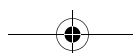
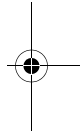
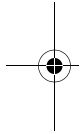




Teil 1

Medizinisch-naturwissenschaftliche Grundlagen



Das klinische Fachgebiet Transfusionsmedizin¹

Literatur

K. C. Anderson und P. M. Ness, Immune effects of transfusion (section IX), in: Scientific Basis of Transfusion Medicine, W. B. Saunders, Philadelphia 1994; S. H. Butch, Blood Irradiation: A User's Guide, American Association of Blood Banks, Bethesda 1996; O. R. C. Busch et al., Blood transfusion and prognosis in colorectal cancer, N. Engl. J. Med. 328(1993)1372 - 1376; R. L. Comenzo und E. M. Berkman, Hematopoietic stem and progenitor cells from blood: emerging uses for new components for transfusion, Transfusion 35(1995)335 - 345; G. L. Daniels et al., Blood group terminology 1995, Vox Sang. 69(1995)265 - 279; W. A. Flegel, K. Koerner, B. Kubanek, Zehn Jahre HIV-Testung in den Blutspendediensten, Dt. Ärzteblatt 1996(93)816 - 821; W. A. Flegel, B. Kubanek, Vorbereitende Maßnahmen und Dokumentation einer Bluttransfusion, Dt. Ärzteblatt 1995(92)3244 - 3252; W. A. Flegel, B. Kubanek, H. Northoff, Abklärung einer Transfusionsreaktion, Dt. Ärzteblatt 1990(87)1175 - 1180; G. Garratty, Applications of Molecular Biology to Blood Transfusion Medicine, American Association of Blood Banks, Bethesda 1997; H. Klüter et al., Cytokines in platelet concentrates prepared from pooled buffy coats, Vox Sang. 69(1995)38 - 43; S. Nowak-Harnau, F. F. Wagner, W. A. Flegel, Completely converting a national blood supply to the use of safer plasma. Transfusion 41(2001)1172; C. T. Smit Sibinga, H. J. Alter, Risk Management in Blood Transfusion: The Virtue of Reality, Kluwer, Dordrecht 1999; E. C. Vamvakas und M. A. Blajchman, Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? Blood 97(2001)1180 - 1195; E. C. Vamvakas und M. A. Blajchman, Universal WBC reduction: the case for and against, Transfusion 41(2001)691 - 712; F. F. Wagner und W. A. Flegel, Transfusion-associated graft-versus-host disease: risk due to homozygous HLA haplotypes, Transfusion 35(1995)284 - 291.

1. Einleitung

- 1 Die Transfusionsmedizin befasst sich mit der Substitutionstherapie durch menschliches Blut und Blutkomponenten bei Patienten mit Zytopenien (Blutbildungsstörungen), Proteinmangel und Blutverlust durch Unfall oder infolge chirurgischer Eingriffe. Das Sammeln (Gewinnung) von Blutzellen des peripheren Blutes und von Blutplasma, deren Aufarbeitung und Lagerung, die Testung auf Verträglichkeit für und die Übertragung auf den Patienten (Transfusion) werden heutzutage im großen Maßstab in Blutzentralen und Krankenhäusern durchgeführt. Zu Beginn war das Vorliegen oder die Bildung von Abwehrstoffen (Alloimmunisierung) beim Patienten das größte Problem für die Übertragung von Fremdblut (allogene Transfusion). Dieses Problem wurde überwunden durch die Entdeckung der Blutgruppen auf roten Blutzellen (Erythrozyten) sowie durch die Entwicklung der modernen Blutgruppenserologie und Immunhämatologie, die die klinischen Aspekte von Allo- und Auto-

¹ Bearbeitete und erweiterte Übersetzung aus „Transfusion“, Willy A. Flegel in: Encyclopaedia of Immunology, herausgegeben von P. J. Delves und I. N. Roitt, Seiten 2399 - 2404, 2. Auflage 1998 mit Erlaubnis durch den Verlag Academic Press London.

antikörpern betreffen. Später wurden durch Blut übertragbare Viren als das vorherrschende Risiko einer Transfusion eingestuft. In den letzten 15 Jahren wurde die Übertragung von Viren durch dramatische Fortschritte ganz wesentlich vermindert. Heute sind die möglichen immunologischen Nebenwirkungen der Transfusion ein wesentliches und in weiten Bereichen ungeklärtes Problem der Transfusionsmedizin.

