

Immunhämatologie

Christoph Sucker

LaboMed Gerinnungszentrum Berlin

Gliederung

- Blutgruppensysteme
- transfusionsbedingte irreguläre Antikörper
- Graft-Versus-Host-Reaktion (GVHD)

Historisches

Historisches (I)

- schon im Altertum wurde Blut als wichtig für die Gesundheit angesehen
- das Blut wurde allerdings als Trank verabreicht
- 1492 trank der schwerkranke Papst Innozenz VIII das Blut von drei Kindern

Historisches (II)

- im Jahr 1628 Entdeckung des Blutkreislaufes durch William Harvey
- im Jahr 1666 erfolgreiche Übertragung von Blut von Hund zu Hund durch Richard Lower
- im Jahr 1667 Übertragung von Tierblut auf den Menschen (Jean-Baptiste Denis, viele Todesfälle)

Historisches (III)

- im Jahr 1825 übertrug der Geburtshelfer James Blundell menschliches Blut bei starker Blutung bei der Geburt; in der Folge häufig praktiziert, viele Todesfälle
- „Vater der Bluttransfusion“



James Blundell
(1790-1877)

Karl Landsteiner

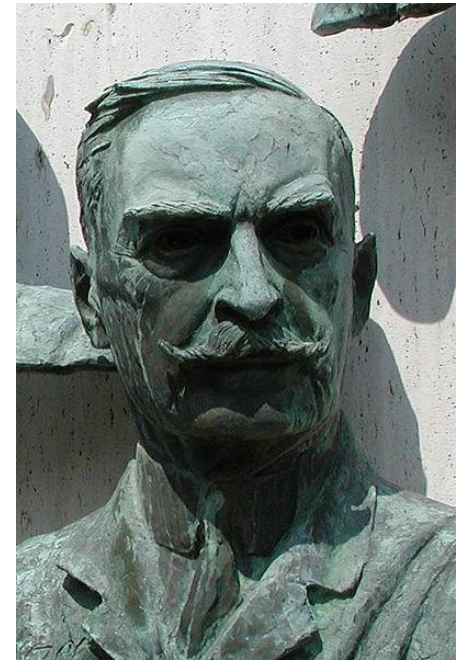
- erkannte im Jahr 1900, dass Blut verschiedener Individuen häufig „verklumpt“, und entdeckte die Blutgruppen A, B und C (heute „0“); die seltene Blutgruppe AB wurde erst 1902 entdeckt
- 1930 Nobelpreis für Medizin



Karl Landsteiner
(1868-1943)

Seither ist klar:

- Menschen unterscheiden sich in den Oberflächeneigenschaften ihrer Erythrozyten
- diese Oberflächeneigenschaften (Blutgruppen) bestimmen die Verträglichkeit von Transfusionen



Karl Landsteiner
(1868-1943)

Blutgruppe: Definition

- eine Blutgruppe ist ein Antigen oder eine Familie von Antigenen auf der Oberfläche von Erythrozyten
- bei den Antigenen kann es sich um Glykoproteine oder um Glykolipide handeln
- derzeit sind 30 Blutgruppensystem offiziell anerkannt (ISBT), die Blutgruppenantigene sind (fast immer) erblich

Blutgruppensysteme

ISBT-Nummer	Name	Abkürzung	Antigenzahl
001	ABO	ABO	4
002	MNS	MNS	43
003	P	P1	1
004	Rhesus	RH	46
004	Lutheran	LU	18
006	Kell	KEL	24
007	Lewis	LE	6
008	Duffy	FY	6
009	Kidd	JK	3
010	Diego	DI	21

Blutgruppensysteme

ISBT-Nummer	Name	Abkürzung	Antigenzahl
011	Cartwright	YT	2
012	Xg	XG	2
013	Scienna	SC	3
014	Dombrock	DO	5
015	Colton	CO	3
016	Landsteiner- Wiener	LW	3
017	Chido/Rogers	CH/RG	9
018	Hh	H	1
019	Kx	XK	1
020	Gerbich	GE	7

Blutgruppensysteme

ISBT-Nummer	Name	Abkürzung	Antigenzahl
021	Cromer	CROM	10
022	Knops	KN	7
023	Indian	IN	2
024	Ok	OK	1
025	Raph	RAPH	1
026	John-Milton-Hagen	JMH	1
027	I/i	I	2
028	Globoside	P	3
029	GIL	GIL	1
030	Rhesus-assoz. Glykoprotein	RHAG	?

Wozu sind die Blutgruppenantigene da ?

Wozu sind die Blutgruppenantigene da?

- bei Blutgruppenantigenen handelt es sich um Membran- oder Oberflächenmoleküle der Erythrozyten mit spezifischen Funktionen
 - Komplementregulation
 - Zell-Zell-Interaktion
 - enzymatische Aktivitäten
 - u.a. (teilweise unbekannt)

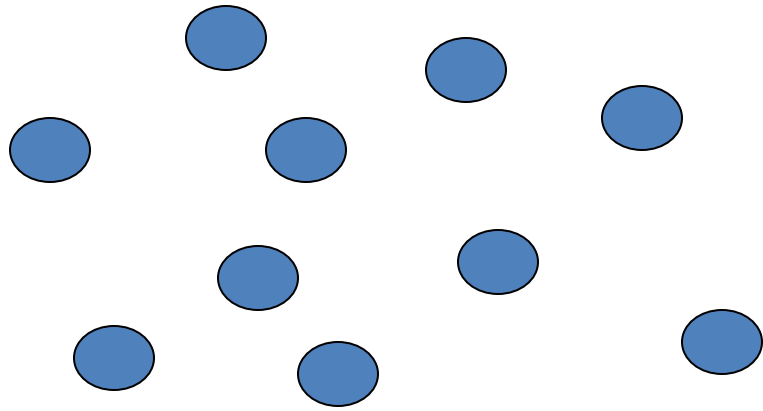
Wozu sind die Blutgruppenantigene da ?

ISBT-Nummer	Name	Funktion
006	Kell	Endopeptidase
008	Duffy	Rezeptor für Zytokine
009	Kidd	Harnstoff-Transporter
010	Diego	Ionenaustauscher
011	Cartwright	Acetylcholinesterase
014	Dombrock	ADP-Ribosyltransferase
016	Landsteiner-Wiener	ICAM-4-Rezeptor
017	Chido/Rogers	Komplementfaktoren
021	Cromer	Komplementregulator (DAF)
022	Knops	Komplementregulator (CD35)

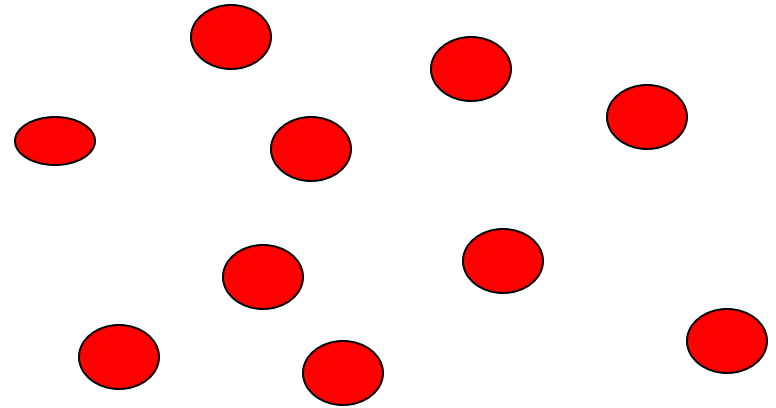
Warum sind Blutgruppensysteme relevant?

