

# Rekombinante Blutgruppenproteine: Neue Möglichkeiten in der Antikörperdiagnostik

## Zusammenfassung

Der Nachweis von erythrozytären Antikörpern ist zentraler Bestandteil der prätransfusionellen Diagnostik für eine adäquate Versorgung immunisierter Patienten mit passgenauen Blutprodukten. Mit der Einführung von rekombinanten Blutgruppenproteinen (rBGPs) in die Immunhämatologie ist es nun auch weniger spezialisierten Laboren möglich, schwierige Antikörper und komplexe Antikörpermischungen zuverlässig und schnell zu identifizieren. Die rBGPs liegen in löslicher Form vor, sind lange stabil und lassen sich im Hämagglutinationshemmtest in allen bekannten serologischen Testsystemen einsetzen. Die derzeit verfügbare Palette an rekombinanten Proteinen umfasst Substanzen, die im klinischen Alltag häufig vorkommende Alloantikörper mit hoher klinischer Relevanz neutralisieren (z. B. Kell- und Duffy-Antikörper), und solche, die seltene Antikörperspezifitäten mit unterschiedlicher klinischer Relevanz binden. Von besonderem Interesse sind rBGPs, die Antikörper gegen hochfrequente Antigene hemmen, da diese mit den herkömmlichen Techniken sonst nur von Referenzlaboren, die im Besitz seltener Blutproben sind, detektiert werden können. Sowohl der erhöhte diagnostische Aufwand mit komplexen Antikörpern als auch der Zeitverlust, der mit der Versendung von Patientenblutproben in Referenzlabore einhergeht, erschweren eine optimale Versorgung mit passendem Blut. Mit der Technologie der rekombinanten Proteine wird auf der diagnostischen Seite der Blutversorgung eine Schwachstelle geschlossen, was insbesondere die Versorgungsqualität und -sicherheit vielfach transfundierter Patienten verbessern dürfte.

## Summary

Red cell antibody detection is crucial in pretransfusion testing for ensuring an adequate blood supply for immunized patients requiring allogeneic blood transfusions. The introduction of soluble recombinant blood group proteins (rBGPs) in immunohematology allows even less experienced laboratories to rapidly and reliably identify rare antibodies and complex antibody mixtures. The rBGPs are provided as soluble reagents, are very stable and can be used in the hemagglutination inhibition assay in all common serological test systems. The current portfolio of rBGPs consists of substances that reliably neutralize common red blood cell alloantibodies with high clinical significance (e. g. Kell and Duffy antibodies) as well as proteins that bind to rare red blood cell antibodies of different clinical significance. Of special interest are rBGPs that inhibit antibodies to high frequency antigens, as these types of antibodies can only be determined by traditional methods in reference laboratories having rare blood samples in stock. Both the increased work-load associated with complex antibodies and the time lost due to shipping of samples to reference laboratories, impede the optimal supply of compatible blood units. By eliminating a critical weakness of current procedures, the technology of rBGPs significantly improves safety and efficiency of pretransfusion diagnostics for immunized patients.

## GRENZEN DER KONVENTIONELLEN ANTIKÖRPERNACHWEISSYSTEME

Falsch bestimmte oder übersehene Antikörper können hämolytische Transfusionsreaktionen verursachen, die sofort oder allmählich innerhalb von wenigen Tagen nach der Transfusion beginnen. Die Symptomatik ist bei den hämolytischen Transfusionsreaktionen sehr variabel. Sie reicht praktisch von klinisch irrelevanter Hämolyse bis zum tödlichen Verlauf. Daher ist das Nachweisverfahren für Antikörper gegen Blutgruppenmerkmale ein zentraler diagnostischer Bestandteil im Vorfeld einer Transfusion. In Kombination mit der Blutgruppenbestimmung des Patienten liefert der Antikörpertest wichtige Informationen für die Auswahl passender Blutpräparate. Um eine Unverträglichkeitsreaktion im Transfusionsempfänger zu vermeiden, müssen die Spezifitäten vorliegender Antikörper eindeutig und regelmäßig vor Transfusionen bestimmt werden.