2. Blutprodukte

Das Vollblut einer Spende wird innerhalb einiger Stunden nach der Blutspende in seine unterschiedlichen zellulären Bestandteile und Blutplasma aufgetrennt. Die Aufbereitungsverfahren werden fortlaufend verbessert, um den Anteil kontaminierender Zellen bzw. Plasma in den verschiedenen Blutprodukten zu vermindern. Dazu werden eine ganze Reihe von Verarbeitungsschritten angewandt, die Einfluss auf die Reinheit, mögliche Nebenwirkungen, Lagerzeit usw. nehmen. Wegen der erheblichen Nachteile, die die Transfusion von Vollblut aufwies, wurde dessen Anwendung seit langem verlassen. Blutprodukte werden angewandt, um den Anteil im Blut des Patienten gezielt zu substituieren, der unter einen minimal tolerablen Schwellenwert fällt. Dies geschieht häufig aufgrund von Erfahrungswerten, weil kaum klinische Studien zur Überprüfung (Validierung – „evidence based medicine“) der Indikationsschwellen („trigger factors“) vorliegen. Nach Blutungen oder Hämolyse muss zunächst die Sauerstoff-Transportkapazität der Erythrozyten ersetzt werden zusätzlich zu dem in den Gefäßen fehlenden Blutvolumen. Nach weitergehendem Blutverlust kann die Substitution von Blutflüssigkeit (Plasma) und Blutplättchen (Thrombozyten) erforderlich werden, um die plasmatische und thrombozytäre Blutgerinnung zu ersetzen (Tabelle 1).

Tabelle 1. Gegenwärtig im deutsch-sprachigen Raum gebräuchliche Blutprodukte in der Transfusionsmedizin einschließlich Stammzelltransplantation

Blutprodukte zur Substitutionstherapie

Erythrozyten

- Leukozyten- und thrombozyten-arm (gefiltert) (Standard)
 - zusätzlich gewaschen (selten indiziert)
 - zusätzlich tiefgefroren gelagert auf flüssigem Stickstoff (selten indiziert)
- „Buffy coat“-frei mit additiver Lösung (seit 2001 nicht mehr zulässig) *
- „Buffy coat“-frei (bis ca. 1995, nicht mehr zugelassen)

Plasma

- Quarantäne-gelagert (Standard)
- Virus-inaktiviert mittels Solvent/Detergent- (SD-) Verfahren (alternativer Standard)
- Virus-inaktiviert mittels Methylenblau-Verfahren (seit 1998 nicht mehr zulässig)
- Gefrorenes Frisch-Plasma (GFP; fresh frozen plasma, FFP; seit 1995 nicht mehr zulässig)
- Lyophilisiert und Virus-inaktiviert (nicht mehr gebräuchlich)

Plättchen (Thrombozyten)

- Leukozyten-arm aus „Buffy coat“ *, oft aus zwei bis sechs Spenden hergestellt (Standard)

Flegel

Tabelle 1. (Fortsetzung)

Leukozyten-armes Thrombozyt-Apherese-Präparat aus einer einzelnen Spende (alternativer Standard)
zusätzlich HLA-typisiert (nach individueller Indikation)
aus „Buffy coat“ hergestellt (seit 2001 nicht mehr zulässig)
Plättchen-reiches Plasma (bis ca. 1990, nicht mehr zugelassen)
Granulozyten
HLA-typisiertes Granulozyt-Apherese-Präparat aus einer einzelnen Spende
Vollblut (vereinzelte bis Anfang der 1990er Jahre, nicht mehr zugelassen)
Frischblut
Warmblut
„Pure Blood“
<i>Hämatopoetisch wirksames Gewebe zur Stammzell- und Knochenmarkstransplantation</i>
Stammzell-Präparationen (CD34 ⁺ Zellen)
Periphere Blutstammzellen nach Stimulation mit Wachstumsfaktoren (G-CSF)
Stammzellen aufgereinigt aus Knochenmark mit/ohne T-Zell-Abreicherung
Knochenmarksgewebe
Ohne weitere Aufarbeitung
T-Zell abgereichert
Gereinigt von malignen Zellen (bei autologer Transplantation)
* „Buffy coat“ ist eine Leukozyten-haltige Zwischenschicht, die sich bei der Zentrifugation von Vollblut zwischen dem Blutplasma und der Erythrozytenmasse ablagert.

