

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Immunhämatologie und Transfusionsmedizin  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. W. Sibrowski-

**Rationale immunhämatologische Diagnostik und Komplikationen der  
Hämotherapie bei anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten**

**Eine statistische Auswertung der Hämotherapiedaten des  
Universitätsklinikums Münster  
der Jahre 2001-2003**

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von Gerrit Jansen  
aus Herford

2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Walter Sibrowski

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Kienast

Tag der mündlichen Prüfung: 07.05.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Immunhämatologie und Transfusionsmedizin  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. W. Sibrowski-  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. W. Sibrowski  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. J. Kienast

## ZUSAMMENFASSUNG

### **Immunhämatologische Diagnostik und Komplikationen der Hämotherapie bei anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten am Universitätsklinikum Münster Auswertung der Hämotherapiedaten der Jahre 2001-2003**

Gerrit Jansen

**Hintergrund:** Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Daten zur immunhämatologischen Diagnostik und Hämotherapie beim anti-erythrozytär autoimmunisierten Patientenkollektiv des UKM der Jahre 2001-2003 statistisch aufzubereiten, um innerhalb dieses Patientenkollektivs zukünftige diagnostische Strategien zu begründen und die zu erwartenden Komplikationen der Hämotherapie rational abzuschätzen.

**Ergebnisse:** Die immunhämatologische Diagnostik definiert drei anti-erythrozytär immunisierte Patientengruppen mit folgender Inzidenz // Prävalenz / 100.000 und Jahr (Bezugsgröße „Gesamtzahl der Patienten, die in der Blutbank des UKM untersucht wurden“): Patienten mit Wärmeautoantikörpern: 855 // 473,6; Patienten mit Kälteautoantikörpern: 1.146,9 // 1.251,3; Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen: 314,3 // 251,1. Von 2001-2003 wurden für 669 anti-erythrozytär autoimmunisierte Patienten 2768 Erythrozytenkonzentrate bereitgestellt und 1144 transfundiert. Der Transfusionsbedarf ist bei gleichzeitigem Vorliegen beider Autoantikörpertypen am höchsten. Patienten mit anti-erythrozytären Autoantikörpern werden zu einem erheblichen Teil nicht nur auf internistisch onkologischen, sondern auch auf chirurgisch orthopädischen Stationen versorgt und weisen ein relevantes Risiko der transfusions-assoziierten Alloimmunisierung auf: insgesamt bildeten 12,6 % der Patienten unmittelbar im Anschluss an die Erythrozytentransfusion anti-erythrozytäre Alloantikörper (Anti-erythrozytäre Alloimmunisierungsraten: Patienten mit Wärmeautoantikörpern: 34,4 %; Patienten mit Kälteautoantikörpern: 12,8 %; Patienten mit einer Kombination von Wärme- und Kälteautoantikörpern: 17,5 %). Bei 59 der 669 Patienten ließen sich transfusions-assoziierte Autoimmunisierungen beobachten (55,9 % Kälteautoantikörper, 30,5 % Wärmeautoantikörper, 13,6 % Kombination beider Autoantikörpertypen). 2001-2003 traten 9 % der 303 beobachteten Transfusionszwischenfälle bei anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten auf und dies überwiegend bei Vorliegen anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper. Die beobachteten Zwischenfälle entsprachen in ihrer Häufigkeitsverteilung hinsichtlich des auslösenden Blutproduktes der Häufigkeitsverteilung innerhalb des nicht selektionierten Patientenkollektivs.

**Zusammenfassung:** Patienten mit anti-erythrozytären Autoantikörpern machen am UKM ein unter diagnostischen und hämotherapeutischen Aspekten bedeutendes Kollektiv aus. Der hohe Anteil präexistenter Alloantikörper und die hohe Rate der Alloimmunisierung unter laufendem Transfusionsregime bei Patienten mit anti-erythrozytären Autoantikörpern zeigen, dass zur Gewährleistung einer sicheren Hämotherapie die sensitive, zeit-, personal- und damit auch kostenintensive immunhämatologische Diagnostik zwingend erforderlich ist, um die unmittelbar durchzuführenden Transfusionen sicher zu gestalten und darüber hinaus die zukünftige hämotherapeutische Versorgung der Patienten nicht zu komplizieren.

Tag der mündlichen Prüfung: 07.05.2008

Meinen Eltern und Stefanie gewidmet

Teile der Dissertation sind zur Publikation vorgesehen:

Dorothea Stahl, **Gerrit Jansen**, Nani Osada, and Walter Sibrowski  
Care of patients with anti-erythrocyte autoantibodies: Principles of a rational hemovigilance concept  
Manuscript in preparation

	<i>Seite</i>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>XIV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>XX</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>XXII</b>

**I. Einleitung** 1

I.1 Prinzipien der Immunantwort im Humansystem 1

I.2 Immuntoleranz 8

I.3 Die Immunantwort gegen erythrozytäre Antigene 9

I.3.1 Erythrozytäre Alloantigene und ihre klinische Bedeutung 11

I.3.1.1 Erythrozytäre Alloantigene 11

I.3.1.2 Alloimmunhämolysen 12

I.3.2 Erythrozytäre Autoantigene und ihre klinische Bedeutung 12

I.3.2.1 Erythrozytäre Autoantigene 12

I.3.2.2 Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp 14

I.3.2.3 Autoimmunhämolytische Anämie vom Kältetyp 15

I.4 Besonderheiten der Hämotherapie bei Patienten mit Autoimmunhämolyse 17

I.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit 19

**II. Material und Methoden** 21

II.1 Grundlagen der immunhämatologischen Diagnostik 21

	<i>Seite</i>
II.2 Diagnostik bei Verdacht auf Vorliegen von anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern_____	25
II.2.1 Nachweis erythrozytär gebundener anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper_____	26
II.2.1.1 Direkter Coombstest_____	26
II.2.1.2 Elution erythrozytär gebundener anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper_____	26
II.2.1.3 Untersuchung des Eluates_____	26
II.2.2 Nachweis frei im Plasma vorhandener anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper_____	27
II.2.2.1 Antikörpersuchtest und Antikörperdifferenzierung _____	27
II.2.2.2 Titer frei im Plasma vorliegender anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper_____	28
II.2.2.3 Autoabsorption zum Nachweis unter den Auto- antikörpern liegender anti-erythrozytärer Alloantikörper_____	28
II.3 Diagnostik bei Verdacht auf Vorliegen von anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern_____	30
II.3.1 Screeninguntersuchung auf Vorliegen von Kälteautoantikörpern_____	30
II.3.2 Untersuchungsgang bei positivem Kälteautoantikörperscreening_____	31
II.3.2.1 Untersuchung auf Kälteautoantikörper mit Spezifität für den Iij-Antigenkomplex_____	31
II.3.2.2 Untersuchung der Kälteautoantikörper mit Spezifität für den Sia-Antigenkomplex_____	33

	<i>Seite</i>
II.3.2.3 Untersuchung der Kälteautoantikörper mit Spezifität für den Pr-/Sa-Antigenkomplex_____	34
II.4 Erythrozytäre Kompatibilitätsdiagnostik („Kreuzprobe“) beim autoimmunisierten Patientenkollektiv_____	35
II.4.1 Kreuzprobe und Transfusionsempfehlung bei Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern_____	36
II.4.2 Kreuzprobe und Transfusionsempfehlung bei Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern_____	38
II.4.3 Kreuzprobe und Transfusionsempfehlung bei Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern und gleichzeitigem Vorliegen pathologisch gesteigerter Kälteautoantikörper_____	39
II.5 Diagnostik bei Verdacht auf Transfusionszwischenfall_____	39
II.6 Datenerfassung, Datenerhebung und statistische Auswertung der Daten_____	40
<b>III. Ergebnisse</b> _____	<b>43</b>
III.1 Bezugsgrößen_____	43
III.2 Definition der der Berechnung der Inzidenzen und Prävalenzen zu Grunde liegenden Bezugsgrößen_____	45
III.2.1 Häufigkeitsverteilung der neu aufgetretenen Autoantikörper im Kollektiv der anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten_____	45
III.2.2 Häufigkeitsverteilung der Autoantikörper im Kollektiv der anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten_____	47

	<i>Seite</i>
III.2.3 Berechnung der Inzidenzen und Prävalenzen der verschiedenen Autoantikörpertypen_____	49
III.3 Anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper_____	50
III.3.1 Inzidenz der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper_____	50
III.3.2 Prävalenz der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper_____	51
III.3.3 Charakteristika der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper_____	51
III.3.3.1 Spezifität_____	51
III.3.3.2 Titer_____	53
III.4 Anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper_____	54
III.4.1 Inzidenz der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper_____	54
III.4.2 Prävalenz der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper_____	54
III.4.3 Charakteristika der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper_____	54
III.4.3.1 Spezifität_____	55
III.4.3.2 Titer_____	56
III.4.3.3 Temperaturamplitude_____	57
III.5 Gleichzeitiges Vorliegen von kälte- und wärmereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörpern_____	58
III.5.1 Inzidenz der Kombination beider Autoantikörpertypen_____	58
III.5.2 Prävalenz der Kombination beider Autoantikörpertypen_____	60
III.5.3 Charakteristika der anti-erythrozytären Autoantikörper bei der Kombination beider Autoantikörpertypen_____	61
III.6 Gleichzeitiges Vorliegen von anti-erythrozytären Auto- und Alloantikörpern____	65
III.6.1 Autoantikörper in Kombination mit präexistenten Alloantikörpern____	66

	<i>Seite</i>
III.6.1.1 Wärmeautoantikörperpatienten mit präexistenten anti-erythrozytären Alloantikörpern_____	66
III.6.1.2 Kälteautoantikörperpatienten mit präexistenten anti-erythrozytären Alloantikörpern_____	67
III.6.1.3 Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper in Kombination mit präexistenten anti-erythrozytären Alloantikörpern_____	67
III.6.2 Autoantikörper in Kombination mit unter Transfusion gebildeten Alloantikörpern_____	68
III.6.2.1 Wärmeautoantikörperpatienten mit unter laufendem Transfusionsregime gebildeten anti-erythrozytären Alloantikörpern_____	69
III.6.2.2 Kälteautoantikörperpatienten mit unter laufendem Transfusionsregime gebildeten anti-erythrozytären Alloantikörpern_____	69
III.6.2.3 Patienten mit einer Kombination aus anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörpern mit unter laufendem Transfusionsregime gebildeten anti-erythrozytären Alloantikörpern_____	70
III.6.3 Autoimmunisierung unter laufendem Transfusionsregime _____	72
III.7 Spezifika im ärztlichen Anforderungsverhalten für Diagnostik und bereitzustellende Erythrozytenkonzentrate_____	75

	<i>Seite</i>
III.7.1 Zuordnung anti-erythrozytär autoimmunisierter Patienten zu den Fachdisziplinen am UKM_____	75
III.7.1.1 Zuordnung der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM____	76
III.7.1.2 Zuordnung der Patienten mit anti-erythrozytären Kälte- autoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM_____	77
III.7.1.3 Zuordnung der Patienten mit einer Kombination von anti- erythrozytären wärme- und kältereaktiven Autoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM_____	79
III.7.2 Häufigkeit der notwendigen Diagnostik_____	80
III.7.3 Verhältnis EK-Verbrauch / EK-Bereitstellung bei anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten_____	81
III.7.3.1 Anforderungen und Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit anti- erythrozytären Wärmeautoantikörpern_____	81
III.7.3.2 Anforderung und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern__	82
III.7.3.3 Anforderung und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit der Kombination anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper_____	83
III.8 Hämotherapie bei anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten_____	84
III.8.1 Transfusionspflichtigkeit_____	84

	<i>Seite</i>
III.8.1.1 Transfusionspflichtigkeit von Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern_____	85
III.8.1.2 Durchführung der biologischen Vorprobe_____	86
III.8.1.3 Transfusionspflichtigkeit bei Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern_____	86
III.8.1.4 Transfusion mit Wärmegerät_____	87
III.8.1.5 Transfusionspflichtigkeit bei Patienten mit Kombination anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper_____	88
III.8.1.6 Transfusionspflichtigkeit bei Patienten mit Kombination von wärmereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörpern und Alloantikörpern_____	89
III.8.1.7 Transfusionspflichtigkeit bei Patienten mit Kombination von kältereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörpern und Alloantikörpern_____	90
III.8.1.8 Transfusionspflichtigkeit bei Patienten mit Kombination von beiden Autoantikörpertypen und Alloantikörpern_____	91
III.8.2 Transfusionszwischenfälle_____	92
III.8.2.1 Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti- erythrozytären Wärmeautoantikörpern_____	93
III.8.2.2 Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti- erythrozytären Kälteautoantikörpern_____	95
III.8.2.3 Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von kälte- und wärmereaktiven Autoantikörpern__	96

	<i>Seite</i>
III.8.2.4 Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von Allo- und Autoantikörpern_____	97
<b>IV. Diskussion</b> _____	<b>99</b>
IV.1.1 Prävalenzen und Inzidenzen der verschiedenen anti-erythrozytären Autoantikörpertypen innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs_____	99
IV.1.2 Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Autoantikörpertypen bei Patienten mit Autoimmunhämolyse_____	100
IV.2 Charakteristika der anti-erythrozytären Autoantikörper bei moderner hochsensitiver Diagnostik_____	101
IV.2.1 Spezifität der anti-erythrozytären Autoantikörper_____	101
IV.2.2 Titerstufen der anti-erythrozytären Autoantikörper_____	102
IV.2.3 Gemeinsames Auftreten anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper_____	103
IV.3 Sensitivität der Diagnostik und hämotherapeutischen Relevanz des Ergebnisses_____	105
IV.3.1 Anteil der transfusionsbedingten anti-erythrozytären Alloimmunisierungen im anti-erythrozytär autoimmunisierten Patientenkollektiv_____	105
IV.3.2 Anteil der transfusionsbedingten anti-erythrozytären Autoimmunisierungen im transfundierten Patientenkollektiv_____	108
IV.3.3 Korrelation der Transfusionspflichtigkeit der Patienten mit dem immunhämatologischen Befund (Verbrauchsstatistik)_____	109

	<i>Seite</i>
IV.3.4 Transfusionsreaktionen im anti-erythrozytär autoimmunisierten Patientenkollektiv_____	111
IV.4 Besonderheiten im Anforderungsverhalten der klinisch tätigen Ärzte hinsichtlich durchzuführender Diagnostik und bereitzustellender Blutprodukte bei der Betreuung des anti-erythrozytär autoimmunisierten Patientenkollektivs_____	112
IV.5 Zusammenfassung und Ausblick_____	113
<b>V. Literaturverzeichnis_____</b>	<b>116</b>
<b>VI. Danksagung_____</b>	<b>122</b>
<b>VII. Lebenslauf_____</b>	<b>123</b>

<b>Tabellenverzeichnis</b>		<i>Seite</i>
Tabelle I.1	Die Eigenschaften der Immunglobuline des Menschen_____	4
Tabelle I.3.2	Charakteristika der von Kälteautoantikörpern erkannten Antigene_____	14
Tabelle I.3.2.3	Assoziation zwischen Krankheitserregern und Spezifität anti- erythrozytärer Kälteautoantikörper_____	17
Tabelle II.1.1	Typen der nicht-kovalenten Bindungen bei der Antigen-Antikörperreaktion_____	23
Tabelle II.1.2	Verstärkermethoden bei der Antikörperdetektion_____	24
Tabelle II.3.2.1	Exemplarische Darstellung des typischen Reaktionsausfalles bei Vorliegen eines Anti-I_____	32
Tabelle III.1.1	Bezugsgrößen_____	43
Tabelle III.1.2	Klinische Abteilungen des Universitätsklinikums Münster____	44
Tabelle III.2.1	Anzahl der <i>neu</i> aufgetretenen Autoantikörper bei Patienten, absolute Häufigkeit_____	46
Tabelle III.2.2.1	Anzahl der innerhalb des angegebenen Jahres an den verschiedenen Autoantikörpertypen erkrankten Patienten____	48
Tabelle III.2.2.2	Anzahl der Differenzierungen mit Nachweis von Autoantikörpern_____	48

	<i>Seite</i>
Tabelle III.2.3	Inzidenzen und Prävalenzen der AIHA-Patienten / 100.000 und Jahr_____49
Tabelle III.3.1	Inzidenzen der Wärmeautoantikörper / 100.000 und Jahr_____50
Tabelle III.3.2	Prävalenzen der Wärmeautoantikörper / 100.000 und Jahr_____51
Tabelle III.3.3.1.1	Spezifitäten der Wärmeautoantikörper_____51
Tabelle III.3.3.1.2	Häufigkeitsverteilung der einzelnen Rhesus-Präferenzen_____52
Tabelle III.4.1	Inzidenzen der Kälteautoantikörper / 100.000 und Jahr_____54
Tabelle III.4.2	Prävalenzen der Kälteautoantikörper / 100.000 und Jahr_____54
Tabelle III.4.3.1	Spezifitäten der Kälteautoantikörper_____55
Tabelle III.4.3.2	Klinische Bedeutung der Titerstufen der Kälteautoantikörper__56
Tabelle III.5.1	Inzidenzen der Kombination von beiden Autoantikörpertypen / 100.000 und Jahr_____58
Tabelle III.5.2	Prävalenzen der Autoantikörperkombination / 100.000 und Jahr_____60
Tabelle III.5.3.1	Spezifitäten der Wärmeautoantikörper im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen_____61
Tabelle III.5.3.2	Häufigkeitsverteilung der einzelnen Rhesus-Präferenzen_____61

	<i>Seite</i>
Tabelle III.5.3.4	Spezifitäten der Kälteautoantikörper im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen_____63
Tabelle III.5.3.6	Klinische Bedeutung der Titerstufen der Kälteautoantikörper im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen_____64
Tabelle III.5.3.7	Häufigkeitsverteilung der Temperaturamplituden der Kälteautoantikörper im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen_____65
Tabelle III.6.1	Autoantikörper in Kombination mit einem präexistenten Alloantikörper_____66
Tabelle III.6.1.1	Spezifitäten der in Kombination mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern aufgetretenen präexistenten Alloantikörper_____66
Tabelle III.6.1.2	Spezifitäten der in Kombination mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern aufgetretenen präexistenten Alloantikörper_____67
Tabelle III.6.1.3	Spezifitäten der in Kombination mit anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörpern aufgetretenen präexistenten Alloantikörper_____67
Tabelle III.6.2	Patienten mit Alloimmunisierung unter laufendem Transfusionsregime_____68

	<i>Seite</i>
Tabelle III.6.2.1	Spezifitäten der in Kombination mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern neu aufgetretenen Alloantikörper _____ 69
Tabelle III.6.2.2	Spezifitäten der in Kombination mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern neu aufgetretenen Alloantikörper _____ 70
Tabelle III.6.2.3.1	Spezifitäten der in Kombination mit anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörpern neu aufgetretenen Alloantikörper _____ 70
Tabelle III.6.2.3.2	Darstellung der Anzahl der Alloantikörper unterschiedlicher Spezifitäten innerhalb des Untersuchungszeitraumes in den verschiedenen Patientengruppen _____ 71
Tabelle III.6.3	Autoimmunisierung unter laufendem Transfusionsregime _____ 73
Tabelle III.7.1	Zuordnung der einzelnen Stationen des UKM zu Fachdisziplinen _____ 75
Tabelle III.7.1.1	Zuordnung der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM _____ 77
Tabelle III.7.1.2	Zuordnung der Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM _____ 78
Tabelle III.7.1.3	Zuordnung der Patienten mit einer Kombination von anti-erythrozytären wärme- und kältereaktiven Autoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM _____ 79
Tabelle III.7.2	Anzahl der Diagnostikzyklen im Kollektiv der Autoantikörperpatienten _____ 80

	<i>Seite</i>
Tabelle III.8.1.1	Transfusionspflichtigkeit von Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern _____ 85
Tabelle III.8.1.2	Vorschlag, Durchführung und Ergebnis der biologischen Vorprobe _____ 86
Tabelle III.8.1.3	Transfusionspflichtigkeit bei Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern _____ 87
Tabelle III.8.1.5	Transfusionspflichtigkeit bei Patienten mit Kombination beider Autoantikörpertypen _____ 88
Tabelle III.8.1.6	Transfusionspflichtigkeit von Wärmeautoantikörpern in Kombination mit einem Alloantikörper _____ 89
Tabelle III.8.1.7	Transfusionspflichtigkeit von Kälteautoantikörpern in Kombination mit einem Alloantikörper _____ 90
Tabelle III.8.1.8	Transfusionspflichtigkeit von Wärmeautoantikörpern und Kälteautoantikörpern in Kombination mit einem Alloantikörper _____ 91
Tabelle III.8.2.1.1	Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern _____ 94
Tabelle III.8.2.1.2	Schweregrad der Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern _____ 94
Tabelle III.8.2.2.1	Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern _____ 96

	<i>Seite</i>
Tabelle III.8.2.2.2	Schweregrad der Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern_____96
Tabelle III.8.2.3.1	Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von kälte- und wärmereaktiven Autoantikörpern____96
Tabelle III.8.2.3.2	Schweregrad der Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von kälte- und wärmereaktiven Autoantikörpern_____97
Tabelle III.8.2.4	Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von Allo- und Autoantikörpern_____98

<b>Abbildungsverzeichnis</b>		<i>Seite</i>
Abbildung I.1	Die Komplementkaskade_____	7
Abbildung I.3	Blutgruppenantigene auf funktionell relevanten Erythrozytenstrukturen_____	11
Abbildung II.1	Prinzip der durch anti-erythrozytäre Antikörper induzierten Agglutinationsreaktion_____	22
Abbildung III.3.3.2	Häufigkeit des Vorkommens der Titerstufen der frei im Plasma vorliegenden Wärmeautoantikörper im Kollektiv der insgesamt in den Jahren 2001-2003 durchgeführten Antikörperdifferenzierungen_____	53
Abbildung III.4.3.2	Häufigkeit des Vorkommens der Titerstufen der frei im Plasma vorliegenden Kälteautoantikörper im Kollektiv der insgesamt in den Jahren 2001-2003 durchgeführten Antikörperdifferenzierungen_____	57
Abbildung III.4.3.3	Häufigkeitsverteilung der Temperaturamplituden der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper innerhalb des Zeitraumes 2001-2003_____	58
Abbildung III.5.1	Zusammensetzung der neu aufgetretenen Auto- antikörperkombinationen_____	59
Abbildung III.5.3.1	Häufigkeit des Vorkommens der Titerstufen der frei im Plasma vorliegenden Wärmeautoantikörper im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen bei den insgesamt in den Jahren 2001-2003 durchgeführten Antikörperdifferenzierungen_____	62

	<i>Seite</i>
Abbildung III.5.3.2 Häufigkeit des Vorkommens der Titerstufen der frei im Plasma vorliegenden Kälteautoantikörper im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen bei den insgesamt in den Jahren 2001-2003 durchgeführten Antikörperdifferenzierungen_____	64
Abbildung III.7.3.1.1 Anzahl der angeforderten EK im Kollektiv der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern (2001-2003)_____	81
Abbildung III.7.3.1.2 Anzahl der transfundierten EK im Kollektiv der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern (2001-2003)_____	82
Abbildung III.7.3.2.1 Anzahl der angeforderten EK im Kollektiv der Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern (2001-2003)_____	82
Abbildung III.7.3.2.2 Anzahl der transfundierten EK im Kollektiv der Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern (2001-2003)_____	83
Abbildung III.7.3.3.1 Anzahl der angeforderten EK im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen (2001-2003)___	83
Abbildung III.7.3.3.2 Anzahl der transfundierten EK im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen (2001-2003)___	84

**Abkürzungsverzeichnis**

AHG	Antihumanglobulin
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d.h.	das heißt
EDTA	Ethylen-Diamin-Tetra-Acetat
EK	Erythrozytenkonzentrat
GFP	Gefrorenes Frischplasma
Hb-Konzentration	Hämoglobin-Konzentration
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
LISS	Low Ionic Strength Solution
ml	Milliliter
NaCl	Natriumchlorid
NZB	New Zealand Black
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRALI	Transfusion-Related Acute Lung Injury
UKM	Universitätsklinikum Münster
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
WAIHA	Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp
z.B.	zum Beispiel

## **I. Einleitung**

### **I.1 Prinzipien der Immunantwort im Humansystem**

Das menschliche Immunsystem lässt sich in ein angeborenes und in ein erworbenes Immunsystem einteilen. Sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem verfügen über zelluläre und humorale Komponenten der Immunabwehr. Ziel des Immunsystems ist die Abwehr von pathogenen Keimen unter gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz. Wesentliches Zeichen der Immunabwehr ist die Entzündungsreaktion, die durch Schmerz, Rötung, Überwärmung und Schwellung des Gewebes gezeichnet ist.

Das menschliche Immunsystem erkennt Antigene. Antigene sind in der Regel genetisch determinierte Strukturen, die in der Lage sind, im menschlichen Organismus eine zelluläre Immunantwort (zytotoxische T-Zell-Antwort) oder eine humorale Immunantwort (Antikörper-Antwort) zu induzieren. Dabei kommen als Antigene körperfremde Substanzen wie z.B. Zellmembranproteine von Bakterien oder von Parasiten in Frage. Darüber hinaus sind auch körpereigene Verbindungen, die z.B. im Rahmen viraler Infektionen von körpereigenen Zellen produziert werden, in der Lage, eine solche Immunantwort zu induzieren. Das menschliche Immunsystem kann auch auf körpereigene Strukturen, so genannte Autoantigene, reagieren.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Fragestellungen der Immunhämatologie, der Immunantwort auf Antigene von Blutzellen. Die Immunantwort auf Antigene von Blutzellen ist primär die humorale Immunantwort. Die humorale Immunantwort ist in der Aktivität von B-Lymphozyten und ihrer Reifung zu Plasmazellen und zu immunologischen Gedächtniszellen begründet. Effektormoleküle der humoralen Immunantwort sind die von den Plasmazellen gebildeten Antikörper (Immunglobuline). Im Rahmen der primären Immunantwort produzieren die Plasmazellen Antikörper der Klasse IgM. Diese Antikörper ermöglichen dem Organismus einen unmittelbaren Schutz, obwohl sie bezüglich des korrespondierenden Antigens in der Regel nur eine relativ geringe Affinität besitzen. Immunologische Gedächtniszellen gehen in der Regel aus Plasmazellen hervor und ermöglichen es dem Organismus, im Falle eines erneuten

Kontaktes mit demselben Antigen, das ihre Bildung induziert hat, entsprechende Antikörper innerhalb eines kurzen Zeitraumes zu produzieren. Eine solche Antikörperproduktion im Rahmen einer erneuten Infektion des Organismus mit einem schon bekannten Antigen wird als sekundäre Immunantwort bezeichnet (40, 46). Die sekundäre Immunantwort führt zur Bildung von Antikörpern zwar derselben Spezifität, aber einer anderen Immunglobulinklasse (Immunglobulin-Klassen-Wechsel, Isotypen-Switch). Die nun gebildeten Antikörper der Klasse IgG weisen in der Regel eine deutlich höhere Affinität zu dem korrespondierenden Antigen auf als die IgM Antikörper. Diese so genannte Affinitätsreifung der Antikörper steht für die Spezifizierung der Immunantwort (9, 24, 40, 46).

