



Versorgungssicherheit

mit Blutkomponenten seltener Blutgruppen

6

Priv.-Doz. Dr. med. Willy A. Flegel*

Institut für Klinische Transfusions-
medizin und Immunogenetik Ulm
gGmbH, Ulm

Prof. Dr. med. Axel Seltsam

Abteilung Transfusionsmedizin,
Medizinische Hochschule Hannover,
Hannover

Priv.-Doz. Dr. med. Franz F. Wagner

DRK-Blutspendedienst NSTOB,
Springe

Nur die gezielte Suche kann Versorgungsengpässe bei seltenen Blutgruppen vermeiden

Die gesicherte Versorgung der Bevölkerung mit Blut ist ein Zweck des Transfusionsgesetzes, wonach die Selbstversorgung mit Blut zu fördern ist. Die rasche und kosteneffiziente Versorgung mit verträglichen Erythrozyten-Präparaten ist für Patienten mit den unterschiedlichsten Blutgruppen jederzeit gesichert und eine Selbstverständlichkeit. Auch solche immunisierten Patienten, deren Behandlung bis in die 80er Jahre zum Beispiel wegen Antikörpern gegen das Antigen e oder das Antigen k ein gewisses Problem darstellte, können heute sehr effizient versorgt werden. Doch gibt es immer noch bestimmte Blutgruppen-Konstellationen, verallgemeinernd als „Seltene Blutgruppen“ bezeichnet, die eine Herausforderung für die transfusionsmedizinische Versorgung bedeuten (**Abbildung 1**).

Die Versorgung von Patienten mit Antikörpern gegen hochfrequente Antigene bleibt nach wie vor schwierig: Verträgliche Blutpräparate sind sehr selten, müssen häufig über Jahre gesammelt oder über große Entfernungen transportiert werden. Da Immunisierungen gegen derartige Antigene zum Glück sehr selten sind, fehlt den behandelnden Ärzten im Regelfall die Erfahrung im Umgang mit diesen außergewöhnlichen Situationen, die hohe Anforderungen an Logistik und Lagerung stellen.

Etliche internationale Untersuchungen zur Hämovigilanz befassen sich mit unerwünschten Folgen stattgehabter Transfusionen. Die möglichen negativen Auswirkungen einer unzureichenden Blutversorgung werden hingegen oft nicht adäquat erfasst. Die Suche

Seltene Blutgruppen

Abbildung 1

Auf Initiative von Mitgliedern der Sektion 5 Immunhämatologie/Gentechnik der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie wurde 1999 die Arbeitsgruppe Seltene Blutgruppen gegründet. Sie hat es sich zur Aufgabe gemacht, für Patienten die Versorgungssicherheit mit Erythrozyten-Präparaten seltener Blutgruppen in der klinischen Routine zu verbessern.

***Anschrift für die Verfasser:**

Priv.-Doz. Dr. med. Willy A. Flegel
Institut für Klinische Transfusions-
medizin und Immunogenetik
Ulm gGmbH
Helmholtzstrasse 10
D-89081 Ulm
Tel.: (07 31) 150-6 00
Fax: (07 31) 150-6 02
E-Mail: willy.flegel@medizin.uni-ulm.de