3. Hämatopoetische Stammzelltherapie

- 3 Nach geeigneter Stimulation durch biologisch aktive Mediatoren (Zytokine), wie zum Beispiel dem „granulocyte colony-stimulating factor“ (G-CSF), können hämatopoetische Blutstammzellen aus dem peripheren Blut durch Zytapherese in so großer Menge gewonnen werden, dass damit eine Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann. Dieses Verfahren ersetzt bereits für viele klinische Anwendung die früher übliche Gewinnung von Stammzellen aus dem Knochenmark. Als Anwendungen kommen die autologe Stammzelltransplantation nach intensiver Chemo- und Strahlentherapie in Betracht, um eine schnelle Erholung der Patienteneigenen Blutbildung zu erreichen, und die allogene Stammzelltransplantation bei Knochenmarksversagen (aplastische Anämie) und bei Blutkrebs (Leukämie).

4. Eigenblut (autologes Blut)

- 4 Der Begriff „allogene Bluttransfusion“ bezeichnet die Blut-Übertragung vom Spender auf einen Empfänger, der nicht mit dem Spender identisch ist. Allerdings kann auch das Patienten-eigene (autologe) Blut vor einem vorherzusehenden Blutbedarf gesammelt werden, um es zum Beispiel bei oder nach einer geplanten Operation dem Patienten selbst wieder zurückzugeben. Durch diese Transfusionsstrategie können manche aber nicht alle immunologischen Probleme im Zusammenhang mit einer Transfusion vermieden werden. Endogene und exogene Stoffe im autologen Blut können trotzdem unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursachen. Es ist generell akzeptiert, dass Eigenblut bei allen Patienten- und Indikationsgruppen ange-

Flegel

wendet werden soll, für die ein klinischer Vorteil und die Kosteneffizienz erwiesen ist. Andere Möglichkeiten, eine allogene Transfusion zu vermeiden, sind die perioperative Blutrückgewinnung, die Steigerung der Patienten-eigenen Blutbildung durch Gabe von Hormonen (Erythropoetin) und die Minderung des Blutverlustes durch geeignete chirurgische und anästhesiologische Verfahren.

5. Untersuchung auf Infektionserreger

Seit den 1970er Jahren werden Blutspender auf das Hepatitis B Virus und den Syphilis-Erreger untersucht. Ein Leberenzym (GPT) wird nach wie vor als Surrogat-Marker für eine beginnende Hepatitis A, B und C sowie die non A-non B-non C-Hepatitis getestet. Ganz wesentliche Fortschritte ergaben sich durch die Einführung eines Test für das humane Immunschwäche-Virus (HIV) im Jahr 1985 und für das Hepatitis C-Virus (HCV) im Jahr 1990, was dazu führte, dass die Blutversorgung heute sicherer denn je ist. Der Anteil infektiöser Blutprodukte in der Blutversorgung kann erheblich variieren zwischen unterschiedlichen Bevölkerungen und im zeitlichen Verlauf innerhalb einer Bevölkerung. Der Anteil hängt ab von den in der Bevölkerung vorkommenden Infektionserregern, den Auswahlverfahren für geeignete Blutspender und deren Erkrankungen, was fortlaufend überwacht werden muss. Sowohl das Neuauftreten (Inzidenz) als auch das allgemeine Vorkommen (Prävalenz) von Infektionen sind wichtige Maßstäbe, weil infektiöse Blutspender während des „diagnostischen Fensters“ übersehen werden können. Auch die Entfernung von weißen Blutzellen (Leukozyten), durch die manche Viren übertragen werden, kann die Infektionsrate vermindern. Plasma wird oft für 6 Monate in Quarantäne gehalten bis der Blutspender nochmals getestet wurde, nachdem das diagnostische Fenster für eine frische Virusinfektion vorübergegangen ist (Tabelle 2).

Tabelle 2. Untersuchung auf Infektionserreger

In Deutschland vorgeschrieben

HIV-1/HIV-2	HIV-spezifische Antikörper
Hepatitis B-Virus (HBV)	HBsAg
Hepatitis C-Virus (HCV)	HCV-spezifische Antikörper HCV-NAT*
Syphilis	<i>Treponema pallidum</i> -spezifische Antikörper (TPHA)
GPT	Enzymatische Aktivität

In einigen Länder zusätzlich vorgeschrieben

HIV	p24-Antigen
HBV	HBc-spezifische Antikörper
HTLV-1	HTLV-1-spezifische Antikörper

Andere Infektionserreger und Krankheiten, die durch Blut übertragbar sind

Cytomegalie-Virus (CMV); Parvovirus B19; Epstein Barr-Virus (EBV); Gelbfieber; Malaria; Chagas-Krankheit; Toxoplasmose; Leishmaniose; Onchocercose;

* NAT, nucleic acid testing (Virusgenom-Nachweis)

