

TRALI - Was lange währt, wird endlich gut

Eine Erfolgsgeschichte in der Transfusionsmedizin

Aus Berichten des britischen Hämovigilanzsystems SHOT (Serious Hazards of Transfusion), die gemeldete Transfusionsreaktionen aus den Jahren 1996 bis 2004 zusammenfassten, wurde evident, welches gravierende Problem die Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) darstellt (1). In diesem Zeitraum verzeichnete SHOT 162 Fälle von TRALI, also durchschnittlich 18 pro Jahr, von denen 36 tödlich verliefen. Damit war TRALI in Großbritannien die zweithäufigste transfusionsassoziierte Todesursache nach der Verwechslung von Blutprodukten. Auch in den USA war nach Auswertung der Meldungen transfusionsassoziiertes Todesfälle an die FDA „acute pulmonary injury“ mit 15 % die zweithäufigste Todesursache (2). In anderen Ländern, darunter auch Deutschland, wurde TRALI zu jener Zeit noch nicht in dieser Deutlichkeit als transfusionsmedizinisches Problem erkannt, was vermutlich auf eine fehlende eindeutige Definition und die Tatsache, dass die Reaktion zu selten auftrat, als dass jeder transfundierende Arzt damit hätte vertraut sein können, zurückzuführen war. Dyspnoe oder Lungenödem im Zusammenhang mit Transfusionen wurden immer wieder beobachtet und mit Begriffen wie „pulmonale Überempfindlichkeitsreaktion“, „transfusionsassoziiertes allergisches Lungen-

ödem“, „normovolämisches Lungenödem“ und „transfusionsassoziiertes nicht-kardiogenes Lungenödem“ beschrieben. Oft wurde die pulmonale Symptomatik aber auch als kardial verursacht fehlgedeutet und nicht als direkte Nebenwirkung der Transfusion erkannt.

Historische Wegmarken

Erste Beschreibungen von pulmonalen Transfusionsreaktionen, die man heute TRALI nennen würde, stammen aus den 1950er Jahren (3, 4). 1954 waren von Dausset die ersten Leukozytenantikörper durch Leukoagglutinationstests in Seren von Polytransfundenen beschrieben worden, die 1958 zur Entdeckung der HLA-Antigene führten. In dieser Zeit wurden heute undenkbar Experimente in Form von Transfusionen von Leukoagglutinin-haltigem Blut oder Plasma bei Gesunden durchgeführt (4). Die Folgen einer solchen Transfusion beschreibt Brittingham (4) folgendermaßen:

„The tenth patient, a man with a benzol-induced hypoplastic anemia who had received 75 transfusions for his illness, had a very strong leukoagglutinin, having a titre of 256 in saline against the recipient's cells. Injection of only 50 ml of blood from the patient (into a healthy individual) resulted

Dr. med. Angelika Reil

DRK-Blutspendedienst West gGmbH, Hagen

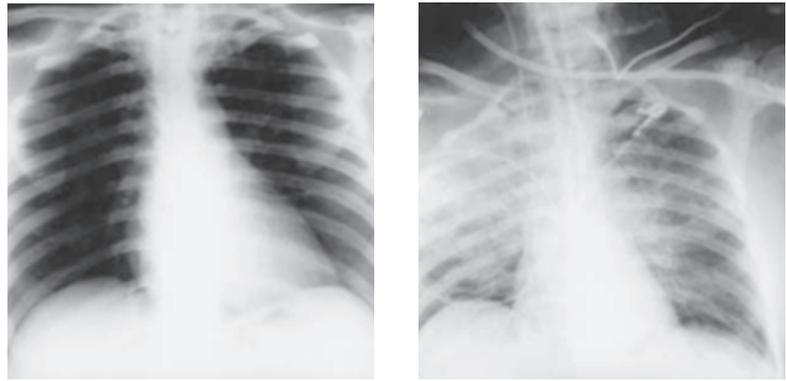
Zusammenfassung

Die möglichen Nebenwirkungen von Transfusionen sind seit langem bekannt. Soweit sie von ihrem Pathomechanismus her verstanden sind, haben entsprechende präventive Maßnahmen Einzug in die Regulatorien gefunden. Kreuzproben und Bedside-Tests verhindern hämolytische Transfusionsreaktionen, ausgedehnte Spendertestungen minimieren das Risiko einer Virusübertragung, und an Methoden, das Risiko bakterieller Transfusionsreaktionen weiter zu vermindern, wird intensiv gearbeitet. Eine oft tödliche Transfusionsreaktion aber hat lange Zeit ein merkwürdiges Schattendasein geführt: TRALI. Der folgende Artikel beschreibt die „Karriere“ dieser Transfusionsreaktion von den ersten Fallberichten über die Definition der Entität bis zum Verständnis des Pathomechanismus und der Auslöser sowie den daraus abgeleiteten Präventionsmaßnahmen.

