einer z. B. am Freitag entnommenen Blutprobe gilt bis Montag Nacht 24 Uhr (weil eben der Freitag noch nicht mitzählt).

Das heißt also für Sie, dass Sie entgegen Ihrer derzeitigen Praxis noch einen Tag „dranhängen“ können.

Ich möchte hier allerdings ausdrücklich darauf hinweisen, dass die „3-Tage-Frist“ nicht erst mit der Durchführung der Kreuzprobe, sondern (s. o.) mit der **Entnahme** der Blutprobe beginnt. Man kann also nicht noch mehr Zeit gewinnen, indem man die Kreuzprobe etwa erst einen Tag nach der Blutentnahme ansetzt!

**Dr. M. aus Mühlheim am Main**

**fragt:**

„Ich betreue einen Patienten, der im Rahmen der Sekundärprophylaxe einer tiefen Beinvenenthrombose mit Lungenembolie mit Phenprocoumon (Marcumar®) behandelt wird. Bei diesem Patienten ist trotz gesicherter Compliance und diätetisch korrekter Einhaltung einer relativ stabilen Vitamin K-Zufuhr die Einstellung des Ziel-INR fast unmöglich: Der Patient benötigt extrem hohe Dosen von Phenprocoumon und erreicht den Zielwert praktisch nie. Bisher ist aber bei diesem Patienten noch keine Rezidiv-Thrombose bzw. -Embolie aufgetreten. Medikamentennebenwirkungen sind meines Erachtens auszuschließen; der Patient nimmt neben einem Statin nur noch einen ACE-Hemmer ein. Kollegen haben über einen Fall einer extremen „Überempfindlichkeit“ bei geringer Phenprocoumon-Dosierung berichtet, bei der bei kleinsten

Dosen „übertherapeutisch“ hohe INR-Bereiche erreicht wurden. In diesem Fall konnte eine seltene genetische Störung im Vitamin K-Stoffwechsel diagnostiziert werden.

Kann man in dem oben beschriebenen Fall weitergehende Untersuchungen einleiten? Welches Labor im Umkreis kann dies?“

*Es antworten Privatdozent Dr. med. Johannes Oldenburg, Leiter der Abteilung Immunhämatologie und Molekulare Hämostaseologie und Dr. med. Christof Geisen, Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Johann Wolfgang Goethe-Universitätsklinik, Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Frankfurt am Main:*

„Die Dosierung von Phenprocoumon (Marcumar®) bei der Behandlung von Thromboembolien weist aus verschiedensten Gründen generell eine relativ große inter- und intraindividuelle Spannbreite auf. Zusätzlich gibt es erblich bedingte Ursachen für ein individuell unterschiedliches Ansprechen auf eine Coumarin-Therapie. Bei dem in den angelsächsischen Ländern häufig verwendeten Warfarin führen Polymorphismen in einem Cytochrom-p 450-Enzym (CYP2C9) zu einer deutlich erhöhten Sensitivität und erfordern eine sehr vorsichtige Dosie-

rung. Vor einigen Jahren wurden Mutationen im Faktor-IX-Gen als Ursache einer ausgeprägten Marcumarsensitivität beschrieben. Diese Patienten entwickelten in den ersten zwei bis drei Wochen nach Beginn einer Therapie mit Marcumar® schwerste Blutungen. Eine andere Ursache für Marcumarresistenz oder -sensitivität stellen Mutationen in einem kürzlich von uns beschriebenen Gen des Vitamin K-Zyklus dar (Nature 2004).

Das von diesem Gen codierte Protein (Vitamin-K-Epoxidase-Reduktase) ist verantwortlich für das Recycling von Vitamin K. Patienten mit heterozygoten Missense-Mutationen in diesem Gen, die zu einem Austausch von Aminosäuren in diesem Enzym führen, zeigen eine partielle bis komplette Resistenz gegenüber Marcumar® und Warfarin. So benötigten drei Brüder aus Norwegen mit Missense-Mutationen bis zu 250 mg Warfarin pro Woche (ca. das 7-fache der Normaldosis), um einen therapeutischen INR zu erreichen. Andere Patienten zeigten eine komplette Coumarinresistenz und waren überhaupt nicht einstellbar.

