

Neues aus der Rubrik „Was tun wir bei ...?“

Wann kann ich meine Rhesus-D-negative Patientin oder meinen Rhesus-D-negativen Patienten mit D-positiven Erythrozytenkonzentraten versorgen?

Zusammenfassung

Obwohl im Regelfall das Rhesus-D-Antigen bei Erythrozytentransfusionen berücksichtigt wird, sind in der Praxis gelegentlich – in Einklang mit den Hämotherapie-Richtlinien – Abweichungen von der Regel erforderlich. Die Gabe RhD-positiver Erythrozytenkonzentrate an RhD-negative Patienten führt in etwa einem Drittel der Fälle zur Bildung von Anti-D und Autoantikörpern. Anti-D kann fatal sein für zukünftige Schwangerschaften, ansonsten entsteht daraus für die meisten Patienten kein großer Schaden. Es besteht wahrscheinlich keine Dosis-Wirkungs-Beziehung, die Gabe weiterer D-positiver EK nach der ersten derartigen Transfusion erhöht wohl nicht die Rate der Anti-D-Immunsierung. Spät einsetzende Hämolysen durch Autoantikörper mit protrahiert verlaufenden autoimmunhämolytischen Anämien sind allerdings ein Phänomen, welches man beachten sollte.

Unmittelbar vor Transfusion muss eine Suche auf irreguläre Antikörper durchgeführt werden. Auch nach der Entlassung ist es erforderlich, auf die Bildung von Anti-D und sonstigen irregulären Antikörpern zu untersuchen, um ggf. einen Notfallausweis ausstellen zu können.

Gut durchdachte und möglichst eindeutige Regelungen sind für jede Einrichtung notwendig, die von der Thematik betroffen ist.

Summary

RBC transfusions are usually performed Rhesus-D-Antigen compatible. However, under certain circumstances deviations from this rule are necessary and in accordance with the German "Hämotherapie-Richtlinien".

Transfusion of RhD-positive RBC to D-negative Patients results in a third of cases in Anti-D development and development of autoantibodies.

Anti-D can be fatal for future pregnancies, otherwise for most patients no harm results. Presumably there is no dose-effect relation, i. e. application of additional D-positive RBC's after the first such transfusion doesn't enhance the rate of anti-D-immunisation. Late-onset-hemolysis induced by autoantibodies happens occasionally and should be cared for.

Immediately before transfusion an negative antibody screen is warranted. After discharge, further screens are necessary to be able to issue a emergency pass if anti-D occurs.

Well founded and unambiguous regulations are necessary in every concerned organization.

HINTERGRUND

Jede Bluttransfusion stellt eine Verletzung der immunologischen Integrität des Patientenorganismus dar. Das Immunsystem des Patienten wird mit hunderten fremder Antigene auf Erythrozyten und anderen Blutzellen konfrontiert – in jedem Fall, ob man Rhesus-D berücksichtigt oder nicht. Manchmal reagiert das Immunsystem auf die fremden Antigene, manchmal nicht – das ist im Einzelfall nicht vorhersehbar (ABO-Inkompatibilitäten einmal ausgenommen). Die Wahrscheinlichkeit variiert aber erheblich zwischen unterschiedlichen Antigenmerkmalen.

In diesem Zusammenhang spielt das Merkmal Rhesus-D eine herausragende Rolle, weil dessen Immunogenität, also die Wahrscheinlichkeit, dass ein D-negativer Organismus durch Gabe D-positiver Erythrozyten immunisiert wird, um einen Faktor von etwa zehn höher ist, als die Immunogenität der in der Bedeutung folgenden Antigene (Kell, Rhesus-c).

Das bedeutet für die Auswahl verträglicher Erythrozytenkonzentrate: Eine Berücksichtigung von Rhesus-D neben ABO macht Immunisierungen relativ unwahrscheinlich – sie bleibt aber möglich und kommt in der Praxis vor.

Die Berücksichtigung weiterer Antigene (insbesondere Rhesus-CcEe, Kell; eventuell auch Duffy) macht Immunisierungen noch viel unwahrscheinlicher, was insbesondere für Frauen dringend zu fordern ist (Morbus Haemolyticus Neonatorum – MHN als Folge von Immunisierungen durch Transfusionen) – wenn auch nicht lt. Richtlinien zwingend vorgeschrieben und leider auch nicht überall in Deutschland praktiziert.