Summary

Possible adverse events in blood transfusion are well known for a long time. Whenever the pathomechanism was identified, preventive measures have been taken. Antibody testing and bedside tests prevent haemolytic transfusion reactions, donor screening for viral markers minimizes the risk of transmitting viral infections and reducing the risk of transmitting bacterial infections is subject of intensive research. But one serious transfusion reaction was neglected over years: TRALI. The following paper summarizes the „career“ of this transfusion reaction from the first case reports over definition of the entity to identification of the triggers which led to effective preventive measures.

Thoraxröntgenaufnahmen vor und nach TRALI-Reaktion



vor

nach

Abbildung entnommen aus J. Bux, hämotherapie 05/2005 (33)

in a severe illness characterized by immediate faintness and in about 45 minutes the onset of vomiting and diarrhea, chills, fever, severe hypotension (blood pressure 60/0) necessitating nor-epinephrine therapy, severe tachypnea and dyspnea (respiratory rate 60 and very irregular), persistent cyanosis, initial leukopenia, and subsequent leukocytosis. ... One day after transfusion, when the recipient was again perfectly comfortable, a roentgenogram of his chest showed marked bilateral pulmonary infiltration and a small pleural effusion. Three days later all abnormalities had disappeared."

Brittingham schloß aus diesen Experimenten, dass die Transfusion größerer Mengen (~ 250 ml) Blut, die ein starkes Leukoagglutinin enthalten, für den Empfänger tödlich sein könnte. In den 1970er Jahren wurden Serien von Fallberichten veröffentlicht, in denen ein Zusammenhang zwischen der Transfusion von Leukoagglutininen und pulmonalen Reaktionen beschrieben wurde (5, 6). Thompson wies darauf hin, dass multipare Frauen ein höheres Risiko für diese Transfusionsreaktion hätten, und zwar sowohl als Empfängerin von Vollblut als auch als auslösende Spenderin (6). Popovsky, Moore und Mitarbeiter schließlich prägten 1983 den Begriff TRALI (7),

der sich in der Folgezeit durchsetzte. 1985 veröffentlichten Popovsky und Moore dann die Ergebnisse einer zweijährigen Studie, in der sie 36 Fälle von TRALI an der Mayo-Klinik untersuchten (8). Diese große Fallzahl ermöglichte es, Charakteristika der TRALI-Reaktion herauszuarbeiten. Dazu gehört die akut einsetzende Atemnot innerhalb von 4 Stunden nach Transfusion, fulminantes Lungenödem, das radiologisch besser zu sichern ist als auskultatorisch, und Hypotonie. Die Mehrheit der Patienten erholte sich rasch und vollständig, bei 2 Patienten jedoch trug die Transfusionsreaktion zu ihrem Tod bei. In 89 % ihrer Fälle fanden sie Granulozytenantikörper oder lymphozytotoxische Antikörper im Spenderblut als Auslöser. Kopko erweiterte durch eine Studie mit 11 TRALI-Fällen den Kreis möglicher TRALI-Auslöser 2001 um HLA Klasse II-Antikörper, was pathophysiologisch zunächst schwer verständlich schien, da diese Antigene physiologischer-

weise auf Granulozyten nicht exprimiert werden (9). Untersuchungen von Spender-Empfänger-Paaren in TRALI-Fällen wiesen auf Monozyten als Vermittler der Reaktion hin (10). Inzwischen ist experimentell belegt, dass HLA Klasse II-Antikörper Monozyten aktivieren können, die wiederum über Cytokine und Leukotrien B4 neutrophile Granulozyten so aktivieren, dass sie wie bei direkter Aktivierung über HNA- oder HLA Klasse I-Antikörper zu einer Erhöhung der Permeabilität von Lungenkapillaren führen (11, 12). Neben Antikörpern wurden auch andere Stoffe, die in der Lage sind, Granulozyten zu aktivieren, als mögliche Auslöser einer „nicht-immunogenen“ TRALI-Reaktion diskutiert. Silliman und Mitarbeiter berichteten über TRALI-Reaktionen bei Patienten nach Transfusion von Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentraten, ohne dass in diesen Fällen leukozytäre Antikörper hätten nachgewiesen werden können (13, 14). Als mögliche Auslöser identifi-

zierten sie unter anderem biologisch aktive Lipide, die zur Gruppe der Phosphatidylcholine gehörten, sowie freigesetzte Cytokine in den transfundierten Präparaten. Allerdings erfüllte nur ein Teil der von ihnen beschriebenen TRALI-Fälle die spätere TRALI-Definition, d. h. war radiologisch gesichert. Allen „nicht-immunogenen“ TRALI-Reaktionen gemeinsam war ein deutlich milderer klinischer Verlauf im Vergleich zu den antikörperbedingten TRALI-Reaktionen.