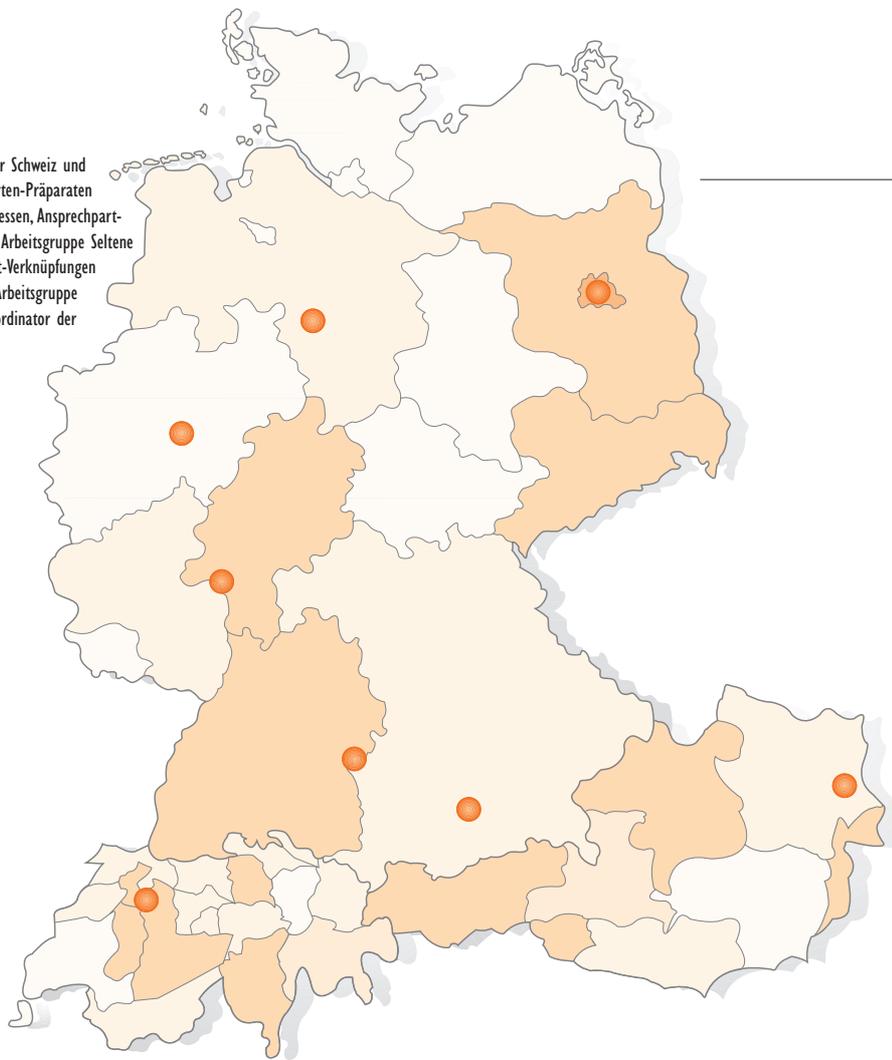


Abbildung 2 >

Transfusionsmedizinische Einrichtungen in Deutschland, in der Schweiz und in Österreich mit Blutspendern bzw. tiefgefrorenen Erythrozyten-Präparaten seltener Blutgruppen. Eine jeweils aktualisierte Liste mit Adressen, Ansprechpartnern und Telefonnummern findet sich auf der Homepage der Arbeitsgruppe Seltene Blutgruppen (siehe Fußnote zur Tabelle 1), die auch Internet-Verknüpfungen („Links“) zu den internationalen Kooperationspartnern der Arbeitsgruppe enthält. Das Sekretariat befindet sich beim Gründer und Koordinator der Arbeitsgruppe Seltene Blutgruppen in Ulm.

nach geeigneten Blutspendern und das Bereithalten von Erythrozyten-Präparaten durch Tieffrierlagerung stellen eine erhebliche logistische Aufgabe dar, die im Verhältnis zu den üblichen Blutpräparaten zusätzliche Kosten verursacht. Die erforderlichen finanziellen Mittel sind nur zu rechtfertigen, wenn man deren Notwendigkeit für die Versorgungssicherheit ausreichend dokumentiert.

In einer Ende letzten Jahres erschienenen Studie* wurde die Versorgungssicherheit bei Patienten mit seltenen Blutgruppen untersucht, die Antikörper gegen hochfrequente Antigene aufwiesen. Diese Untersuchung wurde als Beobachtungsstudie über 20 Monate in Deutschland, in der Schweiz und in Österreich durchgeführt, um den aktuellen Stand zu dokumentieren. Aus den Ergebnissen wurden Schlüsse gezogen, wie man die Versorgungssicherheit mit begrenztem Aufwand verbessern kann. In dieser Übersicht fassen wir die veröffentlichten Ergebnisse zusammen und stellen das Vorgehen zur Versorgung von Patienten mit Antikörpern gegen hochfrequente Antikörper in den drei deutsch-sprachigen Ländern dar.