** HTLV-1, humanes T-Zell Lymphom Virus

6. Immunhämatologie

- 6 Wegen der erheblichen klinischen Relevanz werden die Moleküle der Erythrozytenmembran mit großem Aufwand wissenschaftlich untersucht. Weit mehr als 200 Antigenvarianten dieser Moleküle wurden durch Serologie und molekulare Methoden charakterisiert. Ein erheblicher Teil des Verständnisses wurde erst seit der Mitte der 1990er Jahre gewonnen. Die meisten dieser Moleküle sind molekular definiert, d. h. „kloniert“, worden und können unterschiedlichen Funktionen zugeordnet werden, wie Membrantransportern, Komplementregulatoren, Adhäsionsmolekülen und Ektoenzymen. Molekulare und funktionale Untersuchungen von Blutgruppenantigenen tragen erheblich zum Verständnis der Biologie der Erythrozytenmembran und genetischer Polymorphismen des Menschen bei bzw. stellen eine unabdingbare Grundlage für eine kosteneffiziente Transfusionsmedizin dar.
- 7 Eine AB0-inkompatible Transfusion ist ausgeschlossen wegen dem natürlichen Auftreten und dem lebenslangen Vorkommen von Alloantikörpern (Isoagglutininen) gegen die AB0-Blutgruppenantigene. Aus diesem Grund wurden Transfusionen überhaupt erst möglich, nachdem im Jahre 1900 das AB0-Blutgruppensystem durch die Anwendung der Erythrozyten-Verklumpung (Agglutination) entdeckt wurden. Klinisch relevante Alloantikörper gegen die meisten anderen Blutgruppenantigene treten erst nach einer Immunisierung infolge von Transfusion oder Schwangerschaft auf. Neben AB0 werden einige wenige andere Antigen, wie zum Beispiel das Rhesus-Antigen D und das Antigen Kell, immer bei der Transfusion berücksichtigt wegen ihrem relativ häufigem Vorkommen und ihrer Eigenschaft, eine Antikörperbildung (Immunisierung) beim Empfänger auszulösen. Diese Eigenschaft wird ermittelt durch den Vergleich der Häufigkeit der korrespondierenden Alloantikörper mit der errechneten Wahrscheinlichkeit, dass eine Immunisierung überhaupt auftreten kann. Die Gene fast aller Blutgruppen-Systeme wurden bereits bestimmt, was die exakte Charakterisierung ihrer Allele ermöglicht.
- 8 Kürzlich wurden die gesicherten Blutgruppen-Antigene in vier Klassifikationen eingeteilt basierend auf ihrer genetischen Grundlage: Blutgruppen-Systeme, -Kollektionen, niedrigfrequente Antigene („700 Serie“) und hochfrequente Antigene („901 Serie“). Es wurde eine numerische Terminologie entwickelt. Systeme sind genetisch unterschiedlich voneinander und setzen sich aus Antigenen zusammen, die von einem einzigen Gen oder von mehreren eng verbundenen ähnlichen (hologen) Genen gebildet werden. Kollektionen umfassen Antigene, die eng miteinander verwandt sind aber (noch) nicht den Kriterien eines Systems entsprechen. Niedrig- und hochfrequente Antigene, die (noch) nicht zu Systemen oder Kollektionen gehören, werden in Serien aufgelistet. Die Struktur der Antigene wird im allgemeinen entweder durch Zucker oder durch Proteine gebildet (Tabelle 3).

Tabelle 3. Blutgruppen-Systeme, Gene, Struktur und Antigene

Name	ISBT Nomenklatur*	Gen-Name	Null-Allele	Chromosomale Position	Wichtige Antigene**	Jahr der Entdeckung
<i>Kohlenhydrate</i>						
AB0	001	<i>AB0</i>	<i>O</i>	9q34.1-2	A A ₁ B	1900
P	003	<i>PI</i>		22q11.2-ter	P ₁	1927
Lewis	007	<i>FUT3</i>	<i>le</i>	19p13.3	Le(a) Le(b)	1946
H	018	<i>FUT1</i>	<i>h</i>	19q13.3	H	1952
<i>Proteine</i>						
MNSs	002	<i>GYPA, GYPB</i>		4q28-31	M N S s	1927
Rhesus	004	<i>RHD, RHCE</i>		1p34-36.2	C c D E e	1939
Lutheran	005	<i>LU</i>		19q13.2	Lu(a) Lu(b)	1945
Kell	006	<i>KEL</i>		7q33	K k Kp(b) Js(b)	1946
Duffy	008	<i>FY</i>		1q22-23	Fy(a) Fy(b) Fy6	1950
Kidd	009	<i>JK</i>		18q11-12	Jk(a) Jk(b)	1951

* Auf der genetischen Grundlage basierende numerische Nomenklatur (ISBT, International Society of Blood Transfusion).