TRALI-Definition

Das Europäische Hämovigilanz-Netzwerk (EHN) definierte TRALI als die klinische Entität bestehend aus akuter Atemnot während oder innerhalb von sechs Stunden nach Bluttransfusion verbunden mit neu aufgetretenen bilateralen Lungeninfiltrationen (Lungenödem) in der Thoraxröntgenaufnahme und ohne Anhalt für eine Herzinsuffizienz infolge Volumenüberladung (15). Eine nordamerikanische Konsensus-Konferenz unter dem Titel „Towards an Understanding of TRALI“ legte im Jahr 2004 folgende Kriterien für die Diagnose von TRALI fest (16):

- Plötzliche Atemnot
- Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ **oder** O_2 Sättigung $< 90\%$ **oder** andere klinische Hinweise für

diese)

- bilaterale Lungeninfiltrationen in der Thoraxröntgenaufnahme
- Auftreten während oder innerhalb von 6 Stunden nach Bluttransfusion
- Kein Anhalt für kardiogenes Lungenödem bzw. Volumenüberladung
- Keine weiteren Risikofaktoren für eine akute Lungeninsuffizienz (ALI) einschließlich: Aspiration, multiple Traumata, Pneumonie, kardiopulmonaler Bypass, Brandverletzungen, Inhalation von Schadstoffen, Lungenquetschungen, akute Pankreatitis, Medikamentintoxikationen, Beinahe-Ertrinken, Schock, Sepsis.
- Wenn ein oder mehrere weitere ALI-Risikofaktoren vorliegen, sollte TRALI als „möglich“ diagnostiziert werden.

Pathophysiologie

Für eine immunogene TRALI-Reaktion stellt man sich den Ablauf wie folgt vor: Leukozytäre Antikörper binden im Patienten an neutrophile Granulozyten und aktivieren oder agglutinieren diese. Da die im Vergleich zu Erythrozyten weniger rasch deformierbaren Granulozyten auch unter physiologischen Bedingungen nur langsam durch die engen Lungenkapillaren wandern können, sind aktivierte und insbesondere aggregierte Granulozyten oft nicht mehr in der Lage, das Lungenkapillarsystem zu passieren (17). Die von den adherenten Granulozyten freigesetzten Sauerstoffradikale und Enzyme schädigen die Endothelzellen. Die daraufhin steigende Kapillarpermeabilität führt zu einem Ausstrom von Plasma ins Interstitium und in die Alveolen

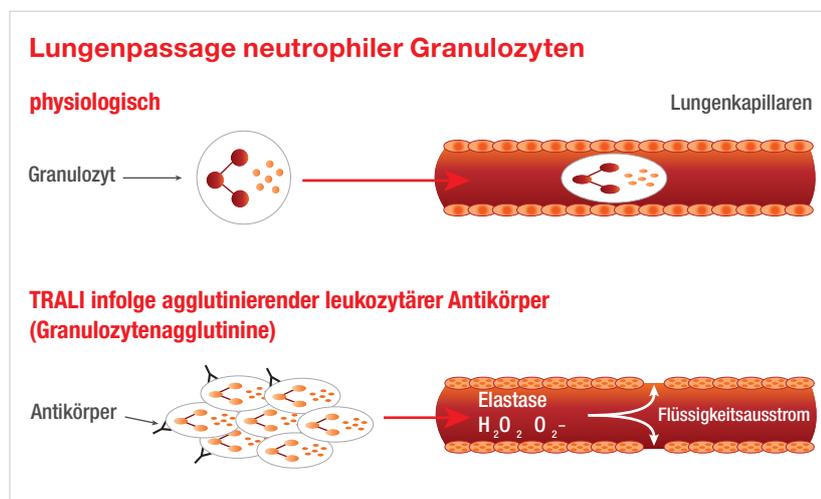


Abbildung entnommen aus J. Bux, hämotherapie 05/2005 (33)

und damit zum Lungenödem. In schweren Fällen treten auch Granulozyten aus. Diese Antikörper-bedingte TRALI konnte im Tiermodell mehrfach reproduziert werden (18, 19). Grundsätzlich können bei TRALI Antikörper im transfundierten Blutpräparat mit Empfängergranulozyten reagieren, aber auch Granulozyten aus dem transfundierten Blutpräparat mit leukozytären Antikörpern des Empfängers (inverse TRALI). Die

Granulozyten. Nur in einem Fall ist die inverse TRALI noch eine reale Gefahr, nämlich bei der Transfusion von Granulozytenkonzentraten. Deshalb ist deren Kompatibilität vor der Transfusion mittels Leukozytenkreuzprobe zu prüfen.