Seltene Blutgruppen

In der Bevölkerung und damit unter den Blutspendern treten hochfrequente Antigene mit einer Häufigkeit von über 99 % auf. Sie könnte mangels Testseren oder aus Kostengründen nicht routinemäßig bei allen Blutspenden untersucht werden. Eine Suche nach geeigneten Blutpräparaten mittels Testung der vorrätigen Blutpräparate ist sehr kostenaufwändig und unter Umständen sogar aussichtslos. Beispielsweise müssten etwa 1.000 Blutpräparate der Blutgruppe 0 Rh negativ für das Antigen Lu^b getestet werden (das eine der am häufigsten beobachteten Spezifitäten darstellt), um für eine Operation eines 0 Rh negativen Patienten auch nur

2 Lu^b negative Blutpräparate zur Verfügung stellen zu können.

Einige Blutgruppenkonstellationen, zum Beispiel die Blutgruppe Bombay (0_h), kommen nur ein Mal unter 300.000 Blutspendern vor und sind deshalb so selten, dass überhaupt nur wenige Blutspender bekannt sind.

Arbeitsgruppe Seltene Blutgruppen

Die Arbeitsgruppe Seltene Blutgruppen steht allen interessierten Kollegen offen, um ihr Vorgehen in den transfusionsmedizinischen Einrichtungen abzustimmen (**Abbildung 2**). Ein solches

*Seltsam, A., Wagner, F. F., Salama, A., Flegel, W. A.: Antibodies to high-frequency antigens may decrease the quality of transfusion support: an observational study. Transfusion 43: 1563 – 1566, 2003



koordiniertes Vorgehen soll die Versorgungssicherheit mit Blutkomponenten seltener Blutgruppen in den deutsch-sprachigen Ländern erhöhen und dieses Ziel in kosteneffizienter Weise erreichen (**Tabelle 1**). Die Arbeitsgruppe kooperiert mit internationalen Partnern wie der „European Frozen Blood Bank“ in Amsterdam, dem „International Panel of Rare Blood Donors“ in Bristol und entsendet ein Mitglied in die „ISBT Rare Donor Working Party“, die jeweils auf den Konferenzen der ISBT (International Society of Blood Transfusion) tagt.

Inkompatible Transfusionen

Das Standardvorgehen ist die Transfusion von Antigen-negativen Präparaten, falls ein Patient potentiell klinisch relevante Antikörper gegen ein Antigen ausgebildet hat. Eine derartige Bereitstellung von Antigen-negativen Präparaten ist bei Immunisierung gegen hochfrequente Antigene nicht immer möglich und glücklicherweise auch nicht immer erforderlich. Antikörper gegen Antigene der Blutgruppensysteme Chido/Rodgers und Knops werden vergleichsweise häufig beobachtet

Ziele der Arbeitsgruppe Seltene Blutgruppen*
› Verbesserung der Versorgung von Patienten in der klinischen Routine mit Erythrozyten-Präparaten seltener Blutgruppen
Übergeordnete Aspekte
› zentrale Information über die Ansprechpartner in Blutspendediensten
› Erfassung und Koordination der Tieffrierlagerung von Erythrozyten-Präparaten
› Steigerung der Kosteneffizienz der Versorgung
Aspekte der Immunhämatologie
› Austausch von Blutproben zur immunhämatologischen Diagnostik
› Verbesserung der Verfügbarkeit von Testzellen mit seltenen Blutgruppen
› Logistische Unterstützung bei Problemen in der Antikörperidentifizierung
Aspekte der Herstellung von tieffriergelagerten Erythrozyten-Präparaten
› Fragen der Zulassung von Verfahren der Tieffrierlagerung
› Arzneimittelrechtliche Fragen in Bezug auf Austausch und Austestung von Blutpräparaten
<small>* Aktualisierte Informationen sind „online“ verfügbar unter folgender Internet-Adresse: http://www.uni-ulm.de/~wflgel/RARE/ (Homepage der Arbeitsgruppe)</small>

Tabelle 1 ^

und können ein serologisch-diagnostisches Problem darstellen. Sie werden bei Transfusionen jedoch im Regelfall nicht beachtet, da sie nicht als klinisch relevant gelten.