Die von den Plasmazellen gebildeten Immunglobuline erfüllen unterschiedliche Funktionen (46). Sie können die Neutralisierung bestimmter Antigene bewirken. Dies trifft dabei z. B. auf Viren oder Toxine zu, da diese im Komplex mit Antikörpern nicht mehr in der Lage sind, in ihre Zielzellen einzudringen. Weiterhin können Antikörper durch Opsonierung bestimmte Krankheitserreger für Phagozyten markieren, die die markierten Pathogene über die Interaktion zwischen dem zellulär exprimierten Fc-Rezeptor und dem Fc-Teil des Immunglobulinmoleküls erkennen und sie aufnehmen. Die meisten Antikörper sind zusätzlich in der Lage, das Komplementsystem zu aktivieren und damit eine Lyse der Zielzelle hervorzurufen.

Ein Antikörper setzt sich aus zwei leichten (L = light chain) und zwei schweren (H = heavy chain) Ketten zusammen, die miteinander über nicht-kovalente Bindungen und Disulfidbrücken verbunden sind. Die leichten Ketten kommen dabei in zwei verschiedenen Formen vor,  $\kappa$  und  $\lambda$ , deren Gene auf zwei unterschiedlichen Chromosomen zu finden sind. Innerhalb der schweren Ketten können fünf verschiedene Formen voneinander unterschieden werden, die dabei jeweils für einen bestimmten Isotyp des Immunglobulins charakteristisch sind (40, 46, 95).

Jedes Antikörpermolekül weist jeweils zwei verschiedene Enden auf, wobei sich am N-terminalen Ende Regionen befinden, die eine große Variabilität aufweisen. Diese Regionen werden bei den leichten Ketten als  $V_L$  und bei den schweren Ketten als  $V_H$  bezeichnet. Am anderen Ende des Moleküls befinden sich die konstanten Regionen, die

bei leichten Ketten als  $C_L$  und bei schweren Ketten als  $C_H$  bezeichnet werden. Die variablen Regionen bestimmen die Spezifität des Antikörpers, die konstanten Regionen die biologischen Eigenschaften, wie z.B. Komplementbindung, Interaktion mit dem Fc-Rezeptor der Phagozyten oder die Fähigkeit der Überwindung der Plazentaschranke (40, 46, 95). Das proteolytische Enzym Papain ist in der Lage, ein Antikörpermolekül in zwei unterschiedliche Fragmente aufzuspalten. Das eine dieser Fragmente besteht aus den Regionen, die mit dem korrespondierenden Antigen eine Bindung eingehen. Es wird als Fab-Fragment bezeichnet. Auf dem zweiten Fragment liegen die konstanten Regionen des Antikörpers. Da es leicht kristallisierbar ist, wird es als Fc-Fragment bezeichnet. Dieses Fragment dient Phagozyten, die einen entsprechenden Rezeptor besitzen, als Ligand. Es existieren insgesamt fünf verschiedene Klassen (= Isotypen) von Immunglobulinen. Der jeweilige Isotyp eines Immunglobulins wird dabei durch die Art der schweren Kette bestimmt. Welche schwere Kette welchen Immunglobulinisotyp bildet, lässt sich der Tabelle I.1 entnehmen. Die Eigenschaften der einzelnen Isotypen sollen an dieser Stelle kurz beschrieben werden.

### **Immunglobulin M**

IgM, gebildet im Rahmen der primären Immunantwort, ist strukturell in der Regel ein Pentamer und aufgrund seiner Größe nicht in der Lage, die Plazentaschranke zu passieren. Die fünf Monomere innerhalb eines IgM-Moleküls werden durch das J(oining)-Peptid miteinander verbunden. Die Größe des IgM erlaubt es ihm, Mikroorganismen sowie Erythrozyten unmittelbar zu agglutinieren. Diese Eigenschaft kann man sich im immunhämатologischen Labor zu Nutze machen, da Antikörper des Isotyps IgM z.B. im Rahmen der prätransfusionellen Diagnostik bei Erythrozyten eine sichtbare Agglutination auslösen können. Eine solche Agglutination kann ebenfalls im lebenden Organismus auftreten. Ein Beispiel hierfür ist die Agglutination und Verklumpung von Erythrozyten, wie sie in den Akren z.B. im Rahmen einer Kälteautoagglutinin-Erkrankung auftritt. Aufgrund der Fähigkeit von IgM, ohne Zusatz anderer Substanzen eine Agglutination auszulösen, werden Antikörper dieses Isotyps in der Immunhämатologie auch als komplette Antikörper bezeichnet. Darüber hinaus ist IgM der effektivste Aktivator des Komplementsystems (95). Daraus resultiert, dass durch IgM markierte Zielstrukturen durch Bildung des Membran-Angriffs-Komplexes (MAC, Membrane attack complex) lysiert werden können. Auch Erythrozyten, die

Antigene tragen, die von bestimmten Antikörpern der Klasse IgM erkannt werden, können somit vom Komplementsystem direkt intravasal zerstört werden.

**Tabelle I.1**  
**Die Eigenschaften der Immunglobuline des Menschen**

<b>Antikörperklasse</b>	<b>IgG</b>	<b>IgA</b>	<b>IgM</b>	<b>IgD</b>	<b>IgE</b>
<i>Typ der schweren Kette</i>	γ	α	μ	δ	ε
<i>Typ der leichten Kette</i>	κ,λ	κ,λ	κ,λ	κ,λ	κ,λ
<i>Molekulargewicht (in Dalton)</i>	150.000	180.000 -500.000	900.000	180.000	200.000
<i>Anteil am gesamten Immunglobulin in %</i>	80	15	5	< 0,1	< 0,1
<i>Serum-Halbwertszeit in Tagen</i>	23	6	5	2-8	1-5
<i>Vorkommen in epithelialen Sekreten</i>	-	+	-	-	-
<i>Serologische Eigenschaften</i>	Normalerweise keine Agglutination (inkomplett)	Normalerweise keine Agglutination (inkomplett)	Normalerweise Agglutination (komplett)	?	?
<i>Komplement-aktivierung</i>	+	-	+	-	-
<i>Plazenta-Gängigkeit</i>	+	-	-	-	-

Modifiziert nach: Vengelen-Tyler V (2000 / 2001) Standards of the American Association of Blood Banks. (95)

### **Immunglobulin G**

Die Immunglobuline der Klasse IgG sind die am häufigsten im Körper vorkommenden Antikörper. Das IgG ist ein monomeres Molekül, das nicht direkt in der Lage ist, eine Agglutination von Zellen auszulösen. Im immunhämatologischen Labor kann eine

Agglutination von Zellen jedoch unter Zugabe von Anti-IgG zu IgG-beladenen Erythrozyten ausgelöst werden (Coombstest). Daher werden Antikörper vom Isotyp IgG im Gegensatz zu den Antikörpern der Klasse IgM in der Immunhämatologie als inkomplette Antikörper bezeichnet. Aufgrund seiner Größe ist das Molekül in der Lage, die Plazentaschranke zu passieren und in den Blutkreislauf des ungeborenen Kindes überzutreten. Dies trägt zur passiven Immunisierung des Feten bei, kann jedoch, z.B. im Rahmen einer Rhesusinkompatibilität von Mutter und Kind, einen so genannten Morbus haemolyticus neonatorum auslösen, bei dem die Erythrozyten des Kindes durch die diaplazentar transferierten Antikörper der Mutter zerstört werden. Antikörper des Isotyps IgG lassen sich in vier verschiedene Subgruppen einteilen. Von diesen Subgruppen sind besonders die Klassen IgG3 und IgG1 von Bedeutung, da sie in der Lage sind, das Komplementsystem zu aktivieren. Am effektivsten ist in diesem Zusammenhang das IgG3. Die Subklassen IgG2 und IgG4 sind nicht fähig, eine klinisch relevante Komplementaktivierung herbeizuführen.

### **Immunglobulin A**

IgA kommt im menschlichen Organismus in Form von zwei verschiedenen Subklassen vor: IgA1 und IgA2. Plasmazellen im Verdauungstrakt und den Atemwegen produzieren sowohl IgA1 als auch IgA2, während Plasmazellen im Knochenmark, in den Lymphknoten und in der Milz vorwiegend IgA1 bilden. Die Serumkonzentration von IgA1 beträgt 3,0 mg/ml, die Serumkonzentration von IgA2 0,5 mg/ml (40). IgA befindet sich jedoch überwiegend in mukösen und serösen Sekreten der Körperoberfläche, so z.B. im Speichel, in der Tränenflüssigkeit oder den Sekreten des Respirations- bzw. Gastrointestinaltraktes. In der Regel sind zwei IgA-Monomere durch ein Joining-Peptid zu einem Dimer verbunden. Das von mucosalen Plasmazellen produzierte IgA wird mittels Zytopenmsis durch das Epithel der Mucosa transportiert. Während dieses Vorgangs wird es an die so genannte Sekretorische Komponente gebunden, die diesen Transport ermöglicht. Neben IgM und einigen Subklassen des IgG ist auch IgA in der Lage, das Komplementsystem zu aktivieren. Im Gegensatz zu den beiden anderen Immunglobulinklassen erfolgt die Aktivierung des Komplements in diesem Zusammenhang jedoch über den alternativen Weg (40, 46).

**Immunglobulin E**

IgE lässt sich deutlich seltener als die vorher beschriebenen Isotypen nachweisen. Es liegt dabei als Monomer, gebunden an die Zellmembranen von Mastzellen sowie von basophilen Granulozyten vor und ist besonders an der Vermittlung von allergischen Reaktionen beteiligt. Darüber hinaus spielt es eine Rolle in der Abwehr von Parasiten (40, 46).

**Immunglobulin D**

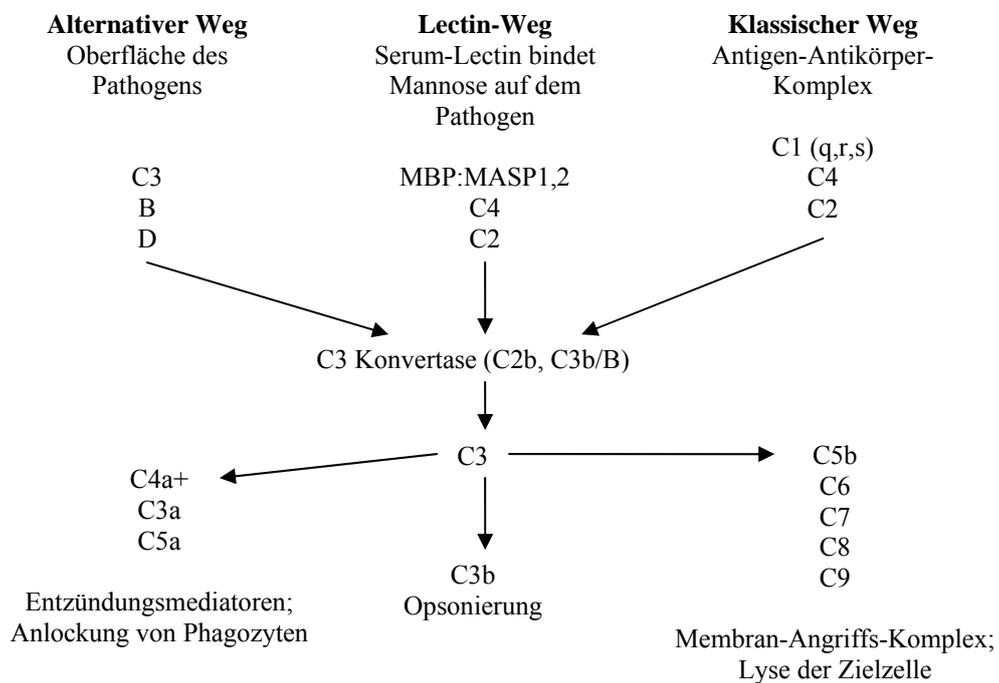
Der größte Anteil des im menschlichen Organismus nachweisbaren IgD liegt gebunden an B-Lymphozyten vor. Die physiologische Funktion dieses Immunglobulins ist jedoch noch weitgehend ungeklärt (40, 46). Man geht mittlerweile davon aus, dass IgD die Funktion von IgM auf unreifen Lymphozyten funktionell kompensieren kann, zum Beispiel im Rahmen einer experimentell induzierten IgM-Defizienz (48).

Immunglobuline erfüllen ihre Funktion als Effektormolekül der Immunantwort zum Teil mit Unterstützung des Komplementsystems. Das Komplementsystem besteht aus einer Gruppe von ca. 25-30 Proteinen, die gelöst in Körperflüssigkeiten und Geweben vorliegen und in einer Kaskade, ähnlich der Blutgerinnungskaskade, aktiviert werden. Die einzelnen Faktoren des Komplementsystems sind Proteasen, die normalerweise in ihrer inaktiven Form vorliegen. Diese werden nomenklatorisch mit einem C und einer Nummer entsprechend dem einzelnen Komplementfaktor bezeichnet. Wenn es durch bestimmte Auslösefaktoren zur Aktivierung des Komplementsystems kommt, werden lokal am Ort der Entzündung die inaktiven Vorstufen in ihre aktive Form überführt. Diese aktiven Proteasen bewirken eine Aktivierung von weiteren Komplementfaktoren, die als nun aktive Enzyme ihrerseits in der Lage sind, weitere Komplementfaktoren zu aktivieren. Aufgrund dieses Verhaltens werden die Komplementfaktoren, analog zu den Verdauungsenzymen des Pankreas, als Zymogene bezeichnet (40). Das Komplementsystem führt zu einer Markierung von Krankheitserregern (Opsonierung), die bewirkt, dass Makrophagen die so markierten Mikroorganismen erkennen und phagozytieren können. Darüber hinaus wirken einige Komplementfaktoren als Chemokine, die weitere zur Phagozytose befähigte Zellen in das Entzündungsgebiet locken.

Es existieren drei verschiedene Formen der Aktivierung des Komplementsystems:

1. alternativer Weg
2. Lectin-abhängiger Weg
3. klassischer Weg

Abbildung I.1 stellt diese Wege schematisch dar. Alle Aktivierungswege münden in die Aktivierung von C3. C3 wird in C3a und C3b gespalten. C3a ist ein kleines Molekül, das eine Wirkung als Chemokin besitzt und somit weitere Entzündungszellen anlockt. C3b führt zur Opsonierung der Zelle und erleichtert den Phagozyten dadurch die Phagozytose und Zerstörung der Zielstruktur. Außer der Opsonierung des Krankheitserregers ermöglicht der Faktor C3b die Spaltung des Komplementfaktors C5 und letztlich die Bildung des Membran-Angriffs-Komplexes, der sich in die Zielstruktur einlagert und zu ihrer Destruktion führt (40, 95). Das Komplementsystem ist ein hoch reguliertes System, das einer Reihe von Kontrollmechanismen zur Verhinderung der unspezifischen Aktivierung und zur Begrenzung einer stattgefundenen Aktivierung unterliegt.



**Abbildung I.1**  
**Die Komplementkaskade**

## I.2 Immuntoleranz

Aufgabe des Immunsystems ist die Abwehr von pathogenen Keimen unter gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz. Der menschliche Organismus erwirbt die Fähigkeit, keine immunologische Abwehrreaktion gegen körpereigene, so genannte Autoantigene, durchzuführen, innerhalb der fetalen und perinatalen Entwicklungsperiode. In dieser Phase wird sichergestellt, dass weder T- noch B-Lymphozyten mit ihren Rezeptoren autologe Oberflächenstrukturen als körperfremd betrachten und gegen diese eine Abwehrreaktion einleiten. Um dies zu erreichen, stehen dem menschlichen Organismus verschiedene Kontrollmechanismen zur Verfügung, die während der Reifung der T- und B-Lymphozyten aktiv sind (1, 13, 35, 49, 54):

1. *Rezeptor-Editing*: Ein autoreaktiver Lymphozyt kann durch Rezeptor-Editing die Spezifität seines Antigen-Rezeptors ändern und dadurch Autoreaktivität vermeiden.
2. *Apoptose*: Gelingt es nicht durch Umlagerung der Struktur des Antigen-Rezeptors seine Autoreaktivität zu verhindern, werden die Zellen, die den autoreaktiven Antigen-Rezeptor tragen, in der Regel durch den Prozess des programmierten Zelltodes (Apoptose) aus dem Lymphozytenrepertoire eliminiert (klonale Deletion).
3. *Anergie*: Entkommen autoreaktive Lymphozyten sowohl dem Prozess des Rezeptor-Editing als auch der Apoptose, werden sie in der Regel in der Peripherie funktionell inaktiviert (anergisiert).

In einigen Fällen kommt es zur Aktivierung autoreaktiver Lymphozyten in der Peripherie. In diesem Zusammenhang ist die Entstehung von Autoimmunerkrankungen möglich, bei denen die Zellen des körpereigenen Immunsystems beginnen, mit Autoantigenen zu reagieren und darauf folgend zytotoxische Autoimmunantworten oder Autoantikörper zu bilden. Eine weitere Möglichkeit der Entstehung einer Autoimmunantwort liegt im so genannten molekularen Mimikry (24, 40). Hierbei kommt es im Rahmen einer Infektion zu einer Aktivierung und Proliferation von Lymphozyten, die im weiteren Verlauf mit Oberflächen von körpereigenen Zellen

reagieren, die den Antigenen des pathogenen Keimes strukturell ähnlich sind. Eine solche Kreuzreaktion tritt zum Beispiel als Rheumatisches Fieber infolge einer Infektion mit  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken auf. Wie bei der Infektionsabwehr, ist es auch im Fall der Autoreaktivität das Ziel des Organismus, das entsprechende Antigen zu eliminieren. Da es sich jedoch um ein Autoantigen handelt, das in der Regel ständig nachproduziert wird, ist das Immunsystem nicht in der Lage, eine entsprechende Entfernung dieses Autoantigens zu erreichen. Infolgedessen kommt es zu einer chronischen Immunreaktion. Im Gegensatz zur Autoimmunität ist Alloimmunität die umschriebene, in der Regel zeitlich begrenzte Immunreaktion gegen Antigene, die der Organismus selbst nicht besitzt („Alloantigene“).

### **I.3 Die Immunantwort gegen erythrozytäre Antigene**

Bis heute sind mehr als 26 verschiedene Blutgruppensysteme bekannt, die unterschiedliche klinische Relevanz besitzen (10). Die meisten dieser Erythrozytenantigene sind hinsichtlich ihrer Genetik gut untersucht worden. Die biochemischen und funktionellen Aufgaben der Strukturen hingegen, die als Blutgruppenantigene bisher lediglich für den Serologen von Interesse waren, werden erst allmählich verstanden. Blutgruppenantigene können jedoch nicht nur auf Erythrozyten nachgewiesen werden. Man findet sie darüber hinaus, wenn auch teilweise in biochemisch leicht modifizierter Form, in anderen Geweben des Organismus. Daher sind diese Antigenstrukturen nicht nur transfusionsmedizinisch von Bedeutung, sondern nehmen ebenfalls in der Transplantationsmedizin eine besondere Stellung ein (16, 19, 63). Es konnte beobachtet werden, dass Blutgruppenantigene biologische Funktionen besitzen, die sich in verschiedene Gruppen einteilen lassen (10):

#### **Transportfunktion**

Einige der Blutgruppenantigene nehmen Funktionen als Transportmoleküle oder als Ionenkanäle wahr. Als Beispiel hierfür sind unter anderem Moleküle der Rhesus-Protein-Familie zu nennen, die als bidirektionale  $\text{NH}_4^+$ -Transporter nicht nur auf Erythrozyten, sondern auch auf Zellen des Tubulusepithels, der Leber und im Gehirn vorkommen (14, 51). Das Diego-Antigen, bzw. das Bande-3-Antigen ist als Anionenaustauscher ebenfalls in Zellen des distalen Tubulus und des Sammelrohres zu

finden (6, 29, 86, 87). Des Weiteren finden sich Blutgruppenpolymorphismen, die Funktionen als Transportprotein für Wasser (4, 12, 41, 53, 96) oder Harnsäure erfüllen (32, 56), auf Strukturproteinen der Erythrozytenmembran.

### **Rezeptorfunktion**

Einige Blutgruppenantigene fungieren als Rezeptoren, mit Hilfe derer pathogene Organismen in der Lage sind, ihre Zielgewebe zu erreichen (42, 50). Als Beispiel hierfür sind der das P-Antigen benutzende Parvovirus B19 (5) sowie *Helicobacter pylori*, der an Lewis-Antigene bindet (3, 25, 36), zu nennen.

### **Adhäsionsfunktion**

Blutgruppenantigene können als Adhäsionsmoleküle dienen, die z.B. die Leukozytenextravasation oder die Metastasierung von Tumorzellen beeinflussen können (58, 77, 78, 89, 101).

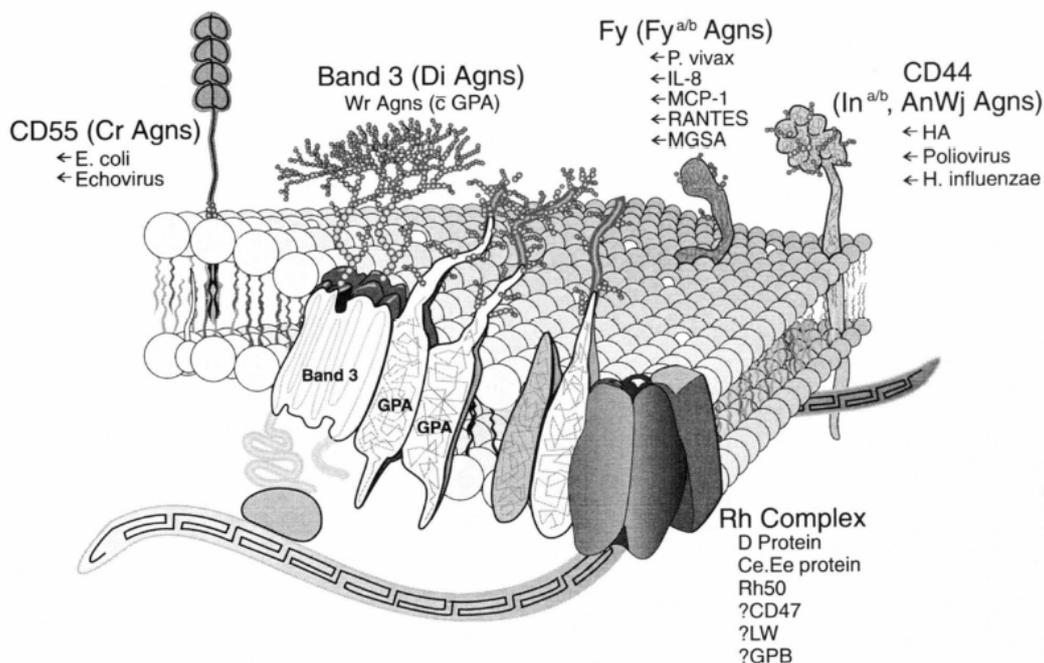
### **Enzymfunktion**

Einige Produkte der die Blutgruppenantigene codierenden Genloci besitzen enzymatische Aktivität. So sind z.B. die Genprodukte der das AB0-System codierenden Gene Glycosyltransferasen, die die Synthese der entsprechenden Antigene auf den unterschiedlichen Geweben steuern (30, 47, 98, 99). Ein weiteres Beispiel ist das Kell-Antigen. Hierbei handelt es sich um eine Zink-Metalloprotease (45, 94).

### **Erhaltung der strukturellen Integrität der Erythrozytenmembran**

Einige Blutgruppenantigene, wie die schon erwähnten Antigene des Rhesus-Systems bzw. der Bande-3-Proteine, haben noch eine weitere wichtige Funktion: Sie erhalten die strukturelle Integrität der Erythrozyten und tragen unter anderem zur Aufrechterhaltung der als Zetapotential bezeichneten negativen Oberflächenladung dieser Blutzellen bei (7, 10, 15, 21, 31, 57, 61).

Abbildung I.3 stellt einige bisher nachgewiesene Funktionen von Erythrozytenantigenen schematisch dar.



**Abbildung I.3**  
**Blutgruppenantigene auf funktionell relevanten Erythrozytenstrukturen**

Quelle: Telen MJ (1995) Erythrocyte blood group antigens: not so simple after all. Blood 85: 299-306 (88)

### I.3.1 Erythrozytäre Alloantigene und ihre klinische Bedeutung

#### I.3.1.1 Erythrozytäre Alloantigene

Erythrozytäre Alloantigene sind Strukturen der Erythrozytenmembran, die sich sowohl durch Polymorphismus als auch Immunogenität auszeichnen. Klinisch von besonderer Bedeutung ist das AB0-Antigensystem. Das AB0-System ist dadurch charakterisiert, dass im Plasma jedes Menschen natürliche Antikörper vorkommen, die jeweils gegen die AB0-Antigene gerichtet sind, die der Proband nicht trägt [„Landsteiner’sche Regel“ (43)]. Diese natürlichen Antikörper werden als Isoagglutinine bezeichnet und können im Rahmen einer Transfusion zu schweren Transfusionsreaktionen führen, weshalb sie bei der Auswahl von Blutprodukten stets berücksichtigt werden müssen. Die anderen Blutgruppenmerkmale, wie zum Beispiel der Rhesusfaktor oder das Kell-Antigen, können Ziel der adaptiven Immunantwort im Rahmen von Transfusionen oder Schwangerschaften sein. Die Immunantwort hängt unter anderem von der Immunogenität des entsprechenden Antigens und der Immunkompetenz des jeweiligen

Individuums ab. Eine infolge einer Transfusion auftretende Alloimmunisierung kann die zukünftige Versorgung eines Patienten mit Blutprodukten erheblich erschweren (91, 95). Im Falle des Vorliegens eines Alloantikörpers ist im Rahmen der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, die das korrespondierende Antigen tragen, eine unter Umständen vital bedrohliche Transfusionsreaktion, die so genannte Alloimmunhämolyse, zu befürchten. Anti-erythrozytäre Alloantikörper sollten daher bei der Auswahl von Blutprodukten stets beachtet werden (59).