- Personen, die nicht Träger eines Blutgruppenmerkmals sind, können bei Kontakt mit Erythrozyten, die dieses Merkmal tragen, Antikörper gegen dieses Merkmal ausbilden bzw. sich immunisieren
- dies kann führen zu
 - hämolytischen Transfusionsreaktionen bei Transfusionen
 - fetomaternaler Inkompatibilität (Morbus haemolyticus neonatorum)

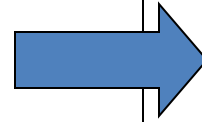
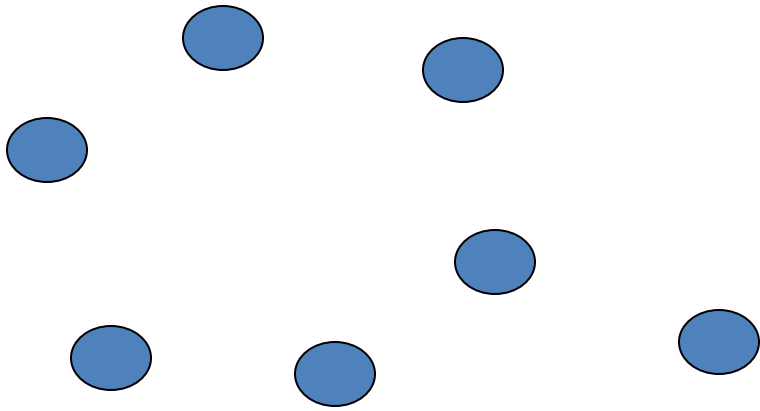
Spender



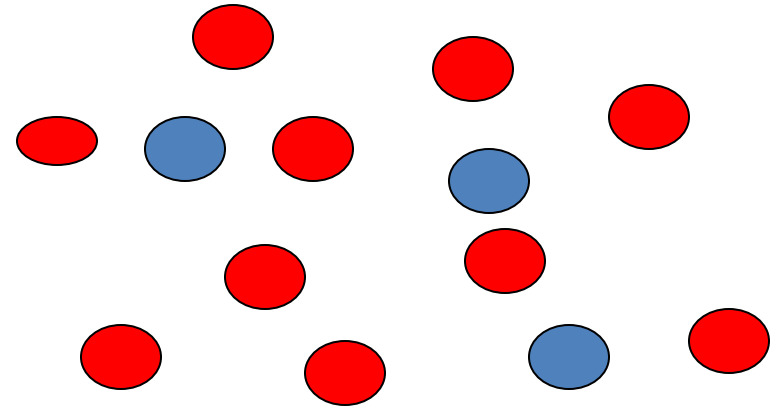
Empfänger



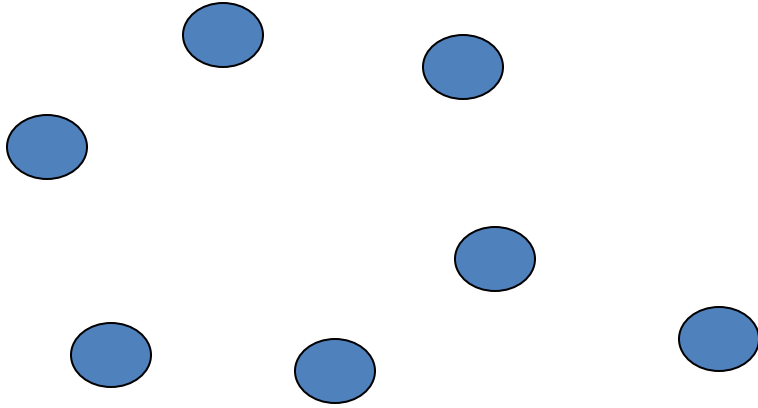
Spender



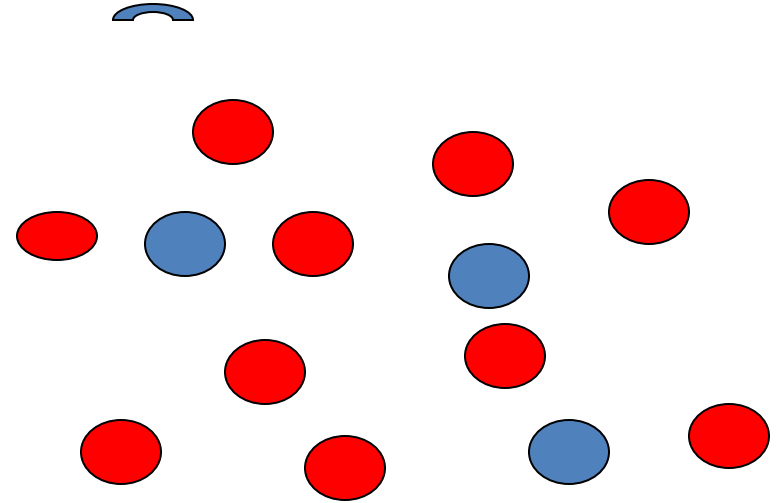
Empfänger



Spender

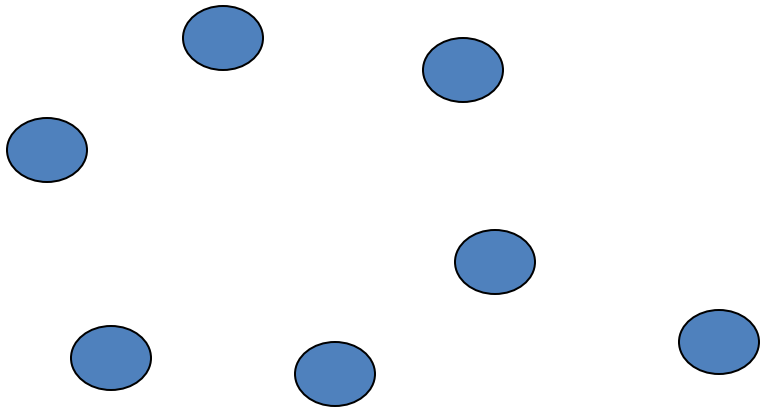


Empfänger

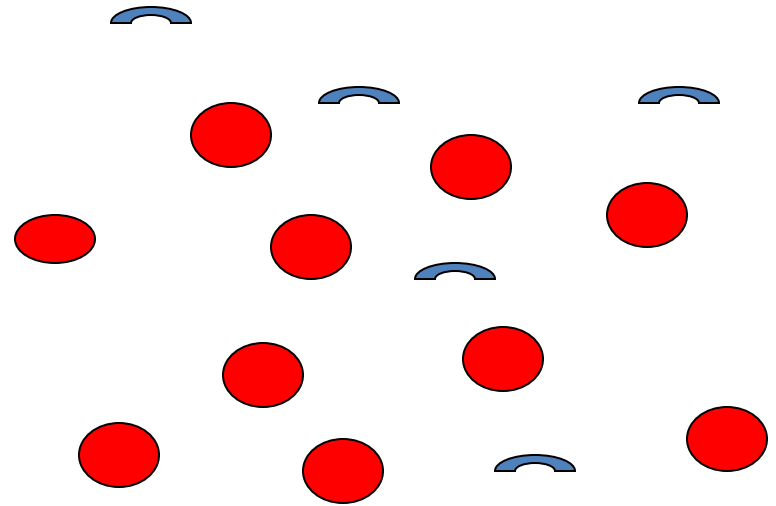


Transfusion löst Bildung
von Alloantikörpern aus

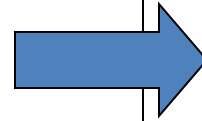
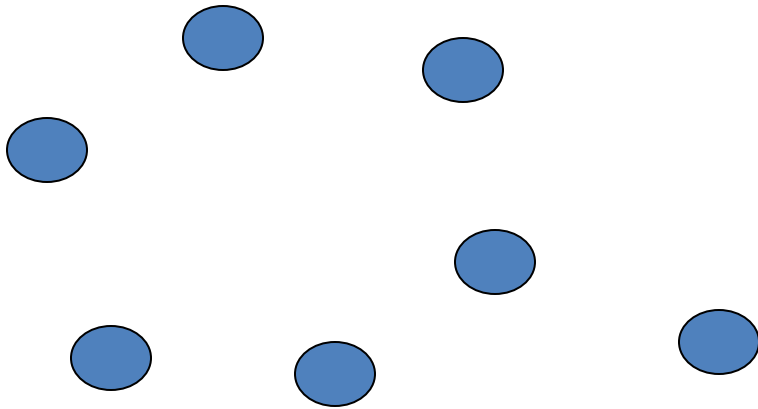
Spender