Problematischer ist dieses Vorgehen, wenn aufgrund unzureichender Verfügbarkeit inkompatible Transfusionen auch bei Antikörpern gegen andere Antigene erforderlich werden, die eine variable klinische Relevanz zeigen. Dies kann in der Praxis wegen der noch vorkommenden logistischen Engpässe neben klinisch besonders relevanten hochfrequenten

Antigenen wie Vel und Lan auch Antigene aus Systemen wie Lutheran, Cartwright, Gerbich und Cromer mit bekannt variabler klinischer Relevanz betreffen. Nebenwirkungen einer Antigen-inkompatiblen Transfusion können durch begleitende Erkrankungen in der klinischen Situation eines Patienten verstärkt werden und entziehen sich weitgehend einer spezifischen Therapie. Deshalb muss man vorbeugend eine an die bekannte klinische Bedeutung adaptierte Entscheidung, zunächst basierend auf den in vitro-Befunden, treffen. Ergeben sich nach Transfusionen neue Aspekte, wird man die Ein-



schätzung der Wertigkeit anhand der klinischen und Labor-Befunde im Einzelfall anpassen.

Keinesfalls darf eine hohe Frequenz des Zielantigens mit einer fehlenden klinischen Relevanz des Antikörpers gleichgesetzt werden: Bei einer inkompatiblen Transfusion von Patienten mit der Bombay-Blutgruppe sind ähnliche Reaktionen zu erwarten wie bei einer AB0-inkompatiblen Transfusion.

Beobachtungsstudie

In einem Rundschreiben wurden die Kollegen in allen immunhämatologischen Referenzlaboren und Blutzentralen Deutschlands, der Schweiz und Österreichs gebeten, Patienten mit klinisch signifikanten Antikörpern gegen hochfrequente Antikörper mitzuteilen, die in der Zeit vom Mai 2000 bis zum Dezember 2001 in ein Krankenhaus eingewiesen wurden. Der klinische Verlauf bis zur Entlassung wurde von uns zeitnah dokumentiert. Kollegen aus ungefähr 100 Institutionen waren beteiligt, mit denen wir zum Teil wiederholt telefonisch und schriftlich in Verbindung standen.

Die teilnehmenden Kollegen erfassten die Patientendaten schriftlich mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens. Falls es erforderlich schien, erfragten wir zusätzliche Angaben. Um die Dringlichkeit der Transfusionsindikationen einzuschätzen, haben wie die Diagnosen sowie Art der geplanten bzw. durchgeführten Eingriffe erfasst. Wenn inkompatible Transfusionen erfolgt waren, haben wir gezielt nach Zeichen einer Hämolyse gefragt. Die vollständige wissenschaftliche Beschreibung der Studie in der Zeitschrift *Transfusion* vom letzten Jahr auf den Seiten 1563 ff. veröffentlicht; wir fassen im Folgenden lediglich die wichtigsten Ergebnisse und Thesen zusammen, um sie auch auf Deutsch zu berichten.