** Beispiele für die Rezeptorfunktion von Blutgruppenantigene: Le(b) – *Helicobacter pylori*; Fy6 – *Plasmodium vivax*, interleukin 8; P – parvovirus B19 (ISBT 209 GLOBO Blutgruppen-Kollektion); AnWj – *Haemophilus influenzae* (ISBT 901 Serie der hochfrequenten Antigene). Mit der Ausnahme der Lewis-Antigene sind alle Antigene auch auf fetalen Erythrozyten ausgeprägt, obwohl einigen Antigene dort mit einer verminderten Zahl von Antigenen pro Zelle auftreten können.

Seit ungefähr 1960 wird der Antihumanglobulin- (Coombs-) Test allgemein als empfindliche Methode zum Nachweis von Antikörpern und zur Verträglichkeitsprobe zwischen Spender und Empfänger (Kreuzprobe) angewendet. Eine serologische Unverträglichkeit, die eine sofortige oder verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion verursachen kann, stellt heute nur noch selten eine ernste Gefahr dar. Die Einführung von Matrix- (Gel-) und Festphasen-Teste seit 1990 erhöhte die Empfindlichkeit des Antikörpernachweises und kann zur weiteren Standardisierung und Automatisierung der Verfahren beitragen.

9

7. Transfusionsreaktionen

Transfusionsreaktionen können durch jeden Bestandteil des transfundierten Blutes ausgelöst werden. Sofern es sich um den für die Therapie erforderlichen Anteil handelt, wird man die Gefahr einer mögliche Nebenwirkung abwägen müssen. Nebenwirkungen durch unnötige, kontamierende Bestandteile eines Blutprodukts können am Besten vermieden werden, indem das Blutprodukt gut aufgereinigt wird, um die kontaminierenden Bestandteile und die daraus resultierenden Transfusionsreaktionen auf ein Minimum zu reduzieren. Es können unterschiedliche Nebenwirkungen bzw. Transfusionsreaktionen auftreten, die für die jeweils auslösenden Blutbestandteile typisch sind (Tabelle 4).

10

Flegel

Tabelle 4. Bestandteile eines Blutprodukts und mögliche typische Nebenwirkung

Bestandteil	Nebenwirkung	Maßnahme zur Vermeidung
Erythrozyten	Akute oder verzögerte Hämolyse	Verträgliche Erythrozyten
Thrombozyten	Febrile oder allergische Reaktion	Thrombozytenarme Blutprodukte Verträglich für HLA- oder Thrombozyten-Antigene
Lymphozyten	Febrile oder allergische Reaktion	Leukozytenarme Blutprodukte Verträglich für HLA-Antigene
Granulozyten	Pulmonale Reaktion (TRALI*)	Leukozytenarme Blutprodukte
T-Zellen**	TA-GvHD***	Bestrahlung
Plasma	Allergische Reaktion	Gewaschene Erythrozytenpräparate

* TRALI – „transfusion associated acute lung injury“

** T-Zellen: Teil der Lymphozyten

*** TA-GvHD – Transfusionsassoziierte „Graft-versus-Host“-Erkrankung

8. Immunmodulatorische Effekte der Transfusion

- 11** Es bestehen indirekte Hinweise, dass eine geringe Immunsuppression durch die Transfusion der verschiedenen Blutprodukte ausgelöst werden kann (Tabelle 5). Transfusion von Vollblut führte früher zu einem verbessertem Überleben einer transplantierten Niere und zu einer verminderten Rückfallrate bei einer Autoimmunerkrankung des Dickdarms (Morbus Crohn). In Untersuchungen an Mäusen wurde ein erhöhtes Tumorwachstum und vermehrte bakterielle Infektionen nach der Transfusion von frischem allogenen Vollblut beschrieben, was jedoch nach der Transfusion von Leukozyten-armem, vor der Lagerung gefiltertem Blut nicht beobachtet wurde. Am Menschen wurde über ganz erhebliche Kurz- und Langfristfolgen der allogenen Transfusion in vielen Beobachtungs- (retrospektiven) Studien berichtet, von denen allerdings bekannt sind, dass man etliche wesentliche Nebeneinflüsse nicht beachten bzw. nicht ausschließen konnte. Die Zusammenfassung aller prospektiven, randomisierten und kontrollierten klinischen Studien, die bisher durchgeführt wurden (Meta-Analysen), belegen keinen wesentlichen Einfluss auf die Anzahl der Tumor-Rezidive oder der Infektionen nach einer Operation.