### **I.3.1.2 Alloimmunhämolysen**

Ein typisches Beispiel der Alloimmunhämolyse ist die Anti-D vermittelte Alloimmunhämolyse: Bei der Transfusion von Rh(D)-positiven Erythrozyten an einen Rh(D)-negativen Patienten kommt es, Immunkompetenz des Patienten vorausgesetzt, in ca. 80 % der Fälle zur Immunisierung des Patienten und in der Folge zur Bildung eines Allo-Anti-D-Antikörpers. Dieser kann im Falle einer weiteren Transfusion von Rh(D)-positiven Erythrozyten zu einer extravasalen Hämolyse dieser Blutzellen führen. Auch bei Vorliegen einer Schwangerschaft kann eine zuvor stattgefundene Alloimmunisierung relevant werden. Kommt es zum wiederholten Male bei einer Rh(D)-negativen Mutter zu einer Schwangerschaft mit einem Rh(D)-positiven Kind, so kann dies zum Morbus haemolyticus neonatorum führen. Im Plasma der immunisierten Mutter liegen Allo-Anti-D-Antikörper der Klasse IgG vor, die in der Lage sind, die Plazentaschranke zu passieren und die Überlebenszeit der Erythrozyten des ungeborenen Kindes zu verkürzen (24).

## **I.3.2 Erythrozytäre Autoantigene und ihre klinische Bedeutung**

### **I.3.2.1 Erythrozytäre Autoantigene**

Im Gegensatz zu Alloantigenen sind Autoantigene körpereigene Strukturen. Grundsätzlich sind Autoantigene in der Lage, eine Immunantwort gegen den eigenen Organismus zu induzieren. Dies hat unter Umständen eine klinisch relevante Autoimmunerkrankung zur Folge. Wichtige Autoantigene der Erythrozyten sind die Antigene des Rhesus-Komplexes, die Bande-3-assoziierten Antigene sowie Glykophorin A (44). Diese Antigene sind häufig Zielstruktur der Autoantikörper bei der

so genannten Wärmeautoimmunhämolyse: Bei der Wärmeautoimmunhämolyse wird aufgrund der Fehlregulation der die Selbsttoleranz vermittelnden Regulationsmechanismen eine Immunantwort gegen die erythrozytären Autoantigene induziert. Als Folge dieser Immunreaktion resultiert der vorzeitige intra- und / oder extravasale Abbau der Erythrozyten und damit klinisch eine unter Umständen schwere hämolytische Anämie. Weitere Beispiele für Autoantigene sind die Antigene des Iij-Antigenkomplexes. Diese finden sich physiologisch in den subterminalen Abschnitten der Oligosaccharide, an die in weiteren Schritten durch Verbindung mit bestimmten Zuckermolekülen die Blutgruppenantigene des AB0-Systems geformt werden. Das i-Antigen wird dabei aus zwei Einheiten linear miteinander verbundener Disaccharide gebildet. Liegen diese Disaccharide in verzweigter Form vor, so bilden sie das I-Antigen. Fetale Zellen tragen aufgrund einer Unreife des die Verzweigung der Struktur bewirkenden Enzyms überwiegend das unverzweigte i-Antigen, wohingegen auf adulten Erythrozyten überwiegend das I-Antigen nachzuweisen ist (62). Die Epitope des Iij-Antigenkomplexes sind bei papainisierten Erythrozyten stärker exponiert als bei nativen Erythrozyten, so dass anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper mit Spezifität für Epitope des Iij-Antigenkomplexes an papainisierte Erythrozyten stärker binden als an native Erythrozyten. Neben den Antigenen des Iij-Antigenkomplexes können von anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern Antigene des Sia-Antigenkomplexes und des Pr-/Sa-Antigenkomplexes erkannt werden. Anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper, die Antigene des Sia-Antigenkomplexes erkennen, binden an lineare oder gegabelte Laktosaminketten vom Typ 2, die N-Acetyl-Neuraminsäuren (Sialinsäure) tragen. Die Bindung von anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern mit Spezifität für Epitope des Sia-Antigenkomplexes wird durch Papainisierung der Erythrozyten typischerweise nicht verändert, durch Behandlung der Erythrozyten mit Sialidase aber aufgehoben. Epitope des Pr-/Sa-Antigenkomplexes befinden sich nicht auf Laktosaminketten vom Typ 2, sondern sind Neuraminsäure-abhängige Epitope auf O-Glykanen der Glykophorine. Die Epitope sind somit Protease-labil, so dass anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper mit Spezifität für Antigene des Pr-/Sa-Komplexes an native Erythrozyten binden, an papainisierte Erythrozyten jedoch nicht mehr oder mit deutlich abgeschwächter Reaktionsstärke. Die Tabelle I.3.2 fasst die Charakteristika der bisher bekannten Kälteagglutinspezifitäten zusammen. Die Antigene i und I sind die wesentlichen

Zielstrukturen der so genannten kältereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörper. Kältereaktive anti-erythrozytäre Autoantikörper besitzen ein Temperaturoptimum im Bereich von 0-4° C und sind bei pathologischer Steigerung ihres Titers in den meisten Fällen ursächlich für die autoimmunhämolytische Anämie vom Kältetyp (95).

**Tabelle I.3.2**  
**Charakteristika der von Kälteautoantikörpern erkannten Antigene**

Antigen	Chemischer Aufbau	Struktur	Art der Testerythrozyten			Reaktion unter Enzymeinsatz		
			adult	fetal	i adult	Protease (Papain)	Sialidase (Neuraminidase)	Endo-β-Galaktosidase
I	Zucker	Verzweigt	+	↓	↓	↑	↑	↓
i		Linear	↓	+	+	↑	↑	-
j		Verzweigt und linear	+	+	+	↑	↑	- / ↓
Sia-b	Zucker + Neuraminsäure	Verzweigt	+	↓	↓	+	-	+ / ↓
Sia-I		Linear	↓	+	+	+	-	-
Sia-Ib		Verzweigt und linear	+	+	+	+	-	+
Pr	Neuraminsäure + Peptid	Sialo-O-Glycane von Glycophorinen	+	+	+	-	+	+
Sa		Sialo-O-Glycane von Glycophorinen	+	+	+	↓	-	+

Modifiziert nach: Stahl D, Roelcke D (1996) Structure of antigens recognized by cold agglutinins. Beitr Infusionsther Transfusionsmed 33: 7-12 (79)

**Legende:**

- + : Reaktion vorhanden, jedoch ohne ausgeprägte Änderungen der Reaktionsstärke
- : Inaktivierung
- ↑ : Reaktion verstärkt
- ↓ : Reaktion abgeschwächt

**I.3.2.2 Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp**

Die Autoimmunhämolyse vom Wärmetyp (WAIHA) ist eine organspezifische, B-Zell-dominante Autoimmunerkrankung: An die Erythrozytenmembran gebundene, optimal bei 37° C reagierende IgG-Autoantikörper führen zur Fc-γ-Rezeptor vermittelten extravasalen Clearance der Erythrozyten. Untersuchungen in der Vergangenheit haben sich auf die Charakterisierung der Erythrozytenautoantigene und auf die Untersuchung der Fc-γ-Rezeptor-vermittelten Effektorzellfunktionen konzentriert. Welche Mechanismen jedoch zur Bildung und Bindung anti-erythrozytärer Autoantikörper bei der WAIHA im Humansystem führen, ist derzeit noch weniger gut untersucht.

Bei der WAIHA können idiopathische von sekundären Formen unterschieden werden. Die sekundäre WAIHA tritt dabei im Zusammenhang mit dem SLE, anderen Autoimmunerkrankungen, mit Leukämien, Immundefizitsyndromen oder auch getriggert durch Infektionserkrankungen oder Einnahme bestimmter Medikamente, vor allem Antibiotika oder Diclofenac, auf (17, 64, 93). Die WAIHA kann sowohl zu einer akuten als auch zu einer chronischen Anämie führen, die je nach Ausprägungsgrad zu verschiedensten Hypoxie-bedingten Symptomen und im Extremfall bis zum Tode führen kann. Aus diesem Grund werden bei solchen Patienten häufig Erythrozytentransfusionen erforderlich.

Anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper weisen ein besonderes Charakteristikum auf, das diagnostisch und hämotherapeutisch relevant ist: Die Antikörper sind in der Regel panreaktiv, d.h. sie reagieren mit allen eingesetzten Testzellen und auch mit allen zu transfundierenden Spendererythrozyten. Diese Panreaktivität weist darauf hin, dass „anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper in der Regel an eine Membranstruktur der Erythrozyten binden, die entweder nicht polymorph ist oder deren Polymorphismus nicht zur Feinspezifität des Epitops der von anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern erkannten erythrozytären Antigene beiträgt“ (82). Nur in einigen wenigen Fällen lässt sich eine exklusive Spezifität definieren. Diese Spezifität ist dann in der Regel mit den bereits oben erwähnten erythrozytären Autoantigenen des Rhesus-Komplexes, der Bande-3-assoziierten Antigene, sowie des Glykophorin A assoziiert (44). Eine Spezifitätszuweisung bedarf jedoch einiger Zurückhaltung, da es sich bei anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern häufig um so genannte „mimicking autoantibodies“ handelt. Diese Autoantikörper binden nicht nur an die das entsprechende Antigen tragenden Erythrozyten. Sie gehen darüber hinaus mit Erythrozyten Reaktionen ein, die das entsprechende Antigen nicht auf ihrer Oberfläche besitzen (82).

### **I.3.2.3 Autoimmunhämolytische Anämie vom Kältetyp**

Die Autoantikörper, die einer Autoimmunhämolytischen Anämie vom Kältetyp zu Grunde liegen, sind überwiegend Antikörper des Isotyps IgM und reagieren mit einem Temperaturoptimum von 0-4° C bei Temperaturen, die deutlich unter Körpertemperatur

liegen. Sie können sowohl monoklonalen als auch oligoklonalen Ursprungs sein (62, 80). Eine Besonderheit der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper ist, dass sie auch in geringer Konzentration und mit auf den 0-4° C Bereich beschränkter Temperaturamplitude bei gesunden Probanden vorkommen können. Sie haben in der Regel keine klinische Bedeutung, da sie aufgrund ihres Temperaturoptimums normalerweise nicht mit den autologen Erythrozyten unter physiologischen Bedingungen reagieren. Klinische Relevanz erlangen diese Autoantikörper dann, wenn sie in höherer Konzentration im Plasma des Patienten vorkommen und wenn ihre Temperaturamplitude in einen physiologisch relevanten Bereich verschoben ist. Klinisch äußert sich eine AIHA vom Kältetyp durch Akrozyanosen, die unter Umständen sogar bis zu Nekrosen führen können. Häufig sind weiterhin laborchemisch Hämolysezeichen und eine niedrige Hämoglobin-Konzentration, die unter Umständen Transfusionen erforderlich machen, zu beobachten (93).

Pathologisch gesteigerte anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper lassen sich häufig begleitend zu lymphoproliferativen Erkrankungen, wie z.B. dem Morbus Waldenström, dem malignen Myelom, Lymphomen oder lymphatischen Leukämien nachweisen. Hierbei kommt es häufig zur Bildung von monoklonalen anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern, deren Spezifität überwiegend gegen Antigene des Iij-Antigenkomplexes gerichtet ist. Jedoch lassen sich, wenn auch wesentlich seltener, auch anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper gegen Antigene des Sia-Antigenkomplexes oder des Pr-Antigenkomplexes nachweisen. An dieser Stelle ist es interessant, dass es bei Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern einen umgekehrten Zusammenhang zwischen der Produktion anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper und der plasmatischen Konzentration von natürlichem Anti-F(ab)<sub>2</sub>-IgG gibt (90). Dieser Zusammenhang deutet darauf hin, dass anti-idiotypische Antikörper eine wichtige Rolle in der Kontrolle der monoklonal vermittelten anti-erythrozytären Autoimmunreaktion spielen könnten. Der Bildung pathologisch gesteigerter anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper im Rahmen von Infektionen liegt in der Regel eine oligoklonale B-Zell-Aktivierung zu Grunde. Einige Beispiele für infektiöse Agenzien, die zur Bildung von pathologisch gesteigerten anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern führen, sind in Tabelle I.3.2.3 genannt. Diese Erreger sind oftmals mit einer bestimmten Spezifität der Kälteautoantikörper assoziiert, die es ermöglicht, den aufgetretenen kältereaktiven

Autoantikörpern eine mögliche Ätiologie zuzuordnen. Eine Aufstellung darüber, welche Spezifitäten der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper mit welchen Krankheitserregern assoziiert sein können, bietet ebenfalls Tabelle I.3.2.3.

**Tabelle I.3.2.3**

**Assoziation zwischen Krankheitserregern und Spezifität anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper**

<b>Erreger</b>	<b>Antikörperspezifität assoziiert mit Erreger</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Anti-I, Anti-Sia-Ib
<i>Cytomegalie-Virus</i>	Anti-I
<i>Epstein-Barr-Virus</i>	Anti-i
<i>Rubella-Virus</i>	Anti-Pr
<i>Varicella-Virus</i>	Anti-Pr

Modifiziert nach: Roelcke D (1989) Cold agglutination. Transfus Med Rev 3: 140-166 (62)

Wie schon erwähnt, gehören die anti-erythrozytären Kälteautoantikörper ganz überwiegend dem Isotypen IgM an (62, 93). IgM ist als Pentamer in der Lage, das Komplementsystem bis hin zur Bildung des Membranangriffskomplexes vollständig zu aktivieren (40). Die Bindung des Kälteautoagglutinins findet in der Regel in den peripheren Kapillaren statt, da die dort herrschenden Temperaturen im Allgemeinen niedriger sind als im Körperkern (93). Bei der Rezirkulation der IgM-beladenen Erythrozyten, die noch nicht durch den Membranangriffskomplex intravasal lysiert wurden in die Körperkernregion, kann sich der IgM-Autoantikörper in Abhängigkeit von seiner Temperaturamplitude wieder ablösen, während die Komplementproteine, insbesondere C3d, an der Zellmembran auch bei 37° C verbleiben. Die Beladung der Erythrozyten mit Komplementfaktoren kann man sich laborchemisch zum indirekten Nachweis von anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern zu Nutze machen (93).

#### **I.4 Besonderheiten der Hämotherapie bei Patienten mit Autoimmunhämolyse**

Prinzipiell erfolgt die hämotherapeutische Versorgung von Patienten mit Autoantikörper-vermittelten Immunnämolyse nach den üblichen Standards der Hämotherapie, wie sie in den Leit- und Richtlinien der Bundesärztekammer definiert sind (8, 59). Jedoch sind bei der hämotherapeutischen Versorgung von Autoantikörperpatienten darüber hinaus verschiedene Aspekte zu beachten:

Wie schon erwähnt, lassen sich anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper bis zu einer bestimmten Titerstufe auch bei gesunden Individuen nachweisen. Sie besitzen daher nicht immer Relevanz im Rahmen hämotherapeutischer Entscheidungen. Liegen diese Autoantikörper jedoch in pathologisch gesteigerten Konzentrationen und / oder klinisch relevanter Temperaturamplitude vor, so wird in der Regel die Transfusion unter Zuhilfenahme eines Wärmegerätes empfohlen. Mit Hilfe des Wärmegerätes werden die Erythrozytenkonzentrate auf Körperkerntemperatur von 37° C erwärmt. Dies verhindert, dass es im Rahmen der Transfusion zu einer Beladung der Erythrozyten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern und infolgedessen zur Hämolyse kommt.

Bei der Patientengruppe der WAIHA-Patienten liegt in der Regel aufgrund der beim Temperaturoptimum von 37° C gesteigerten Abbaurate der körpereigenen Erythrozyten oftmals ein hoher Transfusionsbedarf vor. Die transfusionsmedizinische Versorgung von WAIHA-Patienten gestaltet sich jedoch schwieriger als die der Patienten mit Kälteautoantikörpern. Grund ist die in der Regel zu beobachtende Panreaktivität der Antikörper, die dazu führt, dass die Autoantikörper sowohl an autologe als auch – meist mit gleicher Stärke – an allogene Erythrozyten binden. Transfusionsrelevante anti-erythrozytäre Alloantikörper können somit vom Autoantikörper überdeckt werden. Im Rahmen der prätransfusionellen Diagnostik ist es jedoch gerade von besonderer Bedeutung, präformierte Alloantikörper im Plasma des Patienten nachzuweisen, die in der Lage wären, im Falle der Transfusion antigeninkompatibler Erythrozytenkonzentrate zu unter Umständen lebensbedrohlichen alloimmunhämolytischen Transfusionsreaktionen zu führen. Da es aufgrund der Bindung der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper auch an allogene, zu transfundierende Erythrozyten in der Regel nicht möglich ist, *in vitro* verträgliche, d.h. in der serologischen Verträglichkeitsprobe („Kreuzprobe“) negative Erythrozytenkonzentrate zur Transfusion zur Verfügung zu stellen, muss die Transfusion unter ärztlicher Aufsicht und unter besonderen Sicherheitsvorkehrungen erfolgen: Die Kompatibilität wird *in vivo* mit der so genannten biologischen Vorprobe nach Oehlecker überprüft (55): Die biologische Vorprobe nach Oehlecker wird am UKM wie folgt durchgeführt: 2 ml Patientenblut (EDTA) werden vor der Transfusion entnommen und, zur Beurteilung der Hämolyse, in die Blutbank geschickt. Danach werden 10 – 20 ml Konservenblut rasch transfundiert, die Transfusion daraufhin

unterbrochen und der Patient in den folgenden 15 Minuten auf subjektive Symptome einer Transfusionsreaktion überwacht. Gegebenenfalls wird noch eine laborchemische Kontrolle auf Hämolyse durchgeführt. Anschließend werden erneut 2 ml Patientenblut (EDTA) entnommen und in der Blutbank auf eine Hämolyse untersucht. Falls weder subjektive noch objektive Zeichen einer Transfusionsreaktion vorliegen, kann die Konserve unter strenger und engmaschiger klinischer Überwachung des Patienten weiter transfundiert werden (70).

### **I.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

In den letzten Jahren fokussierten sich die Bemühungen, die Sicherheit der Hämotherapie zu erhöhen, im Wesentlichen auf Strategien zur Vermeidung transfusions-assoziiertes Virusinfektionen (85). Hier sind deutliche Erfolge erreicht worden: Die Übertragungsrate der HIV-Infektionen durch Blutprodukte in Deutschland liegt mittlerweile bei  $< 4.000.000$ , die der HCV Infektion ebenfalls bei  $< 4.000.000$  (26, 27). Neben dem geringen Infektionsrisiko der Hämotherapie sind es heute im Wesentlichen die immunologischen Transfusionsreaktionen, die unter Umständen lebensbedrohliche unerwünschte Nebenwirkungen bewirken können. Die transfusions-assoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI) (71, 92) und die akuten und verzögerten immunologischen Transfusionsreaktionen (84) machen den Großteil der klinisch relevanten immunologischen Transfusionsnebenwirkungen aus. Zu den akuten und verzögerten immunologischen Transfusionsreaktionen gehören insbesondere die hämolytischen Transfusionsreaktionen nach Gabe von Erythrozytenkonzentraten.

Gerade Patienten mit anti-erythrozytären Autoantikörpern sind unter dem Aspekt der Vermeidung hämolytischer Transfusionsreaktionen besonders schwer zu führen. Die immunhämatologische Diagnostik ist in diesem Patientenkollektiv medizinisch-technisch aufwendig, anspruchsvoll und zeitintensiv. Sie lässt sich nicht automatisieren und ist somit zusätzlich personal- und damit kostenintensiv. Die Interpretation der immunhämatologischen Untersuchungsergebnisse und die Festlegung eines adäquaten Transfusionsregimes erfordern beim anti-erythrozytär autoimmunisierten Patientenkollektiv besondere ärztlich-transfusionsmedizinische Erfahrung und an vielen Stellen den engen interdisziplinären Kontakt zum klinisch tätigen ärztlichen Kollegen.

Darüber hinaus wird die immunhämatologische Diagnostik beim anti-erythrozytär autoimmunisierten Patientenkollektiv häufig unter hohem Zeitdruck vorgenommen, da die in vielen Fällen vital bedrohliche Hämolyse des Patienten zum schnellen therapeutischen Handeln zwingt.

Die immunhämatologische Diagnostik definiert drei verschiedene anti-erythrozytär immunisierte Patientengruppen:

- Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern
- Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern
- Patienten mit einer Kombination der beiden anti-erythrozytären Autoantikörpertypen

Insbesondere zur Frage, ob die Gruppe der Patienten mit einer Kombination der beiden anti-erythrozytären Autoantikörpertypen hämotherapeutisch relevante Besonderheiten aufweist, existieren in der Literatur mit Ausnahme von Kasuistiken bisher keine Daten. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Daten zur immunhämatologischen Diagnostik und zur Hämotherapie beim anti-erythrozytär autoimmunisierten Patientenkollektiv des UKM der Jahre 2001-2003 statistisch aufzubereiten, um die weitere immunhämatologische Diagnostik und die logistischen Ablaufschemata der Bereitstellung von Blutprodukten beim anti-erythrozytär autoimmunisierten Patientenkollektiv in Zeiten des immer weiter zunehmenden Kostendrucks und zunehmender Einschränkungen innerhalb des Gesundheitssystems rational zu begründen, zu optimieren und die zu erwartenden Komplikationen der Hämotherapie innerhalb dieses Patientenkollektivs besser abschätzen zu können.

## II. Material und Methoden

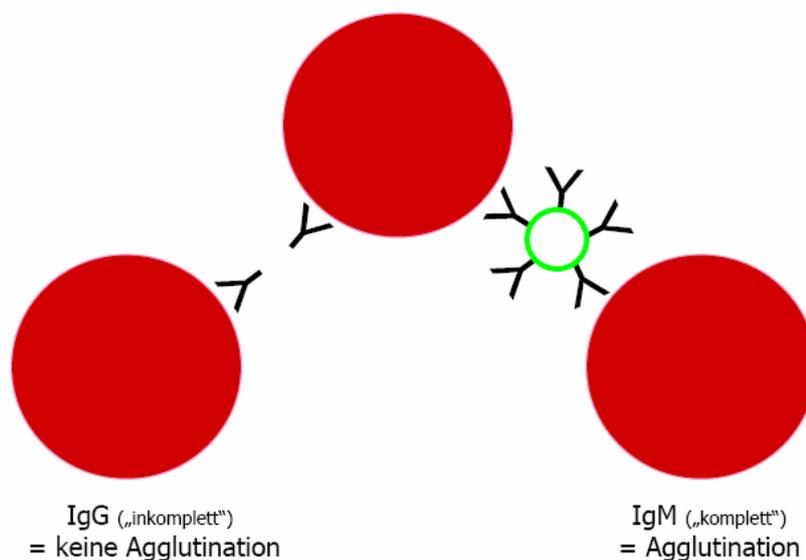
### II.1 Grundlagen der immunhämatologischen Diagnostik

Das klassische Verfahren zum Nachweis anti-erythrozytärer Antikörper im immunhämatologischen Labor ist die Agglutinationsreaktion. Grundlage der Agglutinationsreaktion ist die Antigen-Antikörper-Reaktion, die entweder *in vivo* stattgefunden hat oder die *in vitro* im Labor erzeugt wird. Ziel der immunhämatologischen Diagnostik ist der Einsatz von Untersuchungstechniken, die Antigen-Antikörper-Reaktionen mittels Agglutination *in vitro* detektierbar machen.

Bei der Agglutination bewirkt die Antigen-Antikörper-Reaktion eine mit dem bloßen Auge sichtbare Verklumpung der Blutzellen, die das zu dem Antikörper korrespondierende Antigen auf ihrer Oberfläche tragen. Dabei kann das Prinzip der Agglutination sowohl für den Nachweis von Antikörpern (z.B. im Antikörpersuchtest) als auch für den Nachweis von Antigenen (z.B. in der AB0-Blutgruppenbestimmung) eingesetzt werden. Für die Ausbildung von sichtbaren Agglutinaten muss die sich im Wesentlichen aus der negativen Oberflächenladung der Erythrozyten ergebende „Distanz“ zwischen den einzelnen Erythrozyten überwunden werden und eine „Brückenbildung“ zwischen Erythrozyten stattfinden. Anti-erythrozytäre Antikörper des Isotyps IgM sind aufgrund ihrer Größe in der Lage, den Abstand zwischen zwei Erythrozyten zu überbrücken und führen daher bereits im Kochsalzmilieu zu einer Agglutinationsreaktion. Anti-erythrozytäre Antikörper des Isotyps IgG hingegen binden an korrespondierende Erythrozytenantigene, sind aber nicht in der Lage, den Abstand zwischen zwei Erythrozyten zu überbrücken und eine Agglutinationsreaktion auszulösen. Die Agglutinationsreaktion zur Detektion der Antikörper des Isotyps IgG wird im Labor durch die Zugabe eines Sekundärantikörpers (Antihumanglobulin) herbeigeführt (Coombstest). Bei der Agglutinationsreaktion lassen sich zusammenfassend somit prinzipiell zwei Phasen unterscheiden:

1. *Phase der Sensibilisierung:* Hierbei werden die Antikörper an die korrespondierenden Antigene auf der Erythrozytenmembran gebunden
2. *Phase der Brückenbildung:* Hier kommt es zur Ausbildung von sichtbaren Agglutinaten zwischen den antikörperbeladenen Erythrozyten (95).

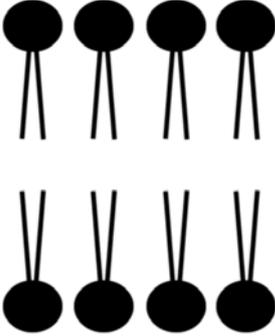
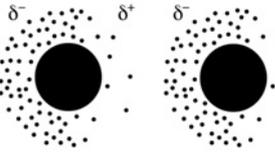
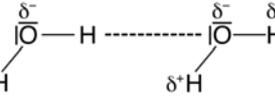
Abbildung II.1 stellt die Abhängigkeit der Detektion einer Agglutinationsreaktion vom Antikörperisotyp schematisch dar.