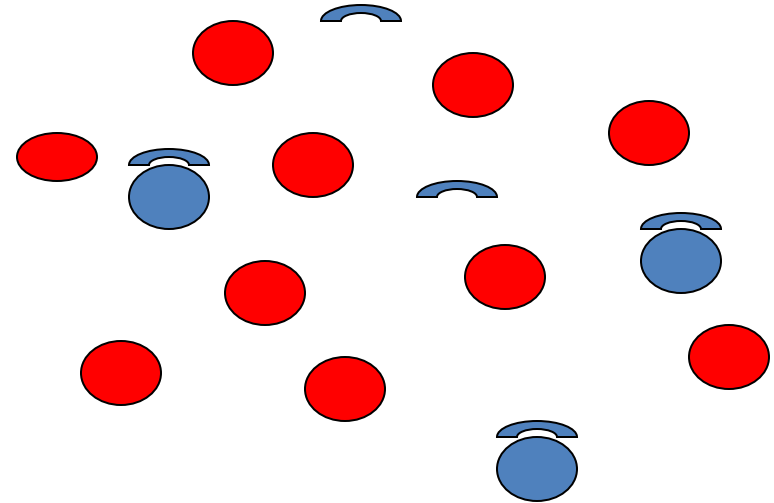
Empfänger



Spender

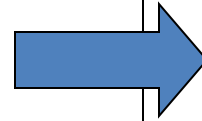
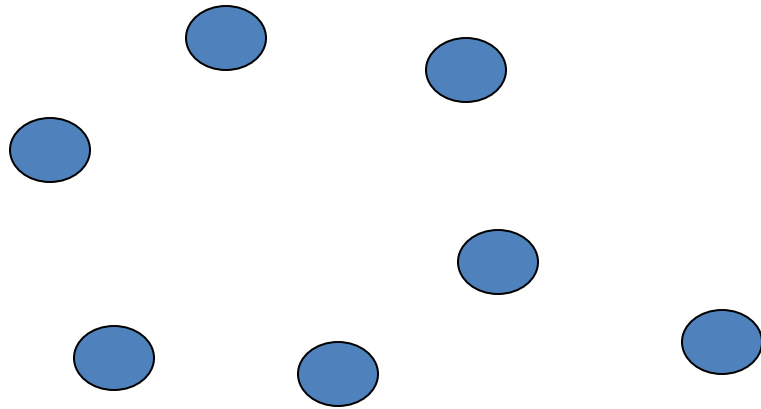


Empfänger

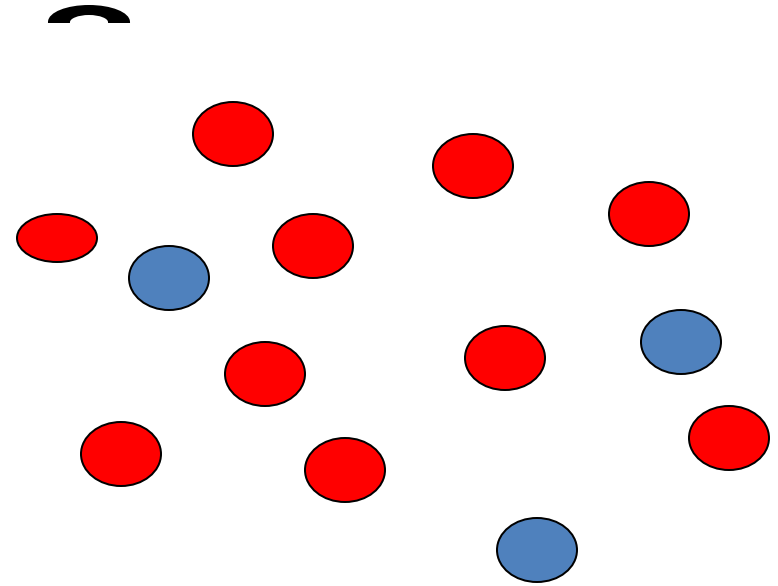


Bei erneuter Transfusion
kommt es dann zu einer
Antigen-Antikörper-Reaktion
mit Hämolyse !

Spender

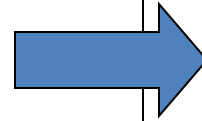
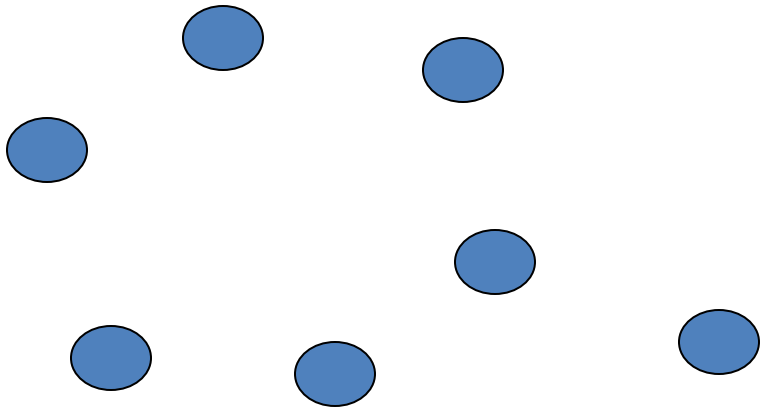


Empfänger

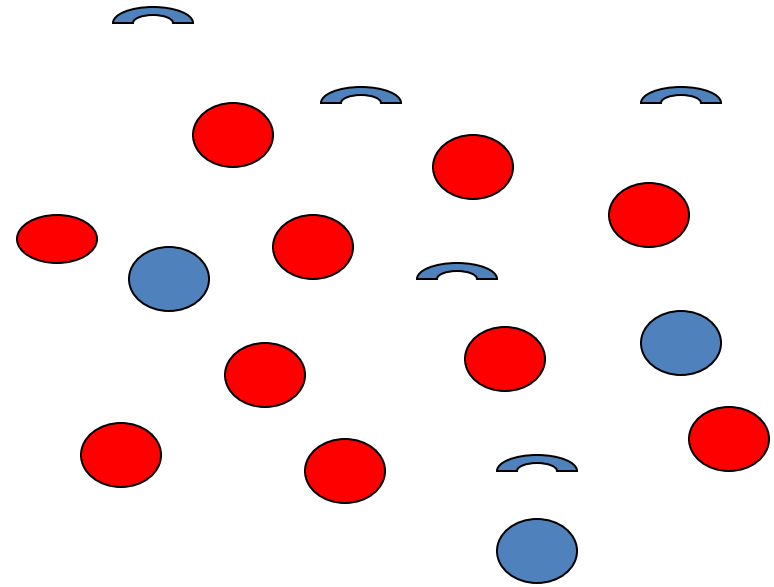


Bei niedrigtitrigen Antikörpern
kommt es nicht sofort
zu einer Hämolyse!