Tabelle 5. Einflussgrößen für mögliche immunologische Folgen einer Transfusion

Technik der Präparation von Blutprodukten

Anteil der therapeutisch gewünschten zellulären und plasmatischen Bestandteile

Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten und Plasma

Kontamination durch Bestandteile, die nicht für die Therapie erforderlich sind

Leukozyten (in allen Blutprodukten)

Plasma (in allen zellulären Blutprodukten)

Erythrozyten (in Plättchen- und Plasma-Präparaten)

Menge und Lebensfähigkeit der Spender-seitigen Leukozyten

Präparationstechnik

Lagerbedingungen (Zeit und Temperatur)

Gamma- oder Ultraviolett-Bestrahlung

Menge von Stammzellen und von T-Zellen

Flegel

Tabelle 5. (Fortsetzung)*Immunkompetenz des Empfängers*

Alter des Patienten (Fetus, Neugeborenes, älterer Mensch)
 Grunderkrankung (Lymphom, Immunschwäche-Erkrankung)
 Begleittherapien (Chemotherapie, Knochenmarkdepletion, immunsuppressive Therapien)

HLA-Unterschied zwischen Spender und Empfänger

Zufällige Ähnlichkeit in Abhängigkeit von ethnischer Zugehörigkeit
 Beabsichtigte Übereinstimmung bei Organtransplantationen, die mit Leukozyten kontaminiert sind, und bei HLA-typisierten Blutprodukten

Immunhämatologische Unterschiede zwischen Spender und Empfänger

Grad der Blutgruppen-Übereinstimmung
 Allo- und Autoantikörper im Plasma

Endogene Substanzen, die nach der Blutspende gebildet und freigesetzt werden

Zytokine (IL-1, IL-6, IL-8, TNF usw.) aus Leukozyten
 Proteolytische Enzyme (Elastase, Kathepsin usw.) aus Leukozyten
 Metabolische Produkte aus Erythrozyten und Plättchen
 Zell-Bruchstücke von Erythrozyten, Plättchen und Leukozyten

Exogene Substanzen, Verarbeitungsschritte

Bakterielle und virale Kontamination
 Stabilisatoren, Antikoagulantien und Konservierungsstoffe (Adenin, Glukose, Natriumziträt, Natriumdihydrogenphosphat, Zitronensäure, Mannitol)
 Auswaschung von Weichmachern aus den Plastikbeuteln
 Chemikalien zur Virusinaktivierung

Während die erheblichen Effekte, die in vielen retrospektiven Studien beschrieben wurden, sicher nicht zutreffen, kann andererseits ein kleiner klinischer Effekt nicht ausgeschlossen werden, der – wenn er bestünde – dennoch eine erhebliche Bedeutung für die Gesundheitsvorsorge hätte. In diesen kontrollierten Studien wurden überwiegend Erythrozyten-Präparate, „buffy coat“-frei (ohne leukozyten-haltige Zwischenschicht) verwendet, von denen man annehmen kann, dass sie weniger immunsuppressive Wirkungen ausweisen als Vollblut. Nachteilige Transfusionswirkungen könnten allerdings auch übersehen werden, wenn sie gleich häufig durch allogene und autologe Blutprodukte ausgelöst würden, weil sie sich in Bezug auf unerwünschte Bestandteile wie Zellbruchstück oder Zytokine durchaus nicht unterscheiden müssen.

12

9. Mikrochimerismus durch mononukleäre Zellen

Das Schicksal der transfundierten Leukozyten wird im wesentlichen durch den relativen Einfluss von drei Faktoren bestimmt: Die Menge der allogenen Leukozyten, die Immunkompetenz des Empfängers und die Unterschiede in den Antigenen des Spenders und des Empfängers, die weitgehend durch die fehlende Übereinstimmung der humanen Leukozyten-Antigene (HLA) beeinflusst wird. Im allgemeinen werden die mit den Erythrozyten-Präparaten transfundierten Leukozyten schnell aus