Also: Jede Bluttransfusion birgt grundsätzlich ein gewisses Immunisierungsrisiko mit negativen oder gar fatalen Folgen, insbesondere für zukünftige Schwangerschaften. Durch die grundsätzliche Vermeidung der Übertragung D-positiver Erythrozyten an D-negative Patienten lässt sich das Risiko sehr deutlich reduzieren. Wann darf man von dem Grundsatz abweichen?

WAS SAGEN DIE RICHTLINIEN?

Die Deutschen Richtlinien meinen dazu (derzeit in Überarbeitung befindlich):

Wegen des Mangels an Rh-negativem (D-negativ) Blut lässt sich die Übertragung von Rh-positiven (D-positiv) Erythrozytenpräparaten an Rh-negative (D-negativ), nicht immunisierte Patienten nicht immer vermeiden. Eine solche Übertragung sollte jedoch nur in Betracht gezogen werden, wenn die Transfusion lebenswichtig ist (z. B. bei Massivtransfusionen) und Rh-negative (D-negativ) Erythrozytenpräparate nicht zeitgerecht beschafft werden können und wenn es sich um nicht gebärfähige Frauen oder um Männer handelt. Bei RhD-negativen Mädchen sowie RhD-negativen gebärfähigen Frauen ist die Transfusion von Rh-positiven (D-positiv) Erythrozytenkonzentraten (mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Situationen) unbedingt zu vermeiden. Die Dringlichkeit der Indikation, für die der transfundierende Arzt die Verantwortung trägt, ist zu dokumentieren. Bei einer Transfusion von Rh-positiven (D-positiv) Präparaten auf Rh-negative (D-negativ) Patienten hat der weiterbehandelnde Arzt eine serologische Untersuchung 2–4 Monate nach Transfusion zur Feststellung eventuell gebildeter Antikörper zu veranlassen. Bei Nachweis entsprechender Antikörper hat eine Aufklärung und Beratung der Betroffenen sowie Eintragung in einen Notfallpass zu erfolgen.

Damit ist zunächst einmal klar: D-positive Erythrozyten können in bestimmten Situationen („lebenswichtig“, „D-negative EK nicht zeitgerecht beschaffbar“) an D negative Patienten gegeben werden. „Nicht zeitgerecht beschaffbar“ ist sicherlich eine dehnbare Formulierung. In anderen Nationen ist man hier oft eindeutiger, in den UK-Richtlinien beispielsweise steht „in order to conserve stocks(!) ... O Rh D positive blood cells should be used in large volume blood replacement ...“, damit ist also das Schonen der Bestände ausdrücklich als Rechtfertigung im Falle von Massivtransfusionen angesprochen. In diesem Sinne wurde auch die Fassung 2005 der Hämotherapie-Richtlinien kommentiert: „Die wichtigste Ursache für den chronischen Mangel an O Rh neg EKs ist die unkritische Verwendung von O Rh neg EKs bei Massivtransfusionen. Gerade wenn ein hoher Transfusionsbedarf zu erwarten ist, ist es sinnvoll, frühzeitig Rh pos EKs zu transfundieren, bevor die Bestände aufgebraucht sind.“

Siehe dazu auch den letzten Abschnitt.

In der Praxis bleiben viele Fragen offen, gerade deswegen ist es wichtig, dass jede betroffene Einrichtung – nach der

Lektüre dieses Beitrags und weiterführender Diskussion – möglichst eindeutige und begründbare Regelungen als Entscheidungsgrundlage festlegt.

WIE GROSS IST DAS RISIKO EINER IMMUNISIERUNG?

In der Lehrbuch-Literatur wird meist eine Wahrscheinlichkeit der Anti-D-Bildung und damit einer serologisch nachweisbaren Immunisierung nach Gabe von D-positiven EK (an D-negative Patienten, selbstverständlich) mit etwa 80 % angegeben. Diese Wahrscheinlichkeiten werden auch tatsächlich beobachtet, wenn gesunde Freiwillige zum Zwecke der Gewinnung von Anti-D-Immunsplasma wiederholt mit geringen Dosen von D-positiven Erythrozyten transfundiert werden (die Präparate zur Rhesusprophylaxe von Schwangeren werden auch heute noch so gewonnen).

Die Wahrscheinlichkeit in der klinischen Situation ist – je nach Patientengut – viel niedriger: Nach einer eigenen Studie am Lübecker Universitätsklinikum 31 %⁴, andere Autoren kamen zu vergleichbaren Ergebnissen: Yazer et al. 2007: 22 %¹, Flommersfeld 2008: 14 %³, Gonzalez-Porras JR et al.: 2008: 21,4 %², Deitenbeck, Grolle: 25 % (persönliche Mitteilung).