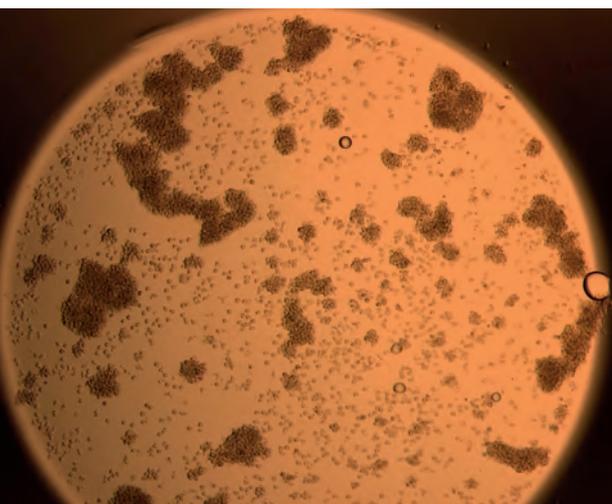
Situation in Deutschland

Abgesehen von einzelnen Fallberichten wurde TRALI in Deutschland keine große Bedeutung beigemessen. In einem Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Institutes für die Jahre 1995 bis 2002 findet sich lediglich ein Satz zu TRALI. Dieser Bericht verzeichnete für den genannten Zeitraum von 8 Jahren 101 Verdachtsfälle von TRALI, also durchschnittlich 12-13 pro Jahr, allerdings mit steigender Tendenz (20). Vergleicht man aber den Blutverbrauch von Großbritannien und Deutschland und rechnet die Zahl der TRALI-Verdachtsfälle entsprechend hoch, so wären in Deutschland etwa 90 TRALI-Verdachtsfälle pro Jahr zu erwarten gewesen. Dies lässt vermuten, dass TRALI in Deutschland wenig bekannt war und folglich auch selten gemeldet wurde, obwohl in Deutschland gemäß §16 Transfusionsgesetz schwerwiegende unerwünschte Wirkungen von Blutprodukten dem Blutspendedienst, dem Paul-Ehrlich-Institut und der Arzneimittelkommissi-

on der deutschen Ärzteschaft bzw. Bundesärztekammer zu melden sind. Ein Meldebogen des Paul-Ehrlich-Instituts aus dieser Zeit sah „TRALI“ nicht als zu meldende Entität vor, unter den vorgegebenen Verdachtsdiagnosen gab es nur die Möglichkeit, „pulmonale Reaktion“ anzukreuzen. Unter dieser Diagnose werden aber verschiedene Transfusionsreaktionen zusammengefasst:

1. Transfusionsassoziierte Akute Lungeninsuffizienz (Transfusion-related acute lung injury, TRALI)
2. Transfusionsbedingte Herzinsuffizienz durch Volumenüberlastung (Transfusion-associated circulatory overload, TACO)
3. transfusionsassoziiertes Asthma bronchiale-Anfall
4. transfusionsassoziierte Dyspnoe (Transfusion-associated dyspnea, TAD) (weder 1-3 liegen vor, Ausschlussdiagnose)

Eine retrospektive Auswertung der Meldungen vergangener Jahre auf bisher nicht erkannte TRALI-Fälle gestaltete sich schwierig, da nur bei sehr gut ausgefüllten Meldebögen die diagnostischen Kriterien für TRALI überhaupt nachgeprüft werden konnten und die Abgrenzung von kardial bedingten Lungenödem fast nie möglich war. Auch hinsichtlich möglicher Auslöser war die



positiver Granulozytenagglutinationstest durch Anti-HNA-3a

erstgenannte Konstellation ist heute im Zeitalter der Therapie mit leukozytenreduzierten zellulären Blutkomponenten die Regel. Empfänger mit leukozytären Antikörpern gibt es zwar auch heute noch, aber da die Blutkomponenten leukozytendepletiert werden, erhalten die Empfänger damit nur noch minimale Mengen an

Zusammenstellung aller belegbar durch Leukozyten-antikörper ausgelösten TRALI-Fälle

Antikörper	Anzahl Fälle	Auslösendes Blutprodukt	Todesfälle	Granulozyten-agglutinine
HLA KI. I	4	4 x GFP		4
HLA KI. I + II	3	3 x GFP	1	3
HLA KI. II	17	17 x GFP	3	0
HNA-1a	1	1 x GFP		1
HNA-2	1	1 x GFP		0
HNA-3a	10	7 x GFP 1 x TK 2 x EK	6	10
Summe	36		10	18

Tabelle 1

Datenlage unbefriedigend, da kein Standard für die Laboruntersuchung von TRALI-Verdachtsfällen existierte. HLA-Antikörper können in sehr vielen Laboratorien nachgewiesen werden, der Nachweis von HNA-Antikörpern ist auch heute noch eine Aufgabe für wenige Speziallaboratorien.