Spender

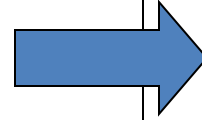
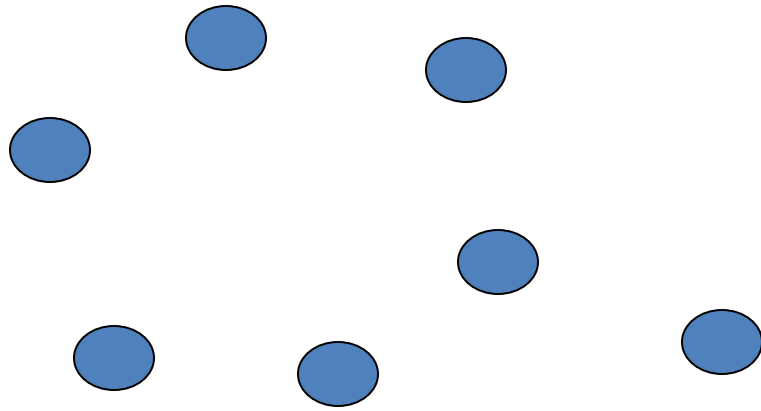


Empfänger

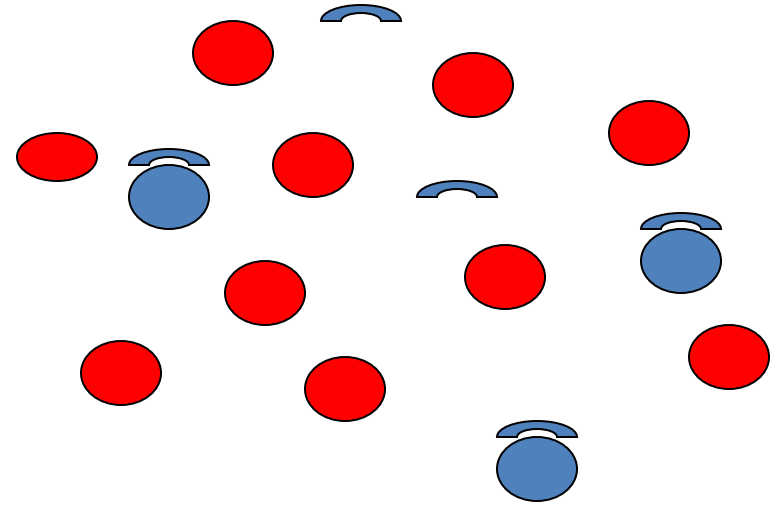


Durch die Transfusion werden
die Antikörper geboostert !

Spender



Empfänger



Es kommt zu einer verzögerten Hämolyse !

Welche Blutgruppensysteme sind relevant?

Relevanz von Blutgruppensystemen: Entscheidende Kriterien (I)

- Immunogenizität des Blutgruppenantigens
 - Wahrscheinlichkeit der Immunisierung (Antikörperbildung) bei Kontakt mit dem fremden Blutgruppenantigen
- Häufigkeit des Blutgruppenantigens bei Empfängern und Spendern
 - Wahrscheinlichkeit des Kontaktes mit dem Antigen im Rahmen einer Transfusion

Relevanz von Blutgruppensystemen: Entscheidende Kriterien (II)

- Schweregrad einer Transfusionsreaktion bei Antigen-Antikörper-Reaktion
- Plazentagängigkeit des Antikörpers
 - M. haemolyticus neonatorum (MHN)

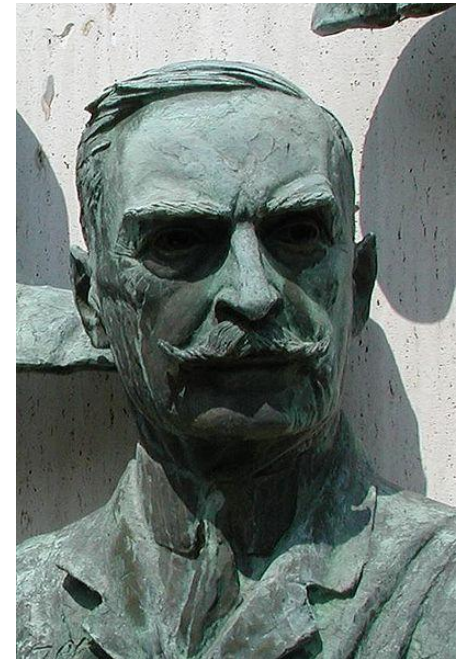
Klinisch relevante Blutgruppensysteme und ihre Antikörper

ISBT-Nummer	Name	Abkürzung	Relevante Antikörper
001	ABO	ABO	anti-A, anti-B
002	MNS	MNS	anti-M, anti-N, anti-S, anti-s
003	P	P1	anti-P, anti-Ty(a)
004	Rhesus	RH	anti-D, anti-c, anti-C, anti-e, anti-E
004	Lutheran	LU	anti-Lu(a)
006	Kell	KEL	anti-K, anti-k (Cellano)
007	Lewis	LE	anti-Le(a), anti-Le(b)
008	Duffy	FY	anti-Fy(a), anti-Fy(b)
009	Kidd	JK	anti-Jk(a), anti-Jk(b)

ABO-System

ABO-System: ABH-Substanzen

- das ABO-System ist durch das Vorkommen von H-Substanz (Blutgruppe 0) oder der A- und B-Substanzen, die aus der H-Substanz gebildet werden, definiert



Karl Landsteiner
(1868-1943)

ABO-System: ABH-Substanzen

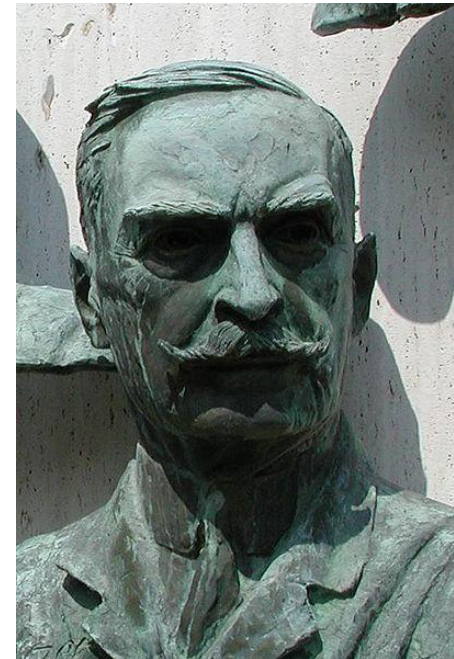
- die A- und B-Merkmale entstehen aus der H-Substanz unter dem Einfluss von Enzymen
- ist keine H-Substanz vorhanden, dann trägt das Individuum keine ABO-Blutgruppe (Bombay-Phänotyp)



Karl Landsteiner
(1868-1943)

ABO-System: Isoagglutinine (I)

- im ABO-System existieren natürliche (reguläre) Antikörper gegen die Merkmale A und B (anti-A, anti-B)
- diese Antikörper sind gegen die ABO-Merkmale gerichtet, welche nicht auf den eigenen Erythrozyten vorkommen



Karl Landsteiner
(1868-1943)

ABO-System: Isoagglutinine (II)

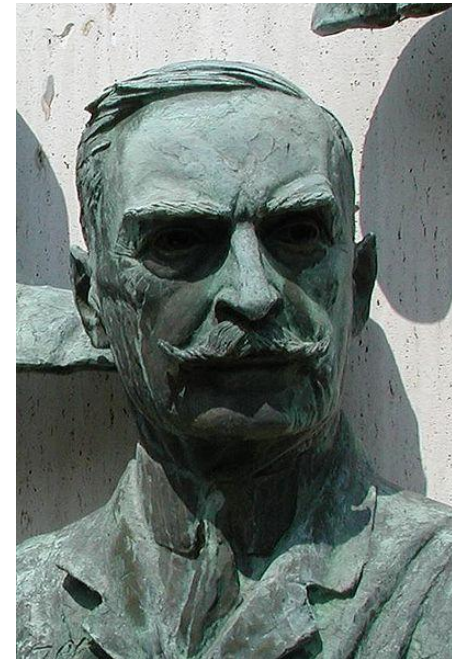
- die regulär vorkommenden Antikörper anti-A und anti-B bezeichnet man als Isoagglutinine
- Isoagglutinine sind bei Geburt noch nicht vorhanden, bilden sich aber im Laufe des ersten Lebensjahres aus
 - wahrscheinlich durch Auseinandersetzung des Immunsystems mit Darmbakterien



Karl Landsteiner
(1868-1943)

ABO-System: Isoagglutinine (III)