Zu möglichen Ursachen für die unerwartet niedrige Immunisierungsrate siehe Frohn 2003⁴: Eine mit den Beobachtungen gut in Einklang befindliche Erklärung ist eine Toleranzinduktion durch die im Vergleich zu den erwähnten Plasmaspendern sehr viel höheren Antigendosen (in den meisten Fällen zahlreiche Erythrozytenkonzentrate im Gegensatz zu wenigen Millilitern Blut). Das Immunsystem „sieht den Wald vor lauter Bäumen nicht“.

Für die Praxis bedeutet das: Eine Immunisierung ist nicht hochwahrscheinlich, sondern nur in etwa einem Drittel der Patienten zu erwarten – das ist aber immer noch so häufig, dass allein daraus kaum ein wesentlich liberaleres Vorgehen abzuleiten ist.

Eine interessante Beobachtung, zumindest in unserer Studie, ist die Tendenz, dass die Wahrscheinlichkeit der Immunisierung mit steigender Zahl D-positiver Erythrozyten fällt(!). Andere Autoren vermuten, dass prinzipiell eine individuelle Veranlagung entscheidet, ob ein Patient Antikörper auf fremdes D-Antigen bildet oder nicht. Beide Szenarien legen die – aufgrund nicht ganz übereinstimmender Ergebnisse verschiedener Autoren vorsichtig formulierte – Praxisempfehlung nahe, eine einmal begon-

nene Versorgung mit D-positiven EK bei weiterem massivem Transfusionsbedarf weiterzuführen – auch wenn inzwischen möglicherweise wieder einige D-negative Präparate zur Verfügung stehen. In dem Zusammenhang siehe folgender Absatz und auch die Schlussbemerkung.

Die Überlegung, eine einmal begonnene D-positive Versorgung zunächst weiterzuführen, leitet zu einer anderen Frage über:

KANN ES DANN DURCH EINE „KOLLISSION“ DER INDUZIERTEN ANTI-D ANTIKÖRPER MIT NOCH IN DER ZIRKULATION VORHANDENEN TRANSFUNDIERTEN, D-POSITIVEN ERYTHROZYTEN ZU EINER HÄMOLYSE KOMMEN?

Dieses Problem müsste sich verschärfen, wenn über längere Zeit D-positiv transfundiert wird.

Vor einem theoretischen Standpunkt her muss diese Frage zunächst mit „ja“ beantwortet werden. In der zitierten „Lübecker“ Studie trat die Antikörperbildung, wenn sie eintrat, typischerweise nach 30–40 Tagen ein; es gab aber auch zwei Fälle, bei denen schon nach 13 bzw. 15 Tagen der Antikörpernachweis positiv war. Zu diesem Zeitpunkt sollten transfundierte Erythrozyten noch in der Zirkulation sein.

Systematische Daten zu Hämolyseparametern einige Wochen nach den Transfusionen (LDH, Haptoglobin) sind in allen Untersuchungen zum Thema unvollständig. Dennoch bleibt festzuhalten, dass bei keinem der Patienten in den mir vorliegenden Untersuchungen zu dem Thema eine klinische manifeste Hämolyse im relevanten Zeitraum berichtet wurde. Zum Thema „Autoantikörper-induzierte späte Hämolyse“ mehr weiter unten.

Vor dem Hintergrund kann man mit einiger Vorsicht schlussfolgern, dass verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen durch die Gabe von D-positiven EK keine Komplikation mit hoher klinischer Relevanz sind. Deswegen wurde bei uns die Praxis geübt, zumindest bei Transfusionsabständen ≤ 48 Stunden die D-positive Versorgung beizubehalten. Auf der anderen Seite würde eine erneute D-positive Transfusion nach einer Transfusionspause von 2–3 Wochen sicherlich nicht ratsam erscheinen. Dies wäre genau der Zeitpunkt, wenn potentielle Antikörper nach Primärimmunisierung kurz vor der Nachweisgrenze stehen.