TRALI-Studie

In dieser Situation fanden sich im Jahr 2005 das Paul-Ehrlich-Institut und der DRK-Blutspendedienst West zu einer gemeinsamen prospektiven Sicherheitsstudie zusammen, mit der die Häufigkeit, der Schweregrad und die Ursachen von TRALI-Ereignissen anhand definierter Kriterien erfasst werden sollten. Über einen Zeitraum von drei Jahren sollten die gemel-

deten Transfusionsreaktionen gezielt auf die Diagnose TRALI hin überprüft werden. Dazu wurde ein spezieller Fragebogen entwickelt, der zum einen auf die Konsensus-Kriterien für die Diagnose von TRALI fokussiert war, aber auch alle bekannten Risikofaktoren für eine akute Lungeninsuffizienz anderer Ursache erfragte. Dieser Fragebogen wurde an die Einsender geschickt, die eine Transfusionsreaktion mit Lungenbeteiligung gemeldet hatten. Allen Einsendern, deren gemeldete Transfusionsreaktion die Kriterien für TRALI oder „mögliche TRALI“ erfüllte, wurde angeboten, Blutproben der beteiligten Spender und Empfänger zentral im Leukozytenlabor des DRK-Blutspendedienstes West in Hagen auf HNA-, HLA Klasse I- und -II-Antikörper un-

tersuchen zu lassen. Wurde bei einem Spender ein Antikörper identifiziert, so wurde der entsprechende Empfänger auf das korrespondierende Antigen getestet. In den Jahren 2006 bis 2007 wurden 187 Fälle von Verdacht auf TRALI an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldet, davon erfüllten 48 die Diagnose-Kriterien für TRALI oder mögliche TRALI. In 35 Fällen wurden bei Spendern leukozytenreaktive Antikörper nachgewiesen, in 28 Fällen davon konnte beim Empfänger das jeweils korrespondierende Antigen nachgewiesen werden (immune TRALI), in 9 Fällen gab es keinerlei leukozytenreaktive Antikörper (nicht-immunogene TRALI) (21). Im gesamten Studienzeitraum von 2006 bis 2008 wurden in Hagen 79 TRALI-Verdachtsfälle auf Leukozytenantikörper untersucht. In 30 Fällen wurden Antikörper nachgewiesen, die mit Patientenantigenen korrespondierten. Zusammen mit Fällen,

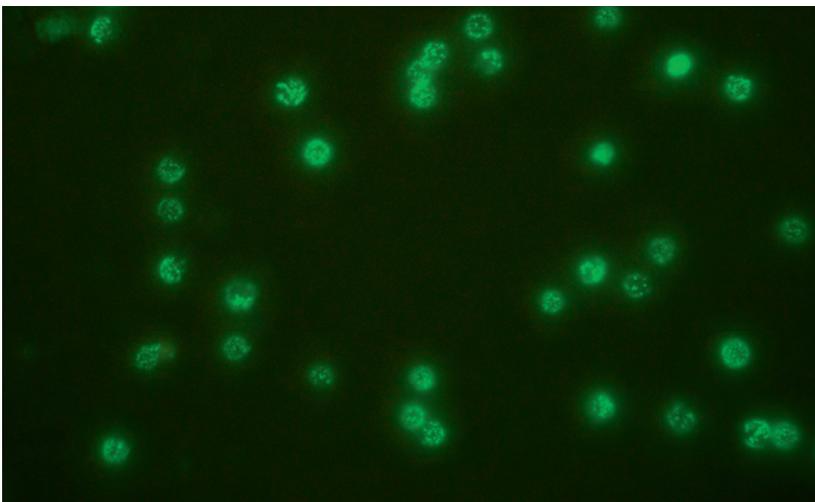


die außerhalb der Studie eingesandt und bearbeitet wurden, konnten insgesamt 36 klinisch und leukozytenserologisch gesicherte Fälle von immunogener TRALI hinsichtlich ihrer Auslöser ausgewertet werden (**Tabelle 1**) (**22**). Da nicht alle Verdachtsfälle, die dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldet wurden, auch in Hagen untersucht wurden, sind die Fallgruppen in den beiden Veröffentlichungen, die aus der gemeinsamen Studie hervorgingen, nicht ganz kongruent (**21, 22**).