Die konventionellen Methoden in der Immunhämatologie verwenden für den Nachweis und die Identifizierung von Antikörpern intakte Erythrozyten oder Erythrozytenmembranen. Weil Erythrozyten eine große Zahl unterschiedlicher Blutgruppenantigene tragen, eignen sie sich ideal für das Antikörperscreening in Patienten- und Spenderseren. Positive Reaktionen mit den Testerythrozyten zeigen an, ob ein oder mehrere Antikörper im Serum vorliegen, die zu einer Unverträglichkeitsreaktion im Transfusionsempfänger führen könnten. Aber das, was Erythrozyten für Screeningzwecke so auszeichnet, erschwert gleichzeitig die Identifizierung der Antikörper. Gerade wegen der großen Anzahl von Antigenen auf der Oberfläche von roten Zellen ist es nicht möglich, aus der positiven Reaktion eines Serums mit einer Testzelle die Antikörperspezifität abzuleiten. Daher wird für die Antikörperdifferenzierung ein Panel von Testerythrozyten mit unterschiedlichen

Antigenkonstellationen eingesetzt und das Reaktionsmuster des untersuchten Serums mit den Antigenmustern der Panelzellen verglichen. Dabei ist die positive Reaktion eines Serums mit einer Testzelle nur dann informativ, wenn gleichzeitig mindestens eine weitere Testzelle, die das entsprechende Antigen nicht besitzt, nicht reagiert. Die klassische Antikörperdifferenzierung beruht daher weniger auf einer positiven Reaktion des Serums als auf der fehlenden Reaktion mit denjenigen Panelzellen, die das entsprechende Antigen nicht besitzen.

Die Anzahl Testzellen und die Antigenmuster, die in den Standardpanels verwendet werden, erlauben für gewöhnlich den zuverlässigen Nachweis einzelner, häufig vorkommender Antikörperspezifitäten. Allerdings kommt diese Methode an ihre Grenzen, wenn keine oder nicht genügend negative Reaktionen mit Panelzellen auftreten. Dazu kommt es immer dann, wenn gleichzeitig mehrere Alloantikörper, Autoantikörper oder Antikörper gegen hochfrequente Antigene vorliegen. Mehrere Antikörper führen in der Antikörperdifferenzierung zu überlappenden Reaktionsmustern, so dass keine oder nicht ausreichend viele Testzellen negativ reagieren. In diesem Fall werden zur weiteren Abklärung Testerythrozyten mit seltenen Phänotypen benötigt, die normalerweise nur in Referenzlaboren zur Verfügung stehen. Ebenso können Antikörper gegen hochfrequente Antigene nicht mit den Standardzellpanels differenziert werden, da diese für gewöhnlich keine Testerythrozyten enthalten, die negativ für hoch-

frequente Antigene sind. Wieder sind nur Labore, die im Besitz von seltenen Testzellen sind, in der Lage, derartige Fälle abzuklären.

Es ist ein inhärentes Problem der konventionellen Antikörperdiagnostik mit Testerythrozyten, dass klinisch relevante Antikörper durch polyreaktive Antikörper überdeckt und übersehen werden können. Daher ist es nicht weiter verwunderlich, dass hämolytische Transfusionsreaktionen zu den führenden Ursachen transfusions-assoziiierter Todesfälle zählen<sup>1</sup>. Obwohl immunhämatologische Referenzlabore mit zusätzlichen diagnostischen Werkzeugen (Testzellen mit seltenen Phänotypen, Absorptions/Elutions-Technik, Enzymbehandlung von Testzellen, etc.) in der Lage sind, komplizierte Antikörperfälle zu lösen, hat sich gezeigt, dass in etwa einem Drittel der hospitalisierten Patienten mit Antikörpern gegen hochfrequente Antigene die Versorgung mit passenden Erythrozytenkonzentraten ungenügend ist<sup>2</sup>. Der zusätzliche Arbeitsaufwand bei komplexen Antikörpern und der Zeitverlust, der durch das Weiterleiten von Blutproben in Referenzlabore auftritt, sind offenbar die Hauptgründe für eine insuffiziente Blutversorgung immunisierter Patienten. Generell können komplexe Antikörper mit einer signifikanten Verzögerung der prätransfusionellen Diagnostik und mit einem erheblichen Zeitdruck bei akutem Transfusionsbedarf einhergehen. Reagenzien wie die rekombinanten Blutgruppenproteine (rBGP) können gerade in diesen Fällen die prätransfusionelle serologische Diagnostik deutlich verbessern und beschleunigen.