**Abbildung II.1**  
Prinzip der durch anti-erythrozytäre Antikörper induzierten Agglutinationsreaktion

Tabelle II.1.1 fasst die physikochemischen Grundlagen der Antigen-Antikörper-Bindung zusammen. Tabelle II.1.2 stellt im immunhämатologischen Labor genutzte Möglichkeiten dar, die Antigen-Antikörper-Reaktion so zu verstärken, dass sie *in vitro* detektierbar wird.

**Tabelle II.1.1****Typen der nicht-kovalenten Bindungen bei der Antigen-Antikörperreaktion**

Nicht-kovalente Kräfte	Bindungscharakter	Beispiel
<i>Elektrostatische Anziehung</i>	Entgegengesetzt geladene Teilchen ziehen sich an. Dabei ist es besonders der pH-Wert des Lösungsmittels, der über die Protonierung bzw. Deprotonierung und damit über die Ladung entscheidet	-- COO <sup>-</sup> +H <sub>3</sub> N --
<i>Hydrophobe Bindungen</i>	Im wässrigen Milieu schließen sich hydrophobe, nicht-polare Moleküle zusammen und verdrängen Wassermoleküle. Es handelt sich hierbei um endotherme Reaktionen, die verstärkt bei hohen Temperaturen stattfinden	
<i>Van-der-Waals-Bindungen</i>	Moleküle werden von Elektronenwolken umgeben. Fluktuationen innerhalb dieser Wolken führen zur entgegengesetzten Polarisierung benachbarter Atome	
<i>Wasserstoffbrücken-Bindungen</i>	Elektronegative Atome teilen sich ein Wasserstoffatom; exotherme Reaktionen, die bei niedrigen Temperaturen stärker auftreten	

Modifiziert nach: Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M. (2002) Immunologie, Spektrum, Heidelberg Berlin (40)

**Tabelle II.1.2**  
**Verstärkermethoden bei der Antikörperdetektion**

<b>Verstärkermethode</b>	<b>Prinzip</b>	<b>Antikörper</b>
<i>LISS</i>	Ionenstärkeänderung	Kälteantikörper, besonders Verstärkung von Autoantikörpern
<i>Enzymbehandlung mit Papain oder Bromelin</i>	Proteolytische Abspaltung von Polypeptidketten	Verstärkt unter anderem Antikörper gegen Antigene des Rhesus, P, I, Lewis; zusätzlich sind Enzyme in der Lage, bestimmte Antigenstrukturen auf der Erythrozytenmembran zu zerstören
<i>Inkubation bei niedrigen Temperaturen</i>	Einsatz des Temperatur-optimums bestimmter Antikörper	<i>Kältereaktive Alloantikörper:</i> Anti-M, Anti-P1 <i>Kältereaktive Autoantikörper:</i> z. B. Anti-I
<i>Veränderungen des Verhältnisses zwischen Serum und Zellen</i>	Erhöht z.B. bei niedrigen Konzentrationen von Antikörpern im Serum die Wahrscheinlichkeit der Antigenbindung	Niedrige Konzentrationen von Antikörpern
<i>Veränderungen des pH-Wertes</i>	Einsatz des pH-Optimums bestimmter Antikörper	Absenkung des pH-Wertes verstärkt die Reaktivität von Anti-M und Anti-P; Antikörper des Rhesus, Duffy, Kidd und des MNS-Systems verlieren jedoch ihre Reaktivität

Modifiziert nach: Vengelen-Tyler V (2000 / 2001) Standards of the American Association of Blood Banks (95)

Die immunhämatologische Basisdiagnostik am UKM erfolgt in Übereinstimmung mit den Vorgaben der von der Bundesärztekammer verabschiedeten Richtlinien zur Hämotherapie (8, 59). Bei der immunhämatologischen Erstuntersuchung eines Patienten werden eine Blutgruppenbestimmung und ein Antikörpersuchtest durchgeführt. Darüber hinaus erfolgt routinemäßig, entsprechend den von der Bundesärztekammer vorgegebenen Richtlinien zur Hämotherapie, die Durchführung einer serologischen Verträglichkeitsprobe. Ergebnisse der Antikörpersuchtest oder die serologische Verträglichkeitsprobe Hinweise auf das Vorliegen anti-erythrozytärer Antikörper, so werden weitere immunhämatologische Untersuchungen durchgeführt. Bei positivem

Antikörpersuchtest erfolgt die Differenzierung der Spezifität des anti-erythrozytären Antikörpers (8, 59). Grundsätzlich stehen für immunhämatologische Diagnostik am Institut für Transfusionsmedizin des UKM automatisierte und manuelle Methoden zur Verfügung. Im Routinefall erfolgt die automatisierte Probenabarbeitung. Die weitere Bearbeitung pathologischer Untersuchungsergebnisse der Basisdiagnostik erfordert aber häufig den Einsatz komplexer manueller Untersuchungstechniken. Probematerial zur Durchführung immunhämatologischer Untersuchungen ist in der Regel EDTA-Blut.

## **II.2 Diagnostik bei Verdacht auf Vorliegen von anti-erythrozytären**

### **Wärmeautoantikörpern**

Ergibt das klinische Bild des Patienten oder die immunhämatologische Basisdiagnostik den Verdacht auf das Vorliegen anti-erythrozytärer wärmereaktiver Autoantikörper, wird die weitere Diagnostik entsprechend der folgenden Strategie durchgeführt:

- Untersuchung auf Vorliegen und Differenzierung der Spezifität erythrozytär gebundener Antikörper (direkter Coombstest / Elution der erythrozytär gebundenen Antikörper / Untersuchung des Eluates im indirekten Coombstest)
- Untersuchung auf Vorliegen frei im Plasma vorhandener anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper (Antikörpersuche und -differenzierung im Plasma)
- Untersuchung auf Vorliegen von den anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern überdeckten transfusionsrelevanten anti-erythrozytären Alloantikörpern (Autoadsorption der Wärmeautoantikörper an die Patientenerythrozyten und Untersuchung des absorbierten Plasmas) (82, 93)

## **II.2.1 Nachweis erythrozytär gebundener anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper**

### **II.2.1.1 Direkter Coombstest**

Der direkte Coombstest dient dem Nachweis einer *in vivo* Sensibilisierung von Erythrozyten durch Antikörper und / oder Komplement. Polyspezifisches Antihumanglobulin enthält Antikörper gegen humanes IgG und die C3d-Komponente des humanen Komplements, kann aber auch je nach Zusammensetzung mit IgA- und IgM-Molekülen reagieren. Monospezifische Antihumanglobuline sind gegen die einzelnen Komponenten gerichtet. Die zu testenden Erythrozyten werden gewaschen und danach direkt mit dem Antihumanglobulinserum (AHG) getestet (95). Zum Nachweis erythrozytär gebundener anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper wird im Rahmen des derzeit etablierten Diagnostikschemas am Institut für Transfusionsmedizin des UKM der monospezifische direkte Coombstest unter Verwendung der folgenden Antiseren eingesetzt: Anti-IgG, -IgM, -IgA, -C3c und -C3d.

### **II.2.1.2 Elution erythrozytär gebundener anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper**

Um die im direkten Coombstest nachgewiesenen erythrozytär gebundenen Autoantikörper einer Spezifitätsdiagnostik unterziehen zu können, müssen sie von der Erythrozytenoberfläche gelöst („eluiert“) werden. Die Elution bewirkt eine Freisetzung der gebundenen Autoantikörper und überführt sie wieder in die lösliche Form (82). Das derzeit etablierte Diagnostikschema am Institut für Transfusionsmedizin des UKM setzt zur Elution die Technik der Antikörperabspaltung durch pH-Erniedrigung mittels Säure ein.

### **II.2.1.3 Untersuchung des Eluates**

Das Eluat wird im Antikörpersuchtest mit 8-11 Testzellen in verschiedenen Milieus (Kochsalz-Milieu, indirekter Coombstest, Papain-Milieu) zur Untersuchung auf die Spezifität des zuvor erythrozytär gebundenen Antikörpers eingesetzt. In einigen Fällen zeigen die von der Oberfläche der Patientenerythrozyten eluierten Antikörper keine

Reaktionen im sich anschließenden Antikörpersuchtest. In der Literatur wird dies häufig als nicht stabile, Fc-Fragment vermittelte und somit antigen-unspezifische *in vivo* Bindung von Immunglobulin an die Erythrozyten interpretiert und nicht als antigenspezifische Bindung mittels des F(ab')<sub>2</sub>-Fragmentes (82). Zur Abgrenzung einer nicht stabilen, Fc-Fragment vermittelten antigen-unspezifischen Bindung von einer hochaffinen antigen-spezifischen Bindung, die im mit dem Eluat durchgeführten Antikörpersuchtest jedoch wegen einer zu niedrigen Konzentration der anti-erythrozytären Antikörper nicht detektierbar ist, ist es – in Abhängigkeit vom immunhämatologischen Gesamtbefund – gelegentlich sinnvoll, das von der Erythrozytenoberfläche gewonnene Eluat zum Beispiel durch eine Membranzentrifugation zu konzentrieren. Im hochkonzentrierten Eluat gelingt in der Regel der Nachweis der anti-erythrozytären Antikörper, wenn es sich um hochaffine Antikörper handelt (82).

## **II.2.2 Nachweis frei im Plasma vorhandener anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper**

### **II.2.2.1 Antikörpersuchtest und Antikörperdifferenzierung**

Nachdem die Diagnostik auf das Vorliegen erythrozytär gebundener Wärmeautoantikörper abgeschlossen ist, wird das Plasma des Patienten auf freie Autoantikörper untersucht. Freie Wärmeautoantikörper treten in der Regel dann auf, wenn alle korrespondierenden Antigene auf der Oberfläche der Erythrozyten mit Autoantikörpern gesättigt sind (82). Somit lassen sich im Serum des Patienten existierende freie wärmereaktive anti-erythrozytäre Autoantikörper nur ab einer bestimmten Quantität nachweisen. Zum Nachweis frei im Plasma vorhandener anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper wird der Antikörpersuchtest eingesetzt. Testerythrozyten mit einem bekannten Antigenmuster werden mit Plasma des Patienten inkubiert, wobei die Antigendichte der Testzellen ein wesentliches Auswahlkriterium darstellt. Eingesetzt werden Sets mit Erythrozyten der Blutgruppe 0 von drei Spendern, deren Erythrozyten sich in ihrem Antigenmuster ergänzen. Die Antikörpersuche im Plasma des Patienten wird im Rahmen der erweiterten Diagnostik bei Verdacht auf Vorliegen anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper in der Regel nicht nur im indirekten

Coombstest sondern auch im Kochsalz- und im Papain-Milieu durchgeführt. Bei positivem Antikörpersuchtest schließt sich die Differenzierung des Antikörpers mit einem erweiterten Testzellpanel von 8-11 Testerythrozyten an.

### **II.2.2.2 Titer frei im Plasma vorliegender anti-erythrozytärer**

#### **Wärmeautoantikörper**

Bevor es zur Durchführung einer Autoadsorption der Wärmeautoantikörper an die Patientenerythrozyten zum Nachweis unter den Autoantikörpern liegender transfusionsrelevanter anti-erythrozytärer Alloantikörper kommt, erfolgt die Bestimmung des Titers der frei im Plasma vorliegenden anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper. Der Titer wird durch das Anlegen einer geometrischen Verdünnungsreihe des Patientenplasmas im Enzymmilieu (Papain) bestimmt. Als Titer der wärmereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörper wird dabei die Verdünnungsstufe angegeben (0, 2, 4, 8, 16...), in der gerade noch positive Reaktionen nachweisbar sind. Erfahrungsgemäß liegen die Titer der wärmereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörper am häufigsten zwischen den Verdünnungsstufen 2 und 64. Mit Hilfe des Autoantikörpertiters kann anhand von Erfahrungswerten abgeschätzt werden, wie häufig das Plasma autoabsorbiert werden sollte, um die Wärmeautoantikörper vollständig aus dem Plasma zu entfernen.

### **II.2.2.3 Autoabsorption zum Nachweis unter den Autoantikörpern liegender anti-erythrozytärer Alloantikörper**

Die Eigenschaft der Panreaktivität von wärmereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörpern erschwert nicht nur die Spezifitäts- bzw. Bindungspräferenzdiagnostik der nachgewiesenen Autoantikörper. Aufgrund dieses Verhaltens sind wärmeraktive anti-erythrozytäre Autoantikörper auch in der Lage, einen gleichzeitig vorhandenen anti-erythrozytären Alloantikörper zu maskieren (82, 95). Es ist daher möglich, dass ein im Patienten-Serum vorkommender Alloantikörper aus diesem Grund dem Nachweis entgeht und bei der Auswahl von zu transfundierenden Erythrozytenkonzentraten unberücksichtigt bleibt. Da diese Alloantikörper jedoch in der Lage sind, lebensbedrohliche Transfusionsreaktionen auszulösen, müssen sie bei Verdacht auf das Vorliegen von wärmereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörpern ausgeschlossen

werden. Dieser Ausschluss erfolgt durch die immunhämatologische Technik der Autoadsorption. Ziel der Adsorption ist es, im Plasma des Patienten gelöste Wärmeautoantikörper durch Bindung an die autologen Erythrozyten, also das eigentliche Zielantigen der Antikörper, zu entfernen, um anschließend das autoantikörperfreie Plasma auf Alloantikörper zu untersuchen. Um dies zu ermöglichen, müssen autologe Erythrozyten so vorbereitet werden, dass im Plasma vorliegende Wärmeautoantikörper mit ihren Antigenbindungsstellen optimal reagieren können. Autologe Erythrozyten sind bei Vorliegen von freien Autoantikörpern im Plasma meist komplett mit Autoantikörpern gesättigt. Diese Autoantikörper-Antigen-Bindungen müssen in einem ersten Schritt gelöst werden, um für die Adsorption freie Antigenbindungsstellen zu schaffen. Diese Dissoziation der Antigen-Antikörperkomplexe wird durch Zusatz des proteolytischen Enzyms Papain herbeigeführt. Papain spaltet dabei die an der Oberfläche gebundenen Antikörper proteolytisch ab. Darüber hinaus werden auf der Erythrozytenmembran befindliche Polypeptidketten ebenfalls abgespalten und somit eine Antigen-Antikörperkomplex-Bildung erleichtert (95). Nach Zugabe des Papains wird überprüft, ob die Epitope, an die im weiteren Verlauf die Wärmeautoantikörper binden sollen, auch tatsächlich korrekt freigelegt und nicht durch das Papain zerstört wurden. Ist dies geschehen, kann mit der Adsorption begonnen werden. In einem ersten Schritt werden autologe, papainisierte Erythrozyten und das Plasma des Patienten in einem definierten Verhältnis von in der Regel 2 : 1 gemischt und bei 37° C inkubiert. Während der Inkubation erfolgt die Beladung der Erythrozyten mit Autoantikörpern. Anschließend wird die Probe zentrifugiert, der gewonnene Überstand abgenommen und erneut mit frisch papainisierten Erythrozyten inkubiert. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis das zu testende Patientenplasma keine Autoantikörper mehr enthält. Um eine Vorstellung über die Anzahl der benötigten Autoadsorptionsvorgänge zu erhalten, ist es möglich, anhand des Titers der freien Wärmeautoantikörper die mögliche Anzahl von Adsorptionen zu schätzen. Um zu überprüfen, ob alle Autoantikörper vollständig aus dem Patientenplasma entfernt wurden, wird nach der entsprechenden Anzahl von Autoadsorptionen eine Agglutinationskontrolle angesetzt. Bei negativem Ausfall dieser Kontrolle kann das Adsorbat mit Hilfe des Antikörpersuchtests auf Alloantikörper untersucht werden.

## II.3 Diagnostik bei Verdacht auf Vorliegen von anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern

### II.3.1 Screeninguntersuchung auf Vorliegen von Kälteautoantikörpern

Kälteautoagglutinine sind anti-erythrozytäre Antikörper mit einem Reaktionsoptimum bei 0° C. Die klinische Relevanz von anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern hängt in erster Linie von ihrem Titer und ihrer Wärmeamplitude ab. Das Screening auf das Vorliegen pathologisch gesteigerter Kälteautoagglutinine besteht daher aus der Durchführung eines direkten Coombstestes und der Titration des Probandenserums (Titerstufen 1-2-4-8) gegen verschiedene Erythrozytenpopulationen im NaCl-Milieu bei 0° C und 37° C.

Wenn der direkte Coombstest negativ ist und / oder das Patientenserum bei einer Verdünnung von 1:8 bei 0° C im NaCl-Milieu keine Agglutination der eingesetzten Patienten- oder Testerythrozyten zeigt, gilt das Screening auf das Vorliegen von Kälteautoantikörpern als abgeschlossen und wird wie folgt beurteilt:

- *Kälteautoagglutinin-Titer 0*: Untersuchung auf anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper negativ
- *Kälteautoagglutinin-Titer 2-4*: keine pathologische Steigerung des Titers von anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern nachweisbar

Als Titer wird dabei die Verdünnungsstufe des Testerythrozytenpools, nicht der Probandenerythrozyten angegeben.

Die immunhämатologische Diagnostik auf anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper wird weitergeführt, wenn mindestens eine der beiden folgenden Voraussetzungen erfüllt ist:

- direkter Coombstest positiv
- das Patientenserum zeigt bei einer Verdünnung von 1:8 bei 0° C im Kochsalz-Milieu noch eine Agglutination der eingesetzten Patienten- oder Testerythrozyten

### II.3.2 Untersuchungsgang bei positivem Kälteautoantikörperscreening

Die Spezialdiagnostik bei Verdacht auf Kälteautoimmunhämolyse dient dem Nachweis (Titration) und der Differenzierung grenzwertig pathologischer und pathologisch gesteigerter Kälteautoagglutinine sowie der Beurteilung ihrer Wärmeamplitude. Kälteagglutinin-Titer (Titration in Röhrchentechnik) werden wie folgt beurteilt:

8-16	Anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper	grenzwertig	pathologisch gesteigert
$\geq 32$	Anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper	pathologisch	gesteigert
$\geq 512$	Anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper	hochtitrig	pathologisch gesteigert

Da die Kälteagglutininspezifität bei im Rahmen von Infekten auftretenden Kälteautoantikörpern einen Hinweis auf die Pathogenese der zu Grunde liegenden Infektion geben kann, ist die Differenzierung der Spezifität der Kälteautoagglutinine ebenfalls essentieller Bestandteil der Diagnostik bei Verdacht auf Kälteautoimmunhämolyse (62).

Die Spezialdiagnostik bei V.a. Kälteautoimmunhämolyse am UKM trägt der Verteilung der Häufigkeiten der Kälteautoagglutinin-Spezifitäten Rechnung, indem im ersten Teil der Spezialdiagnostik nur auf das Vorliegen von Kälteautoagglutininen mit Spezifität für den Iij-Komplex untersucht wird. Nur wenn diese Diagnostik die Spezifität der von den Kälteautoagglutininen erkannten Antigene nicht eindeutig nachweist, wird in einem zweiten und dritten Teil der Diagnostik auf die Spezifitäten des Sia-Antigenkomplexes und des Pr-/Sa-Antigenkomplexes untersucht.

#### II.3.2.1 Untersuchung auf Kälteautoantikörper mit Spezifität für den Iij-Antigenkomplex

Für die Untersuchung auf Kälteautoantikörper mit Spezifität für den Iij-Antigenkomplex werden eine antikoagulierte Blutprobe des Patienten und verschiedene Erythrozytenpools benötigt.

Bei den verschiedenen Erythrozytenpools handelt es sich um:

1. native Erythrozyten des Patienten
2. Pool nativer adulter Erythrozyten der Blutgruppe 0
3. Pool papainisierter adulter Erythrozyten der Blutgruppe 0
4. Pool nativer Nabelschnurerythrozyten der Blutgruppe 0

**Tabelle II.3.2.1**

**Exemplarische Darstellung des typischen Reaktionsausfalles bei Vorliegen eines Anti-I (die Reaktionsstärken wurden auf einer Skala von 1-4 bewertet)**

Temperatur in ° C Verdünnung	autologe RBC nativ			Pool homologer RBC adult, nativ			Pool homologer RBC adult, papainisiert			Pool homologer RBC fetal, nativ		
	0	37	22	0	37	22	0	37	22	0	37	22
1	1	-	2	4	-	2	4	-	3	-	-	-
2	4	-	2	4	-	2	4	-	3	-	-	-
4	4	-	1	4	-	1	4	-	2	-	-	-
8	3	-	-	4	-	1	4	-	2	-	-	-
16	3	-	-	3	-	-	4	-	2	-	-	-
32	2	-	-	3	-	-	4	-	1	-	-	-
64	1	-	-	2	-	-	3	-	-	-	-	-
128	-	-	-	1	-	-	3	-	-	-	-	-
256	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
512	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
1024	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
2048	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Kälteautoagglutinin-Titer</b>				128								

Diese unterschiedlichen Erythrozytenpools werden nun mit Patientenplasma in Form von vier geometrischen Verdünnungsreihen bei 0° C, 37° C und bei Raumtemperatur (20-22° C) inkubiert. Die zu beobachtenden Reaktionen des Patientenplasmas mit den einzelnen Zellpools werden bei den unterschiedlichen Titerstufen im Hinblick auf die Reaktionstemperatur protokolliert (siehe Tabelle II.3.2.1). Als Kälteagglutinin-Titer wird die letzte Verdünnungsstufe angegeben, in der noch schwache positive Reaktionen mit den nativen adulten Testerythrozyten der Blutgruppe 0 nachzuweisen sind.

### **II.3.2.2 Untersuchung der Kälteautoantikörper mit Spezifität für den Sia-Antigenkomplex**

Ließ sich in den vorhergehenden Untersuchungen ein Autoantikörper mit Spezifität für den Iij-Antigenkomplex nicht nachweisen, erfolgt die weitere Diagnostik. Der Verdacht auf einen anti-erythrozytären Kälteautoantikörper mit Spezifität gegen ein Antigen des Sia-Antigenkomplexes ergibt sich, wenn der entsprechende Antikörper in den vorhergehenden Untersuchungen sowohl mit nativen als auch mit Protease-behandelten Erythrozyten gleichstarke Reaktionen zeigt: Die Bindung von Kälteautoantikörpern mit Spezifität für Epitope des Sia-Antigenkomplexes wird durch Papainisierung der Erythrozyten nicht verändert, durch Behandlung der Erythrozyten mit Sialidase aber aufgehoben.

Um eine Detektion der gegen den Sia-Antigenkomplex gerichteten Kälteautoantikörper zu ermöglichen, müssen Antikörper mit der Spezifität Anti-I und Anti-T aus dem Patientenserum entfernt werden: Humane Seren enthalten Anti-T. Anti-T erkennt ein Kryptantigen auf Erythrozyten, das T-Antigen, das durch Behandlung der Erythrozyten mit Sialidase freigesetzt wird. Anti-T hat sein Reaktionsoptimum bei 0-4° C. Anti-T kann die fehlende Reaktion von Kälteautoantikörpern, die eine Sia-Spezifität besitzen, mit Sialidase-behandelten Erythrozyten überdecken. Dieser Effekt wird unterstützt durch die kaschierende Reaktion von niedrigtitrigem Anti-I, dessen Reaktion durch die Sialidase-Behandlung der Erythrozyten verstärkt wird. Das Vorliegen von anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern mit Spezifität gegenüber Sialidase-labilen Antigenen wird daher erst sichtbar, wenn Anti-T und Anti-I aus den Seren entfernt sind. Dies wird erreicht durch Absorption der Seren mit Sialidase-behandelten Erythrozyten, auf denen T *de novo* freigesetzt und I verstärkt verfügbar ist, während Sialidase-labile Antigene inaktiviert werden und nach Absorption der Seren ohne Interferenz von Anti-T und Anti-I nachgewiesen werden können.

Die immunhämатologische Diagnostik anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper mit Spezifität gegen ein Antigen des Sia-Antigenkomplexes gestaltet sich somit zusammenfassend in drei Schritten:

1. Inaktivierung von Sialidase-labilen Antigenen = Sialidase-Behandlung von Erythrozyten
2. Adsorption des Patientenserums an die vorbehandelten Erythrozyten zum Entfernen von Anti-T und Anti-I
3. Untersuchung des adsorbierten Serums auf Spezifität und Titer des Kälteautoantikörpers

Um nach Adsorption des Patientenserums eine Titration des Kälteautoantikörpers durchzuführen, werden fünf geometrische Verdünnungsreihen bis zu einem Titer von 1:2048 angesetzt. Als Testzellen kommen dabei in diesem Schritt der Diagnostik native Patientenerythrozyten, native und papainisierte adulte Poolerythrozyten sowie native und papainisierte Nabelschnurerythrozyten zum Einsatz. Zusätzlich wird in einem weiteren Ansatz eine Negativ-Kontrolle durchgeführt. Anschließend werden die Ansätze, analog zur Testung des Plasmas auf Antigene des Iij-Komplexes, bei unterschiedlichen Temperaturen (0° C, 37° C und Raumtemperatur) untersucht und die Ergebnisse protokolliert.

### **II.3.2.3 Untersuchung der Kälteautoantikörper mit Spezifität für den Pr-/Sa-Antigenkomplex**

Finden sich bei den durchgeführten Tests weder Kälteautoantikörper gegen Antigene des Iij- noch gegen solche des Sia-Antigenkomplexes, sollten Antikörper gegen den Pr-Antigenkomplex ausgeschlossen werden. Pr-Antigene sind Protease-labile Epitope, die, im Gegensatz zu den Antigenen des Iij- und des Sia-Antigenkomplexes, nicht aus Typ-2-Ketten aufgebaut sind. Anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper mit Spezifität für den Pr-Antigenkomplex werden unter Einsatz des Enzyms Endo- $\beta$ -Galaktosidase nachgewiesen. Dieses Enzym spaltet Typ-2-Ketten, was zur Folge hat, dass mit diesem Enzym behandelte Erythrozyten keine Antigene des Iij- und Sia-Antigenkomplexes mehr auf ihrer Oberfläche tragen. Positive Reaktionen des Patientenplasmas mit diesen enzymbehandelten Testzellen können somit auf anti-erythrozytäre Antikörper mit Spezifität gegen ein Antigen des Pr-/Sa-Antigenkomplexes zurückgeführt werden. Kälteautoantikörper gegen Antigene des Pr-Komplexes erfüllen somit zusammenfassend die folgenden drei Kriterien:

1. Bindung sowohl an Erythrozyten adulter als auch fetaler Probanden
2. Reaktion mit einem Protease-labilen Epitop
3. Reaktion mit Endo- $\beta$ -Galaktosidase-behandelten Erythrozyten

In diesem Teil der Diagnostik erfolgt die Titration mit Hilfe von zwei geometrischen Verdünnungsreihen mit nativen und Endo- $\beta$ -Galaktosidase-behandelten adulten Erythrozyten bei 0° C, 37° C und Raumtemperatur. Dabei wird als Titer der Kälteautoantikörper in diesem Fall der Titer des Pools nativer adulter Erythrozyten angegeben.

