

Bei einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion findet ein beschleunigter Abbau der transfundierten Erythrozyten aufgrund einer immunologischen Reaktion erst nach mehr als einem Tag statt.

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen werden nicht selten verkannt oder erst spät diagnostiziert, da bei ihnen der Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Transfusion nicht unmittelbar nahe liegt.

Pathogenese

Charakteristisch für eine verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion ist, dass der auslösende Antikörper zum Zeitpunkt der Kreuzprobe nicht nachweisbar ist oder nur äußerst schwach vorliegt, so dass ihm keine Bedeutung beigemessen wurde.

Einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion kann prinzipiell eine primäre oder eine sekundäre Immunisierung des Empfängers gegen ein erythrozytäres Antigen der Konserve zugrunde liegen.

Bei einer **primären Immunisierung** bildet der Empfänger zum ersten Mal anlässlich der betreffenden Transfusion einen Antikörper. Eine nachweisbare Antikörperproduktion beginnt frühestens 7-10 Tage nach der Transfusion, oft erst nach mehreren Wochen oder sogar Monaten. Da zu diesem Zeitpunkt nur noch wenige der transfundierten Erythrozyten im Kreislauf des Patienten vorhanden und die Titer der gebildeten Antikörper noch niedrig sind, kommt es praktisch nicht zu wesentlichen klinischen Erscheinungen.

Bei einer **sekundären Immunantwort** (anamnestische Immunre-

aktion) hatte der Patient bereits zu einem früheren Zeitpunkt einen Antikörper gegen ein Antigen gebildet, das auf den Erythrozyten der aktuell transfundierten Konserve ebenfalls vorhanden ist.

Zwischenzeitlich war jedoch der Antikörper in seinem Titer so sehr zurückgegangen, dass er zum Zeitpunkt der aktuellen Kreuzprobe im Patientenserum nicht mehr nachweisbar war oder übersehen wurde. Durch den neuerlichen Antigenkontakt induziert bildet der Empfänger nun rasch innerhalb weniger (3-7) Tage große Mengen des Antikörpers (der IgG-Klasse), der nun auf eine noch ausreichend vorhandene Zahl transfundierter Erythrozyten trifft. In der Folge kommt es zu einer – im Einzelfall unterschiedlich schwer und rasch verlaufenden – Hämolyse der transfundierten Erythrozyten mit mehr oder weniger stark ausgeprägter klinischer Symptomatik. Der Abbau der antikörperbeladenen Erythrozyten findet überwiegend extravasal, seltener (in schweren Fällen) zu einem geringeren Teil auch intravasal statt. Die Mechanismen der Hämolyse und der möglichen Folgereaktionen unterscheiden sich nicht grundsätzlich von den bei der akuten hämolytischen Transfusionsreaktion beschriebenen, wenngleich es aufgrund des



langsameren Ablaufs nur selten zu schweren Schockzuständen, disseminierter intravasaler Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie und Organschäden kommt.

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen können durch Antikörper gegen Antigene zahlreicher Blutgruppensysteme (insbesondere des Rhesus-, Kidd-, Duffy-, Kell- und MNSs-Systems) verursacht werden; besonders gefürchtet sind die Kidd-Antikörper Anti-Jka und Anti-Jkb, da diese nach einer Immunisierung rasch unter die Nachweisbarkeitsgrenze abfallen und somit Anlass zu einer nicht vermeidbaren Boosterung geben können.

Grundsätzlich handelt es sich bei der verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion um eine Major-Inkompatibilität der transfundierten Konserven (Erythrozytenkonzentrat, Granulozytenkonzentrat). Manchmal wird ein über die Überlebenszeit der transfundierten Erythrozyten hinaus persistierender positiver direkter Coombstest (durch Beladung mit Komplement) nach einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion beobachtet, dessen Ursache noch nicht abschließend geklärt ist.

(16; 19; 21; 23; 29; 30)

Symptomatik

Die **Symptomatik** der verzögerten hämolytischen Transfusionsunverträglichkeit ist meist leichter als die des akuten hämolytischen Transfusionszwischenfalles. Häufige Symptome sind Fieber, Ikterus und erneute Anämisierung. (Ein wenige Tage nach einer Transfusion auftretender Ikterus kann schwerlich Symptom einer durch diese Transfusion übertragenen Hepatitis sein, da die Inkubationszeit einer Hepatitis B 4-20 Wochen, die einer Hepatitis C 2-20 Wochen beträgt (26).) Gelegentlich kann es zur Hämoglobinurie kommen, nur in seltenen Fällen zum Nierenversagen (wobei der ätiologische Anteil der verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion und der der meist schweren, die Transfusion notwendig machenden Grunderkrankung an der Nierenschädigung oft schwierig abzuschätzen sind). Todesfälle sind glücklicherweise äußerst rar, jedoch kann eine verzögerte hämolytische Transfusionsunverträglichkeit bei einem kritisch kranken Patienten dessen Schicksal zum Negativen hin beeinflussen.