## Technologische Vorteile

- Direkte Antikörperidentifizierung
- Antikörpernachweis und -identifizierung in einem Schritt
- Bessere Standardisierung von Testsystemen

## Vorteil gegenüber konventionellen Antikörpertestsystemen

- Einfacher, schneller und verbesserter Nachweis von Antikörpern gegen hoch- und niederfrequente Antigene
- Verbesserte Auflösung von Antikörpergemischen
- Neutralisierung von klinisch irrelevanten Antikörpern gegen hochfrequente Antigene in der Verträglichkeitstestung

## Klinische Vorteile

- Schnellere und sicherere Versorgung von immunisierten Patienten mit Erythrozytenkonzentraten

## POTENZIAL DER REKOMBINANTEN BLUTGRUPPENPROTEINE

Mit dem zunehmenden Wissen über die genetischen und molekularen Grundlagen der Blutgruppenmerkmale und den zugehörigen Antigenen ist es möglich geworden, Blutgruppenproteine rekombinant herzustellen<sup>3</sup>. Mit der Verfügbarkeit von einzelnen rBGPs können neuartige Verfahren für den Nachweis und die Spezifizierung von Blutgruppenantikörpern entwickelt werden, die auf definierten Antigenen für jede Reaktion basieren. Ein solcher Einzelantigen-Assay bietet aus folgenden Gründen gegenüber herkömmlichen Erythrozyten-basierten Antikörpernachweissystemen einen großen technologischen Vorteil (**Tabelle 1**):

1. Der komplexe Abgleich von Reaktionsmustern des Serums mit dem Antigenprofil der Panelzellen in der Antikörperdifferenzierung entfällt: die Reaktion eines Antikörpers mit seinem korrespondierenden rekomb-

**Tabelle 1: Vorteile rekombinanter Blutgruppenantigene**

binanten Antigen bestimmt direkt die Spezifität des Antikörpers.

2. Die direkte Bestimmung der Spezifität ermöglicht in einem einzelnen Schritt, ohne zeitraubende zusätzliche Untersuchungen, den Nachweis und die Spezifizierung der Antikörper.
3. Mit Hilfe eines Panels einzelner Blutgruppenantigene können sogar mehrere, gleichzeitig in einem Serum vorhandene Antikörper, leicht identifiziert werden.
4. Verglichen mit Testerythrozyten von mehreren Spendern, die sich in ihrer Qualität erheblich voneinander unterscheiden können, können rekombinant hergestellte Blutgruppenantigene in definierter Quantität und Qualität verwendet werden, was die

Herstellung standardisierter Verfahren ermöglicht. Die Standardisierung versichert nicht nur eine gleichbleibende Qualität, sondern erleichtert auch den Vergleich und die Interpretation von Testergebnissen.