Darüber hinaus trägt auch die genetische Variabilität in anderen Genen, die im Wirkprozess von Coumarinen eine Rolle spielen, zu der großen Bandbreite der Dosierungen bei.



Nach unseren Erfahrungen stellen Patienten, die mehr als 40 mg (13 Tbl.) oder weniger als 6 mg (2 Tbl.) Marcumar pro Woche benötigen, Kandidaten für die oben beschriebenen genetischen Veränderungen dar. Wir sind gerne bei der diagnostischen Abklärung dieser Patienten behilflich. Neben den Untersuchungen des Vitamin K-Stoffwechsels werden in unserem Labor eine Vielzahl weiterer molekulargenetischer Analysen bei Erkrankungen des Hämostase-Systems durchgeführt.

#### **Enzymtest im (blutgruppenspezifischen) Antikörper-Screening, ja oder nein ?**

**Herr Dr. K. aus dem Klinikum L. fragt**

in seiner Eigenschaft als verantwortlicher Arzt für das blutgruppenserologische Laboratorium, ob es richtlinienkonform und zweckmäßig im Sinne einer rationellen Patientendiagnostik, dabei trotzdem mit Blick auf die transfusionsmedizinische Versorgung von Patienten sicher genug sei, wenn im Zusammenhang mit Antikörpersuchtesten und Verträglichkeitsproben („Kreuzproben“) der Enzymtest entfällt. Anlass zu der Frage gibt der nicht unerhebliche Kostendruck in den Kliniken, wel-

cher nach Einsparpotentialen in allen Bereichen suchen lässt.

**Es antwortet Dr. med. Joachim Sternerberger, Leiter des Institutes für Transfusionsmedizin Hagen im DRK-Blutspendedienst West:**

In der Routinediagnostik kann ein Enzymtest entfallen, ohne dass dadurch eine sichere transfusionsmedizinische Versorgung von Patienten gefährdet würde.

Der Enzymtest (unter Verwendung von Bromelin, Papain, Ficin etc.) hat seinen Stellenwert in der differentialdiagnostischen Abklärung von blutgruppenserologischen Problemfällen (z. B. Antikörpermischungen), welche vorwiegend in Speziallaboratorien untersucht werden.

Dies schließt nicht aus, dass diese Testansätze natürlich auch in der Routine-Blutgruppenserologie in Kliniklaboratorien eingeführt sein können, wie das bislang durchaus noch vielerorts der Fall ist.

Die Erfahrung zeigt jedoch, dass die Technik der Durchführung sowie die Interpretation der Ergebnisse der Enzymteste mitunter auf Schwierigkeiten stoßen, welche zur Konsequenz haben, dass diese Untersu-

chungen extern (in einem Speziallabor) nochmals durchgeführt werden. Häufig kann dabei das in der Klinik erhobene Ergebnis nicht nachvollzogen werden oder aber es muss dem Kliniker mitgeteilt werden, dass das Reaktionsmuster des Enzymtestes Spezifität eines gegen Blutgruppenmerkmale gerichteten Antikörpers nicht erkennen lässt.

Durch den Entfall der Enzymansätze in Antikörpersuchtest und Kreuzprobe sind also auch im Sinne einer rationellen Diagnostik Einsparmöglichkeiten hinsichtlich Materialeinsatz und Personalaufwand gegeben.

Die Frage nach der Richtlinienkonformität lässt sich mit einem Zitat aus den derzeit gültigen Richtlinien zur Gewinnung von Blut- und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten beantworten:

*„...eine empfindliche Methode zum Nachweis von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene ist der indirekte AHG-Test (Coombs-Test). Weitere Testverfahren, die nach dem jeweiligen Stand des Wissens eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität aufweisen, können angewandt werden. ....“*

Damit ist ausgedrückt, dass der Coombs-Test im Antikörper-Screening sowie in der serologischen Verträglichkeitsprüfung („Kreuzprobe“)

nach wie vor den Goldstandard darstellt, d. h. im Coombs-Test nachgewiesene Antikörper müssen (ggf. bis zum Beweis des Gegenteils) als klinisch/transfusionsmedizinisch relevant angesehen werden.