13

dem Blutkreislauf entfernt, sodass spätestens nach einer Woche keine allogenen Leukozyten mehr nachweisbar sind, vorausgesetzt bei Spender und Empfänger besteht keine HLA-Übereinstimmung. Eine Immunisierung gegen HLA tritt meist nur nach wiederholter Exposition mit Leukozyten oder nach einer hohen Leukozyten-Menge auf. Allerdings können Leukozyten fetalen Ursprungs in der Mutter über Monate und mütterliche Leukozyten im Kind über Jahre nach der Geburt zirkulieren. Empfänger von HLA-kompatiblen Organtransplantaten können einen lang bestehenden Mikro-Chimerismus und eine Spender-spezifische HLA-Toleranz entwickeln. Die Charakterisierung des mononukleären Mikrochimerismus wird zum Verständnis der peripheren Toleranzinduktion beitragen. Bei immunsupprimierten Patienten kann ein Leukozyten-Chimerismus vor allem dann mit der Folge einer lebensbedrohlichen „Graft versus host“-Erkrankung (GvHD) auftreten, wenn Spender und Empfänger in Bezug auf HLA weitgehend übereinstimmen.

10. Transfusions-assoziierte „Graft versus Host“-Erkrankung

- 14** Eine Transfusions-assoziierte GvHD (TA-GvHD) kann bei immunkompetenten Empfängern auftreten, wenn Blut eines HLA-homozygoten Spenders auf einen HLA-heterozygoten Empfänger transfundiert wird, wenn ein (heterozygoter) HLA-Haplotyp des Empfängers mit den beiden (homozygoten) HLA-Haplotypen des Spenders identisch ist. Die Häufigkeit von HLA-Kombinationen, die für eine TA-GvHD prädestinieren, hängen von den bekannten HLA-Haplotyp-Frequenzen ab und schwanken erheblich zwischen verschiedenen Bevölkerungen. Bei Transfusionen zwischen Blutsverwandten ist die Gefahr einer TA-GvHD wesentlich erhöht (Tabelle 6). Deshalb ist für „gerichtete“ Transfusionen, d. h. wenn Blut zur Transfusion für einen bestimmten vorher bekannten Empfänger, wie zum Beispiel einem Blutsverwandten, gespendet wird, die Bestrahlung mit einer Strahlendosis von 30 Gray (Gy, früher 3.000 rad) für alle Blutprodukte vorgeschrieben.

Tabelle 6. Frequenz von HLA-Konstellationen, die das Risiko einer TA-GvHD aufweisen

Bevölkerung	Schätzung der Frequenz*		Relativer Anstieg bei gerichteter Transfusion**
	minimal	maximal	
USA (Weiße)	1 : 39.034	1 : 17.682	21fach
Spanien	1 : 175.296	1 : 10.595	23fach
Frankreich	1 : 68.742	1 : 6.365	17fach
Deutschland	1 : 48.583	1 : 6.903	18fach
Japan	1 : 7.981	1 : 1.612	11fach

* bei nicht-gerichteter Transfusion (Die klinisch beobachteten Frequenzen sind wesentlich niedriger.)

** zwischen Eltern und Kindern im Vergleich zur nicht-gerichteten Transfusion

11. Mediatoren in Blutprodukten

- 15** Biologisch aktive Mediatoren (Zytokine) werden während der Lagerung von Blutprodukten gebildet und freigesetzt. Klinisch relevante Mengen von fieber-auslösen-

Flegel

den Zytokinen (Interleukin 1 [IL-1], IL-6 und Tumornekrosefaktor [TNF]) oder Histamin können auftreten. Diese Zytokine – und nicht wie man zunächst vermutete die Leukozyten selbst – verursachen die häufigen fieberhaften (febrilen) Transfusionsreaktionen bei der Anwendung von Plättchen-reichem Plasma. In anderen Blutprodukten ist die Bildung von Mediatoren weniger relevant, wegen deren geringerem Leukozytengehalt und den niedrigeren Lagertemperaturen. Bisher fehlt der Nachweis der klinischen Wirksamkeit für die Mengen an Mediatoren, die üblicherweise in den meisten Blutprodukten nachweisbar sind. Aufgrund der heute üblichen umfangreichen Aufarbeitung des gespendeten Blutes verursachen Mediatoren kaum noch Transfusionsreaktionen.

12. Künstliches Blut

Die Wirksamkeit synthetischer Blutersatzstoffe als Sauerstoffträger ist seit den 1960er Jahren hinlänglich bekannt. Wegen ihrer schweren Nebenwirkungen war die Verbesserung der Bio-Verträglichkeit wichtiger als die Erhöhung der Sauerstoff-Transportkapazität. Die pharmakologischen Anforderungen betreffen die Bindung und Freisetzung von Sauerstoff und Kohlendioxid unter physiologischen Bedingungen, die onkotische, osmotische, rheologische und immunologische Verträglichkeit, das Fehlen von zellulärer und Gewebegiftigkeit (Toxizität), die begrenzte Aufnahme durch das retikulo-endotheliale System, eine fehlende Wirkung auf die Blutbildung sowie eine ausreichend lange aber nicht unbegrenzte Verweildauer im intravasalen (Gefäß-) Volumen.