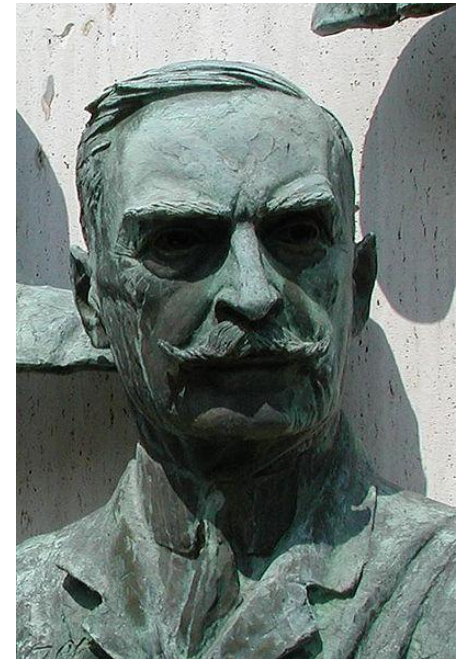
- aufgrund der Isoagglutinine führen inkompatible Transfusionen im ABO-System regelhaft zu schweren Transfusionsreaktionen
- wichtig: die Bestimmung der ABO-Blutgruppe umfasst stets den Nachweis der ABO-Merkmale und der Isoagglutinine (Serumgegenprobe)



Karl Landsteiner
(1868-1943)

ABO-System: Vererbung

- A- und B-Merkmale sind kodominant
- das 0-Merkmal ist rezessiv gegenüber A und B



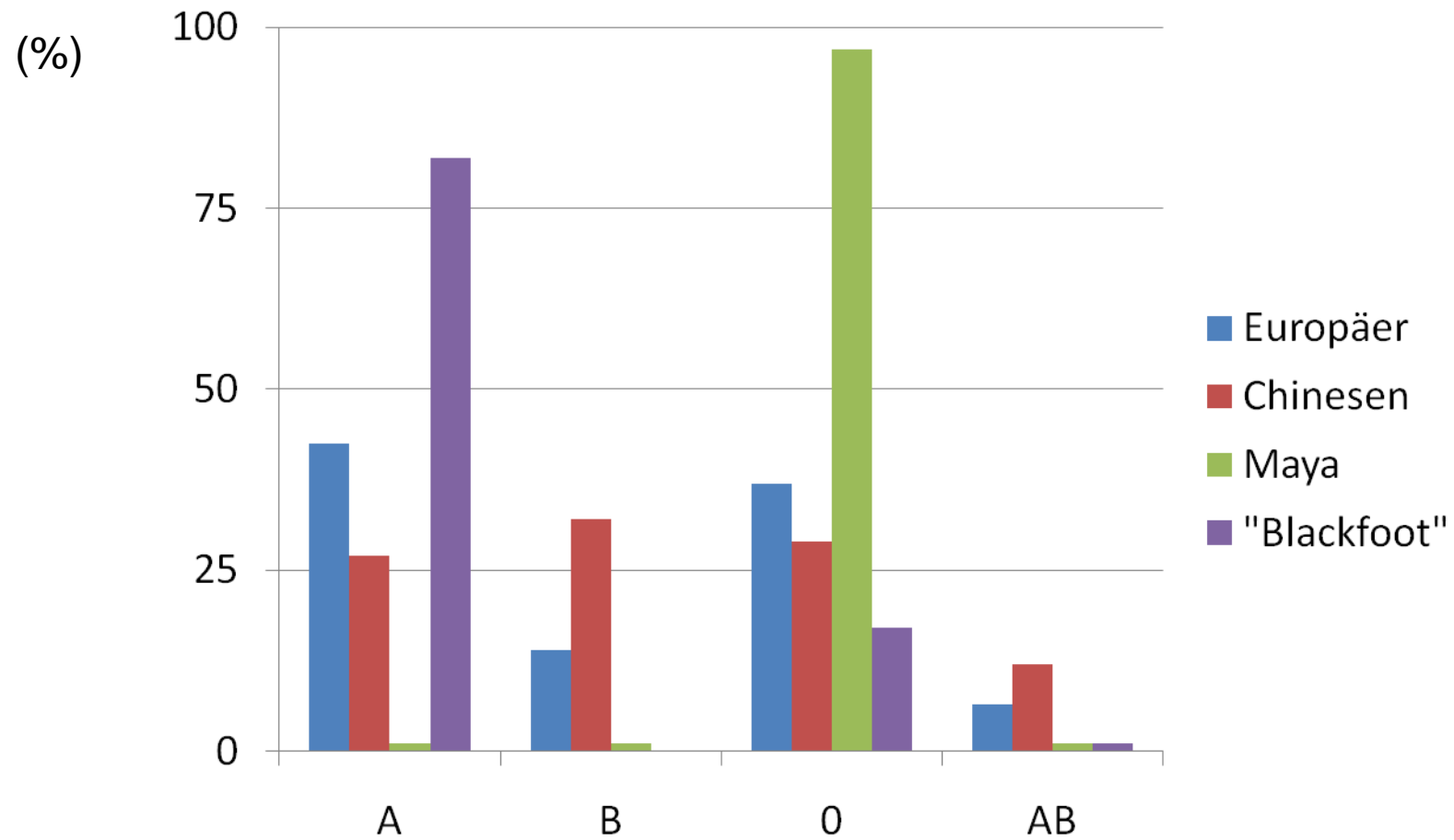
Karl Landsteiner
(1868-1943)

AB0-System

Blutgruppe	Antigene	Antikörper (Isoagglutinine)	Häufigkeit (Deutschland)
A	A	anti-B	43 %
B	B	anti-A	11 %
0	keine	anti-A, anti-B	41 %
AB	A und B	keine	5 %

Sehr selten (1:300.000):
Keine AB0-Blutgruppe ! (Bombay-Typ)

ABO-System



AB0-System: Kompatibilität

Blutgruppe	Antigene	Antikörper (Isoagglutinine)	kompatible Erythrozyten- Konzentrate
A	A	anti-B	A, 0
B	B	anti-A	B, 0
0	keine	anti-A, anti-B	0
AB	A und B	keine	A,B,AB,0