Dies trifft im Gegensatz für Antikörper, welche ausschließlich im Enzymmilieu reagieren (von seltenen Ausnahmen abgesehen), **nicht** zu. Jedenfalls rechtfertigen diese Ausnahmen nicht den routinemäßigen Einsatz von Enzymtesten. Dies belegt die einschlägige, internationale Literatur sowie die eigenen jahrzehntelangen Erfahrungen (nachzulesen insbesondere in: Issitt PD, DJ Anstee, 1998, Applied Blood Group Serology 4<sup>th</sup> Edition, Montgomery Scientific Publication, Durham North Carolina, Literatur beim Verfasser).

Auch das in diesem Zusammenhang häufig gehörte Argument, dass solche Antikörper durch Exposition mit dem korrespondierenden Antigen (durch Bluttransfusion) geboostert werden könnten, lässt sich jedenfalls anhand der Literatur sowie der eigenen Erfahrungen kaum nachvollziehen.

An dieser Stelle soll nicht unerwähnt bleiben, dass nicht erst jetzt Fragen wie die hier gestellte (gehäuft) aufkommen, sondern aus Laboratorien von Kliniken der Maximal-

versorgung bereits Mitte der 80er-Jahre an uns herangetragen worden sind. Damals vielleicht noch weniger geleitet vom Kostendruck als vielmehr von dem lästigen Test- und Zeitaufwand (einschließlich der auswärtigen Untersuchung) ohne greifbares Ergebnis. Es ist uns nicht bekannt geworden, dass in diesen Kliniken seit nunmehr bald 20 Jahren Patienten durch den Entfall des Enzymtestes zu Schaden gekommen wären.

Vielleicht sind die Vorzeichen unter dem Eindruck des GKV-Modernisierungsgesetzes günstig, um bei der Gelegenheit einer rationellen und dabei sicheren Diagnostik den Schwerpunkt und Vorrang einzuräumen vor einem mitunter übertriebenen und deplazierten Sicherheitsstreben des involvierten Labor- und Klinikpersonals („weiße-Weste-Mentalität“), wodurch lediglich die Erkenntnis vernebelt wird, dass der Patient nicht an dem Blut Schaden nimmt, welches er bekommt, sondern an dem, welches er nicht oder nicht rechtzeitig bekommt.

*(Zitat Dr. Harald Fiedler, ehem. Geschäftsführer DRK-Blutspendedienst NRW)*

Selbstverständlich stehen Ihnen die Experten der DRK-Blutspendedienste auch für weitergehende Fragen zur Verfügung. Die in dieser Ausgabe beteiligten Experten erreichen Sie wie folgt:

**Dr. med. Detlev Nagl**

Blutspendedienst  
Bayerisches Rotes Kreuz gGmbH,  
Institut für Transfusionsmedizin Augsburg,  
Westheimer Str. 80,  
86156 Augsburg.  
Tel.: 08 21 14 80 02 - 41  
Fax: 08 21 14 80 02 - 36,  
Email: [bsd-augsburg@blutspendedienst.com](mailto:bsd-augsburg@blutspendedienst.com)

**PD Dr. med Johannes Oldenburg**

DRK-Blutspendedienst  
Baden-Württemberg - Hessen gGmbH,  
Sandhofstrasse 1,  
60528 Frankfurt am Main;  
Tel.: 0 69 1 67 82 - 1 77,  
Email: [joldenburg@bsdhessen.de](mailto:joldenburg@bsdhessen.de)

**Dr. med. Joachim Sternberger**

DRK-Blutspendedienst  
West gGmbH  
Institut für Transfusionsmedizin Hagen,  
Feithstraße 184,  
58097 Hagen  
Tel.: 0 23 31 18 07 - 0  
Email: [j.sternberger@bsdwest.de](mailto:j.sternberger@bsdwest.de)