Insgesamt wurden während der 20-monatigen Studienzeit 56 Krankenhauseinweisungen von 52 Patienten dokumentiert, die in Frage kommende Antikörper gegen hochfrequente Antigene – ohne Berücksichtigung des Antigens k – aufwiesen. Dies entspricht einer Inzidenz von 0.04 pro 100.000 Einwohner und Jahr. Für 26 dieser Patienten wurden 133 Antigen-kompatible Erythrozyten-Präparate bereitgestellt, von denen schließlich 104 Präparate auf 22 Patienten transfundiert wurden. Das Verhältnis

dieser Blutkomponenten mit seltenen Blutgruppen zu allen transfundierten Erythrozyten-Präparaten in Deutschland war nur 1 : 68.000. Bei 49 der 56 Krankenhauseinweisungen hätten die dokumentierten Indikationen ausreichend Zeit gelassen, eine Blutversorgung mit Antigen-kompatiblen Blutkomponenten zu gewährleisten.

Abweichung vom üblichen Vorgehen

Obwohl für die Versorgung mit Antigen-kompatiblen Blutkomponenten meist genug Zeit verblieben wäre, beobachteten wir bei zirka einem Drittel aller Patienten, dass vom üblichen Vorgehen in der Transfusionsstrategie abgewichen wurde (**Table 2**). So wurden sechs chirurgische Wahleingriffe, zwei invasive diagnostische Maßnahmen und zwei Entbindungen durchgeführt, obwohl im Bedarfsfall keine Möglichkeit zur Antigen-kompatiblen Transfusion bestanden hätte. Antigen-inkompatibles Blut wurde bei acht Patienten transfundiert, darunter auch fünf Patienten mit Wahleingriffen. Unter diesen Patienten traten fünf verzögert hämolytische Transfusionsreaktionen auf, zwei davon nach Wahleingriffen. Es ist erfreu-



lich, dass sich alle fünf Patienten erholten, ohne nachteilige Folgen der Hämolyse zu erleiden. Wegen Schwierigkeiten mit der Bereitstellung von Blutkomponenten wurden bei vier anderen Patienten eine unzureichende Anzahl von Blutkomponenten angefordert bzw. bereitgestellt sowie bei einem weiteren Patienten der geplante diagnostische Eingriff abgesetzt.

Die Gründe für die beobachtete Abweichung von der üblichen Transfusionsstrategie wurden bei 14 Patienten berichtet. Neun dieser klinischen Entscheidungen erschienen begründet, bei fünf weiteren wäre allerdings ein anderes

Vorgehen möglich gewesen: Bei drei Patienten wurde darauf verzichtet, die Möglichkeit einer Versorgung in Erfahrung zu bringen, und bei einem Patienten war die Diagnostik des Antikörpers unnötig verzögert. Schließlich wurde bei einem weiteren Patienten auf die Transfusion verzichtet, weil die Kostenerstattung nicht gesichert war, und stattdessen eine Therapie mit Erythropoietin durchgeführt.

Frische bzw. tiefgefrierelagerte Blutkomponenten

Es war auffällig, wie sich die Art der Versorgung in den drei

Ländern unterschied. Während in Deutschland zirka zwei Drittel aller Transfusionen mit tiefgefrierelagerten Erythrozyten-Präparaten erfolgten, wurden in der Schweiz ausschließlich frische Blutkomponenten verwendet (**Tabelle 3**). Diese Beobachtung belegte recht deutlich, dass in der Schweiz eine größere Zahl von Antigen-negativen Spendern bekannt bzw. deren Blutspenden im Bedarfsfall rasch verfügbar waren. Dieser eindeutige Unterschied wirkte sich nicht auf die Versorgungssicherheit aus (**Tabelle 3**).

Falls ein Spender zur Blutspende einbestellt werden muss,

Abweichung vom üblichen Vorgehen bei Patienten mit Antikörpern gegen hochfrequente Antigene