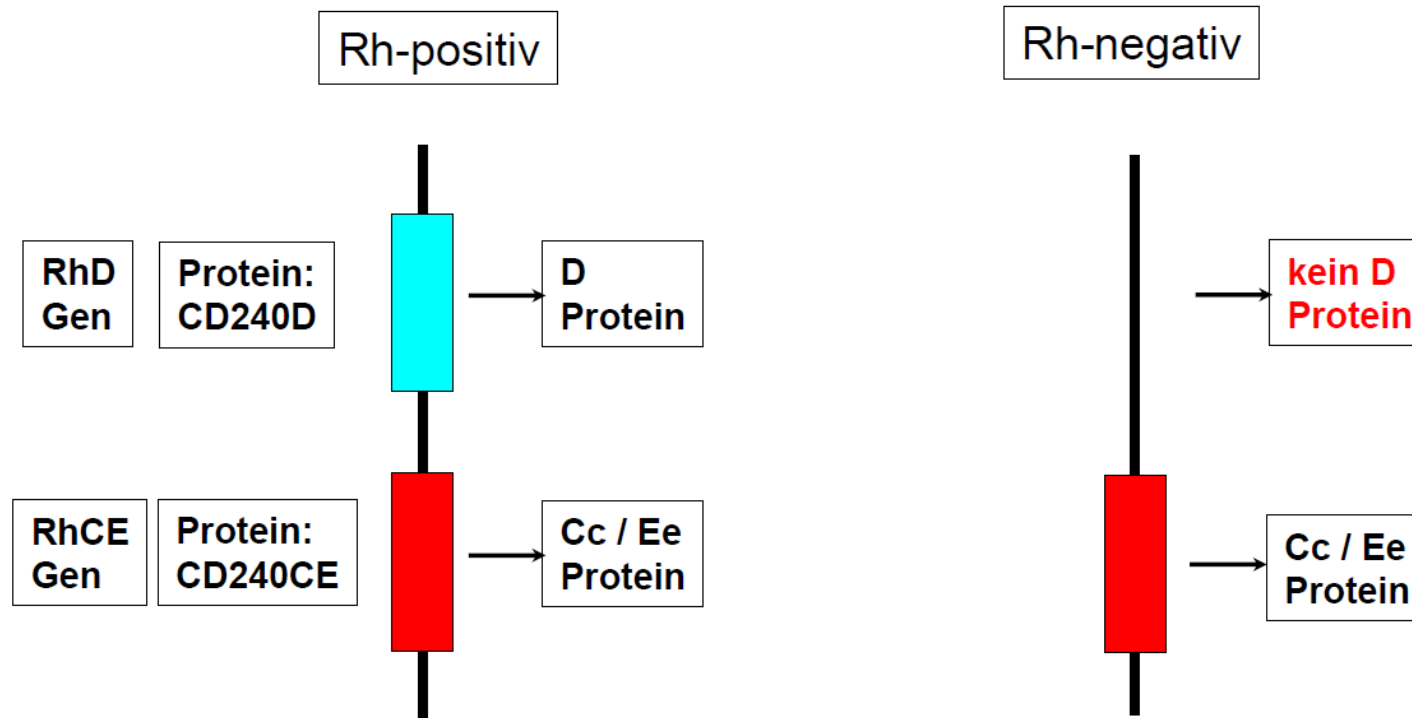
Rhesus-System

Rhesus-System

- Serum von Kaninchen, denen man Erythrozyten von Rhesusaffen gespritzt und sie hierdurch immunisiert hat, führt bei den meisten Europäern zu einer Agglutination von Erythrozyten
- diese Individuen werden als Rhesus-positiv bezeichnet (85% der Europäer)

Rhesus-Proteine: D-Protein und Cc/Ee-Protein

Genotyp / Phenotyp der Rhesus-Antigene



Rhesus-System

- die wichtigsten Rhesus-Merkmale sind:
 - D (definiert durch Reaktion mit anti-D)
 - C (definiert durch Reaktion mit anti-C)
 - c (definiert durch Reaktion mit anti-c)
 - E (definiert durch Reaktion mit anti-E)
 - e (definiert durch Reaktion mit anti-e)

Rhesussystem

- im Gegensatz zum ABO-System bilden sich Rhesus-Antikörper erst bei Kontakt des Blutes mit „fremden“ Erythrozyten (Immunisierung)
 - Transfusion Rhesus-inkompatibler Erythrozytenkonzentrate
 - fetomaternale Inkompatibilität
 - Rhesus-Antikörper sind vom Typ IgG und daher plazentagängig!

Exkurs: Fetomaternale Inkompatibilität (I)

- das Kind trägt ein Rhesusmerkmal (i.d.R. D-Merkmal), welches die Mutter nicht besitzt
- bei der Geburt treten kleine Mengen mütterliches Blut vom Kind auf die Mutter über
- das Immunsystem der Mutter „erkennt“ die fremden Erythrozyten und bildet Antikörper gegen das fremde Merkmal (anti-D); diese sind plazentagängig (IgG)

Exkurs: Fetomaternale Inkompatibilität (II)

- nach problemloser erster Schwangerschaft kommt es in der Folgeschwangerschaft zum Übergang der Antikörper der Mutter auf das ungeborene Kind
- dies führt zu einer schweren Hämolyse beim ungeborenen Kind, häufig tödlich verlaufend
 - Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum

Grundlagen der Methodik in der Immunhämatologie

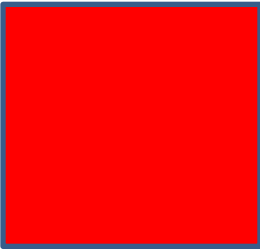
Allgemeines Testprinzip

- durch Zusammenbringen eines Antigens mit dem spezifischen (kompletten) Antikörper kommt es zu einer Agglutination der Erythrozyten
- Antigennachweis
 - Verwendung eines spezifischen Antikörpers
- Antikörpernachweis
 - Verwendung spezifischer Testerythrozyten

Blutprobe des Patienten



Blutprobe des Patienten

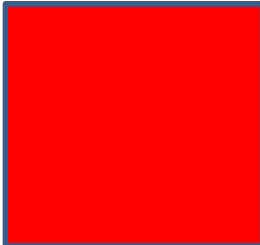


Zentrifugation

Blutplasma
(Antikörper)



Erythrozyten
(Antigen)



Blutprobe des Patienten

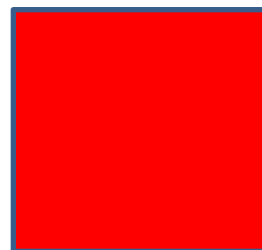


Zentrifugation

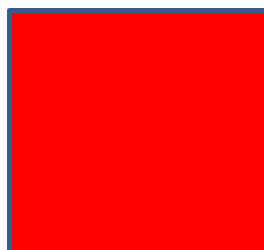
Blutplasma
(Antikörper)



Erythrozyten
(Antigen)



Testerythrozyten
(Antigen)



Testserum
(Antikörper)



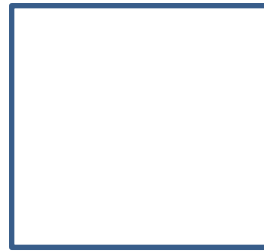
Blutprobe des Patienten



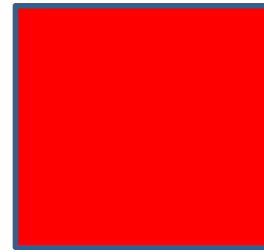
Zentrifugation



Blutplasma
(Antikörper)



Erythrozyten
(Antigen)



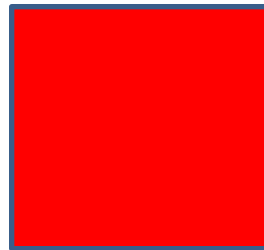
Keine Agglutination:
Kein Antikörper im Patientenplasma



Keine Agglutination:
Kein Antigen auf Patientenerythrozyten



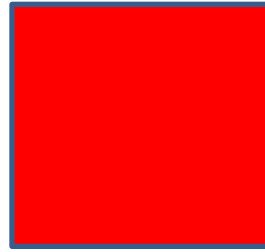
Testerythrozyten
(Antigen)



Testserum
(Antikörper)



Blutprobe des Patienten



Zentrifugation



Blutplasma
(Antikörper)



Erythrozyten
(Antigen)



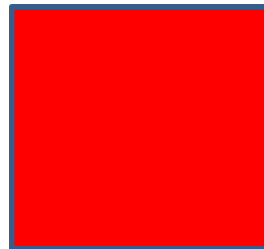
Agglutination:
Antikörper im Patientenplasma



Agglutination:
Antigen auf Patientenerythrozyten



Testerythrozyten
(Antigen)



Testserum
(Antikörper)



Nachweis irregulärer Antikörper

Reguläre und irreguläre Antikörper

- reguläre Antikörper
 - werden ohne Kontakt mit Fremderythrozyten gebildet
 - Isoagglutinine anti-A, anti-B
 - IgM-Antikörper
 - nicht plazentagängig
 - komplementaktivierend, hämolytisch wirksam (!)