Nicht selten fällt eine verzögerte Transfusionsunverträglichkeit klinisch überhaupt nicht auf, sondern wird eher zufällig bei einer Kontrolle der Laborwerte oder anläss-

lich einer weiteren Kreuzprobe beim direkten Coombstest bemerkt. Man spricht in diesem Falle besser von einer sog. „verzögerten serologischen Transfusionsreaktion“.

Labor

Klinisch-chemische Laborbefunde der verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion sind ein Anstieg des (indirekten) Bilirubins, Abfall des Haptoglobins (oft nicht mehr messbar) und des Hämopexins im Serum, evt. leichter Anstieg des freien Hämoglobins im Plasma und manchmal der Nachweis von Hämoglobin im Urin. Das Blutbild zeigt nach einem vorübergehenden Hämoglobinanstieg nach der Transfusion nach wenigen Tagen einen unerwarteten Hb-Abfall, einen Anstieg der Retikulozytenzahl (sofern dies bei der jeweils vorliegenden Grunderkrankung möglich ist) und im Blutaussstrich vermehrt Sphärozyten (kugelförmige Erythrozyten mit etwas kleinerem Durchmesser ohne zentrale Delle, die mikroskopisch daher dunkler erscheinen).

Die für die Diagnose entscheidenden **immunhämatologischen Befunde** sind der nach der Transfusion positiv gewordene direkte Coombstest mit Nachweis von



Komplement (z. B. C3d) und/oder IgG auf den Erythrozyten und ggf. der Nachweis (einschließlich Differenzierung) eines „neu“ aufgetretenen (antierythrozytären) Antikörpers im Patientenserum. Nach einer Elution („Absprengung“ des auf den Erythrozyten vorliegenden Antikörpers) kann der Antikörper ggf. im Eluat nachgewiesen und differenziert werden. In der prätransfusionsellen Blutprobe des Patienten, die nach den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul Ehrlich-Institut“ mindestens eine Woche nach der Kreuzprobe im Labor aufzubewahren ist, kann das Fehlen des korrespondierenden Antigens auf den Patientenerythrozyten gezeigt (Nachweis der Allo-Eigenschaft des Antikörpers) und auf den Spendererythrozyten (z. B. einer Rückstellblutprobe beim Blutspendedienst) das Vorhandensein dieses Antigens nachgewiesen werden. Dies ist für die differentialdiagnostische Abgrenzung von einer autoimmunhämolytischen Anämie wichtig.

Die exakte immunhämatologische Abklärung einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion ist insbesondere auch deswegen von großer Bedeutung, da der nun gefundene Antikörper bei weiteren Transfusionen unbedingt berücksichtigt werden muss um einen zusätzlichen Titeranstieg oder sogar schwere akute hämolytische Transfusionszwischenfälle zu vermeiden.

(21; 23; 29; 30; 31)

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

sind bei einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion meist nicht erforderlich; die Nierenfunktion (Urinproduktion, Kreatinin i. S.) und der Gerinnungsstatus sollten jedoch überwacht und die o. g. klinisch-chemischen Parameter im Verlauf kontrolliert werden. Bei zunehmender Anämisierung kann eine neuerliche Bluttransfusion – diesmal unter Berücksichtigung der gebildeten Antikörper – erforderlich werden. Ansonsten erfolgt eine dem Zustand des Patienten angepasste symptomatische Behandlung.

(21; 23; 30)

Prävention

Die Prävention von verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktionen ist schwierig. Grundsätzlich sollten alle immunhämatologischen Befunde eines Patienten genau dokumentiert werden; bei Nachweis eines Antikörpers sollte dem Patienten ein entsprechender Blutgruppenausweis ausgehändigt werden. Früher nachgewiesene relevante Antikörper müssen bei allen weiteren Transfusionen berücksichtigt werden, auch wenn der entsprechende Antikörper zwischenzeitlich scheinbar „verschwunden“, d. h. unter die Nachweisbarkeitsgrenze abgefallen ist.

Die für eine Kreuzprobe verwendete Blutprobe darf – vom Zeitpunkt der Blutentnahme bis zur Transfusion der Konserve gerechnet – höchstens drei Tage alt sein. (Ausnahmen wären lediglich denkbar, wenn der Patient/die Patientin in den letzten 6 Monaten mit Sicherheit keine Blut- oder Blutbestandteilkonserven übertragen bekommen hat und auch keine Schwangerschaft bestanden hat.) Danach ist die Kreuzprobe mit einer frisch entnommenen Blutprobe zu wiederholen. Dies ist erforderlich, um sich gerade neu bildende Antikörper nicht zu übersehen, die durch einen weiteren Antigenkontakt



stark geboostert werden könnten und dann zu heftigen Transfusionsreaktionen führen könnten.