## EINFACHE UND SCHNELLE HANDHABUNG DER REKOMBINANTEN BLUTGRUPPENPROTEINE

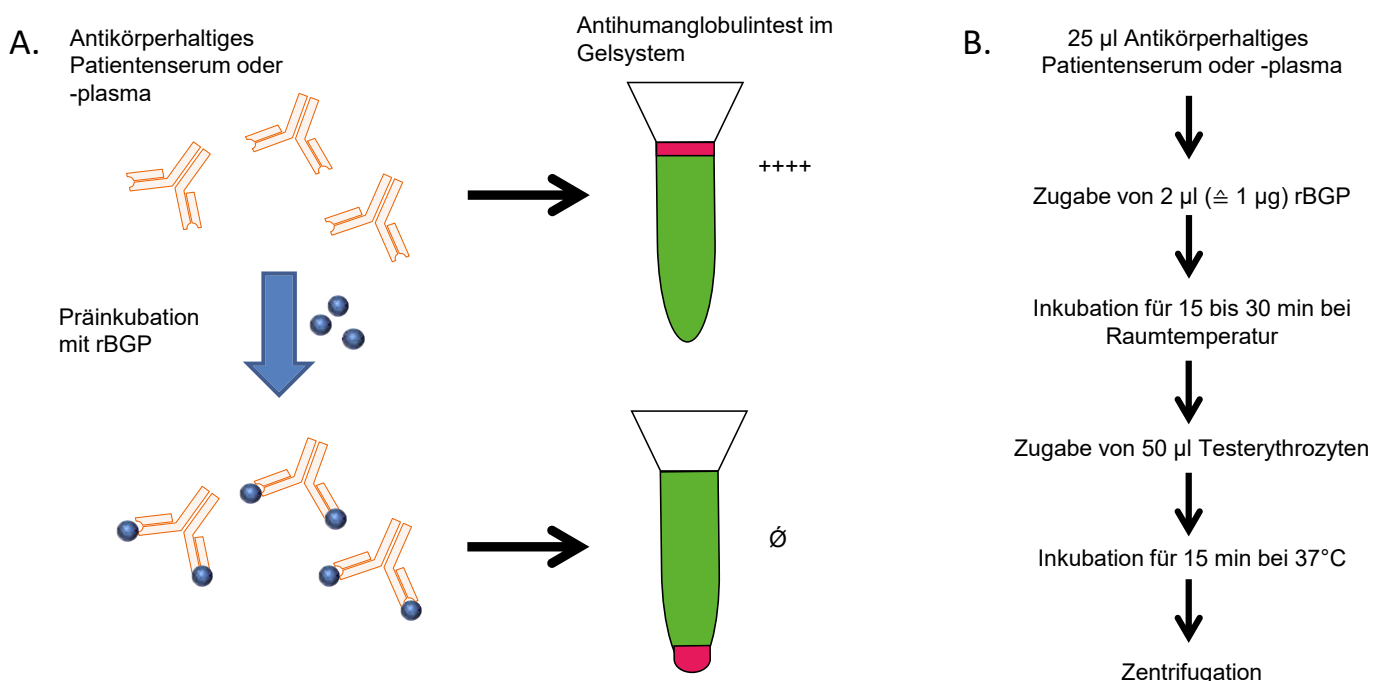
Rekombinante Blutgruppenproteine sind in gelöster Form in einem Lagerungspuffer als wässrige gebrauchsfertige Lösung in einer Konzentration von 0,5 bis 1,0 mg/ml kommerziell erhältlich<sup>4-6</sup>. Sie sind bei Temperaturen von 2 bis 8 °C in einem gewöhnlichen Laborkühlschrank bis zu

Name	Blutgruppe	Antigene
Lu <sup>a</sup>	Lutheran	Lu <sup>a</sup> , Lu3, Lu4, Lu5, Lu6, Lu8, Lu11, Lu12, Lu16, Lu17, Lu20, Lu21, LURC
Lu <sup>b</sup>	Lutheran	Lub, Lu3, Lu4, Lu5, Lu6, Lu8, Lu11, Lu12, Lu16, Lu17, Lu20, Lu21, LURC
K/Kp <sup>b</sup>	Kell	K, Kp <sup>b</sup> , Ku, Js <sup>b</sup> , K11, K12, K13, K14, K16, K18, K19, Km, K22, TOU, RAZ, KALT, KTIM, KUCI, KANT, KASH, KELP, KETI, KHUL
k/Kp <sup>b</sup>	Kell	k, Kp <sup>b</sup> , Ku, Js <sup>b</sup> , K11, K12, K13, K14, K16, K18, K19, Km, K22, TOU, RAZ, KALT, KTIM, KUCI, KANT, KASH, KELP, KETI, KHUL
Fy <sup>a</sup>	Duffy	Fy <sup>a</sup>
Fy <sup>b</sup>	Duffy	Fy <sup>b</sup>
Yt	Yt	Yt <sup>a</sup>
Xg <sup>a</sup>	Xg	Xg <sup>a</sup>
Sc	Scianna	Sc1, Sc3, STAR, SCER, SCAN
Do <sup>a</sup>	Dombrock	Do <sup>a</sup> , Gy <sup>a</sup> , Hy, Jo <sup>a</sup> , DOYA, DOMR, DOLG
Do <sup>b</sup>	Dombrock	Do <sup>b</sup> , Gy <sup>a</sup> , Hy, Jo <sup>a</sup> , DOYA, DOMR, DOLG
LW	Landsteiner-Wiener	LW <sup>a</sup> , LW <sup>ab</sup>
Rg	Chido/Rogers	Rg1, Rg2
Ch	Chido/Rogers	Ch1, Ch2, Ch3, Ch4, Ch5, Ch6
Cr	Cromer	Cr <sup>a</sup> , Tc <sup>a</sup> , Dr <sup>a</sup> , Es <sup>a</sup> , IFC, WES <sup>b</sup> , UMC, GUTI, SERF, ZENA, CROV, CRAM, CROZ
Kn	Knops	Kn <sup>a</sup> , McC <sup>a</sup> , Sl <sup>a</sup> , Yk <sup>a</sup> , KCAM
Inb	Indian	In <sup>b</sup> , INFI, INJA
JMH	JMH	JMH, JMHK, JMHL, JMHG, JMHM, JMHQ