Alle Spender der antikörperhaltigen Blutprodukte waren Frauen mit Schwangerschaften in der Vorgeschichte. Plasmareiche Blutprodukte – im Wesentlichen gefrorene Frischplasmen – waren wie erwartet wesentlich häufiger der Auslöser einer TRALI als Produkte mit sehr gerin-

gem Plasmagehalt. HLA Klasse II-Antikörper erwiesen sich in der Hälfte aller Fälle als Auslöser. Dieses Ergebnis war überraschend, denn zur Zeit dieser Studie waren HLA Klasse II-Antikörper als TRALI-Auslöser noch nicht allgemein anerkannt. Antikörper gegen das HNA-3a-Antigen, die am häufigsten vorkommenden HNA-Antikörper, waren in 28 % der Fälle der Auslöser der Transfusionsreaktion. Wie schon früher durch Fallberichte belegt, sind TRALI-Reaktionen, die durch diesen Antikörper ausgelöst werden, sehr gefährlich (**23**). Von den hier beobachteten 10 Fällen endeten 6 tödlich. Antikörper gegen andere HNA-Antigene spielen nur eine untergeordnete Rolle, sie sind allerdings auch sehr selten. HLA Klasse I-Antikörper sind, obwohl sehr häufig bei Spenderinnen anzutreffen, nur relativ selten Auslöser einer TRALI-Re-

aktion. Ein wesentliches Kriterium für die „TRALI-Potenz“ eines Antikörpers scheint die Fähigkeit zur Agglutination von Granulozyten zu sein. Abgesehen von den HLA Klasse II-Antikörpern, die nicht direkt mit Granulozyten reagieren, waren mit nur einer Ausnahme alle TRALI-auslösenden Antikörper Granulozytenagglutinine. Diese Ergebnisse bestätigen Thompson (**6**) in seiner Vermutung, dass von multiparen Spenderinnen ein erhöhtes TRALI-Risiko ausgehe. Um immunogene TRALI zu vermeiden, ist es daher sinnvoll, sich auf plasmareiche Blutprodukte von Spenderinnen mit Schwangerschaften als wesentliche Auslöser zu konzentrieren. Man kann diese Spenderinnen entweder auf die Anwesenheit „TRALI-gefährlicher“ Antikörper testen, wobei die Testung unbedingt HLA- und HNA-3a-Antikörper umfassen muß, besser noch alle HNA-Spezifitäten. Oder man schließt gefrorenes Frischplasma solcher Spenderinnen von der direkten Anwendung am Menschen aus und verzichtet bei ihnen auf Apheresespenden. Einige Länder (Großbritannien, Dänemark) haben zur Versorgung ihrer Patienten mit Plasma eine „male-only“-Strategie eingeführt, d.h. nur das Plasma männlicher Spender wird zur Transfusion freigegeben. Dies führt aber zu unnötig hohen Verlusten von therapeutischem Plasma.



positiver Granulozytenimmunfluoreszenztest

Am 10.06.2009 erließ das Paul-Ehrlich-Institut nach einer Anhörung im Stufenplanverfahren folgenden Bescheid (25):

Therapeutische Einzelplasmen (in Quarantäne gelagert oder mit einem Verfahren zur Pathogeninaktivierung behandelt), die nach dem 31.08.2009 für den Verkehr freigegeben werden, müssen im Falle von weiblichen Spendern aus Spenden hergestellt sein, bei denen die Spenderin im Rahmen ihrer Befragung angibt, bisher noch niemals schwanger gewesen zu sein (zeitlich unbegrenzt negative Schwangerschaftsanamnese).

Eine Blutspende kann trotz positiver Schwangerschaftsanamnese zur Herstellung von therapeutischem Plasma verwendet werden, wenn die Spende mit negativem Ergebnis auf humane leukozytäre Antikörper der Klassen I und II (HLA Klasse I, HLA Klasse II) sowie auf humane neutrophile Antikörper (HNA-1a, HNA-1b, HNA-2a, HNA-3a) getestet wurde. Die Untersuchungen sollten in Anlehnung an die Empfehlungen des International

Granulocyte Immunology Workshop durchgeführt werden (ISBT Working Party, Vox Sanguinis 2008). Nachfolgende Spenden dieser Spenderin dürfen ohne weitere Testung zur Herstellung von therapeutischem Plasma verwendet werden. Die Testung ist jedoch zu wiederholen, wenn die Spenderin aus Anlass einer nachfolgenden Spende angibt, erneut schwanger zu sein oder gewesen zu sein.

PEI-Stufenplan 2009

Die deutschen Hämovigilanzdaten für die Jahre 2006-2007 belegten, dass TRALI auch in Deutschland ein beachtliches Problem in der Transfusionsmedizin darstellte, sie wiesen aber auch den Weg zu prophylaktischen Maßnahmen (21). Noch 2007 wurde ein Stufenplanverfahren zur *Verminderung des Risikos der Auslösung einer TRALI bei der Applikation von therapeutischem Plasma* initiiert. Anfang 2009 verabschiedete der Arbeitskreis Blut sein Votum 39 „Maßnahmen zur Vermeidung der transfusionsinduzierten Lungeninsuffizienz (TRALI)“, in dem er empfiehlt, gefro-

renes Frischplasma, das von Spenderinnen mit Geburten in der Anamnese stammt, nicht mehr in den Verkehr zu bringen, es sei denn, die Spenderin wurde zuvor mit negativem Ergebnis auf HLA- und HNA-Antikörper getestet (24).