Reguläre und irreguläre Antikörper

- irreguläre Antikörper
 - werden nach Kontakt mit Fremderythrozyten oder durch eine Autoimmunreaktion gebildet
 - können IgM-, IgG- oder IgA-Antikörper sein
 - IgG-Antikörper sind häufig nicht unmittelbar hämolytisch wirksam (> verzögerte Hämolyse)

Komplette und inkomplette Antikörper

- komplette Antikörper (IgM)
 - können den Abstand zwischen zwei Erythrozyten überwinden und agglutinieren somit Erythrozyten direkt
 - zum Nachweis sind keine Anti-Antikörper erforderlich

Komplette und inkomplette Antikörper

- inkomplette Antikörper (IgG)
 - können den Abstand zwischen zwei Erythrozyten nicht überwinden, agglutinieren somit Erythrozyten nicht direkt
 - der Nachweis erfordert den Einsatz von Anti-Antikörpern (indirekter Coombs-Test)

Antikörpersuche

Prinzip der Antikörpersuche (I)

- normalerweise sind im Blut nur die Antikörper anti-A und anti-B nachweisbar (Isoagglutinine, reguläre Antikörper)
- wird Patientenplasma zu Testerythrozyten der Blutgruppe „0“ gegeben, darf normalerweise keine Agglutination eintreten

Prinzip der Antikörpersuche (II)

- tritt dennoch eine Agglutination ein, so liegt ein irregulärer Antikörper vor
- die Testerythrozyten für die Antikörpersuche müssen die verschiedenen Merkmale der relevanten Blutgruppen tragen, um irreguläre Antikörper nachzuweisen

Antikörpersuche

	Rh-Gr	Spender Donor	Donneur	Rh-Gr						Kell						Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS				Luth		Xg		Spez. Antigene Special types Antigènes part.	Resultat/Result/Resultat		
				D	C	E	c	e	C'	K	k	Xp	Kp	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a	Xg ^b		LISS/ Coombs	Enzym Enzyme	4°C
1	C ⁺ CD.ee	R ₁ ⁺ R ₂	600302	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+				1			
2	CCD.ee	R ₁ R ₂	602496	+	+	0	0	+	0	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0				2		
3	ccD.EE	R ₂ R ₂	702451	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+				3		

Dreiersuche:

Drei verschiedene Testerythrozyten der Blutgruppe „0“

Antikörpersuche: negativ

Rh-Gr	Spender Donor	Donneur	Rh-Gr						Kell						Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS				Luth		Xg		Spez. Antigene Special types Antigènes part.	Resultat/Result/Resultat			
			D	C	E	c	e	C'	K	k	Xp	Kp	Js	Jb	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ¹	Xg ²		USS/Coombs	Enzym Enzyme	4°C	
1	C ⁺ CD.ee	R ₁ ⁺ R ₂	600302	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+			1	-			
2	CCD.ee	R ₁ R ₂	602496	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	0	+	0	+	0			2	-		
3	ccD.EE	R ₂ R ₂	702451	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+			3	-		

Kēine Reaktion bei Zugabe von Patientenplasma!
Kein irregulärer Antikörper !

Antikörpersuche: positiv

	Rh-ir	Spender Donor	Donneur	Rh-ir					Kell					Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS				Luth		Xg		Spez. Antigene Special types Antigènes part.	Resultat/Result/Resultat				
				D	C	E	c	e	C*	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Jk ^a	Jk ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b		Xg ^a	Xg ^b	LISS Combs	Enzym Enzyme	4°C
1	C ⁺ CD.ee	R ₁ ⁺ R ₂	600302	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+			1	-		
2	CCD.ee	R ₁ R ₂	602496	+	+	0	0	+	0	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0			2	+		
3	ccD.EE	R ₂ R ₂	702451	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+			3	-		

- Reaktion mit Suchzelle 2!
Irregulärer Antikörper!
Das zugehörige Antigen liegt auf Suchzelle 2!

Konsequenz: Antikörperdifferenzierung

	Rh-hr	Spender Donor Donneur	Rh-hr						Kell						Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS				Luth.		Xg		Spez. Antigene Special types Antigènes part.		Resultat/Result/Résultat		
			D	C	E	c	e	C ^w	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a	Xg ^b			LISS/ Coombs	Enzym Enzyme	4°C
1	C ^w CD.ee	R ₁ ^w R ₁	600302	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+		1	-				
2	CCD.ee	R ₁ R ₁	602496	+	+	0	0	+	0	0	+	+	+	0	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0		2	2+				
3	ccD.EE	R ₂ R ₂	702451	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	0	+	0	+	+	+		3	-				
4	Ccddee	r'r	200532	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0		4	3+				
5	ccddEe	r''r	201024	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+		Bg ^{a+}	5	-				
6	ccddee	rr	100215	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+		6	3+				
7	ccddee	rr	102497	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	+	+	0	0	+	+		7	Co ^{b+}	2+			
8	ccD.ee	R ₀ r	302502	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	+		8	Bg ^{a+}	-		
9	ccddee	rr	102411	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	0		9	3+			
10	ccD.Ee	R ₂ r	502477	+	0	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	0	+	0		10	2+				
11	ccD.EE	R ₂ R ₂	702417	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+		11	Di ^{a+}	-		

	Rh-hr	Spender Donor Donneur	Rh-hr							Kell					Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS				Luth.		Xg		Spez. Antigene Special types Antigènes part.		Resultat/Result/Résultat		
			D	C	E	c	e	C ^w	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a	Xg ^b			LISS/ Coombs	Enzym Enzyme	4°C
1	C ^w CD.ee	R ₁ ^w R ₁	600302	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+		1	-	-	
2	CCD.ee	R ₁ R ₁	602496	+	+	0	0	+	0	0	+	+	+	0	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0		2	2+	-	
3	ccD.EE	R ₂ R ₂	702451	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+		3	-	-		
4	Ccddee	r'r	200532	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0		4	3+	1+		
5	ccddEe	r''r	201024	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	Bg ^{a+}	5	-	-		
6	ccddee	rr	100215	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+		6	3+	1+		
7	ccddee	rr	102497	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	+	+	0	0	+	+	+	Co ^{b+}	7	2+	-		
8	ccD.ee	R ₀ r	302502	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	Bg ^{a+}	8	-	-		
9	ccddee	rr	102411	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	0		9	3+	1+		
10	ccD.Ee	R ₂ r	502477	+	0	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	0	0	+	+	+	+	0	0	+	0	0		10	2+	-		
11	ccD.EE	R ₂ R ₂	702417	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	Di ^{a+}	11	-	-		

	Rh-hr	Spender Donor Donneur	Rh-hr						Kell						Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS				Luth.		Xg	Spez. Antigene Special types Antigènes part.	1	Resultat/Result/Résultat			
			D	C	E	c	e	C ^w	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a			♀ ♂	LISS/ Coombs	Enzym Enzyme	4°C
1	C ^w CD.ee	R ₁ ^w R ₁	600302	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+		1	-	-			
2	CCD.ee	R ₁ R ₁	602496	+	+	0	0	+	0	0	+	+	+	0	+	+	+	+	0	0	0	+	+	0	+	0	+	0		2	2+	-		
3	ccD.EE	R ₂ R ₂	702451	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+		3	-	-		
4	Ccddee	r'r	200532	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	0	+	0	0	+	0	+	0		4	3+	1+		
5	ccddEe	r''r	201024	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	Bg ^a +	5	-	-		
6	ccddee	rr	100215	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+		6	3+	1+		
7	ccddee	rr	102497	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	+	+	+	+	0	0	+	+	+	Co ^b +	7	2+	-		
8	ccD.ee	R ₀ r	302502	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	Bg ^a +	8	-	-	
9	ccddee	rr	102411	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	0		9	3+	1+		
10	ccD.Ee	R ₂ r	502477	+	0	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	0	0	+	+	+	+	0	0	+	0	0		10	2+	-		
11	ccD.EE	R ₂ R ₂	702417	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	Di ^a +	11	-	-	

Anti-M

Antikörperdifferenzierung

- wie Antikörpersuche, jedoch mehr Suchzellen
 - Zellen, die das Zielantigen tragen, werden durch den Antikörper im Coombs-Milieu agglutiniert
 - Zellen, die das Zielantigen nicht tragen, werden im Coombs-Milieu nicht agglutiniert
- hilfreich kann die Testung im Enzymmilieu sein
 - verstärkte Reaktion von Rhesusantikörpern
 - abgeschwächte Reaktion von anti-M, -N, -Fy(a), etc.

Konsequenz bei Antikörpernachweis

- es dürften keine Erythrozyten, die das zugehörige Antigen tragen, mehr transfundiert werden
 - Notfallausweis ausstellen
 - CAVE: Antikörper kann unter Nachweisgrenze fallen und bei erneuter Transfusion geboostert werden
 - verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion !

Konsequenz bei Antikörpernachweis

- Durch den Nachweis von irregulären Antikörpern wird die Zahl kompatibler Erythrozytenkonzentrate eingeschränkt !!

Zahl kompatibler Konserven?

- Beispiel:
 - Blutgruppe 0 Rhesus positiv, Antikörpersuche negativ
 - Kompatibel sind:
 - Spender mit Blutgruppe 0 (Deutschland): ca. 40%

Zahl kompatibler Konserven?

- Beispiel:
 - Blutgruppe 0 Rhesus positiv, anti-Fy(a)
 - Kompatibel sind:
 - Fy(a)-negative Spender (33%) mit Blutgruppe 0 (1/3)

Zahl kompatibler Konserven?

- Beispiel:
 - Blutgruppe 0 Rhesus positiv, anti-Fy(a), anti-Jk(a)
 - Kompatibel sind:
 - Fy(a)-negative (33%) und
 - Jk(a)-negative Spender (25%)
 - insgesamt: ca. 8% der Spender mit Blutgruppe 0 (1/12)

Zahl kompatibler Konserven?

- Beispiel:
 - Blutgruppe 0 Rhesus positiv, anti-Fy(a), anti-Jk(a), anti-k (Cellano)
 - Kompatibel sind:
 - Fy(a)-negative (33%)
 - Jk(a)-negative (25%)
 - k-negative Spender (0,02%)
 - insgesamt ca. **0,006%** der Spender mit Blutgruppe 0 (**1/16000**)

Verfahren zur immunhämатologischen Diagnostik

Verfahren zur immunhämатologischen Diagnostik

- Röhrchentest
- Plattentest
- Gelkartenzentrifugationstest
- Capture-Test

Nebenwirkungen der Bluttransfusion

Nebenwirkungen der Bluttransfusion

- akute Nebenwirkungen
 - hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp
 - febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion
 - allergische Transfusionsreaktion
 - Transfusionsreaktion durch bakterielle Kontamination
 - transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)
 - transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung (TACO)
 - Hypothermie, Hyperkaliämie, Citratreaktionen

Nebenwirkungen der Bluttransfusion

- chronische Nebenwirkungen
 - hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ
 - Posttransfusionspurpura (PTP)
 - Graft-Versus-Host-Krankheit (GVHD)
 - transfusionsassoziierte Virusinfektionen
 - transfusionsassoziierte Parasitosen
 - Prionenerkrankungen (?), Variante Creutzfeld-Jakob
 - Transfusionshämosiderose

Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp

Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp

- Ursache
 - Alloantikörper des Empfängers gegen die Merkmale transfundierter Erythrozytenkonzentrate
 - klassisch: ABO-inkompatible Transfusion, selten andere Alloantikörper
- klinische Symptomatik
 - Schockzustand, Hämoglobinurie, Nierenversagen, Tod
- Therapie
 - Schocktherapie, ggf. Austauschtransfusion

Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp

- Wie kann das passieren ?
 - Verwechslung bei der Blutentnahme (Blutgruppe/Kreuzblut) für die Transfusion
 - Verwechslung im Labor
 - Verwechslung des Patienten bzw. der Blutkonserve vor der Transfusion

Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp

- Wie kann es verhindert werden?
 - Verwechslung bei der Blutentnahme (Blutgruppe/Kreuzblut) für die Transfusion
 - Röhrchen vor Abnahme beschriften !
 - Unterschiedliche Abnahmen für Blutgruppe und Kreuzblut !
 - Verwechslung des Patienten bzw. der Blutkonserve vor der Transfusion
 - Bedside-Test !

Hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ

Hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ

- Ursache
 - niedrigtitrige geboosterte Alloantikörper (häufig Rhesus- und Kidd-Antikörper)
- klinische Symptomatik
 - verzögerte Hämolyse nach 14 Tagen oder später Anämie, Ikterus, DIC, Nierenversagen

Hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ

- Diagnostik
 - Hämolysezeichen (Bilirubin, LDH, Haptoglobin)
 - positiver direkter Coombstest mit Nachweis der gebundenen Alloantikörper auf den transfundierten Erythrozyten (Eluat)

Direkter Coombstest (direkter Antiglobulintest [DAT])

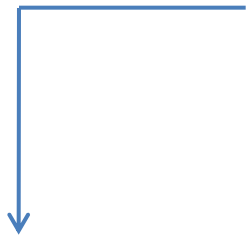
- Nachweis auf Erythrozyten gebundener Antikörper
- Einsatz eines Anti-Antikörpers (Coombs-Serum)

Elution

- Absprengung von auf Erythrozyten gebundenen Antikörpern, um diese dann zu differenzieren
- verschiedene Verfahren
 - Säureelution
 - Ultraschall-Elution, etc.

Graft-Versus-Host-Disease (GVHD)

Erythrozytenkonzentrat



Erythrozyten



Transfusion führt zum Anstieg des Hämoglobins



Lymphozyten
(Kontamination)



Transfusion kann zu einer GVHD führen!

Graft-Versus-Host-Disease (GVHD)

- mit der Bluttransfusion/Organtransplantation werden immunkompetente Lymphozyten auf des Spenders auf den Empfänger übertragen
- die immunkompetenten Lymphozyten des Spenders erkennen das Gewebe des Empfängers als fremd
- es kommt zu einer Immunreaktion mit massiver Schädigung des Empfängers

Graft-Versus-Host-Disease (GVHD): Organmanifestationen

- Haut
 - Erytheme, entzündliche Hautveränderungen, Nekrosen, Alopezie, Vernarbungen
- Leber
 - Anstieg der Leberwerte, Leberschaden, Ikterus
- Darm
 - schwere Durchfälle, Bauchschmerzen

Graft-Versus-Host-Disease (GVHD): Prophylaxe bei Transfusionen

- Leukozytendepletion der Erythrozytenkonzentrate
- Bestrahlung der Erythrozytenkonzentrate
- Verbot der Verwandtenspende (!)

Graft-Versus-Host-Disease (GVHD): Prophylaxe durch Leukozytendepletion

- Leukozytendepletion der Erythrozytenkonzentrate
 - in Deutschland seit 1. Oktober 2001 durch Anordnung des Paul-Ehrlich-Institutes als Bundesoberbehörde vorgeschrieben
 - es dürfen nur Erythrozytenkonzentrate mit einem Restgehalt von weniger als 1.000.000 Leukozyten in Verkehr gebracht werden

Graft-Versus-Host-Disease (GVHD): Prophylaxe durch Bestrahlung

- durch eine Bestrahlung des Erythrozytenkonzentrates mit einer mittleren Dosis von 30 Gray werden lebende Lymphozyten des Spenders abgetötet
- es kann zu einer Hämolyse kommen, die Haltbarkeit bestrahlter Präparate ist reduziert

Graft-Versus-Host-Disease (GVHD): Prophylaxe durch Bestrahlung

- Indikationen
 - gerichtete Spenden von Blutsverwandten (Ausnahme)
 - intrauterine Transfusion
 - Austauschtransfusion
 - angeborener Immundefekt
 - Patienten mit allogener Blutstammzell-/KM-Transplantation
 - Patienten mit malignen Lymphomen (MH, NHL)
 - Therapie mit Purinanaloga

Graft-Versus-Host-Disease (GVHD): Prophylaxe durch Bestrahlung

- keine ausreichende Evidenz
 - Transfusion bei Neugeborenen
 - Transfusion bei AIDS-Patienten
 - Transfusion bei Patienten mit Leukämie
 - Transfusion bei Patienten mit soliden Tumoren
 - Transfusion bei Transplantation solider Organe

Danke für die Aufmerksamkeit

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Sucker
LaboMed Gerinnungszentrum Berlin
Tauentzienstrasse 7b/c
10789 Berlin

Telefon: 030-2128088-0
E-Mail: sucker@labomed.de