Tabelle 2: Derzeit verfügbare rekombinante Blutgruppenproteine

einem Jahr haltbar<sup>6</sup>. Bisher stehen 18 verschiedene lösliche rBGP-Spezifitäten zur Verfügung, die meisten davon CE-markiert (GRIFOLS Diagnostics, Barcelona, Spanien; Imusyn GmbH, Hannover, Deutschland). **Tabelle 2** zeigt eine Übersicht der derzeit erhältlichen rBGPs. Die Proteine werden als Einzelsubstanzen angeboten, sind aber auch in Form von Cocktails verschiedener Proteinmischungen anwendbar. Sie sind so gestaltet, dass sie die meisten relevanten polymorphen Antigene und die hochfrequenten Antigene des jeweiligen Blutgruppensystems tragen. Mit dieser Konfiguration können Antikörper gegen wichtige polymorphe Antigene (K, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, Lu<sup>a</sup>, Do<sup>a</sup>, Do<sup>b</sup>) und gegen die meisten klinisch relevanten (z.B. k, Kp<sup>b</sup>, Lu<sup>b</sup>, Yt<sup>a</sup>) und klinisch irrelevanten (z.B. Ch<sup>a</sup>, Rg<sup>a</sup>, Kn<sup>a</sup>, McC<sup>a</sup>) hochfrequenten Antigenspezifitäten leicht identifiziert werden. Die rBGPs haben sich als wertvolle Ergänzung für die konventionelle Antikörperdiagnostik erwiesen, da sie die Schwächen der Erythrozyten-basierten Tests bei schwierigen Antikörperkonstellationen ausgleichen<sup>4,6-16</sup>. Von besonderem Wert sind sie bei der Abklärung von Antikörpergemischen (z.B. anti-Fy<sup>a</sup> plus anti-Jk<sup>a</sup>) und Antikörpern gegen hochfrequente Blutgruppenantigene, wenn die konventionelle Diagnostik keine eindeutigen Befunde liefert oder zu lange dauern würde (**Tabelle 1**).

Die Anwendung der löslichen rBGPs ist einfach und kann in jedem immunhämatologischen Labor etabliert werden. Die löslichen rekombinanten Proteine werden als Reaktionshemmer im sogenannten Hämagglutinationshemmtest (HHT) verwendet. Der HHT ist ein in der Immunhämatologie seit langem gebräuchlicher Test, der mit jedem auf dem Markt verfügbaren Reaktionssystem (Gelkartensystem oder Röhrchentest) durchgeführt werden kann. Das Prinzip des HHT beruht darauf, dass die rBGPs die Bindung der Antikörper an die korrespondierenden Antigene der Testerythrozyten aufheben (**Abbildung 1**). Die rekombinanten Proteine liegen in der Regel im Überschuss vor, so dass die Antikörper in einem weiten Titerbereich gehemmt werden. Bei hohen Titern (z.B. > 256) kann es helfen, das Patientenserum vor der Durchführung des HHT mit physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen. Erfolgt keine Hemmung, spricht das dafür, dass entweder der vermutete Antikörper nicht vorliegt oder ein zusätzlicher Antikörper die Reaktion verursacht. Verwendet man im HHT mehrere Testzellen, die sich in gängigen Blutgruppenmerkmalen unterscheiden (z.B. drei Panelzellen), lassen sich im selben Arbeitsschritt Antikörpergemische finden bzw. ausschließen. Da die Proteine in einem nur kleinen Volumen von 2 µl eingesetzt werden, spielen etwaige Verdünnungseffekte im HHT keine Rolle.



**Abbildung 1: Anwendung von rBGPs in der Antikörperdiagnostik**

- A.** Prinzip des Hämagglutinationshemmtestes (HHT). Die rekombinanten Proteine blockieren die Antigenbindungsstellen der Antikörper im Patientenserum, hemmen damit die Bindung der Antikörper an die korrespondierenden Antigene auf den Testerythrozyten und verhindern die Agglutination der Testerythrozyten im indirekten Antihumanglobulintest. Die starke Reaktion ohne Zugabe der rBGPs wird negativ.
- B.** Protokoll des HHT im Gelagglutinationstest.