Bereits freigegebene Plasmen, die diesem Bescheid nicht entsprachen, mussten allerdings nicht zurückgerufen werden. Legt man eine Haltbarkeit von 2 Jahren für gefrorenes Frischplasma zugrunde, so sollten spätestens nach dem September 2011 keine noch potentiell antikörperhaltigen Plasmen, die vor Inkrafttreten des Stufenplans freigegeben

wurden, in Umlauf sein. Thrombozytenkonzentrate werden, obwohl es sich um relativ plasmareiche Blutprodukte handelt, von dem Bescheid nicht erfasst. Die Anwendung der für therapeutisches Plasma vorgesehenen Vorgehensweisen hätte entweder dramatische Lücken im Spender(-innen!)-Stamm der Blutspendedienste gerissen oder die immunhämatologischen Laboratorien vor unlösbare Aufgaben gestellt, da der Nachweis bzw. Ausschluss von HNA-Antikörpern nicht in jedem Labor routinemäßig durchgeführt werden kann. Da unter den TRALI-auslösenden Blutprodukten in der Sicherheitsstudie nur sehr wenige

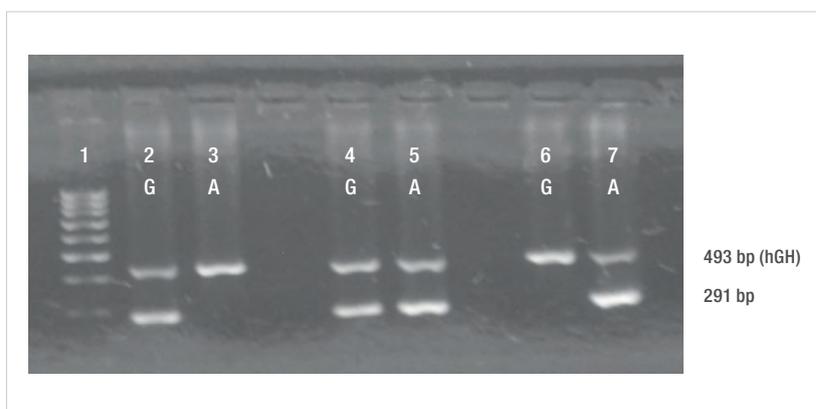
Thrombozytenkonzentrate waren, erschien diese Ausnahme vertretbar.

HNA-3

Anders als in den Ländern, in denen eine strikte "male-only"-Strategie für therapeutisches Plasma verordnet wurde, lässt die Entscheidung des Paul-Ehrlich-Instituts zur TRALI-Prophylaxe die Wahl zwischen Vorgehen, die geringen (Labor-)aufwand mit hohem Plasmaverlust oder hohen Laboraufwand mit geringem Plasmaverlust kombinieren. Der hohe Laboraufwand insbesondere beim Nachweis von HNA-Antikörpern kommt dadurch zustande, dass es keinen universellen Test für diesen Nachweis gibt, sondern mehrere manuelle Tests miteinander kombiniert werden müssen. Ausgangsmaterial sind immer intakte humane Granulozyten. Die Kurzlebigkeit dieser Zellen ist ein wesentlicher Grund dafür, dass es

keine kommerziellen Anbieter für diese Tests gibt. Neuere Testentwicklungen basieren auf dem Einsatz rekombinanter Granulozytenproteine. Um Proteine rekombinant herstellen zu können, muß aber deren molekulare Struktur bzw. ihre codierende DNA-Sequenz bekannt sein. Unglücklicherweise war das gerade für das Zielantigen der gefährlichsten HNA-Antikörper, nämlich diejenigen gegen das HNA-3-Merkmal, nicht gegeben. Obwohl das Antigen schon 1964 erstmals beschrieben worden war (26), gelang es einer Arbeitsgruppe der Universität Greifswald und des DRK-Blutspendedienstes West in Hagen erst 2009, gemeinsam die Primärstruktur von HNA-3 aufzuklären und den antigenen Polymorphismus zu bestimmen (27). Anders als bei den Trägern anderer HNA-Antigene (CD11a, CD11b, CD16b, CD177), die Funktionen in der Immunabwehr haben, handelt