#### **II.4 Erythrozytäre Kompatibilitätsdiagnostik („Kreuzprobe“) beim autoimmunisierten Patientenkollektiv**

Die serologische Verträglichkeitstestung ist die *in vitro* Testung des Patientenplasmas auf die Existenz anti-erythrozytärer Antikörper gegen Antigene, die auf der Oberfläche der zu transfundierenden Erythrozyten enthalten sind. Letztlich stellt auch die serologische Verträglichkeitsprobe einen Antikörpersuchtest dar. Mit ihr sollen Antikörper des Isotyps IgM (komplette Antikörper) sowie des Isotyps IgG (inkomplette Antikörper) nachgewiesen werden, da diese in der Lage sind, akute oder verzögerte Transfusionsreaktionen auszulösen.

Eine vollständige Kreuzprobe bestand ursprünglich aus der Major-Kreuzprobe (Prüfung des Empfängerserums gegen die Spendererythrozyten) und der Minor-Kreuzprobe (Prüfung des Spenderplasmas gegen die Empfängererythrozyten) (91). Auf die Durchführung der Minor-Kreuzprobe kann unter normalen Umständen aus zwei Gründen mittlerweile verzichtet werden:

1. Anti-erythrozytäre Alloantikörper im Spenderplasma werden bereits zum Zeitpunkt der Blutspende mit einem Antikörpersuchtest ausgeschlossen.
2. Erythrozytenkonzentrate enthalten im Gegensatz zum früher transfundierten Vollblut nur noch Restspuren von Spenderplasma.

Den Hämotherapie-Richtlinien der Bundesärztekammer entsprechend, erfolgt bei jeder zur Durchführung einer serologischen Verträglichkeitsprobe eingesandten Blutprobe die Bestimmung der transfusionsrelevanten Blutgruppeneigenschaften. Sofern die Blutgruppe in dem für die Untersuchung verantwortlichen Labor bereits bekannt ist,

erfolgt eine Kontrolle der AB0-Blutgruppeneigenschaften sowie ein Antikörpersuchtest, falls der letzte Antikörpersuchtest vor mehr als 72 Stunden durchgeführt wurde. Die Durchführung der serologischen Verträglichkeitsprobe erfolgt mindestens im LISS-Coombs-Milieu (indirekter Coombstest). Die Ergebnisse der serologischen Verträglichkeitsprobe werden nach einer Inkubation von Spendererythrozyten und Patientenplasma im LISS-Milieu bei 37° C und anschließender Zugabe des Antihumanglobulins abgelesen. Treten im Rahmen dieser Testungen unter Einbeziehung einer so genannten Eigenprobe (Inkubation von Patientenerythrozyten und Patientenplasma) keine positiven Reaktionen auf, so gilt die Kreuzprobe als negativ, d.h. ohne Hinweis auf das Vorliegen eines irregulären, anti-erythrozytären Alloantikörpers gegen die zu transfundierenden Erythrozyten zum Zeitpunkt der Untersuchung. Das getestete Blutprodukt ist im Falle des Auftretens von positiven Reaktionen in der Regel nicht mit dem Empfänger kompatibel. Dies hat zur Folge, dass bei Vorliegen einer positiven Kreuzprobe das entsprechende Erythrozytenkonzentrat in der Regel nicht transfundiert werden darf. Jedoch sind in diesem Zusammenhang einige Ausnahmen zu nennen, auf die nachfolgend eingegangen wird.

#### **II.4.1 Kreuzprobe und Transfusionsempfehlung bei Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern**

Auch bei Patienten, in deren Blut anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper enthalten sind, stellt die Kreuzprobe den entscheidenden Schritt der Kompatibilitätsdiagnostik dar. Liegt bei Beendigung der Autoadsorption noch genügend Absorbat vor, so kann dieses in einem Parallelansatz zusätzlich zu der mit Plasma durchgeführten Kreuzprobe anstelle des autoantikörperhaltigen Plasmas des Patienten im Rahmen der Kompatibilitätsdiagnostik eingesetzt werden. Oftmals ist dies jedoch nicht der Fall. Hier ist es dann aufgrund der Panreaktivität der wärmereaktiven Autoantikörper nahezu unmöglich, *in vitro* als kompatibel getestete Erythrozytenkonzentrate bereitzustellen, da aufgrund dieser Eigenschaft auch in der Kreuzprobe durchgehend positive Reaktionen auftreten. Trotzdem darf, gerade im Falle einer vitalen Indikation, nicht auf eine Transfusion verzichtet werden.

Bei Vorliegen von wärmereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörpern ist es empfehlenswert, die Transfusion Rhesus- und Kell-kompatibel durchzuführen. Von

diesem Vorgehen sollte auch dann nicht abgewichen werden, wenn im Blut des Patienten Autoantikörper mit Bindungspräferenz gegenüber Antigenen des Rhesuskomplexes vorliegen. Ist ein Patient zum Beispiel Träger des Rhesus-Merkmales  $e$  in homozygoter Form und liegen in seinem Plasma Autoantikörper der Spezifität Anti- $e$  vor, so können trotzdem Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden, die das Rhesusmerkmal  $ee$  besitzen. Jedoch ist in diesem Zusammenhang davon auszugehen, dass die entsprechenden allogenen Erythrozyten mit der gleichen Geschwindigkeit abgebaut werden wie die autologen Erythrozyten des Patienten. Die Transfusion von Erythrozyten, die das Rhesusmerkmal  $E$  exprimieren, sollte aufgrund der Gefahr der Alloimmunisierung möglichst vermieden werden (82). Besonders bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter sollte zur Vermeidung späterer Schwangerschaftskomplikationen eine Transfusion möglichst Rhesus- und Kellkompatibel erfolgen. Zusätzlich müssen bei der Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten anamnestisch bekannte Alloantikörper berücksichtigt werden. Nach einer durchgeführten Transfusion sollte dem Vorgehen am UKM zufolge im weiteren Verlauf besonders bei Wärmeautoantikörper-Patienten, die regelmäßig einer Erythrozytensubstitution bedürfen, in bestimmten Abständen eine Befundkontrolle erfolgen. Dadurch soll sichergestellt werden, dass eine durch die Transfusion erfolgte Alloimmunisierung sicher erfasst wird. Ebenfalls ist es durch die regelmäßigen Befundkontrollen möglich, präexistente Alloantikörper nachzuweisen, die bei Durchführung der ersten Untersuchung unter der Nachweisgrenze lagen und nun durch eine transfusionsbedingte Boosterung wieder nachweisbar geworden sind (82).

Grundsätzlich sollte bei einem Patienten mit wärmereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörpern eine Transfusion stets unter ärztlicher Aufsicht erfolgen, wobei verstärkt auf Hämolysezeichen zu achten ist. Muss gegen eine durch anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper ausgelöste positive Kreuzprobe „antransfundiert“ werden, sollte in jedem Fall die biologische Vorprobe durchgeführt werden (55, 70).

#### **II.4.2 Kreuzprobe und Transfusionsempfehlung bei Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern**

Auch bei Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern erfolgt die Kompatibilitätsprüfung der zu transfundierenden Erythrozytenkonzentrate mit der Kreuzprobe. Die Kreuzprobe muss gegebenenfalls strikt bei 37° C durchgeführt werden, um unter einem hochtitrigen Kälteautoantikörper liegende wärmereaktive anti-erythrozytäre Alloantikörper zuverlässig zu erfassen. Besonders wichtig für die Transfusionsempfehlung bei Patienten mit kältereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörpern sind das Ergebnis des direkten Coombstests, der Titer der kältereaktiven Autoantikörper sowie deren Temperaturamplitude. Dabei wird eine Transfusionsempfehlung anhand des immunhämatologischen Befundes, des klinischen Zustandes des Patienten sowie in Abhängigkeit der Ergebnisse weiterer Zusatzuntersuchungen ausgesprochen. Werden zusätzlich zum anti-erythrozytären Kälteautoantikörper auch anti-erythrozytäre Alloantikörper nachgewiesen, muss die Transfusion unter Berücksichtigung der Spezifität der Alloantikörper erfolgen. Abhängig von der Titerstufe der kältereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörper lauten die Empfehlungen am UKM wie folgt:

Liegen anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper bis zu einer Titerstufe von 16 vor, so sollte eine Transfusion möglichst körperwarm und mindestens bei Raumtemperatur erfolgen. Bei kältereaktiven Autoantikörpern mit einem Titer von  $\geq 32$  wird generell die Transfusion unter Einsatz eines Wärmegerätes (Erwärmung des Erythrozytenkonzentrates auf 37° C) empfohlen.

Unter normalen Umständen ist der direkte Coombstest mit Anti-C3d bei nicht-pathologisch gesteigerten kältereaktiven Autoantikörpern negativ. Besitzt der vorliegende Kälteautoantikörper jedoch schon bei niedrigen Titerstufen hämolytische Aktivität (in der Regel erkennbar an einem positiven direkten Coombstest mit Anti-C3d), kann auch hier schon der Einsatz eines Wärmegerätes indiziert sein. Ebenfalls wird bei der Entscheidung über den Einsatz eines Wärmegerätes die Temperaturamplitude der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper berücksichtigt. Die Temperaturamplitude korreliert nicht zwingend mit dem Titer der Kälteautoagglutinine. Ist die Temperaturamplitude der Kälteautoagglutinine z.B. weit in den

Raumtemperaturbereich hinein erweitert, ohne dass der Titer pathologisch gesteigert ist, kann auch hier der Einsatz eines Wärmegerätes erforderlich werden.

#### **II.4.3 Kreuzprobe und Transfusionsempfehlung bei Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern und gleichzeitigem Vorliegen pathologisch gesteigerter Kälteautoantikörper**

Bei Patienten, bei denen außer anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern zusätzlich pathologisch gesteigerte anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper vorliegen, erfolgt die Kreuzprobe sowie die Auswahl geeigneter Erythrozytenkonzentrate nach denselben Prinzipien, wie sie bereits bei Vorliegen nur eines anti-erythrozytären Autoantikörpertyps beschrieben wurden. Die Transfusion erfolgt unter ärztlicher Aufsicht mit verstärkter Überwachung des Patienten im Hinblick auf klinische Zeichen einer Hämolyse nach Durchführung einer biologischen Vorprobe, gegebenenfalls unter Einsatz eines Wärmegerätes (82).

#### **II.5 Diagnostik bei Verdacht auf Transfusionszwischenfall**

Im Rahmen der Transfusion von Blutprodukten kann es zu unerwünschten Ereignissen unterschiedlicher Ausprägung kommen. Als ein unerwünschtes Ereignis wird dabei „jedwede unerwünschte Begleiterscheinung bezeichnet, die bei einem Patienten auftritt, der mit einem pharmazeutischen Produkt behandelt wird, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe vermutet wird oder nicht“ (70). Abhängig von der Art der auftretenden Symptome entscheidet der transfundierende Arzt über den Abbruch der laufenden Transfusion sowie über weitere therapeutische Schritte. Dabei ist es wichtig, die Meldepflicht für unerwünschte Ereignisse in den Fällen einzuhalten, bei denen ein „Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Hämostasestörungen nicht sicher ausgeschlossen werden kann“ (70). Andere unerwünschte Ereignisse sind nicht meldepflichtig.

Ist ein meldepflichtiges unerwünschtes Ereignis aufgetreten, so werden die prätransfusionellen Daten, das Konservenetikett und der Bedside-Test noch einmal überprüft, um eine Verwechslung auszuschließen. Liegt ein unerwünschtes Ereignis mit dem Charakter einer Nebenwirkung [„unerwünschte Begleiterscheinungen, die bei

bestimmungsgemäßem Gebrauch eines Arzneimittels auftreten“ (69)] oder einer schwerwiegenden Nebenwirkung [„eine Nebenwirkung, die tödlich oder lebensbedrohlich ist, zu Arbeitsunfähigkeit oder einer Behinderung führt oder eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung zur Folge hat“ (70)] vor, so wird dies auf einem standardisierten Formular protokolliert. Das Formular wird zusammen mit den asservierten Konserven, die das Ereignis ausgelöst haben, und einer Blutprobe des Patienten, entnommen nach dem Transfusionszwischenfall, zur weiteren immunhämatologischen Diagnostik dem Institut für Transfusionsmedizin zugesandt. Hier erfolgt die immunhämatologische Abklärung des Zwischenfalles, in deren Rahmen die Blutgruppe von Patient und Konserve verifiziert werden und die Kompatibilitätsdiagnostik wiederholt wird. Eine Probe des Konservenblutes wird zur bakteriologischen Untersuchung dem Institut für Hygiene zugesandt.

Prinzipiell ist jedes transfundierte Blutprodukt, unabhängig davon, ob es sich um Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate oder Blutplasma handelt, in der Lage, einen Transfusionszwischenfall auszulösen. Eine Diagnostik erfolgt bei einem solchen Ereignis für jedes einzelne in den Zwischenfall involvierte Blutprodukt. In einigen Fällen können nach transfusions-assoziierten Zwischenfällen im Zusammenhang mit der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten oder Plasmapräparaten weitere spezielle Untersuchungen erforderlich werden. In diesem Zusammenhang erfolgt eine Diagnostik zum Nachweis eventuell vorliegender anti-HLA, anti-thrombozytärer oder anti-granulozytärer Antikörper sowie gegebenenfalls die Diagnostik auf das Vorliegen von Anti-IgA-Antikörpern.

## **II.6 Datenerfassung, Datenerhebung und statistische Auswertung der Daten**

Zu Beginn der Arbeit wurden die für die Fragestellung relevanten zu erhebenden Daten festgelegt. Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten stammen aus den protokollierten Ergebnissen der Untersuchungen der Jahre 2001, 2002 und 2003, die im Rahmen der klinischen Regelversorgung am Institut für Transfusionsmedizin des UKM durchgeführt wurden. Die Patientendaten wurden anhand der einzelnen Patientenakten retrospektiv ausgewertet und tabellarisch zusammengefasst. Jeder Patientenakte war ein standardisierter Untersuchungsbericht beigelegt. Dieses im Rahmen der klinischen Regelversorgung erstellte fachärztliche Gutachten wurde zusätzlich an die jeweiligen

Stationen versandt, auf denen die entsprechenden Patienten hospitalisiert waren. Der Untersuchungsbericht enthielt in den meisten Fällen die zu erfassenden Informationen und diente somit als wesentliche Grundlage für die Datenerhebung. Die Daten wurden im Einzelfall um Daten aus den Originalprotokollen der einzelnen Untersuchungen sowie um elektronisch gespeicherte immunhämATOlogische Untersuchungsdaten ergänzt. Anschließend wurden die Daten entsprechend der Fragestellung den einzelnen Autoantikörpertypen zugeordnet und ebenso sortiert. Aus den Daten wurden Tabellen und Grafiken erstellt, aus denen sich Informationen wie zum Beispiel Antikörpertyp, Spezifität, Titer ablesen lassen. Diese Matrix war die Grundlage für die anschließende statistische Auswertung. Die Patientendaten wurden für die statistischen Analysen in eine Excel-Datenbank (Microsoft Excel 2002) eingegeben. Anhand dieser Daten erfolgte die Berechnung der Inzidenzen und Prävalenzen sowie die statistische Auswertung der Daten.

### **Inzidenz**

Bei der Inzidenz handelt es sich um „den Anteil der Personen einer definierten Population, die in einem bestimmten Zeitraum neu erkranken“ (28, 33). Die Berechnung der Inzidenzen erfolgte nach folgender Formel:

$$k / n \times 100.000$$

k ist definiert als die Anzahl der neu aufgetretenen Autoantikörper in dem entsprechenden Untersuchungsjahr. Ein Autoantikörper wird als neu aufgetreten klassifiziert, wenn er in den vorherigen Jahren bei dem entsprechenden Patienten noch nicht nachgewiesen worden ist. Aus diesem Grund werden die Patienten, bei denen in den vorausgegangenen Jahren schon Autoantikörper nachgewiesen worden sind, aus der Grundgesamtheit für die Berechnung der Inzidenzen prinzipiell ausgeschlossen. Da für das Kollektiv der Autoantikörperpatienten des Jahres 2001 aus den vorliegenden Daten nicht sicher festgelegt werden kann, ob es sich um präexistente oder neu gebildete Autoantikörper handelt, wurde für das Jahr 2001 keine Berechnung der Inzidenzen durchgeführt. Die Patienten, bei denen im Jahr 2001 schon das Vorliegen eines Autoantikörpers bekannt war, durften *per definitionem* nicht in die unter k zusammengefasste Patientengruppe aufgenommen werden und wurden aus diesem Grund für die Berechnung der Inzidenzen ausgeschlossen.

**Prävalenz**

Bei der Prävalenz handelt es sich um den „Anteil der Personen einer definierten Population, die zu einem bestimmten Zeitpunkt an einer Krankheit erkrankt sind“ (33). Berechnet man diesen Anteil nicht für einen bestimmten Zeitpunkt (Punktprävalenz), sondern für einen definierten Zeitraum, so handelt es sich um die so genannte Periodenprävalenz. Die Prävalenzen wurden als Periodenprävalenzen sowohl für die einzelnen Jahre als auch für den gesamten Beobachtungszeitraum berechnet. Für die Berechnung wurde dabei dieselbe Formel verwendet, die schon bei der Berechnung der Inzidenzen zu Grunde gelegt wurde (siehe oben). Es mussten jedoch definitionsgemäß andere Größen als für die Inzidenzberechnung verwendet werden. Für die Bestimmung der Prävalenz der anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörper sowie der Kombination beider Autoantikörpertypen wurden als  $k$  die in den Tabellen III.2.2 und III.2.3 dargestellten Größen verwendet.

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit Hilfe der Software SPSS für Windows Release 11.1.1 (Nov. 2001, Chicago). Dazu wurden die Patientendaten aus der Excel-Datenbank einmalig in eine SPSS-Datenbank übernommen. Die qualitativen und diskreten Patientenmerkmale werden in relativen bzw. absoluten Häufigkeiten dargestellt. Mittels  $\chi^2$ -Test nach Pearson wurden die Zusammenhänge zwischen zwei qualitativen bzw. diskreten Merkmalen analysiert. Das Signifikanz-Niveau ist zweiseitig und bei dem p-Wert kleiner als 0,05 getestet.

### III. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die auf der Basis der im Kapitel „Material und Methoden“ erhobenen Daten und Untersuchungsergebnisse der Jahre 2001-2003 zur immunhämatologischen Diagnostik und zu den im Rahmen der immunhämatologischen Diagnostik erfassten Komplikationen der Hämotherapie bei anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten am UKM dargestellt.

#### III.1 Bezugsgrößen

Die für die Berechnung der Inzidenzen und Prävalenzen der anti-erythrozytären Autoantikörper verwendeten Bezugsgrößen sind in der Tabelle III.1.1 aufgeführt.

**Tabelle III.1.1**  
**Bezugsgrößen**

<b>Bezugsgrößen</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>Gesamt</b>
<b>I</b> Gesamtzahl der in der Blutbank durchgeführten Antikörperdifferenzierungen	857	1.410	1.596	3.863
<b>II</b> Gesamtzahl der <i>Patienten</i> , bei denen eine Antikörperdifferenzierung stattfand	630	906	1.078	2.614
<b>III</b> Gesamtzahl der Patienten, die in der Blutbank des UKM untersucht wurden	14.852	15.747	14.792	45.391
<b>IV</b> Gesamtzahl der Patienten des UKM	50.239	49.775	49.380	149.394

Bei der in Tabelle III.1.1 unter I aufgeführten Gesamtzahl der durchgeführten Antikörperdifferenzierungen handelt es sich um alle in den jeweiligen Jahren durchgeführten *Differenzierungen*. Unter dem Punkt II der Tabelle III.1.1 findet sich die Gesamtzahl der *Patienten*, bei denen eine Antikörperdifferenzierung durchgeführt wurde. Die Anzahl der Differenzierungen innerhalb des Untersuchungszeitraumes, die dabei jeder dieser Patienten durchlief, blieb hier unberücksichtigt. Die Gesamtzahl *aller* Patienten, die in der Blutbank des UKM untersucht wurden, findet sich in Tabelle III.1.1 unter Punkt III.

Diese Zahlen beinhalten die folgenden Patientengruppen:

- Patienten am UKM, die hämotherapeutisch versorgt wurden.
- Patienten am UKM, bei denen eine immunhämatologische Diagnostik (z.B. Blutgruppenbestimmung und Antikörpersuchtest) durchgeführt wurde, ohne dass im weiteren Verlauf die hämotherapeutische Versorgung notwendig war.
- Externe Patienten, deren Blutproben zur Abklärung in auswärtigen Laboratorien erhobener unklarer pathologischer immunhämatologischer Befunde in die Speziallaboratorien des Instituts für Transfusionsmedizin am UKM geschickt wurden.

**Tabelle III.1.2**  
**Klinische Abteilungen des Universitätsklinikums Münster**

<i>Zentrum für Chirurgie</i>	Allgemeinchirurgie, Herz-Thorax-Chirurgie, Kinderchirurgie, Neurochirurgie, Urologie, Unfall- und Handchirurgie, ZMK-Chirurgie
<i>Zentrum für Frauenheilkunde</i>	Geburtshilfe, Frauenheilkunde
<i>Zentrum für Innere Medizin</i>	Medizinische Kliniken A, B, C, D
<i>Zentrum für Kinderheilkunde</i>	Allgemeine Kinderheilkunde, Kinderkardiologie, Kinderonkologie
<i>Zentrum für Nervenheilkunde</i>	Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie, Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Psychosomatik und Psychotherapie
<i>Zentrum für Orthopädie</i>	Allgemeine und technische Orthopädie
<i>Zentrum für Strahlenmedizin</i>	Röntgendiagnostik, Strahlentherapie, Nuklearmedizin
<i>Sonstige Fachabteilungen</i>	Anästhesie, Augenheilkunde, Dermatologie, HNO

Unter Punkt IV der Tabelle III.1.1 ist die *Gesamtzahl der am UKM untersuchten Patienten* pro Jahr aufgeführt. Es handelt sich hierbei um Daten, die aus der jährlich erstellten stationären Patientenstatistik des UKM stammen. In diesen Zahlen sind die in den jeweiligen klinischen Abteilungen des UKM behandelten Patienten enthalten. Tabelle III.1.2 zeigt, welche klinischen Abteilungen in die Gesamtzahl der am UKM behandelten Patienten eingehen.

### **III.2 Definition der der Berechnung der Inzidenzen und Prävalenzen zu Grunde liegenden Bezugsgrößen**

#### **III.2.1 Häufigkeitsverteilung der neu aufgetretenen Autoantikörper im Kollektiv der anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten**

Die Häufigkeitsverteilung der neu aufgetretenen Autoantikörper ist in Tabelle III.2.1 dargestellt. Neu gebildete anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper traten 2002-2003 bei 74 % der Patienten mit neu aufgetretenem Autoantikörper auf. 11,5 % dieser Patienten wiesen bei der ersten Entdeckung ihres anti-erythrozytären Kälteautoantikörpers einen pathologisch gesteigerten Titer auf. Neu gebildete anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper fanden sich 2002-2003 bei 41 %. Das Neuaufreten der Kombination beider Autoantikörpertypen lag innerhalb dieses Zeitraumes bei 15,1 % der Fälle mit Nachweis eines neu aufgetretenen Autoantikörpers vor. Dabei kam es bei 76 dieser Patienten zum gleichzeitigen Neuaufreten beider Autoantikörpertypen (79,2 %). Innerhalb dieser Patientengruppe konnte, im Rahmen des Nachweises einer neu aufgetretenen Kombination von beiden Autoantikörpertypen, in 11 Fällen eine pathologisch gesteigerte Titerstufe des Kälteautoantikörpers beobachtet werden (14,5 %). Bei sechs Patienten kam es 2002-2003 zur Neubildung eines anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpers bei einem schon vorhandenen Kälteautoantikörper (6,2 % der Patienten mit neu aufgetretener Kombination beider Autoantikörpertypen). Zum Zeitpunkt der Neubildung des anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpers lag nur bei einem Patienten im Jahre 2002 eine pathologisch gesteigerte Titerstufe eines anti-erythrozytären Kälteautoantikörpers vor, was im Zeitraum von 2002-2003 einer relativen Häufigkeit von 16,7 % entspricht. Ein neu aufgetretener anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper bei schon vorher gebildeten wärmereaktiven Autoantikörpern fand sich innerhalb dieses Zeitraumes bei insgesamt 14 Patienten (14,6 %). Dabei wiesen zwei Patienten zum Zeitpunkt des Neuauftretens des anti-erythrozytären Kälteautoantikörpers eine pathologische Steigerung des Titers auf (entsprechend einem Anteil von 14,3 % der Patienten, bei denen es zu einer Bildung eines kältereaktiven Autoantikörpers zusätzlich zu einem schon vorher bekannten anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper kam). Dieser Zusammenhang wird im Kapitel III.5.1 noch ausführlicher besprochen werden.

Für die Berechnung der Inzidenz der Autoantikörper innerhalb des in der Tabelle III.1.1 unter I zusammengefassten Kollektivs (Gesamtzahl aller durchgeführten Antikörperdifferenzierungen) wurden ebenfalls die in Tabelle III.2.1 dargestellten Zahlen als  $k$  verwendet. Dies war möglich, da die Anzahl der Antikörperdifferenzierungen, bei denen ein neuer Autoantikörper diagnostiziert wurde, mit der Anzahl der Patienten mit neu aufgetretenem Autoantikörper identisch war.

### **Tabelle III.2.1**

**Anzahl der neu aufgetretenen Autoantikörper bei Patienten, absolute Häufigkeit (da die dargestellten absoluten Häufigkeiten nicht disjunkt sind, dürfen sie nicht addiert werden)**

<b>Patienten mit</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Kälteautoantikörpern *</b>	283	188	471
<b>Wärmeautoantikörpern</b>	151	110	261
<b>der Kombination aus Wärme- und Kälteautoantikörpern **</b>	59	37	96
<b>Gesamtzahl der Autoantikörperpatienten</b>	375	261	636
<b>Sonderfälle:</b>			
<i>* Anzahl der Patienten mit einer pathologischen Titersteigerung des anti-erythrozytären Kälteautoantikörpers</i>	34	20	54
<i>** Anzahl der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörper und gleichzeitigem Vorliegen eines pathologisch gesteigerten Titers der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper</i>	10	4	14

In der Formel zur Berechnung der Inzidenzen dürfen *per definitionem* nur Bezugsgrößen verwendet werden, in denen jeder Patient die Möglichkeit hat, bei Neuauftreten des Ereignisses „vom Nenner in den Zähler“ zu wechseln (28). Dies macht es erforderlich, dass jeder Patient innerhalb der entsprechenden Bezugsgröße untersucht worden sein muss. Aus diesem Grund wurde nur für die in der Tabelle III.1.1 unter den Punkten I, II und III beschriebenen Gesamtkollektive, die dieser Anforderung entsprachen, eine Inzidenzberechnung durchgeführt.