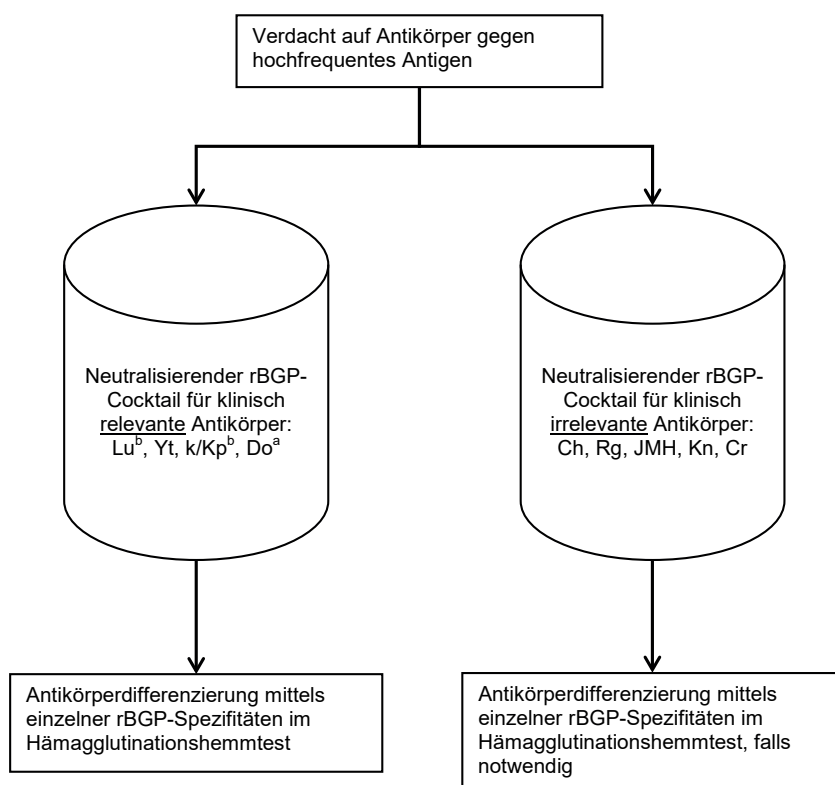
Studien haben gezeigt, dass es unter den Antikörpern gegen hochfrequente Antigene Spezifitäten gibt, die vergleichsweise häufig auftreten<sup>2,17</sup>. Von diesen ist die Mehrzahl klinisch nicht relevant, weil sie zu keiner hämolytischen Transfusionsreaktion führen. Die Liste der verfügbaren rBGPs erlaubt die einfache und schnelle Abklärung der meisten Antikörper gegen hochfrequente Antigene und verbessert somit das Management der Fälle mit schwierig zu identifizierenden Antikörpern. Gerade in diesen Fällen könnte es von Vorteil sein, Gemische von rekombinanten Proteinen einzusetzen. Mit Hilfe zweier solcher Antigencocktails, eines, der die klinisch relevanten (e.g., k, Kp<sup>b</sup>, Lu<sup>b</sup>, Yt<sup>a</sup>), und eines, der die klinisch irrelevanten (e.g., Ch<sup>a</sup>, Rg<sup>a</sup>, Sc1, JMH, Kn<sup>a</sup>, McC<sup>a</sup>, Cr<sup>a</sup>) Spezifitäten enthält, lässt sich die transfusionsmedizinische Relevanz eines Antikörpers gegen ein hochfrequentes Antigen schnell ermitteln (**Abbildung 2**). Handelt es sich um einen klinisch relevanten Antikörper, können in einem zweiten Schritt die Reagenzien mit einzelnen Proteinspezifitäten verwendet werden, um für die Versorgung mit kompatiblen Erythrozytenkonzentraten die genaue Spezifität des Antikörpers zu klären. Bei diesem Vorgehen lassen sich zudem etwaige zusätzliche Antikörper, die in den konventionellen serologischen Techniken sonst von den Antikörpern gegen hochfrequente Antigene verdeckt wer-