Art der Abweichung von der üblichen Transfusionsstrategie	Beobachtete Anzahl nach Ländern				Betroffene Antikörper-Spezifitäten*
	D	CH	A	Gesamt	
Kein verträgliches Blut bereitgestellt**					
› Chirurgischer Eingriff	5	1	0	6	anti-Kp ^b (n = 2), anti-Yt ^a (n = 2), anti-Lu ^b , anti-AnWj
› Diagnostischer Eingriff	1	0	1	2	anti-LW ^a , anti-Fy3
› Vaginale Entbindung	2	0	0	2	anti-Kp ^b , anti-Vel
Transfusion von Antigen-positiven Präparaten					
› Notfall-Transfusionen***	3	0	0	3	anti-Vel (n = 2), anti-Lu ^b
› Elektive Transfusionen	3	2	0	5	anti-Yt ^a (n = 3), anti-Kp ^b , anti-Lu ^b
Transfusion abgesetzt oder eingeschränkt	4	0	0	4	anti-Vel (n = 2), anti-Co ^a (n = 2)
Diagnostischer Eingriff unterlassen	0	0	1	1	anti-Lu8
Gesamt	18	3	2	23	

* n = 1, falls nicht anders angegeben, ** Keine Transfusion durchgeführt *** Wegen Notfall-Indikation Abweichung von Transfusionsleitlinien unvermeidbar



Versorgungsstrategie

	Beobachtete Anzahl nach Ländern			
	D	CH	A	Gesamt
Anzahl der Krankenhausaufenthalte	42	11	3	56
Abweichung von Transfusionsstrategie	18	3	2	23
Tiefriergelagerte allogene Präparate				
➤ Ausgeliefert	74	0	0	74
➤ Transfundiert	62	0	0	62
Frische allogene Präparate				
➤ Ausgeliefert	25	12	0	37
➤ Transfundiert	19	8	0	27
Frische autologe Präparate				
➤ Ausgeliefert	18	4	0	22
➤ Transfundiert	11	4	0	15

Tabella 3

kann die zur Versorgung benötigte Zeit ein bis zwei Tage länger dauern als bei tiefriergelagerten Blutkomponenten. Das ist mit der Versorgungssicherheit in vielen, aber nicht in allen klinischen Situationen vereinbar. Optimal wäre natürlich das Vorrätighalten einer kleinen, aber ausreichenden Anzahl von ausgesuchten frischen Blutkomponenten seltener Blutgruppen.

Von den 14 Patienten mit dringendem Blutbedarf, konnten elf Patienten national und meist innerhalb eines Tages versorgt werden. Für die drei anderen Patienten musste Blut importiert werden, was bis zu drei Tage dauerte. Die „European

Frozen Blood Bank“ in Amsterdam und das „International Panel of Rare Blood Donors“ in Bristol gewährleisten eine gut organisierte Infrastruktur für den europäischen Austausch von Blutkomponenten seltener Blutgruppen. Allerdings verursacht der Import von Blutkomponenten zusätzliche logistische und auch rechtliche Hürden selbst zwischen den drei deutschsprachigen Ländern.

Ursächliche antierythrozytäre Antikörper

Wir beobachteten vier Antikörperspezifitäten, nämlich anti-Kp^b, anti-Vel, anti-Lu^b und anti-Yt^a, die

alleine in 37 der 56 Krankenhauseinweisungen das Problem in der klinischen Versorgung verursachten (Tabelle 4). Das restliche Drittel der Krankhauseinweisungen betraf insgesamt 15 weitere unterschiedliche Antikörper, die viel seltener auftreten und jeweils nur bis zu drei Mal beobachtet wurden. Für die Beteiligung und Verbesserung der Versorgungssicherheit war weiterhin von großer Bedeutung, dass auch in 17 der 23 Abweichungen vom üblichen Vorgehen diese vier häufigen Antikörper ursächlich waren.

Versorgungssicherheit

Anhand der bekannten Häufigkeiten der Antigene erwartet man

Spezifitäten der nachgewiesenen Antikörper

Antikörperspezifität	beobachtete Anzahl
anti-Kp ^b	11
anti-Vel	10
anti-Lu ^b	8
anti-Yt ^a	8
anti-Co ^a	3
anti-H	3
andere*	13
Gesamt	56

* 13 weitere unterschiedliche Antikörper mit je zwei oder einer einzelnen Beobachtung