es sich bei dem zugrundeliegenden Cholin-Transporter-like Protein 2 (CTL2) um ein Transporterprotein, das vermutlich dem Zellstoffwechsel dient. Bisher hat sich die Hoffnung, dass die Kenntnis der Antigenstruktur der HNA-3-Antigene auch bald zur Entwicklung eines einfach zu handhabenden Tests zum Nachweis von HNA-3-Antikörpern führen würde, noch nicht erfüllt. Offenbar ist das HNA-3-Epitop stark abhängig von der Raumstruktur des Proteins. Ohne eine Zellmembran, die natives CTL2 mehrfach passiert, hat rekombinant hergestelltes CTL2 wahrscheinlich eine stark veränderte Raumstruktur, was zum Verlust des HNA-3-Epitops führen kann. Untersuchungen zum Bindungsverhalten humaner HNA-3-Antikörper an rekombinant hergestelltes CTL2 zeigten, dass keines dieser rekombinanten Proteine von allen eingesetzten Antikörpern erkannt werden konnte (28). Da der HNA-3-Polymorphismus aber nur durch eine Punktmutation im CTL2-Gen (SLC44A2) verursacht wird, ist es möglich, über eine einfache PCR mit sequenzspezifischen Primern den Genotyp einer Person festzustellen (29). Nur Personen, die homozygot für das HNA-3b-Allel sind (etwa 5 % der europäischen Bevölkerung), sind überhaupt in der Lage, den gefährlichen Antikörper gegen HNA-3a zu bilden. Man kann also über eine



HNA-3: Allel-Typisierung durch PCR-SSP

Genotypisierung die Blutspenderinnen identifizieren, die einen HNA-3a-Antikörper gebildet haben könnten. Auf diese Weise kann die Thrombozytapherese, für die das Paul-Ehrlich-Institut bezüglich TRALI bisher keine Vorschrift zu Spenderauswahl oder -testung erlassen hat, durch eine Kombination von HLA-Antikörper-Test und HNA-3-Typisierung der Spenderinnen noch sicherer gemacht werden (30).

TRALI 2010-heute

Der Stufenplanbescheid des Paul-Ehrlich-Instituts sah vor, dass alle nach dem 31.08.2009 freigegebenen therapeutischen Frischplasmen den neuen Anforderungen genügen mussten. Bereits in Verkehr befindliche Plasmen, die nicht den neuen Kriterien entsprachen, mussten aber nicht zurückgerufen werden. Auch nach dem Inkrafttreten der Maßnahme war daher für eine Übergangszeit noch mit dem Auftreten immunogener TRALI-Fälle zu rechnen. Im Jahr 2009 wurden noch 10 Fälle von immunogener TRALI bestätigt, davon verlief ein Fall tödlich. Der auslösende Antikörper wurde hier mit einem Thrombozytenkonzentrat verabreicht. 2010 gab es nur noch einen Fall von immunogener TRALI, der nicht tödlich verlief. Für das Jahr 2011 wurden ebenfalls keine tödlichen TRALI-Fälle

registriert (31, 32). Diese Zahlen belegen eindrucksvoll die Wirksamkeit der Präventionsmaßnahmen. Die kooperative Sicherheitsstudie in den Jahren 2006 bis 2008 identifizierte Plasmen von Frauen mit mehreren Schwangerschaften als größtes Risiko für die Auslösung einer immunogenen TRALI. Thrombozytenkonzentrate treten in Deutschland, anders als in Großbritannien und den USA, relativ selten als TRALI-Auslöser in Erscheinung. Die Melderate lag hier 2006 bis 2007 bei 2 pro 1.000.000 transfundierter Einheiten, während in Großbritannien und den USA Melderaten von 8 bis 18 pro 1.000.000 transfundierter Einheiten beobachtet wurden (32). Die Gründe hierfür sind nicht klar, aber es gibt zahlreiche Einflussgrößen, wie zum Beispiel den Anteil von Pool-Thrombozytenkonzentrat, die Verwendung von Plasmaersatzlösungen, die Zusammensetzung der Spenderkollektive, die in den genannten Ländern sehr unterschiedlich sein dürften. Zudem haben in Deutschland viele Blutspendedienste die für Plasma geltenden Präventionsmaßnahmen im Rahmen ihrer Möglichkeiten auch auf Thrombozytapherese-Spenderinnen übertragen.

Die Konsequenz, Plasmen von Frauen mit mehreren Schwangerschaften nicht mehr für Transfusionszwecke zu verwenden, brachte

schon im ersten Jahr nach der Einführung einen durchschlagenden Erfolg. Allerdings hat es von der wegweisenden Beobachtung im Jahre 1971 (6), dass Frauen ein höheres Risiko für TRALI-Reaktionen haben, noch fast 40 Jahre bis zum Umsetzen konkreter Präventionsmaßnahmen gedauert.

Insgesamt konnte nach Verstehen des Pathomechanismus und Ausschalten des wesentlichen Risikofaktors eine sehr gefährliche Transfusionsreaktion nahezu abgeschafft werden.

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