### **III.2.2 Häufigkeitsverteilung der Autoantikörper im Kollektiv der anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten**

Tabelle III.2.2.1 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Autoantikörpertypen in den Jahren 2001-2003. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 669 Patienten mit anti-erythrozytären Autoantikörpern untersucht (1,5 % der in der Blutbank untersuchten Patienten). Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, bei denen eine Antikörperdifferenzierung durchgeführt wurde, entspricht dies einem Anteil von 25,6 %.

Betrachtet man das Verhältnis, in dem die relativen Häufigkeiten der einzelnen Autoantikörpertypen zueinander stehen, so fällt bei den Kälteautoagglutinin-Patienten in jedem Jahr eine Abnahme der relativen Häufigkeit auf (2001: 94,8 %; 2002: 84,2 %; 2003: 77,8 %). Dabei weist der unterschiedliche Anteil der Kälteautoagglutinin-Patienten im Vergleich der Jahre 2001 und 2003 eine statistische Signifikanz auf ( $p = 0,0011$ ). Im Vergleich der Jahre 2002 und 2003 ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen.

Bei den Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern ist ein gegensätzliches Verhalten zu beobachten. Ihr Anteil innerhalb der Autoantikörperpatienten betrug im Jahre 2001 14,4 %. 2002 stieg ihre relative Häufigkeit signifikant ( $p < 0,0001$ ) auf 35,8 % an. Auch im letzten Jahr des Untersuchungszeitraumes erhöhte sich der Anteil der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern und lag hier bei 41,7 %. Dieser Anstieg war jedoch nicht signifikant. Die relativen Häufigkeiten der Patienten mit Wärmeautoantikörpern der Jahre 2001 und 2003 unterschieden sich ebenfalls signifikant voneinander ( $p < 0,0001$ ).

Im gesamten Untersuchungszeitraum wurden mit 84,9 % am häufigsten anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper nachgewiesen. In knapp einem Drittel der Fälle wurden anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper beobachtet (32,1 %). Eine Kombination beider Autoantikörpertypen wiesen im Gesamtuntersuchungszeitraum 17,0 % der Autoantikörperpatienten auf.

Auch im Kollektiv der Patienten, die eine Kombination beider Autoantikörpertypen aufwiesen, lässt sich ein Anstieg der relativen Häufigkeiten nachweisen. Im Jahr 2001 trat diese Autoantikörperkombination bei 9,2 % der Autoantikörperpatienten auf. Im folgenden Jahr hatte sich dieser Anteil signifikant erhöht ( $p = 0,0032$ ) und betrug hier 20,1 %. 2003 nahm die relative Häufigkeit in dieser Gruppe mit 19,4 % der

Autoantikörperpatienten einen nahezu identischen Wert an, wie er auch schon 2002 beobachtet worden war. Die relativen Häufigkeiten der Patienten, die eine Kombination beider Autoantikörpertypen in ihrem Plasma aufwiesen, unterschieden sich in diesen beiden Jahren nicht signifikant voneinander. Ein anderes Verhalten zeigte der Vergleich der relativen Häufigkeiten in dieser Patientengruppe der Jahre 2001 mit 2003. An dieser Stelle ließ sich ein signifikanter Unterschied der Anteile beobachten ( $p = 0,0073$ ).

**Tabelle III.2.2.1**  
Anzahl der innerhalb des angegebenen Jahres an den verschiedenen Autoantikörpertypen erkrankten Patienten

Patienten mit	2001	2002	2003	Gesamt
Kälteautoantikörpern	165	235	168	568
Wärmeautoantikörpern	25	100	90	215
Autoantikörperkombination	16	56	42	114
Gesamtzahl der Autoantikörperpatienten	174	279	216	669

Die Tabelle III.2.2.2 stellt die Anzahl der Differenzierungen dar, bei denen die Testung auf einen Autoantikörper positiv ausfiel.

**Tabelle III.2.2.2**  
Anzahl der Differenzierungen mit Nachweis von Autoantikörpern (da die dargestellten absoluten Häufigkeiten nicht disjunkt sind, dürfen sie nicht addiert werden)

Antikörperdifferenzierungen mit Nachweis von	2001	2002	2003	Gesamt
Kälteautoantikörpern *	226	403	285	914
Wärmeautoantikörpern	67	293	231	591
der Kombination beider Autoantikörpertypen **	17	83	57	157
Gesamtzahl der Differenzierungen mit Nachweis von Autoantikörpern	276	613	459	1348
<b>Sonderfälle: Antikörperdifferenzierungen mit Nachweis von</b>				
* pathologisch gesteigerten Kälteautoantikörpern	40	64	37	141
** der Kombination von Wärmeautoantikörpern mit pathologisch gesteigerten Kälteautoantikörpern	3	11	7	21

Am häufigsten wurden innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei Antikörperdifferenzierungen anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper nachgewiesen (67,8 %). Eine pathologische Titersteigerung lag dabei bei 15,4 % der

Kälteautoagglutinin-positiven Antikörperdifferenzierungen vor. Anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper konnten innerhalb der drei Jahre bei 43,8 % der Antikörperdifferenzierungen nachgewiesen werden. Die Kombination beider Autoantikörper machte in diesem Zeitraum immerhin 11,6 % der Antikörperdifferenzierungen aus, in denen ein Autoantikörper gefunden wurde.

### III.2.3 Berechnung der Inzidenzen und Prävalenzen der verschiedenen Autoantikörpertypen

Die Berechnung der Inzidenzen und Prävalenzen erfolgte nach den in Kapitel II.6 dargestellten Prinzipien. Als Grundlage für die Berechnung der Inzidenzen und Prävalenzen der verschiedenen Autoantikörpertypen dienten die in der Tabelle III.2.2.2 dargestellten Häufigkeiten. Dabei wurden in diesem Zusammenhang als Grundkollektiv die innerhalb der Tabelle III. 1.1 unter I zusammengefassten Größen verwendet.

Außer den Inzidenzen und Prävalenzen der unterschiedlichen Autoantikörpertypen wurden auch die Inzidenzen und Prävalenzen der AIHA-Patienten berechnet, unabhängig davon, um welchen Autoantikörpertypen es sich bei den einzelnen Patienten handelte. Diese Größen sind in der Tabelle III.2.3 dargestellt.

**Tabelle III.2.3**  
**Inzidenzen und Prävalenzen der AIHA-Patienten / 100.000 und Jahr**

<b>Bezugsgrößen</b>	<b>AIHA-Inzidenz</b>	<b>AIHA-Prävalenz</b>
<b>I</b> Gesamtzahl der in der Blutbank durchgeführten Antikörperdifferenzierungen	5.488,0	11.631,7
<b>II</b> Gesamtzahl der <i>Patienten</i> , bei denen eine Antikörperdifferenzierung stattfand	8.110,2	8.531,0
<b>III</b> Gesamtzahl der Patienten, die in der Blutbank des UKM untersucht wurden	467,0	491,3
<b>IV</b> Gesamtzahl der Patienten des UKM	141,9	149,3

Innerhalb der Jahre 2002 und 2003 konnte am häufigsten das Neuauftreten von anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern beobachtet werden (56,8 %), wobei der Anteil der neu aufgetretenen Kälteautoantikörper mit einer pathologischen Titerstufe bei 11,5 % lag. Neue anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper traten in diesem Zeitraum bei 31,7 % der Patienten, und die gleichzeitige Kombination von anti-erythrozytären Kälte- und Wärmeautoantikörpern trat in 11,5 % der Fälle auf, wobei in ca. 80 % am häufigsten

beide Autoantikörpertypen gleichzeitig neu auftraten. An zweiter Stelle befanden sich die Patienten, die zu einem schon bekannten wärmerreaktiven Autoantikörper einen Kälteautoantikörper und an letzter Stelle diejenigen, die zu einem bekannten Kälteautoantikörper einen anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper gebildet hatten. In jeder dieser drei Gruppen ließen sich Patienten mit einer pathologischen Steigerung des Kälteautoagglutinin-Titers beobachten. Im Zeitraum von 2001-2003 wurden am häufigsten (84,9 %) anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper beobachtet. Anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper lagen bei 32,1 % der Patienten vor, wobei ihre Häufigkeit von 2001 auf 2002 signifikant anstieg. Das gleichzeitige Vorliegen beider Autoantikörpertypen wurde am seltensten festgestellt (17,0 %), wobei es auch bei diesen Patienten von 2001 auf 2002 zu einem Anstieg der Häufigkeiten kam. Bei den durchgeführten Antikörperdifferenzierungen, bei denen es zum Nachweis eines Autoantikörpers kam, wurden ebenfalls mit 67,8 % am häufigsten anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper nachgewiesen, an zweiter Stelle folgte die Entdeckung von anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern (43,8 %). Die Kombination beider Autoantikörpertypen ließ sich bei 11,6 % der Antikörperdifferenzierungen feststellen.

### III.3 Anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper

#### III.3.1 Inzidenz der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper

Die entsprechenden Inzidenzen sind in der Tabelle III.3.1 aufgeführt. Die Angabe der Inzidenzen erfolgt definitionsgemäß als Anteil von 100.000. Die für die Inzidenzberechnung verwendeten Zahlen lassen sich den Tabellen III.1.1 unter I, II und III sowie der Tabelle III.2.1 entnehmen.

**Tabelle III.3.1**  
**Inzidenzen der Wärmeautoantikörper / 100.000 und Jahr**

Bezugsgrößen	2002	2003	Gesamt
<b>I</b> Gesamtzahl der in der Blutbank durchgeführten Antikörperdifferenzierungen	10.709	6.892	6.756
<b>II</b> Gesamtzahl der <i>Patienten</i> , bei denen eine Antikörperdifferenzierung stattfand	16.666	10.204	9.985
<b>III</b> Gesamtzahl der Patienten, die in der Blutbank des UKM untersucht wurden	959	744	855

### III.3.2 Prävalenz der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper

Die Prävalenzen der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper wurden sowohl als Periodenprävalenzen für die einzelnen Jahre als auch als Gesamtprävalenz für den alle drei Jahre umfassenden Zeitraum berechnet (Tabelle III.3.2). Die für die Berechnung verwendete Formel lässt sich dem Kapitel III.2 entnehmen. Die entsprechenden Größen, die der Berechnung zu Grunde liegen, sind in den Tabellen III.2.2.1 und III.2.2.2 sowie der Tabelle III.1.1 unter I-IV dargestellt.

**Tabelle III.3.2**  
**Prävalenzen der Wärmeautoantikörper / 100.000 und Jahr**

Bezugsgrößen	2001	2002	2003	Gesamt
<b>I</b> Gesamtzahl der in der Blutbank durchgeführten Antikörperdifferenzierungen	5.834,3	14.893,6	10.902,2	11.234,7
<b>II</b> Gesamtzahl der <i>Patienten</i> , bei denen eine Antikörperdifferenzierung stattfand	3.968,2	11.037,5	8.348,8	8.224,9
<b>III</b> Gesamtzahl der Patienten, die in der Blutbank des UKM untersucht wurden	168,3	635,0	608,4	473,6
<b>IV</b> Gesamtzahl der Patienten des UKM	49,8	200,9	182,3	143,9

### III.3.3 Charakteristika der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper

Im Rahmen dieser Arbeit werden unter „Charakteristika der Wärmeautoantikörper“ antigene Spezifität und Titer erfasst.

#### III.3.3.1 Spezifität

Anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper zeigen in der Regel Panreaktivität. Konnte eine Bindungspräferenz bei bestehender Panreaktivität in einzelnen Techniken oder Milieus der Differenzierung nachgewiesen werden, war diese Bindungspräferenz ausschließlich mit Antigenen des Rhesuskomplexes assoziiert. Tabelle III.3.3.1.1 zeigt die Daten.

**Tabelle III.3.3.1.1**  
**Spezifitäten der Wärmeautoantikörper**

Spezifität der Wärmeautoantikörper	2001	2002	2003	Gesamtzahl
Ohne erkennbare Spezifität	60	285	222	567
Präferenz gegen Antigene des Rhesus-Systems	7	8	9	24
Spaltensumme	67	293	231	591

Die Tabelle III.3.3.1.2 stellt dar, welche Antigene des Rhesusantigenkomplexes bevorzugt Bindungspartner der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper mit Bindungspräferenz gewesen sind.

**Tabelle III.3.3.1.2**  
**Häufigkeitsverteilung der einzelnen Rhesus-Präferenzen**

Präferenz der Wärmeautoantikörper	2001	2002	2003	Gesamtzahl
<b>C</b>	2	1	2	5
<b>c</b>	-	1	1	2
<b>E</b>	1	-	-	1
<b>e</b>	4	3	2	9
<b>D</b>	1	2	-	3
<b>G</b>	1	2	-	3
<b>Rhesus-Antigene</b>	-	1	5	6
<b>Spaltensumme</b>	9	10	10	29

Die Summe der Patienten, deren Wärmeautoantikörper eine Spezifität gegenüber Antigenen des Rhesusantigenkomplexes aufwiesen, ist innerhalb der Tabellen III.3.3.1.1 und III.3.3.1.2 nicht übereinstimmend. Als Grund dafür ist zu nennen, dass im Untersuchungszeitraum insgesamt fünf Patienten anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper ausgebildet hatten, die Präferenzen gegenüber zwei verschiedenen Antigenen des Rhesus-Systems aufwiesen. Dabei traten ausschließlich zwei Präferenzkombinationen auf:

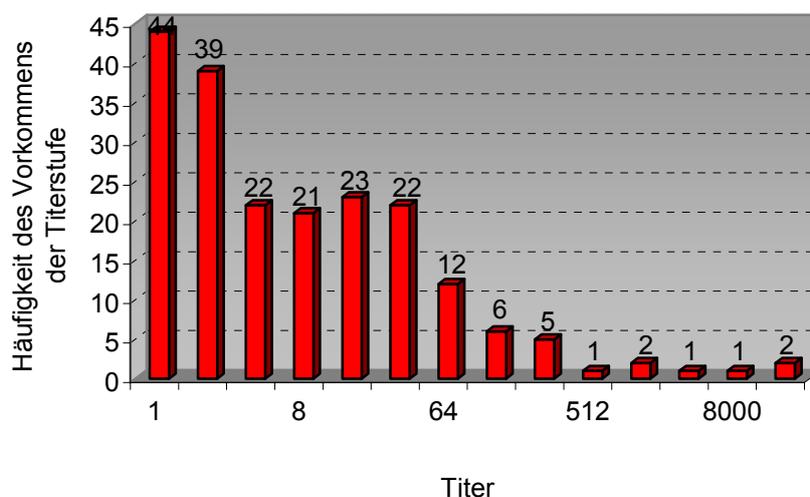
1. Anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper mit Präferenz D und G
2. Anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper mit Präferenzen C und e

Der unter 1. genannte Fall (das gleichzeitige Vorliegen der Präferenzen D und G) trat in den Jahren 2001 und 2002 jeweils einmal auf. In beiden Jahren handelte es sich um denselben Patienten. Das gleichzeitige Vorliegen von anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern mit den Präferenzen gegenüber den Rhesusantigenen C und e fand sich in jedem Jahr des Untersuchungszeitraumes 2001-2003. Dabei lag diese Antikörperkombination in jedem Jahr bei einem anderen Patienten vor. Da in Tabelle III.3.3.1.1 nur diejenigen Patienten dargestellt sind, die entweder anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper „ohne erkennbare Spezifität“ oder solche mit Bindungspräferenz gegenüber Rhesus-Antigenen besaßen, wurden diese fünf Patienten in dieser Tabelle jeweils nur einmal aufgeführt. Im Gegensatz dazu stellt Tabelle III.3.3.1.1 dar, mit

welcher Häufigkeit sich die anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper mit Rhesus-Präferenz gegen ein bestimmtes Antigen dieses Komplexes richteten. An dieser Stelle wurden die Patienten mit Wärmeautoantikörpern mit Präferenz gegenüber zwei verschiedenen Rhesus-Antigenen unter jedem der entsprechenden Antigene berücksichtigt.

### III.3.3.2 Titer

Der Titer von frei im Plasma vorhandenen anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern ermöglicht eine Abschätzung darüber, wie oft ein Plasma autoabsorbiert werden sollte, um alle in ihm enthaltenen Autoantikörper zu entfernen. Er ist daher als Parameter geeignet, die Dauer der prätransfusionell durchzuführenden Diagnostik abzuschätzen. Abbildung III.3.3.2 zeigt die Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Titerstufen über den Zeitraum 2001-2003.



**Abbildung III.3.3.2**  
**Häufigkeit des Vorkommens der Titerstufen der frei im Plasma vorliegenden Wärmeautoantikörper im Kollektiv der insgesamt in den Jahren 2001-2003 durchgeführten Antikörperdifferenzierungen**

Die grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Titer zeigt, dass frei im Plasma vorliegende anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper überwiegend einen Titer  $\leq 32$  aufweisen (85,1 %). Höhere Titer werden deutlich seltener beobachtet.

### III.4 Anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper

#### III.4.1 Inzidenz der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper

Die Inzidenzen der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper sind in Tabelle III.4.1 aufgeführt. Sie werden definitionsgemäß als Anteil von 100.000 dargestellt.

**Tabelle III.4.1**  
**Inzidenzen der Kälteautoantikörper / 100.000 und Jahr**

Bezugsgrößen	2002	2003	Gesamt
<b>I</b> Gesamtzahl der in der Blutbank durchgeführten Antikörperdifferenzierungen	20.070,9	11.779,4	12.192,5
<b>II</b> Gesamtzahl der <i>Patienten</i> , bei denen eine Antikörperdifferenzierung stattfand	31.236,2	17.439,7	18.018,3
<b>III</b> Gesamtzahl der Patienten, die in der Blutbank des UKM untersucht wurden	1.797,2	1.270,9	1.146,9

#### III.4.2 Prävalenz der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper

Die Prävalenzen der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper wurden jeweils als Periodenprävalenzen für die einzelnen Jahre 2001-2003 sowie als Periodenprävalenz für den Gesamtuntersuchungszeitraum berechnet. Sie sind in der Tabelle III.4.2 angegeben.

**Tabelle III.4.2**  
**Prävalenzen der Kälteautoantikörper / 100.000 und Jahr**

Bezugsgrößen	2001	2002	2003	Gesamt
<b>I</b> Gesamtzahl der in der Blutbank durchgeführten Antikörperdifferenzierungen	24.387,3	22.695,0	14.285,7	19.596,1
<b>II</b> Gesamtzahl der <i>Patienten</i> , bei denen eine Antikörperdifferenzierung stattfand	26.190,5	25.938,2	15.584,4	21.729,1
<b>III</b> Gesamtzahl der Patienten, die in der Blutbank des UKM untersucht wurden	1.110,9	1.492,3	1.135,7	1.251,3
<b>IV</b> Gesamtzahl der Patienten des UKM	328,4	472,1	340,2	380,2

#### III.4.3 Charakteristika der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper

Im Rahmen dieser Arbeit werden unter „Charakteristika der Kälteautoantikörper“ antigene Spezifität, Titer und Temperaturamplitude erfasst.

### III.4.3.1 Spezifität

Die Spezifität eines Kälteautoantikörpers wird, wie unter „Material und Methoden“ beschrieben, bei der derzeit angewandten diagnostischen Strategie nur in den Fällen untersucht, in denen ein Kälteautoantikörper mit pathologisch gesteigertem Titer vorliegt. Die Spezifitäten der von den Kälteautoantikörpern erkannten Antigene sind in Tabelle III.4.3.1 dargestellt.

**Tabelle III.4.3.1**  
**Spezifitäten der Kälteautoantikörper**

Spezifität	2001	2002	2003	Gesamt
Anti-I	67	118	72	257
Anti-i	1	1	-	2
V.a. Anti-j	-	1	-	1
Ohne erkennbare Spezifität	3	7	6	16
Verdacht auf Anti-Pr	-	1	-	1
Anti-H	1	-	-	1
Auto-Anti-M	-	1	-	1
Anti-Sia-1b	1	1	-	2
Spaltensumme	73	130	78	281

Kälteautoantikörper der Spezifität Anti-I waren die am häufigsten detektierten Kälteautoantikörper. Ihr Anteil am Gesamtkollektiv der auf Spezifität untersuchten Kälteautoantikörper betrug innerhalb des untersuchten Zeitraumes 91,4 %. Kälteautoantikörper der Spezifität Anti-i ließen sich in 0,7 % der Fälle nachweisen. Bei einem Patienten ergab sich im Jahr 2002 der Verdacht auf das Vorliegen eines Anti-j (0,4 %). Auf die technisch aufwendige Differenzierung zwischen dem Vorliegen eines Anti-j und eines Gemisches aus Anti-I und Anti-i wurde wegen fehlender hämotherapeutischer Relevanz verzichtet. Innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes stellten die anti-erythrozytären Kälteautoantikörper mit Spezifität für ein Antigen des Iij-Antigenkomplexes 92,5 % aller nachgewiesenen Kälteautoagglutinin-Spezifitäten dar. Die Spezifität Anti-Sia-1b konnte innerhalb der Jahre 2001-2003 bei zwei Patienten beobachtet werden. Ein Anti-Sia-I oder ein Anti-Sia-b wurde im Untersuchungszeitraum 2001-2003 nicht detektiert. Innerhalb des Untersuchungszeitraumes 2001-2003 traten Kälteautoantikörper, die Antigene aus der Gruppe des Sia-Antigenkomplexes erkannten, zusammenfassend mit einer Häufigkeit von 0,7 % aller nachgewiesenen Kälteautoagglutinin-Spezifitäten sehr selten auf.

Bei einem Patienten im Untersuchungsjahr 2002 bestand der begründete Verdacht auf das Vorliegen eines Antikörpers mit der Spezifität Anti-Pr (0,8 % aller nachgewiesenen Kälteautoagglutinin-Spezifitäten). Auf die technisch aufwendige Bestätigung der Verdachtsdiagnose wurde wegen fehlender hämotherapeutischer Relevanz verzichtet.

Zusätzlich ließen sich im Jahr 2001 bei einem Patienten anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper mit der Spezifität Anti-H beobachten und im Jahr 2002 bei einem Patienten ein kältereaktiver Autoantikörper der Spezifität Anti-M.

Die Bezeichnung „Anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper ohne erkennbare Spezifität“ (Tabelle III.4.3.1) bezieht sich auf Kälteautoantikörper, deren Spezifität nicht der Iij-Gruppe zugeordnet werden konnte, die aber aus Gründen mangelnder hämotherapeutischer Relevanz der technisch aufwendigen Spezifitätsuntersuchung nicht weiter differenziert wurden (2001-2003: 5,7 %). Am wahrscheinlichsten handelt es sich bei den Kälteautoantikörpern dieser Gruppe um Antikörper, die Antigene der Sia-Gruppe erkennen.

### III.4.3.2 Titer

Im Jahre 2001 erfolgte die Angabe der Titerstufe in 81,9 % der Differenzierungen, bei denen Kälteautoantikörper nachgewiesen wurden, im Jahre 2002 in 69,0 % und im Jahre 2003 in 68,4 %. Die Differenzierungen, bei denen keine Titerangabe erfolgte, sind in der Regel Differenzierungsbefunde, bei denen ein anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper ohne klinische Relevanz vorlag (Titer der Kälteagglutinine  $\leq 4$ ).

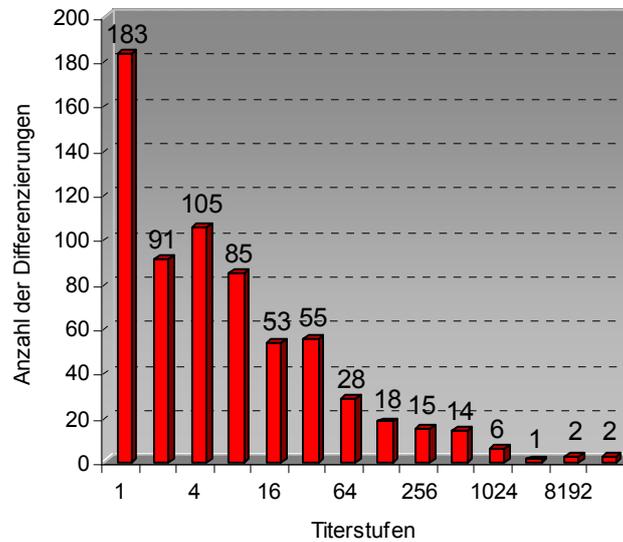
Tabelle III.4.3.2 fasst Titer der Kälteautoantikörper unter dem Gesichtspunkt der klinischen Relevanz der Titerstufen zusammen.

**Tabelle III.4.3.2**

#### **Klinische Bedeutung der Titerstufen der Kälteautoantikörper**

Klinische Relevanz des Titers	Titerstufen	2001	2002	2003	Gesamt
<b>Keine pathologische Steigerung</b>	$\leq 4$	156 69 %	275 68,2 %	204 71,6 %	635 69,5 %
<b>Grenzwertig pathologisch</b>	8-16	30 13,3 %	64 15,9 %	44 15,4 %	138 15,1 %
<b>Pathologisch gesteigert</b>	$\geq 32$ aber $< 512$	26 11,5 %	58 14,4 %	32 11,2 %	116 12,7 %
<b>Hochtitrig pathologisch gesteigert</b>	$\geq 512$	14 6,2 %	6 1,5 %	5 1,7 %	25 2,7 %
<b>Summe</b>		226	403	285	914

Abbildung III.4.3.2 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der Titer grafisch.