In jedem Fall ist eine aktuelle Antikörpersuche bei jeder Kreuzprobe zu fordern, um neu gebildete Antikörper zu erkennen. „Aktuell“ bedeutet in dieser Situation nicht drei Tage, sondern taggleiche Probe. Wir sind hier – ganz im Gegensatz zur Prätransfusionstestung *ohne* RhD-positiv auf RhD-negativ-Transfusion – in einer Situation, wo eine aktuell einsetzende Antikörperbildung um ein Vielfaches wahrscheinlicher ist. Somit erscheint hier eine Verkürzung der in den Richtlinien gegebenen 72-Stunden-Regel sinnvoll. In dieser speziellen Situation erscheint durchaus auch der Einschluss der ansonsten aus klinischer Sicht fragwürdigen Enzym-Suchtests, falls im betroffenen Labor implementiert, bedenkenswert, welche in der Frühphase der Immunreaktion gebildete IgM-Antikörper in Einzelfällen etwas eher erkennen können als die üblicherweise verwendeten indirekten Coombsteste.

WENN NUN EIN PATIENT TATSÄCHLICH GEGEN DAS D-ANTIGEN IMMUNISIERT WIRD, WELCHEN SCHADEN HAT ER ODER SIE?

Er, also ein männlicher Patient, hat mit hoher Wahrscheinlichkeit gar keinen Schaden. Lediglich im Falle späterer Transfusionen kann die Konservenauswahl schwieriger werden, weil sich eine erneute Gabe D-positiver Erythrozyten bei nachweisbaren (aktuell oder anamnestisch) Anti-D-Antikörpern selbstverständlich verbietet. Ein Problem würde also nur im hypothetischen Fall auftreten, dass derselbe Patient später im Leben noch einmal in die Situation einer Notfall- oder Massivtransfusion kommt.

Eine weibliche Patientin würde im Falle zukünftiger Schwangerschaften möglicherweise erhebliche Probleme bekommen. Bei einer bereits bestehenden Immunisierung ist die üblicherweise in der Schwangerschaft verabreichte Rh-Prophylaxe wirkungslos. Es kann deswegen mit einer nicht unerheblichen Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines Morbus hämolyticus neonatorum kommen, auch schon bei der ersten Schwangerschaft (da ja die Immunisierung bereits zuvor eingetreten ist).

Erforderlich ist dann eine engmaschige Schwangerschaftsüberwachung und möglicherweise intrauterine Transfusionen und/oder eine vorzeitige Schnittentbindung.

Eine weitere Patientengruppe, welche sich nur im äußersten Notfall einer Anti-D-Immunisierung aussetzen sollte, sind Patienten mit absehbarem zukünftigen Transfusionsbedarf, also insbesondere hämatologisch/onkologische Patienten. Dies weniger wegen des Anti-D als vielmehr

deswegen, weil gerade solche Patienten nicht selten noch andere Antikörper gleichzeitig ausbilden, die dann ein Problem werden können. Ganz besonders betrifft das die bei uns vor dem Hintergrund der aktuellen Migrationsbewegungen zunehmend auftauchenden Patienten mit Hämoglobinopathien.

Sowohl bei uns als auch in anderen Untersuchungen zu dem Thema wurde beobachtet, dass ein Teil der Anti-D-Bildner zusätzlich **Autoantikörper** bilden. Im Gegensatz zu den Anti-D-Antikörpern, welche sich gegen patientenfremdes Antigen richten, und deswegen als „**Alloantikörper**“ bezeichnet werden, richten sich die Autoantikörper auch gegen den auf patienteneigenen Erythrozyten vorhandenen Antigenen. Diese Autoantikörper können eine recht spät einsetzende Hämolyse verursachen. Meist haben diese Autoantikörper keine erkennbare Spezifität.

Patientenbeispiel: In unserer Serie war beispielsweise ein Patient, der nach der Transfusion von acht D-positiven EK sechs Monate später einen positiven direkten Coombs-Test (also eine Beladung der Erythrozyten mit Antikör-

pern) entwickelte, nachdem er vorher Anti-D gebildet hatte. Die Antikörper ließen sich von den Patientenero-zyten eluieren (absprennen) und reagierten dann mit beliebigen Erythrozyten. Folge war eine milde Hämolyse mit LDH-Werten um 500, die erst nach über einem Jahr(!) selbstlimitierend war.

Allein dieser protrahierte Verlauf beweist, dass hier eine Autoimmunhämolyse vorlag; transfundierte Erythrozyten lagen nach einem Jahr sicher nicht mehr in relevanter Menge vor. Derartige Verläufe sind in der Literatur häufig beschrieben.