Ausgabe 3
2004

hämotherapie

Tabella 4



unter den 3,3 Millionen Blutspenden pro Jahr in Deutschland mindestens 5.000 Yt(a-), 5.000 Lu(b-), 830 Vel- und 330 Kp(b-) Erythrozyten-Präparate, die also Antigenkompatibel für die vier häufigen Antikörper waren: Somit stünden während der üblichen Haltbarkeit von fünf bis sechs Wochen zu jedem Zeitpunkt im Laufe eines Jahres ungefähr 560 Yt(a-), 560 Lu(b-), 90 Vel- und 35 Kp(b-) Erythrozyten-Präparate als frische Blutkomponenten für die Patientenversorgung zur Verfügung. Die Studie zeigte auch, dass nur ein kleiner Bruchteil dieser Blutkomponenten ausreicht, um eine optimale Versorgungssicherheit mit Blutkomponenten dieser vier seltenen Blutgruppen jederzeit und in jeder Region der drei deutsch-sprachigen Länder zu gewährleisten. Allerdings kann dieser Ansatz kaum die Versorgungssicherheit bei den anderen, sehr seltenen oder gar bei den extrem seltenen Blutgruppen, wie zum Beispiel O_h und p, gewährleisten, für die immer tiefriergelagerte Erythrozyten-Präparate bereitzuhalten sind.

Zusammenfassung

Die Beobachtungsstudie belegte, dass die Versorgung von zirka einem Drittel aller Patienten

mit Antikörpern gegen hochfrequente Antigene nach Krankenhauseinweisung nicht der sonst üblichen Transfusionsstrategie entsprach. Das Fehlen geeigneter Antigen-negativer Erythrozyten-Präparate ist eine mögliche Gefahr, die zwar nicht bei allen, aber bei vielen dieser Patienten zu vermeiden wäre, wenn man geeignete und vergleichsweise wenig kostenintensiven Maßnahmen ergreifen würde. Die gezielte Suche, vorzugsweise unter Spendern der Blutgruppe 0, für die vier Antigene Kp^b , Vel , Lu^b und Yt^a , würde nachweislich und recht kosteneffizient die Versorgungssicherheit für Patienten mit den entsprechenden Antikörpern erhöhen. Diese Empfehlung, die als Schlussfolgerung der Studie veröffentlicht wurde, entspricht dem Vorgehen für Antigen e- und Antigen k-negative Blutkomponenten. Für diese beiden Antigene wird dieses Vorgehen seit zirka 1990 in den drei deutschsprachigen Ländern und auch international umgesetzt und seitdem ist eine mehr als ausreichende und kostengünstige Versorgung mit diesen früher seltenen Blutkomponenten gewährleistet.

Studien zur Hämovigilanz sollten auch mögliche unerwünschte Ereignisse berücksichtigen, die durch eine unzureichende Versor-

gungssicherheit entstehen können. Zumindest für die kleine und genau bekannte Gruppe von Patienten mit Antikörpern gegen hochfrequente Antigene kann sie eine Gefahr darstellen. Für die meisten dieser Patientengruppe könnte durch die in der Studie empfohlene Vorgehensweise mit Spenderreihenuntersuchung und Tieffrierlagerung der bisweilen bestehende Versorgungsengpass beseitigt werden. Natürlich muss die Notwendigkeit für die Versorgungssicherheit hinreichend dokumentiert sein, um Mittel zu rechtfertigen. Wegen der sehr geringen Zahl von erforderlichen Blutkomponenten, die weniger als eine unter 10.000 aller Spenden betrifft, sind die erforderlichen Mittel im Vergleich sehr gering.

Danksagung

Die Autoren danken den vielen Kollegen in Deutschland, der Schweiz und Österreich, die Fallberichte zu der veröffentlichten Studie beigetragen hatten, und den Teilnehmern der beiden Sitzungen der DGTI-Arbeitsgruppe Seltene Blutgruppen in Ulm 2000 und in Kassel 2002 für deren Diskussionsbeiträge, die für die Konzeption und Auswertung der Studie wesentlich waren.