den, nachweisen, ohne dass Erythrozytenpanel mit seltenen Phänotypen benötigt werden (**Abbildung 3**). Generell ersetzen die rBGPs damit eine ganze Palette an speziellen serologischen Techniken, wie die Absorption/Elution oder die Enzymbehandlung von Testzellen, und eliminieren zudem den Bedarf an seltenen Blutproben. Indem die Bearbeitungszeit von schwierigen Antikörpern mit Hilfe der rekombinanten Proteine von bis zu mehreren Tagen auf nur wenige Stunden dramatisch reduziert wird, wird nicht nur die Patientenversorgung verbessert, sondern auch ein ökonomischer Vorteil generiert.

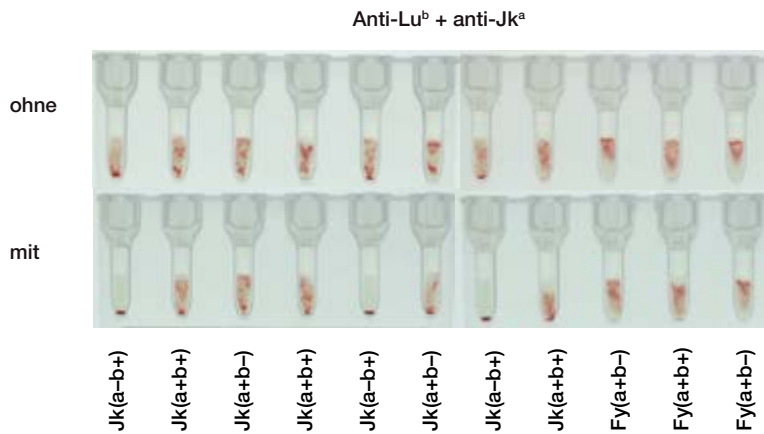
Darüber hinaus bieten die löslichen rBGPs bei Vorliegen klinisch irrelevanter Antikörper gegen hochfrequente Antigene völlig neue Möglichkeiten in der prätransfusionellen Verträglichkeitstestung. Obgleich derartige Antikörper zu keiner Hämolyse führen, verursachen sie positive Reaktionen in der Kreuzprobe und können klinisch relevante Antikörper überdecken. Mit der selektiven Blockade der Antikörper gegen die hochfrequenten Antigene im Patientenserum durch die rBGPs vor Durchführung der Kreuzprobe kann auf elegante Weise die Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger ermittelt werden (**Tabelle 1**).

**Abbildung 2: rBGPs-Cocktails für das Screening von Antikörpern gegen hochfrequente Antigene**

Für den Fall, dass in einem Patientenserum Antikörper gegen ein hochfrequentes Antigen vermutet werden, können für den Antikörpernachweis zwei verschiedene Proteincocktails mit unterschiedlichen Gemischen an rBGPs im Hämagglutinationshemmtest (HHT) verwendet werden. Jeder Cocktail enthält eine Auswahl an Proteinen, die die häufiger vorkommenden Antikörper gegen hochfrequente Antigene inhibieren können: ein Proteincocktail ist spezifisch für klinisch relevante (z.B. Lu<sup>b</sup>, Yt, k/Kp<sup>b</sup>, Do<sup>a</sup>) und der andere für klinisch irrelevante (Ch, Rg, JMH, Kn, Cr) Antikörperspezifitäten. Ein positiver HHT gibt direkt Auskunft über die klinische Relevanz des jeweiligen Antikörpers. Gleichzeitig lassen sich zusätzlich vorliegende klinisch relevante Alloantikörper zuverlässig erkennen. Bei Vorliegen eines klinisch relevanten Antikörpers gegen ein hochfrequentes Antigen können Reagenzien mit einzelnen rBGP-Spezifitäten für die weitere Differenzierung verwendet werden. Wird jedoch ein klinisch irrelevanter Antikörper gegen ein hochfrequentes Antigen nachgewiesen, könnte auf eine weitere Abklärung verzichtet werden, da die genaue Kenntnis der Spezifität für die Blutversorgung nicht benötigt wird. Diese irrelevanten Antikörper können vor der Verträglichkeitstestung mit dem entsprechenden Proteincocktail neutralisiert werden.