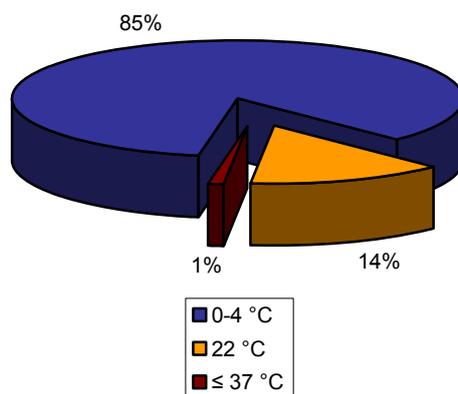
**Abbildung III.4.3.2**

**Häufigkeit des Vorkommens der Titerstufen der frei im Plasma vorliegenden Kälteautoantikörper im Kollektiv der insgesamt in den Jahren 2001-2003 durchgeführten Antikörperdifferenzierungen**

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes 2001-2003 ließ sich unter Einbeziehung der Differenzierungen, bei denen ein anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper ohne klinische Relevanz vorlag, ohne dass der Titer konkret angegeben wurde, in 15,4 % des Kälteautoantikörpernachweises eine pathologische Steigerung und damit eine klinische Relevanz der Kälteautoagglutinine beobachten.

### III.4.3.3 Temperaturamplitude

Zur Feststellung der Temperaturamplitude wird die Reaktivität der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper bei 0-4° C, 22° C und Körpertemperatur (37° C) überprüft. Die Abbildung III.4.3.3 stellt die Verteilung der Temperaturamplituden bei den in den Jahren 2001-2003 untersuchten Kälteagglutinin-Patienten dar. Dabei wurden den Patienten die entsprechenden Temperaturamplituden zugeordnet. Weist ein Patient in z.B. drei Untersuchungszyklen einmal eine bis an den Raumtemperaturbereich heranreichende Temperaturamplitude und zweimal eine auf den auf 0-4° C beschränkten Temperaturbereich auf, so wird er in der Zählung einmal für den Bereich 0-4° C erfasst und einmal für den Bereich 22° C.



**Abbildung III.4.3.3**  
Häufigkeitsverteilung der Temperaturamplituden der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper innerhalb des Zeitraumes 2001-2003

### III.5 Gleichzeitiges Vorliegen von kälte- und wärmereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörpern

In Tabelle III.2.2.1 sind ebenfalls die absoluten Häufigkeiten der Patienten angegeben, die im Zeitraum zwischen 2001 und 2003 gleichzeitig anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper und anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper aufwiesen. Dieser Fall trat im Jahr 2001 bei 9,2 % der Autoantikörperpatienten auf, 2002 bei 20,1 % und im Jahr 2003 bei 19,4 %.

#### III.5.1 Inzidenz der Kombination beider Autoantikörpertypen

Die Inzidenzen der Autoantikörperkombination von anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörpern lassen sich der Tabelle III.5.1 entnehmen.

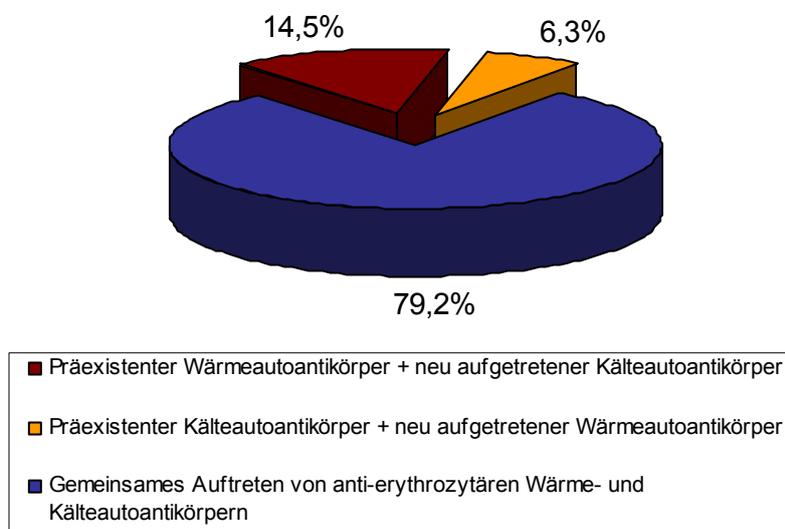
**Tabelle III.5.1**  
Inzidenzen der Kombination von beiden Autoantikörpertypen / 100.000 und Jahr

Bezugsgrößen	2002	2003	Gesamt
<b>I</b> Gesamtzahl der in der Blutbank durchgeführten Antikörperdifferenzierungen	4.184,3	2.318,2	2.485,1
<b>II</b> Gesamtzahl der <i>Patienten</i> , bei denen eine Antikörperdifferenzierung stattfand	6.512,1	3.432,2	3.672,5
<b>III</b> Gesamtzahl der Patienten, die in der Blutbank des UKM untersucht wurden	374,6	250,1	314,3

Die Patienten, die für die Berechnung der Inzidenzen erfasst wurden, erfüllten eines der folgenden Kriterien:

1. Bei einem Patienten wurden gleichzeitig neu aufgetretene anti-erythrozytäre Kälte- und neu aufgetretene Wärmeautoantikörper festgestellt.
2. Bei einem Patienten wurde zusätzlich zu einem schon bekannten anti-erythrozytären Kälteautoantikörper ein neu aufgetretener Wärmeautoantikörper nachgewiesen.
3. Bei einem Patienten wurde zusätzlich zu einem schon bekannten anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper ein neu aufgetretener kältereaktiver Autoantikörper nachgewiesen.

Abbildung III.5.1 stellt die Häufigkeit des Auftretens dieser verschiedenen Konstellationen grafisch dar. Als Bezugsgröße diente die Gesamtmenge der neu aufgetretenen Autoantikörperkombinationen. Dabei erfolgt die Darstellung kumulativ für den Gesamtzeitraum von 2002 bis 2003.



**Abbildung III.5.1**  
**Zusammensetzung der neu aufgetretenen Autoantikörperkombinationen**

Darüber hinaus ist der Anteil der Patienten von Bedeutung, der zum Zeitpunkt des Neuauftretens der Kombination beider Autoantikörpertypen eine pathologische Steigerung des Titers der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper aufwies.

Die absolute Häufigkeit dieser Patienten ist der Tabelle III.2.1 zu entnehmen. Innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes lag eine solche pathologische Steigerung des Kälteautoagglutinin-Titers bei 14,6 % der Patienten mit einer neu aufgetretenen Kombination beider Autoantikörpertypen vor. Innerhalb der einzelnen Patientengruppen unterschieden sich die relativen Häufigkeiten der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper mit pathologischer Titersteigerung jedoch wie folgt:

1. Gemeinsames Auftreten anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper mit zum Zeitpunkt des Erstnachweises pathologischer Steigerung des Kälteautoagglutinin-Titers: 11,1 %
2. Neuauftreten eines anti-erythrozytären *Wärme*autoantikörpers zusätzlich zu einem präexistenten *Kälte*autoantikörper mit zum Zeitpunkt des Erstnachweises des *Wärme*autoantikörpers pathologischer Steigerung des Kälteautoagglutinin-Titers: 7,1 %
3. Neuauftreten eines anti-erythrozytären *Kälte*autoantikörpers zusätzlich zu einem präexistenten *Wärme*autoantikörper mit zum Zeitpunkt des Erstnachweises des *Kälte*autoantikörpers pathologischer Steigerung des Kälteautoagglutinin-Titers: 16,7 %

### III.5.2 Prävalenz der Kombination beider Autoantikörpertypen

Die Prävalenzen der Kombination des gleichzeitigen Vorliegens anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper für die einzelnen Untersuchungsjahre wurden als Periodenprävalenz des jeweiligen Jahres sowie des Gesamtzeitraumes angegeben. Die berechneten Prävalenzen der Autoantikörperkombination sind in der Tabelle III.5.2 dargestellt.

**Tabelle III.5.2**  
**Prävalenzen der Autoantikörperkombination / 100.000 und Jahr**

Bezugsgrößen	2001	2002	2003	Gesamt
<b>I</b> Gesamtzahl der in der Blutbank durchgeführten Antikörperdifferenzierungen	1.983,6	5.886,5	3.571,4	4.064,1
<b>II</b> Gesamtzahl der <i>Patienten</i> , bei denen eine Antikörperdifferenzierung stattfand	2.539,7	6.181,0	3.896,1	4.361,1
<b>III</b> Gesamtzahl der Patienten, die in der Blutbank des UKM untersucht wurden	107,7	355,6	283,9	251,1
<b>IV</b> Gesamtzahl der Patienten des UKM	31,8	112,5	85,0	76,3

### III.5.3 Charakteristika der anti-erythrozytären Autoantikörper bei der Kombination beider Autoantikörpertypen

Tabelle III.5.3.1 zeigt die Analyse der von den Wärmeautoantikörpern erkannten erythrozytären Antigene der Patienten, die eine Kombination anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper aufwiesen.

**Tabelle III.5.3.1**  
**Spezifitäten der Wärmeautoantikörper im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen**

Spezifität der Wärmeautoantikörper	2001	2002	2003	Gesamtzahl
Ohne erkennbare Spezifität	4	56	40	100
Präferenz gegen Antigene des Rhesus-Systems	4	1	2	7
Spaltensumme	8	57	42	107

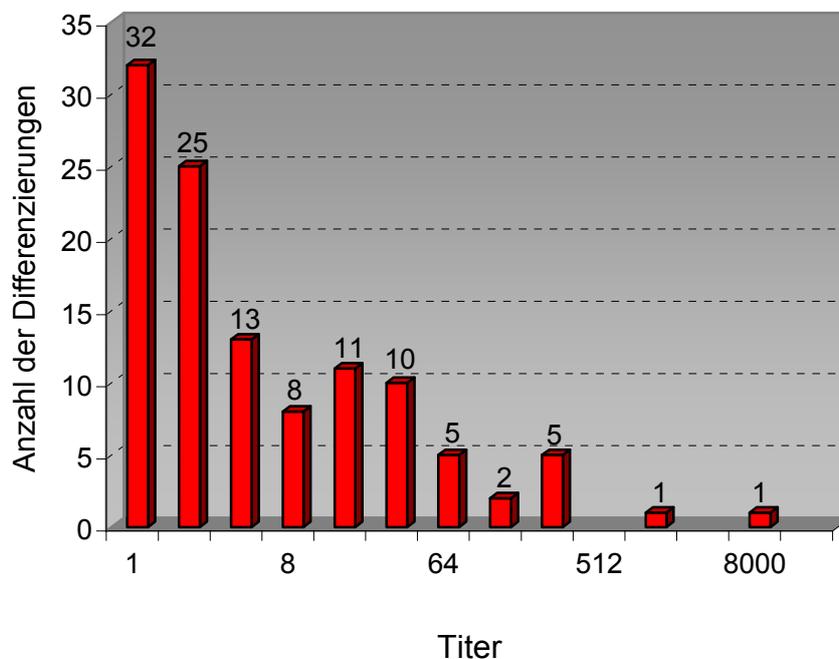
Im Gesamtzeitraum wiesen die Wärmeautoantikörper in 93,4 % der Fälle Panreaktivität auf. In 6,5 % zeigten die anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper eine Bindungspräferenz gegenüber Antigenen des Rhesuskomplexes. Welche Antigene des Rhesus-Systems dabei präferentiell als Zielantigene der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper dienten, ist in der Tabelle III.5.3.2 dargestellt.

**Tabelle III.5.3.2**  
**Häufigkeitsverteilung der einzelnen Rhesus-Präferenzen**

Präferenz der Wärmeautoantikörper	2001	2002	2003	Gesamtzahl
C	1	-	-	1
c	1	-	-	1
e	2	1	-	3
Rhesus-Antigene	-	-	2	2
Spaltensumme	4	1	2	7

Bei 42,8 % gingen die beobachteten Wärmeautoantikörper bevorzugt eine Bindung mit dem Antigen e ein. 28,6 % wiesen eine Präferenz gegenüber mehreren Antigenen des Rhesusantigenkomplexes auf („Präferenz Rhesus-Antigene“). Jeweils 14,3 % zeigten präferentielle Bindung an die Antigene C oder c.

Abbildung III.5.3.1 stellt die Verteilung der Titer der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper bei Antikörperdifferenzierungen im Gesamtzeitraum 2001-2003 dar, bei denen sowohl anti-erythrozytäre Wärme- als auch Kälteautoantikörper beobachtet wurden.



**Abbildung III.5.3.1**

**Häufigkeit des Vorkommens der Titerstufen der frei im Plasma vorliegenden Wärmeautoantikörper im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen bei den insgesamt in den Jahren 2001-2003 durchgeführten Antikörperdifferenzierungen**

Zusammenfassend sind die Charakteristika der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper, sei es allein oder in Kombination mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern, bis auf eine Ausnahme nahezu identisch (vergleiche Kapitel III.3.3): niedrigtitrige wärmereaktive Autoantikörper (d.h. Titerstufen von 1-2) kamen innerhalb der Patientengruppe mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen etwas häufiger vor als innerhalb der Gruppe der Patienten, die nur anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper in ihrem Plasma aufwiesen (vergleiche Kapitel III.3.3.2). Hingegen waren wärmereaktive Autoantikörper der Titerstufen  $\geq 4$  aber  $\leq 32$  in diesem Patientenkollektiv unterrepräsentiert. Hochtitrige anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper (Titer  $\geq 64$ ) ließen sich in beiden Patientengruppen in nahezu identischer Häufigkeit beobachten.

Der Vergleich der Charakteristika anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper bei Patienten, die entweder eine Kombination beider Autoantikörpertypen oder nur Kälteagglutinine in ihrem Plasma aufwiesen, zeigte hingegen keine signifikanten Unterschiede (vergleiche Kapitel III.4.3). Die Charakteristika der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper der Patienten, die eine Kombination beider Autoantikörpertypen aufwiesen, sollen im Folgenden beschrieben werden:

Tabelle III.5.3.4 stellt die beobachteten Kälteautoagglutinin-Spezifitäten dar.

**Tabelle III.5.3.4**  
**Spezifitäten der Kälteautoantikörper im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen**

Spezifität der Kälteautoantikörper	2001	2002	2003	Gesamt
Anti-I	7	25	13	45
Ohne erkennbare Spezifität	-	2	-	2
Spaltensumme	7	27	13	47

Es wurden fast ausschließlich anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper der Spezifität Anti-I im Zusammenhang mit dem gleichzeitigen Vorliegen eines anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpers beobachtet. Nur im Jahr 2002 ließ sich in 7,4 % der Fälle ein kältereaktiver Autoantikörper ohne erkennbare Spezifität nachweisen.

Abbildung III.5.3.2 stellt die Verteilung der Titer der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper bei Antikörperdifferenzierungen im Gesamtzeitraum 2001-2003 dar, bei denen sowohl anti-erythrozytäre Wärme- als auch Kälteautoantikörper beobachtet wurden. Für die Kälteautoagglutinine lassen sich überwiegend Titer < 32 beobachten. Auf diese Patienten entfällt in diesem Zusammenhang ein Anteil von 84,9 %.

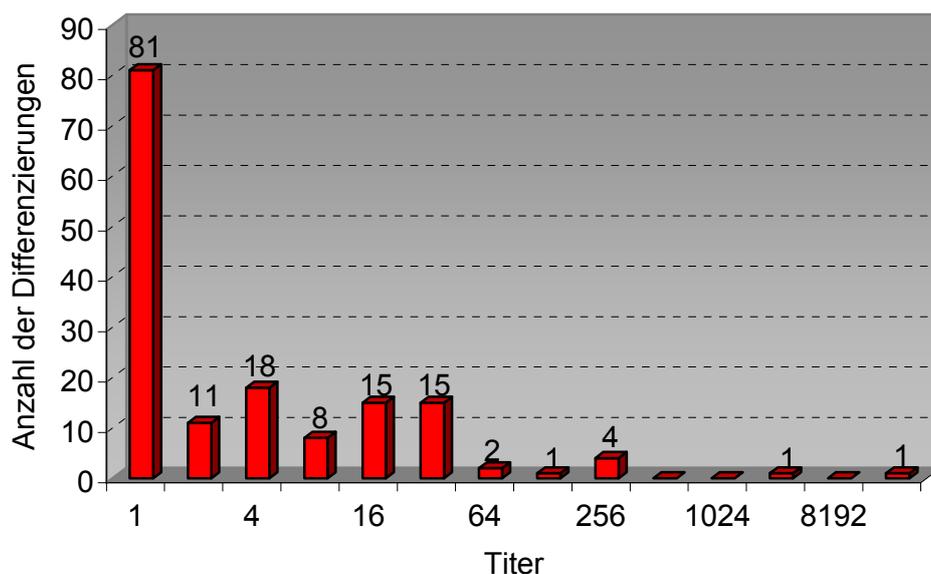


Abbildung III.5.3.2

Häufigkeit des Vorkommens der Titerstufen der frei im Plasma vorliegenden Kälteautoantikörper im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen bei den insgesamt in den Jahren 2001-2003 durchgeführten Antikörperdifferenzierungen

Die klinische Relevanz der einzelnen Titerstufen lässt sich der Tabelle III.5.3.6 entnehmen.

Tabelle III.5.3.6

Klinische Bedeutung der Titerstufen der Kälteautoantikörper im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen

Klinische Relevanz des Titers	Titerstufen	2001	2002	2003	Gesamt
Keine pathologische Steigerung	≤ 16	13	61	44	118
		81,2 %	84,7 %	86,3 %	84,9 %
Pathologisch gesteigert	≥ 32	3	11	7	21
		18,8 %	15,3 %	13,7 %	15,1 %
Summe		16	72	51	139

Eine pathologische Steigerung des Kälteagglutinin-Titers lag, bezogen auf den gesamten Untersuchungszeitraum, bei 15,1 % der Patienten vor.

Die Temperaturamplituden der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper bei Antikörperdifferenzierungen im Gesamtzeitraum 2001-2003, bei denen sowohl anti-erythrozytäre Wärme- als auch Kälteautoantikörper beobachtet wurden, stellt Tabelle III.5.3.7 dar.

**Tabelle III.5.3.7**  
**Häufigkeitsverteilung der Temperaturamplituden der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen**

Temperaturamplitude in ° C	2001	2002	2003	Gesamt
0-4	15	51	35	101
22	1	4	7	12
≤ 37	-	1	0	1
Spaltensumme	16	56	42	114

Im Zeitraum von 2001-2003 wiesen mit 86 % die meisten anti-erythrozytären Kälteautoantikörper ein Reaktionsoptimum bei  $< 4^{\circ}$  C auf. 13,1 % der Temperaturamplituden waren auf den Raumtemperaturbereich hin erweitert. Eine an die Körpertemperatur heranreichende Temperaturamplitude ließ sich bei den Antikörperdifferenzierungen, bei denen beide Autoantikörpertypen nachgewiesen wurden, in 0,9 % der Fälle beobachten.

### III.6 Gleichzeitiges Vorliegen von anti-erythrozytären Auto- und Alloantikörpern

Insgesamt wurden in den drei Untersuchungsjahren bei 669 Patienten anti-erythrozytäre Autoantikörper entdeckt. Bei diesen Patienten ist es im Rahmen der prätransfusionellen Diagnostik wichtig, gleichzeitig im Serum vorliegende Alloantikörper nachzuweisen. Da diese Alloantikörper lebensbedrohliche Transfusionsreaktionen auslösen können, müssen sie im Falle einer Transfusion bei der Auswahl der Blutprodukte berücksichtigt werden. Während der Datenerhebung wurde daher ebenfalls erfasst, ob bei einem Patienten mit anti-erythrozytären Autoantikörpern zusätzlich Alloantikörper nachgewiesen wurden. In diesem Zusammenhang wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt:

1. Patienten, die in ihrem Serum bereits anamnestisch bekannte Alloantikörper aufwiesen. Diese Alloantikörper werden im weiteren Verlauf als *präexistente* Alloantikörper bezeichnet und stammen entweder aus einem Alloimmunisierungsprozess gegenüber anti-erythrozytären Antigenen noch vor Bildung anti-erythrozytärer Autoantikörper oder wurden im Rahmen einer durch die Autoimmunhämolytische Anämie indizierten Hämotherapie in anderen Krankenhäusern als dem UKM gebildet.

2. Autoantikörperpatienten, die im Laufe der Hämotherapie der Jahre 2001-2003 Alloantikörper neu bildeten. Solche Patienten werden im Weiteren als Patienten mit stattgefundenener Alloimmunisierung unter laufendem Transfusionsregime bezeichnet.

### III.6.1 Autoantikörper in Kombination mit präexistennten Alloantikörpern

Tabelle III.6.1 zeigt die Auftretenshäufigkeit der Kombination anti-erythrozytärer Autoantikörper im Zusammenhang mit präexistennten anti-erythrozytären Alloantikörpern innerhalb des Untersuchungszeitraumes.

**Tabelle III.6.1**

**Autoantikörper in Kombination mit einem präexistennten Alloantikörper (da die dargestellten absoluten Häufigkeiten nicht disjunkt sind, dürfen sie nicht addiert werden)**

Patienten mit	2001	2002	2003	Gesamt
Kälteautoantikörpern	16	39	18	73
Wärmeautoantikörpern	10	35	23	68
der Kombination beider Autoantikörpertypen	3	12	5	20
Gesamtzahl der Autoantikörperpatienten	23	62	36	121

#### III.6.1.1 Wärmeautoantikörperpatienten mit präexistennten anti-erythrozytären Alloantikörpern

Die relative Häufigkeit der Patienten mit wärmereaktiven Autoantikörpern, bei denen gleichzeitig ein präexistennter Alloantikörper vorlag, betrug innerhalb des Zeitraumes von 2001-2003 34,4 %. Die Verteilung der Spezifitäten der Alloantikörper im Untersuchungszeitraum stellt Tabelle III.6.1.1 dar.

**Tabelle III.6.1.1**

**Spezifitäten der in Kombination mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern aufgetretenen präexistennten Alloantikörper**

<i>Alloantikörperspezifität</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Alloantikörperspezifität</i>	<i>Anzahl</i>
E	24	Jk <sup>a</sup>	2
Kell	14	e	1
D	9	s	1
c	9	Le <sup>a</sup>	1
Cw	9	Le <sup>b</sup>	1
Lu <sup>a</sup>	7	P1	1
C	6	Jk <sup>b</sup>	1
S	3	Vw	1
N	2	A1	1
Wr <sup>a</sup>	2		

### III.6.1.2 Kälteautoantikörperpatienten mit präexistenten anti-erythrozytären

#### Alloantikörpern

Anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper mit gleichzeitigem Vorliegen bereits präexistenter anti-erythrozytärer Alloantikörper kamen innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes bei einem Anteil von 12,8 % der Kälteautoagglutinin-Patienten vor. Die Verteilung der Spezifitäten der Alloantikörper im Untersuchungszeitraum stellt Tabelle III.6.1.2 dar.

**Tabelle III.6.1.2**

**Spezifitäten der in Kombination mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern aufgetretenen präexistenten Alloantikörper**

<i>Alloantikörperspezifität</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Alloantikörperspezifität</i>	<i>Anzahl</i>
<b>D</b>	11	<b>Lu<sup>a</sup></b>	2
<b>E</b>	11	<b>c</b>	1
<b>Kell</b>	8	<b>s</b>	1
<b>C</b>	6	<b>N</b>	1
<b>Cw</b>	6	<b>Kp<sup>a</sup></b>	1
<b>S</b>	5	<b>Jk<sup>a</sup></b>	1
<b>P1</b>	5	<b>Vw</b>	1
<b>M</b>	3	<b>Unklar</b>	1

### III.6.1.3 Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper in Kombination mit präexistenten anti-erythrozytären Alloantikörpern

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes ließ sich bei 20 Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper ein präexistenter Alloantikörper nachweisen (17,5 % der Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper). Die Verteilung der Spezifitäten der Alloantikörper im Untersuchungszeitraum stellt Tabelle III.6.1.3 dar.

**Tabelle III.6.1.3**

**Spezifitäten der in Kombination mit anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörpern aufgetretenen präexistenten Alloantikörper**

<i>Alloantikörperspezifität</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Alloantikörperspezifität</i>	<i>Anzahl</i>
<b>E</b>	7	<b>s</b>	1
<b>D</b>	6	<b>N</b>	1
<b>Kell</b>	6	<b>Lu<sup>a</sup></b>	1
<b>C</b>	4	<b>P1</b>	1
<b>S</b>	3	<b>Jk<sup>a</sup></b>	1
<b>c</b>	1	<b>Vw</b>	1

Somit lässt sich festhalten, dass Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern, sei es in Kombination mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern oder allein, innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Kombination aus anti-erythrozytären Auto- und präexistenten Alloantikörpern (n=121) einen Anteil von 56,2 % ausmachen. In 59,3 % der Fälle wiesen die präexistenten Alloantikörper eine gegenüber Antigenen des Rhesus-Systems und in 15,6 % eine gegen das Kell-Antigen gerichtete Spezifität auf. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern ließ sich eine ähnliche Verteilung der Antikörperspezifitäten beobachten [Spezifität gegenüber Antigenen des Rhesus-Komplexes: 54,7 % bzw. gegenüber dem Kell-Antigen: 12,5 %] (siehe Tabellen III.6.1.1 bis III.6.1.3).

### III.6.2 Autoantikörper in Kombination mit unter Transfusion gebildeten Alloantikörpern

Tabelle III.6.2 zeigt die Auftretenshäufigkeit der Kombination anti-erythrozytärer Autoantikörper im Zusammenhang mit unter laufendem Transfusionsregime gebildeten anti-erythrozytären Alloantikörpern innerhalb des Untersuchungszeitraumes.

**Tabelle III.6.2**  
**Patienten mit Alloimmunisierung unter laufendem Transfusionsregime (da die dargestellten absoluten Häufigkeiten nicht disjunkt sind, dürfen sie nicht addiert werden)**

Patienten mit	2001	2002	2003	Gesamt
<b>Kälteautoantikörpern *</b>	3	20	13	36
<b>Wärmeautoantikörpern</b>	2	18	13	33
<b>Kombination beider Autoantikörpertypen **</b>	1	8	5	14
<b>Gesamtzahl der Autoantikörperpatienten mit Alloimmunisierung unter laufendem Transfusionsregime</b>	4	30	21	55
<b>Sonderfälle: Patienten mit</b>				
<i>* pathologisch gesteigerten Kälteautoantikörpern</i>	1	1	-	2
<i>** Wärmeautoantikörpern und pathologisch gesteigerten Kälteautoantikörpern</i>	-	1	1	2

Im Untersuchungszeitraum von 2001-2003 wurden bei insgesamt 437 der 669 Autoantikörperpatienten Transfusionen durchgeführt. Innerhalb dieses Zeitraumes ließ sich bei insgesamt 55 Autoantikörperpatienten eine transfusionsbedingte Alloimmunisierung nachweisen. Dies entspricht einem Anteil von 8,2 % aller Autoantikörperpatienten und einem Anteil von 12,6 % aller Autoantikörperpatienten, die im Untersuchungszeitraum hämotherapiepflichtig wurden.