Das Konzept einer „möglichst antigenkompatiblen“ Transfusion versucht, das Risiko einer Sensibilisierung (Antikörperbildung) von Patienten gegen fremde Blutgruppenantigene zu vermindern, indem dem Patienten bei der Transfusion nur solche Konserven verabreicht werden, die von den in Betracht kommenden Antigenen nur dieje-

nigen enthalten, die der Patient auch selbst besitzt. Dabei ist mit „Antigenkompatibilität“ nicht nur die Berücksichtigung von Antigenen gemeint, gegen die der Empfänger bereits Antikörper gebildet hat (z. B. AB0-Majorkompatibilität), sondern eben auch von solchen, gegen die er erst Antikörper bilden könnte. Für die Gefahr der Bildung von Antikörpern sind einerseits die Immunogenität der Antigene und deren Häufigkeit in der Bevölkerung, andererseits die individuelle

Bereitschaft des Empfängerorganismus zur Antikörperproduktion zu bedenken, wobei letztere bislang in den meisten Fällen nicht sicher vorhersagbar ist. Da einer Berücksichtigung mehrerer Blutgruppenmerkmale bei der Auswahl der Konserven logistische Grenzen gesetzt sind, ist das individuelle Risiko des Patienten (z. B. Notwendigkeit weiterer Transfusionen, Möglichkeit späterer Schwangerschaften) in die Entscheidung mit einzubeziehen.

Immunogenität und Häufigkeit von Antigenen

Antigen	Immunogenität des Antigens ¹ p	Häufigkeit (bei Weißen) n	Sensibilisierungsrate ² r
D	50,00 %	85,00 %	6,375 %
K	5,00 %	9,00 %	0,410 %
c	2,00 %	80,00 %	0,320 %
E	1,70 %	30,00 %	0,357 %
k	1,50 %	99,80 %	0,003 %
e	0,60 %	98,00 %	0,012 %
Fy^a	0,20 %	65,00 %	0,046 %
C	0,10 %	70,00 %	0,021 %
Jk^a	0,07 %	77,00 %	0,012 %
S	0,04 %	57,00 %	0,010 %
Jk^b	0,03 %	73,00 %	0,006 %
s	0,03 %	88,00 %	0,003 %



Anmerkungen:

- 1) durchschnittliche Häufigkeit der Antikörperbildung nach Transfusion einer das Antigen beinhaltenen Konserve an einen Patienten ohne das Antigen
- 2) Die Wahrscheinlichkeit der Antikörperbildung in einer transfusionsmedizinischen Einrichtung (bei Nichtaustestung des Merkmals bei Spendern und Empfängern) ergibt sich aus der Immunogenität des Antigens, der Häufigkeit der Antigenträger unter den Blutspendern und der Häufigkeit der Patienten, denen das entsprechende Antigen fehlt ($r = p \times n \times (1-n)$). Die errechneten Werte verstehen sich lediglich als Anhaltswerte zur Abschätzung der Größenordnung des Sensibilisierungsrisikos.

(10; 15)

Die Frage, welche **Antigene** bei der Konservenauswahl zu beachten sind, stellt sich auf zwei Ebenen:

- zum einen bei der Auswahl einer Konserve im konkreten Einzelfall, wenn bei Empfänger und Spender verschiedene Blutgruppenmerkmale bekannt sind und es zu entscheiden gilt, in welcher Reihenfolge diese Merkmale zu berücksichtigen sind: hier ist die Immunogenität der jeweiligen Antigene für deren Priorität entscheidend.
- zum anderen bei der Festlegung der Antigene, auf die Patienten und Blutspender ausgetestet werden sollen. Für diese Frage ist die Wahrscheinlichkeit der Antikörperinduktion aus der Immunogenität des Merkmals und der Wahrscheinlichkeit des Zusammentreffens eines Empfängers ohne das Merkmal mit einer Konserve mit dem Merkmal (basierend auf der Häufigkeit des Merkmals in der Bevölkerung) zu berechnen.

- So ist die Transfusion von Rhesusfaktor D-kompatiblen Konserven – abgesehen davon, dass die Berücksichtigung bereits gebildeter, transfusionsmedizinisch relevanter Antikörper selbstverständlich Vorrang hat – aufgrund der starken Immunogenität des D-Antigens (etwa 50 % oder mehr der Rhesus-negativen Empfänger bilden nach Transfusion einer Rhesus-positiven Konserve ein Anti-D) von besonderer Bedeutung.

Das allgemeine Risiko – bei Nichtaustestung eines Merkmals bei Empfänger und Spender – Antikörper zu induzieren, ist (mit größerem Abstand nach dem D-Antigen, bei dessen Nichtbeachtung in einer transfusionsmedizinischen Einrichtung die Sensibilisierungsrate über 6 % betragen würde) für die Antigene K, c und E am nächsten höchsten (zwischen 1 % und 1 ‰). Bestimmte Patientengruppen sollen (gemäß den Richtlinien der Bundes-

ärztekammer) bevorzugt möglichst Rhesusformel- und Kell-ausgewählt transfundiert werden um eine Alloantikörper-Bildung zu vermeiden.

Zu diesen zählen:

- Mädchen und Frauen vor/im gebärfähigen Alter
- Patienten mit vorhersehbar langfristigem Transfusionsbedarf
- Patienten mit klinisch relevanten Autoantikörpern, sowie
- Patienten mit bereits vorhandenen transfusionsmedizinisch relevanten Alloantikörpern.

(16; 19; 23; 24; 29; 30; 31)