## Rekombinantes Lu<sup>b</sup>-Protein



**Abbildung 3: Spezifischer Nachweis zusätzlicher Alloantikörper bei Vorliegen eines anti-Lu<sup>b</sup>**

Sämtliche Testerythrozyten reagieren mit dem Gemisch aus anti-Lu<sup>b</sup> und anti-Jk<sup>a</sup> (oberes Zellpanel) positiv, so dass der zusätzliche anti-Jk<sup>a</sup> maskiert wird. Die Zugabe von löslichem rekombinanten Lutheraner-Protein inhibiert das anti-Lu<sup>b</sup> im Serum; der klinisch relevante Anti-Jk<sup>a</sup> Alloantikörper kann auf diese Weise leicht identifiziert werden (unteres Zellpanel).

## EINFÜHRUNG DER REKOMBINANTEN BLUTGRUPPENPROTEINE IN DIE ROUTINEDIAGNOSTIK

Eine kürzlich veröffentlichte Studie ist der Frage nach dem Stellenwert der derzeit verfügbaren rBGPs im immunhämатologischen Routinelabor in einer prospektiven Untersuchung über einen Zeitraum von sieben Monaten nachgegangen<sup>18</sup>. Es wurden zahlreiche Proben mit einzelnen Erythrozytenantikörpern (anti-Lu<sup>a</sup>, Anti-Fy<sup>a</sup>, Anti-Fy<sup>b</sup>, Anti-K), Antikörpergemische (z.B. Anti-Fy<sup>a</sup> plus Anti-D) und Antikörper gegen hochfrequente Antigene analysiert. Im Mittelpunkt des Interesses stand, inwieweit der Einsatz von rBGPs gegenüber der herkömmlichen Labortechnik die Ermittlung der Spezifitäten erleichtert und zur Beschleunigung des Arbeitsprozesses beiträgt. Die Ergebnisse zeigen, dass der Wert der rBGPs in der Diagnostik mit der Komplexität der Antikörper steigt. Insbesondere machen die rekombinanten Proteine die Befundung von Antikörpergemischen und Antikörpern gegen hochfrequente Antigene sicherer und erzielen eine deutliche Beschleunigung der prätransfusionellen Diagnostik. Aus Sicht der Studienautoren ist es für immunhämатologische Laboren, die regelmäßig komplexere Antikörperfälle bearbeiten, sinnvoll, rBGPs, wie z. B. Fy<sup>a</sup> und Fy<sup>b</sup>, in die Liste der Routinereagenzien aufzunehmen. Größeren immunhämатologischen Laboren, die auch mit selteneren Antikörpern konfrontiert werden, wird darüber hinaus empfohlen, zusätzlich diejenigen rekombinanten Proteine vorzuhalten, die für die Abklärung der häufigsten Spezifitäten gegen hochfrequente Blutgruppenantigene hilfreich sind (k/Kp<sup>b</sup>, K/Kp<sup>b</sup>, Lu<sup>b</sup>, Yt, Ch, Kn).

Die CE-zertifizierten rBGPs stehen seit einem Jahr kommerziell zur Verfügung und werden schon an vielen Stellen im In- und Ausland eingesetzt. Zu den Vorreitern in

Deutschland gehören unter anderem die immunhämатologischen Labore der DRK-Blutspendedienste in Springe, Baden-Baden, Ulm und Hagen. Zu den Anwendern in Europa zählen auch renommierte Referenzlabore in Amsterdam, Bern, Bristol, Dublin und Paris.

## AUSBLICK

Es ist zu erwarten, dass die rBGPs einen festen Platz im immunhämатologischen Labor einnehmen werden. Mit den rBGPs werden auch Routinelabore in die Lage versetzt, die Mehrheit aller Antikörper zu identifizieren. Die Vorteile gegenüber herkömmlichen Techniken und ganz besonders die Einfachheit der Methode verbunden mit der großen diagnostischen Power werden zu einer schnelleren und sichereren Blutversorgung immunisierter Patienten beitragen (**Tabelle 1**)<sup>2,6</sup>. Diese Entwicklung wird sich noch beschleunigen, wenn es gelingt, die rBGPs in die ELISA-Technik oder in Microarrays zu implementieren<sup>4,9,10,12</sup>.

## Der Autor



**Prof. Dr. med. Axel Seltzam**  
DRK-Blutspendedienst NSTOB  
Institut Springe  
axel.seltzam@bsd-nstob.de

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

# 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