Ein praktisches Problem derartiger Autoantikörper ist, dass sie erhebliche Probleme bei Verträglichkeitsproben verursachen können: Serologische Verträglichkeitsproben können wegen der Überdeckung möglicher transfusionsrelevanter Alloantikörper gut und gerne einen ganzen Labortag in Anspruch nehmen und sind auch nur in hochspezialisierten immunhämatologischen Laboren möglich. Dort stehen aufwendige Absorptionsverfahren zur Verfügung, welche derartige verdeckte Antikörper zumindest in einem Teil der Fälle aufdecken können.



UNGEKREUZT: D-POSITIV ODER D-NEGATIV?

Eine weitere Frage in diesem Zusammenhang sei hier kurz behandelt: Mit welcher Blutgruppe versorgen wir einen Patienten mit unbekannter Blutgruppe, welcher lebensbedrohlich blutet?

Selbstverständlich kommt nur die ABO-Blutgruppe O infrage; aber RhD-positiv oder -negativ?

In den Richtlinien heißt es: „Solange das Ergebnis der ABO-Blutgruppenbestimmung des Empfängers nicht vorliegt, sind zur Erstversorgung Erythrozytenkonzentrate der Blutgruppe 0 zu verwenden.“ Hier ist bewusst bereits seit 2005 darauf verzichtet worden, in solchen Fällen primär EK der Blutgruppe 0 RhD-negativ einzusetzen.

Etwa 17 % aller Mitteleuropäer (also auch aller Patienten mit nicht bekannter Blutgruppe) sind RhD-negativ. 1 % hiervon weisen bereits aufgrund früherer Immunisierung (Schwangerschaft, Bluttransfusion, manchmal ungeklärt) Anti-D auf. Für die 17 % RhD-Negativen trifft bei RhD-positiver Versorgung im Notfall all das bisher Gesagte zu. Weiterhin besteht aber bei den erwähnten bereits Immunisierten das Risiko einer akuten Transfusionsreaktion durch das Aufeinandertreffen der RhD-positiven Erythrozyten mit den bereits vorliegenden Antikörpern. Das bedeutet konkret: Bei 17 auf 10000 Transfusionen von RhD-positiven EK auf Patienten mit nicht bekannter Blutgruppe kann es zum unmittelbaren Aufeinandertreffen von D und Anti-D kommen, wodurch eine hämolytische Reaktion entstehen kann. Diese sehr seltene Komplikation ist wegen der speziellen Charakteristik der Anti-D-Antikörper nicht perakut lebensbedrohlich, kann aber dennoch im Verlauf zu schweren hämolytischen Episoden führen. Die Wahrscheinlichkeit derartiger hämolytischer Reaktionen kann weiter gesenkt werden, durch Beschränkung der Patientenauswahl nach Alter und Geschlecht. Die sehr geringen Risiken legen somit eine Verwendung von 0 RhD-positiven EK für die Notfallversorgung von Patienten mit unbekannter Blutgruppe nahe, zumindest im Hinblick auf Männer und Frauen älter als 45 Jahre

BEDEUTUNG ÜBER DEN EIGENEN PATIENTEN HINAUS

Noch eine grundsätzliche Überlegung zum Schluss: Die D-negativen Präparate, die Ihr Patient bekommt, kann ein anderer Patient nicht mehr bekommen. Das klingt banal

– ich möchte es aber dennoch weiter ausführen. Wenn beispielsweise an einem Ort wegen übermäßig restriktiven Bestehens auf D-negative EK bei multitransfundierten männlichen Patienten der Bestand für die gesamte Region verbraucht wird, besteht eine sehr reelle Chance, dass die jüngere Patientin in der Nachbarstadt allein deswegen D-positiv versorgt werden muss. Damit entsteht für die dort behandelnden Kollegen und für diese Patientin ein sehr ernsthaftes, im Hinblick auf Schwangerschaften möglicherweise fatales Problem. Der multitransfundierte Mann hingegen würde keinen ernsthaften Schaden davontragen, hätte man ihn statt der Frau D-positiv versorgt. Mit anderen Worten: Wie immer bei Bluttransfusionen sollte man sich bei der Anwendung von D-negativen EK der sehr begrenzten Verfügbarkeit der Präparate für den eigenen und auch für andere Patienten bewusst sein!

Herzlicher Dank an Herrn Dr. R. Deitenbeck für hilfreiche Anregungen, Kritik und Ergänzungen!

Der Autor



PD Dr. Christoph Frohn
LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen,
Geesthacht
c.frohn@ladr.de

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