16

Perfluorkarbone lösen Sauerstoff und Kohlendioxid physikalisch und sind biologisch ungefährliche, da inerte, fluorierte Kohlenstoff-Verbindungen, die problemlos über die Lunge ausgeschieden werden. Da es sich um ölige Substanzen handelt, müssen sie immer durch Tenside emulgiert werden, die wiederum verantwortlich sind für die erheblichen Nebenwirkungen dieser Art von Blutersatz. Weil andererseits freies Hämoglobin toxisch ist, wurde eine ganze Reihe von Modifikationen durch Polymerisation, Konjugation, Mikro-Verkapselung und S-Nitrosylierung entwickelt, um diese Hämoglobin-Derivate therapeutisch nutzen zu können.

17

Trotz zunächst vielversprechender Studien ist die klinische Verfügbarkeit beider Arten von künstlichem Blut (Perfluorkarbone und Hämoglobin-Derivate) weiterhin nicht absehbar. Falls die Bio-Verträglichkeit von künstlichem Blut ausreichend verbessert werden kann, wird es für solche Anwendungen sehr nützlich sein, für die die üblichen Bluttransfusionen nicht geeignet sind.

18

13. Ausblick

13.1 Immunmodulation und Qualität der Blutprodukte

Trotz der sehr umfangreichen Anwendung der Substitutionstherapien mit Blutprodukten seit über 40 Jahren, sind die immunologischen Folgen einer allogenen Transfusion keineswegs vollständig verstanden. Verbesserungen in der Transfusionsmedizin werden erreicht durch verfeinerte Präparationstechniken, die reinere

19

Aufbereitung von Blutprodukten, die Vermeidung von Verunreinigungen durch Zytokine und Leukozyten sowie durch die Berücksichtigung immunologischer Verträglichkeit von Spender und Empfänger. Diese Entwicklungen erfordern die besondere Beachtung der Qualitätssicherung und der Transfusionsstrategie, was eine bessere Festlegung der Indikationen für verschiedene Blutprodukte und deren Indikationsschwellen erlauben wird. So wie sich unser Verständnis der Wirkung einer Transfusion auf des Immunsystem erweitert, wird die Bedeutung einer Therapie mit noch genauer definierten Blutprodukten klar werden.

13.2 Stammzellen

- 20** Wesentliche Fortschritte werden zur Zeit auf dem Gebiet der hämatopoetischen Stammzelltherapie gemacht. Die Zellgewinnung durch Zytapherese, die Stammzell-Verarbeitung und -Vermehrung sowie die Handhabung und Lagerung werden gegenwärtig untersucht und betreffen Aspekte im Umgang mit zellulären Blutprodukten, für die in der Transfusionsmedizin bereits viel Erfahrung vorhanden ist.

13.3 Infektionssicherheit der Transfusion

- 21** Fortschritte in der Sicherheit der Blutversorgung sind zu erwarten durch weiter verbesserte Untersuchungsmethoden – wie zum Beispiel die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) – für Infektionserreger, und durch die Beschreibung weiterer Hepatitis-Viren. Die Inaktivierung von Viren und Bakterien in zellulären Blutprodukten wird ebenso untersucht.

13.4 Genotypisierung und Gentechnik

- 22** Die Genotypisierung von Blutgruppen wird bereits in der vorgeburtlichen (Pränatal-) Diagnostik angewendet und wird in Zukunft sicher eine noch breitere Anwendung finden. Ethische und rechtliche Probleme sind hier erwiesenermaßen nicht zu erwarten – dies im Unterschied zur Typisierung vieler anderer Gene. Gentechnisch hergestellte Blutgruppen-Proteine könnten zu verbesserten Nachweisverfahren für Antikörper beitragen. Die großen Datenbestände von Blutgruppen bieten sich für die molekulargenetische Analyse von Nullmutationen, stillen Mutationen und Genhybridisierungen an, was zum Verständnis der genetischen Vielfalt von Allelen in natürlichen Populationen beitragen wird.

Kommentar zum Transfusionsgesetz (TFG) und den
Hämotherapie-Richtlinien

Lippert, H.-D.; Flegel, W.A.

2002, XXXIX, 524 S. 2 Abb., Hardcover

ISBN: 978-3-540-41816-0