### III.6.2.1 Wärmeautoantikörperpatienten mit unter laufendem Transfusionsregime gebildeten anti-erythrozytären Alloantikörpern

Der Anteil der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern, die unter laufendem Transfusionsregime anti-erythrozytäre Alloantikörper bildeten, betrug 2001-2003 26,6 % der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern, die eine EK-Transfusion erhalten hatten. Die Verteilung der Spezifitäten dieser Alloantikörper stellt Tabelle III.6.2.1 dar.

**Tabelle III.6.2.1**  
Spezifitäten der in Kombination mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern neu aufgetretenen Alloantikörper

<i>Alloantikörperspezifität</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Alloantikörperspezifität</i>	<i>Anzahl</i>
<b>E</b>	6	<b>D</b>	1
<b>Cw</b>	4	<b>C</b>	1
<b>Jk<sup>a</sup></b>	4	<b>Jk<sup>b</sup></b>	1
<b>Lu<sup>a</sup></b>	3	<b>Fy<sup>a</sup></b>	1
<b>Kp<sup>a</sup></b>	3	<b>P1</b>	1
<b>Wr<sup>a</sup></b>	3	<b>A1</b>	1
<b>c</b>	2	<b>Unklare Spezifität</b>	2

### III.6.2.2 Kälteautoantikörperpatienten mit unter laufendem Transfusionsregime gebildeten anti-erythrozytären Alloantikörpern

Anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper mit unter laufendem Transfusionsregime gebildeten anti-erythrozytären Alloantikörpern lagen zwischen 2001 und 2003 bei 23,1 % der mit EK substituierten Kälteautoagglutinin-Patienten vor. Die Verteilung der Spezifitäten der Alloantikörper im Untersuchungszeitraum stellt Tabelle III.6.2.2 dar.

**Tabelle III.6.2.2**  
**Spezifitäten der in Kombination mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern neu aufgetretenen Alloantikörper**

<i>Alloantikörperspezifität</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Alloantikörperspezifität</i>	<i>Anzahl</i>
<b>E</b>	5	<b>S</b>	1
<b>Jk<sup>a</sup></b>	4	<b>M</b>	1
<b>C</b>	3	<b>Le<sup>a</sup></b>	1
<b>Cw</b>	3	<b>War</b>	1
<b>D</b>	2	<b>Fy<sup>a</sup></b>	1
<b>Lu<sup>a</sup></b>	2	<b>Fy<sup>b</sup></b>	1
<b>Kp<sup>a</sup></b>	2	<b>Unklare Spezifität</b>	8
<b>c</b>	1		

Unter immunologischen Aspekten ist es wichtig, mit welcher Häufigkeit bei Kälteautoagglutinin-Patienten, die unter laufendem Transfusionsregime Alloantikörper bildeten, zum Zeitpunkt der Alloimmunisierung eine pathologische Steigerung des Titers des anti-erythrozytären Kälteautoantikörpers vorlag: Die absoluten Häufigkeiten dieser Patienten sind der Tabelle III.6.2 zu entnehmen. Die relative Häufigkeit der anti-erythrozytären Alloimmunisierung bei pathologisch gesteigertem Kälteautoantikörper liegt im Untersuchungszeitraum zusammenfassend bei 5,6 %.

**III.6.2.3 Patienten mit einer Kombination aus anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörpern mit unter laufendem Transfusionsregime gebildeten anti-erythrozytären Alloantikörpern**

Die relative Häufigkeit der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen, bei denen ein unter laufendem Transfusionsregime gebildeter anti-erythrozytärer Alloantikörper vorlag, betrug von 2001-2003 8,9 %. Die Verteilung der Spezifitäten dieser Alloantikörper stellt Tabelle III.6.2.3.1 dar.

**Tabelle III.6.2.3.1**  
**Spezifitäten der in Kombination mit anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörpern neu aufgetretenen Alloantikörper**

<i>Alloantikörperspezifität</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Alloantikörperspezifität</i>	<i>Anzahl</i>
<b>E</b>	3	<b>C</b>	1
<b>Cw</b>	2	<b>c</b>	1
<b>Kp<sup>a</sup></b>	2	<b>Lu<sup>a</sup></b>	1
<b>Jk<sup>a</sup></b>	2	<b>War</b>	1
<b>D</b>	1	<b>Fy<sup>a</sup></b>	1

Eine pathologische Steigerung des Kälteautoagglutinin-Titers zum Zeitpunkt der Alloimmunisierung ließ sich ebenfalls bei Patienten beobachten, die unter einer Kombination beider Autoantikörpertypen zu leiden hatten: 2001-2003 wiesen 14,3 % der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen zum Zeitpunkt der Alloimmunisierung eine pathologische Steigerung des Kälteautoagglutinin-Titers auf.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass bei Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern, unabhängig davon, ob allein oder in Kombination mit einem Kälteautoantikörper (n=33), die Bildung von insgesamt 48 Alloantikörpern unter laufendem Transfusionsregime beobachtet werden konnte. Die gebildeten Alloantikörper richteten sich dabei in 45,8 % der Fälle gegen Antigene des Rhesus-Systems. Die übrigen Antikörper waren gegen folgende Blutgruppensysteme gerichtet: Jk (14, 6%), Lu (8,3 %), Fy (4,2 %), P1 (2,1 %), Kp<sup>a</sup> (10,4 %), A1 (2,1 %), nicht bestimmbar (4,2 %).

Die Tabelle III.6.2 stellt die Anzahl der *Patienten* dar, bei denen eine Alloimmunisierung unter laufendem Transfusionsregime stattfand. Im Gegensatz dazu stellt Tabelle III.6.2.3.2 dar, *wie viele Alloantikörper unterschiedlicher Spezifitäten* innerhalb des Untersuchungszeitraumes bei welcher Anzahl von Patienten gebildet wurden. Die Darstellung der Patienten erfolgt dabei nach der Gesamtzahl der transfusionsbedingt gebildeten Alloantikörper. Beispielsweise haben 15 Patienten mit Wärmeautoantikörpern innerhalb des Zeitraumes 2001-2003 jeweils einen Alloantikörper gebildet und jeweils zwei Patienten zwei bzw. drei Alloantikörper.

#### **Tabelle III.6.2.3.2**

**Darstellung der Anzahl der Alloantikörper unterschiedlicher Spezifitäten innerhalb des Untersuchungszeitraumes in den verschiedenen Patientengruppen**

	Gesamt			
	1	2	3	4
<i>Anzahl der neu aufgetretenen Alloantikörper</i>				
<b>Patienten nur mit Kälteautoantikörpern</b>	15	4	2	1
<b>Patienten nur mit Wärmeautoantikörpern</b>	15	2	2	-
<b>Patienten mit beiden Autoantikörpertypen</b>	10	2	2	-
<b>Spaltensumme</b>	40	8	6	1

Um jeweils statistisch korrekte Aussagen über die Häufigkeit der einzelnen Autoantikörpertypen zu machen, mussten bei der bisherigen Auswertung Patienten, die gleichzeitig beide Autoantikörpertypen aufwiesen, zu der Zahl der Patienten mit jeweils nur einem Autoantikörpertyp hinzuaddiert werden. Diese Addition wurde in der Tabelle III.6.2.3.2 jedoch nicht durchgeführt: Im Gegensatz zu den übrigen Tabellen wurden hier die einzelnen Autoantikörpertypen getrennt voneinander betrachtet. Von der sonst gewählten Darstellungsweise wurde abgewichen, da – betrachtet unter pathophysiologischen Gesichtspunkten – die Bildung von Kälteautoantikörpern und Wärmeautoantikörpern jeweils unterschiedliche immunologische Vorgänge darstellen können, die unter Umständen jeder für sich in der Lage sind, die Alloimmunisierung zu induzieren.

Im Zeitraum von 2001-2003 fand sich bei 40 der 55 Autoantikörperpatienten mit transfusionsbedingter Alloimmunisierung *ein* neuer Alloantikörper (72,7 %). Jeweils 37,5 % dieser Patienten wiesen ausschließlich anti-erythrozytäre Wärme- bzw. Kälteautoantikörper in ihrem Serum auf. Auf die Kombination beider Autoantikörpertypen entfielen in dieser Gruppe 25 %. Bei 14,5 % der Patienten konnten nach durchgeführter Transfusion *zwei* neue Alloantikörper nachgewiesen werden. Dabei wurden bei der Hälfte dieser Patienten ausschließlich anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper festgestellt. Auf die Patienten, die entweder ausschließlich anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper oder die Kombination beider Autoantikörpertypen in ihrem Serum enthielten, entfielen an dieser Stelle jeweils 25 %. Eine transfusionsbedingte Bildung von drei verschiedenen Alloantikörpern fand sich innerhalb dieser drei Jahre bei insgesamt sechs Autoantikörperpatienten (10,9 %). Dabei entfiel auf die einzelnen Autoantikörperkonstellationen jeweils ein Drittel. Das posttransfusionelle Auftreten von vier verschiedenen Alloantikörpern wurde nur bei einem Kälteautoagglutinin-Patienten im Jahr 2003 beobachtet (1,8 %). Dieser Patient wies keine pathologische Steigerung des Kälteautoantikörper-Titers auf.

### **III.6.3 Autoimmunisierung unter laufendem Transfusionsregime**

Tabelle III.6.3 stellt die Häufigkeit der beobachteten Autoimmunisierung nach einer Transfusion von EK dar. Die Darstellung erfolgt dabei getrennt nach dem

Autoantikörpertypus sowie nach dem entsprechenden Jahr des Untersuchungszeitraumes. Darüber hinaus wurde erfasst, welcher immunhämatische Befund bei den transfusionsbedingt autoimmunisierten Patienten vor der Autoimmunisierung vorlag. Innerhalb dieser Tabelle sind die Patienten, die unter laufendem Transfusionsregime beide Autoantikörpertypen bildeten, nicht zu den Patienten addiert, die entweder anti-erythrozytäre Wärme- oder Kälteautoantikörper aufwiesen. Dieses Verfahren wurde gewählt, da diese Patienten im Rahmen der prätransfusionell durchgeführten immunhämatischen Diagnostik in ihrem Plasma keine Autoantikörper aufwiesen.

**Tabelle III.6.3**  
**Autoimmunisierung unter laufendem Transfusionsregime**

Immunisierter anti-erythrozytärer Autoantikörper	Immunisierung bei vorherigem	2001	2002	2003	Gesamt
<b>Kälteautoantikörper</b>	<i>Normalbefund</i>	7	12	4	23
	<i>präexistenten Alloantikörper</i>	1	2	1	4
	<i>präexistenten anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper</i>	1	2	1	4
	<i>präexistenten anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper + Alloantikörper</i>	-	1	1	2
<b>Wärmeautoantikörper</b>	<i>Normalbefund</i>	-	7	1	8
	<i>präexistenten Alloantikörper</i>	-	5	2	7
	<i>präexistenten anti-erythrozytären Kälteautoantikörper</i>	-	2	-	2
	<i>präexistenten anti-erythrozytären Kälteautoantikörper + Alloantikörper</i>	-	1	-	1
<b>Kombination beider Autoantikörpertypen</b>	<i>Normalbefund</i>	2	4	1	7
	<i>präexistenten Alloantikörper</i>	1	-	-	1
<b>Spaltensumme</b>		12	36	11	59

Bei 59 der 437 transfundierten Autoantikörperpatienten entwickelte sich der anti-erythrozytäre Autoantikörper unter laufendem Transfusionsregime (13,5 %). Somit wiesen im Untersuchungszeitraum 2001-2003 8,8 % der 669 Autoantikörperpatienten und 0,6 % der mit EK transfundierten Patienten (n=10.060) posttransfusionell gebildete Autoantikörper auf. Als Transfusionsfolge traten mit 55,9 % am häufigsten anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper auf. In 30,3 % der Fälle lag dabei eine pathologisch gesteigerte Titerstufe des Kälteautoantikörpers vor. Neu gebildete anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper fanden sich in 30,5 % und eine transfusionsbedingt neu gebildete

Kombination beider Autoantikörpertypen in 13,6 % der beobachteten posttransfusionell aufgetretenen Autoimmunisierungen. Hier zeigte sich keine pathologische Steigerung des Kälteautoagglutinin-Titers.

Am häufigsten trat die transfusions-assoziierte Autoimmunisierung bei Patienten auf, die im Rahmen der prätransfusionellen Diagnostik einen immunhämatologischen Normalbefund aufwiesen. Dies traf, ungeachtet des jeweiligen Autoantikörpertypus, auf 64,4 % der beobachteten Autoimmunisierungen zu. Bei diesen Patienten kam es am häufigsten zur Bildung von Kälteautoantikörpern (60,5 %). Anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper traten in 21,1 % und eine Autoantikörperkombination in 18,4 % der Fälle auf.

Am zweithäufigsten ließ sich eine Autoimmunisierung unter laufendem Transfusionsregime bei einem prätransfusionell bekannten Alloantikörper beobachten. Dies traf immerhin auf 20,3 % der beobachteten Autoimmunisierungen zu. Dabei wurden bei diesen Patienten am häufigsten neu immunisierte anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper (58,3 %) beobachtet. Danach folgten die anti-erythrozytären Kälteautoantikörper (33,3 %) und schließlich die Kombination beider Autoantikörpertypen (8,3 %).

Die Bildung eines Autoantikörpers bei schon vorhandenem präexistenten Autoantikörper des anderen Typs (d.h. Bildung anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper bei präexistentem Kälteautoantikörper oder Bildung anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper bei präexistentem Wärmeautoantikörper) ließ sich bei neun der 59 Patienten (15,3 %) beobachten. Dabei trat die posttransfusionelle Autoimmunisierung eines neuen anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpers zusätzlich zu einem präexistenten Kälteautoantikörper mit 66,7 % häufiger auf als die Neubildung eines anti-erythrozytären Kälteautoantikörpers bei schon vorhandenem Wärmeautoantikörper (33,3 %).

Bei drei dieser neun Patienten ließ sich, außer dem schon erwähnten prätransfusionell bekannten Autoantikörper, zusätzlich ein präexistenter Alloantikörper nachweisen. Bei zwei dieser Patienten konnte dabei prätransfusionell ein Wärmeautoantikörper, bei einem ein anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper festgestellt werden.

### III.7 Spezifika im ärztlichen Anforderungsverhalten für Diagnostik und bereitzustellende Erythrozytenkonzentrate

#### III.7.1 Zuordnung anti-erythrozytär autoimmunisierter Patienten zu den Fachdisziplinen am UKM

Da nur bei einem geringen Anteil der Patienten eine Diagnose angegeben worden war, wurden während der Datenerhebung die Stationen des UKM erfasst, in denen die einzelnen Autoantikörperpatienten während des Untersuchungszeitraumes hospitalisiert waren. Anhand der Stationsverteilung wurden die Patienten den einzelnen Fachdisziplinen zugeordnet und entsprechend ihres jeweiligen Autoantikörpertyps sortiert. Die Tabelle III.7.1 stellt die Stationen der einzelnen Fachdisziplinen dar, die in den einzelnen Gruppen subsummiert wurden.

**Tabelle III.7.1**  
**Zuordnung der einzelnen Stationen des UKM zu Fachdisziplinen**

Innere Medizin - Onkologie	Onkologische Stationen des UKM, Knochenmarks-Transplantationszentrum
Innere Medizin - nicht onkologisch	Internistische Stationen der Angiologie, Pulmologie, Gastroenterologie, Kardiologie sowie die interdisziplinäre Intensivstation unter internistischer Leitung
Chirurgie / Orthopädie	Allgemein- und Herz-Thorax-Chirurgie, Orthopädie, Urologie, Anästhesie, Neurochirurgie, Augenheilkunde, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, operative Intensivstation
Gynäkologie	Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Pädiatrische Onkologie	Pädiatrisch onkologische Stationen
Pädiatrie - außer Pädiatrische Onkologie	Kinderkardiologie, Kinderinfektionsstation, Kinder- und Neugeborenenchirurgie
Ambulanzen und Polikliniken	Ambulanzen der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, der Neuropädiatrie, der Kinderkardiologie, der medizinischen Kliniken A, B, C und D, der Neurologie und der Pädiatrie
Sonstige	Alle weiteren Stationen

Die Ergebnisse der so gewonnenen Daten sind den Tabellen III.7.1.1, III.7.1.2 und III.7.1.3 zu entnehmen. Zusätzlich wurde in den Tabellen erfasst, ob die Patienten der jeweiligen Rubrik gleichzeitig unter einer malignen Erkrankung litten und / oder ob bei

ihnen eine Gravidität vorlag. Für die Gruppen der internistischen onkologischen sowie die der pädiatrischen onkologischen Patienten entfiel die Angabe der Auftretenshäufigkeit von Malignomen. Aufgrund der Stationszugehörigkeit wurde von einer bösartigen Grunderkrankung ausgegangen. Abschließend muss noch erwähnt werden, dass die Summen der einzelnen in den Tabellen dargestellten Autoantikörperpatienten zum Teil die Gesamtanzahl der jeweiligen Autoantikörperpatienten übersteigt. Dies ist damit zu begründen, dass einige von ihnen innerhalb des Untersuchungszeitraumes mehrfach hospitalisiert wurden und eine Aufnahme je nach Ursache auf einer entsprechenden Station erfolgte. So ist es zum Beispiel möglich, dass ein Patient, der im Jahr 2001 unter anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern litt und aufgrund einer malignen Grunderkrankung unter der Rubrik „Innere Medizin - Onkologie“ berücksichtigt wurde, im selben Jahr zur operativen Therapie des Malignoms oder auch einer anderen Erkrankung ebenfalls in der chirurgischen Klinik des UKM aufgenommen worden ist. In diesem Fall wurde ein solcher Patient jeweils einmal unter den Rubriken „Innere Medizin - Onkologie“ und „Chirurgie / Orthopädie“ erfasst. Das Vorgehen, diese Patienten bei der Zuordnung zu den verschiedenen Fachdisziplinen mehrfach zu erfassen, ist im Rahmen dieser Arbeit deshalb gerechtfertigt, weil es Ziel der Zuordnung ist, die Stationen und Fachdisziplinen am UKM zu erfassen, die in die Hämotherapie dieser Patienten praktisch involviert sind und nicht, die entsprechenden Grunderkrankungen zu beschreiben, die zur Erythrozytensubstitutionspflicht der anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten geführt haben.

#### **III.7.1.1 Zuordnung der Patienten mit anti-erythrozytären Wärme- autoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM**

Die Zuordnung der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM ist in der Tabelle III.7.1.1 dargestellt.

**Tabelle III.7.1.1**  
**Zuordnung der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM**

	2001	2002	2003	Gesamt
	Patienten	Patienten	Patienten	Patienten
<i>Internistisch onkologisch</i>	7	36	26	69
<i>Internistisch nicht onkologisch</i>	4	19	7	30
<i>Chirurgisch / Orthopädisch</i>	15	30	30	75
<i>Gynäkologisch</i>	2	4	4	10
<i>Pädiatrisch onkologisch</i>	0	1	-	1
<i>Pädiatrisch nicht onkologisch</i>	-	2	-	2
<i>Patienten der Ambulanzen und Polikliniken</i>	3	7	4	14
<i>Sonstige Stationen</i>	9	19	24	52
<i>Gesamtzahl</i>	40	118	95	256

Innerhalb des beobachteten Zeitraumes wurden Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern in 29,3 % der Fälle auf einer chirurgischen oder orthopädischen Station behandelt (Anteil der Patienten mit maligner Grunderkrankung: 12 %). 26,9 % dieser Patienten waren auf einer internistisch onkologischen Station hospitalisiert. Auf Wärmeautoantikörperpatienten, die in einer Fachabteilung behandelt wurden, die unter der Rubrik „sonstige Stationen“ zusammengefasst sind, entfiel innerhalb der drei Untersuchungsjahre ein Anteil von 20,3 % (Anteil der Patienten mit maligner Grunderkrankung: 19,2 % bzw. mit einer Gravidität: 7,7 %). Auf Patienten mit anti-erythrozytären wärmereaktiven Autoantikörpern, die auf einer nicht onkologischen internistischen Station behandelt wurden, entfiel im Beobachtungszeitraum ein Anteil von 11,7 % (Anteil der Patienten mit maligner Grunderkrankung: 6,7 %). Auf die übrigen Fachabteilungen entfielen deutlich geringere Anteile (Patienten der Ambulanzen und Polikliniken: 5,5 % [Anteil der Patienten mit Gravidität: 14,3 %]; Gynäkologisch: 3,9 % [Anteil der Patienten mit Gravidität: 20 %]; Pädiatrisch nicht onkologisch: 0,8 %; Pädiatrisch onkologisch: 0,4 %).

### **III.7.1.2 Zuordnung der Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM**

Die Zuordnung der Patienten mit Kälteautoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM ist in der Tabelle III.7.1.2 dargestellt.

**Tabelle III.7.1.2****Zuordnung der Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM**

	2001	2002	2003	Gesamt
	Patienten	Patienten	Patienten	Patienten
<i>Internistisch onkologisch</i>	27	54	30	111
<i>Internistisch nicht onkologisch</i>	28	32	15	75
<i>Chirurgisch / Orthopädisch</i>	28	61	34	123
<i>Gynäkologisch</i>	7	11	11	29
<i>Pädiatrisch onkologisch</i>	4	4	3	11
<i>Pädiatrisch nicht onkologisch</i>	9	8	5	22
<i>Patienten der Ambulanzen und Polikliniken</i>	16	20	16	52
<i>Sonstige Stationen</i>	80	67	62	209
<i>Gesamtzahl</i>	199	257	176	632

Innerhalb des beobachteten Zeitraumes wurden Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern mit 33,1 % am häufigsten auf einer Station behandelt, die der Rubrik „sonstige Stationen“ zuzuordnen war (darunter 5,7 % mit maligner Grunderkrankung, 1,9 % mit Gravidität). 19,5 % der Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern wurden auf einer chirurgischen oder orthopädischen Station behandelt (maligne Grunderkrankung in 13,3 % der Fälle). Auf Patienten dieses Autoantikörperkollektivs, die auf einer internistisch onkologischen Station behandelt wurden, entfiel ein Anteil von 17,6 %. Auf einer internistisch nicht onkologischen Station wurden 11,9 % der Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern behandelt (Anteil der Patienten mit maligner Grunderkrankung: 4 %). Auch in diesem Patientenkollektiv entfielen auf die übrigen Fachabteilungen deutlich geringere Anteile (Patienten der Ambulanzen und Polikliniken: 8,2 % [Anteil der Patienten mit Gravidität: 21,1 %]; Gynäkologisch: 4,6 % [Anteil der Patienten mit maligner Grunderkrankung: 6,9 %; Anteil der Patienten mit Gravidität: 34,5 %]; Pädiatrisch nicht onkologisch: 3,5 % [Anteil der Patienten mit maligner Grunderkrankung: 13,6 %]; Pädiatrisch onkologisch: 1,7 %).

### III.7.1.3 Zuordnung der Patienten mit einer Kombination von anti-erythrozytären wärme- und kältereaktiven Autoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM

Die Zuordnung der Patienten mit einer Kombination von anti-erythrozytären wärme- und kältereaktiven Autoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM ist in der Tabelle III.7.1.3 dargestellt.

**Tabelle III.7.1.3**  
**Zuordnung der Patienten mit einer Kombination von anti-erythrozytären wärme- und kältereaktiven Autoantikörpern zu den Fachdisziplinen am UKM**

	2001	2002	2003	Gesamt
	Patienten	Patienten	Patienten	Patienten
<i>Internistisch onkologisch</i>	4	20	10	34
<i>Internistisch nicht onkologisch</i>	2	12	3	17
<i>Chirurgisch / Orthopädisch</i>	2	21	10	33
<i>Gynäkologisch</i>	-	2	4	6
<i>Pädiatrisch onkologisch</i>	-	-	-	-
<i>Pädiatrisch nicht onkologisch</i>	-	1	-	1
<i>Patienten der Ambulanzen und Polikliniken</i>	3	4	4	11
<i>Sonstige Stationen</i>	4	12	12	28
<i>Gesamtzahl</i>	15	72	43	130

Innerhalb des beobachteten Zeitraumes wurden Patienten mit einer Kombination von anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörpern mit 26,1 % am häufigsten auf einer internistisch onkologischen Station behandelt. 24,4 % der Patienten mit einer Kombination von anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörpern wurden auf einer chirurgischen oder orthopädischen (Anteil der Patienten mit maligner Grunderkrankung: 15,1 %), 21,5 % dieser Patienten wurden auf einer Station behandelt, die der Rubrik „sonstige Stationen“ zuzuordnen war (Anteil der Patienten mit maligner Grunderkrankung bzw. Gravidität jeweils 7,1 %). Auf Patienten dieses Autoantikörperkollektivs, die auf einer internistisch nicht onkologischen Station behandelt wurden, entfiel ein Anteil von 13,1 % (Anteil der Patienten mit maligner Grunderkrankung: 5,9 %). Auch in diesem Patientenkollektiv entfielen auf die übrigen Fachabteilungen deutlich geringere Anteile (Patienten der Ambulanzen und Polikliniken: 8,5 % [Anteil der Patienten mit Gravidität: 18,2 %]; Gynäkologisch: 4,6 % [Anteil der Patienten mit Gravidität: 16,7 %]; Pädiatrisch nicht onkologisch: 0,8 %).

### III.7.2 Häufigkeit der notwendigen Diagnostik

In der Tabelle III.7.2 ist dargestellt, wie viele Autoantikörperpatienten innerhalb des Untersuchungszeitraumes eine bestimmte Anzahl von Diagnostikzyklen durchlaufen haben. Die Darstellung der entsprechenden Häufigkeiten erfolgte geordnet nach Autoantikörpertyp und Jahren.

**Tabelle III.7.2**

#### Anzahl der Diagnostikzyklen im Kollektiv der Autoantikörperpatienten

Anzahl der Differenzierungen	Kälteautoantikörper			Wärmeautoantikörper			Kombination beider Autoantikörpertypen		
	2001	2002	2003	2001	2002	2003	2001	2002	2003
1	126	150	101	13	43	51	8	21	21
2	19	39	29	4	24	19	3	14	9
3	9	18	16	3	12	12	2	8	7
4	5	13	9	1	9	3	1	6	3
5	3	6	2	-	3	1	-	-	1
6	-	3	2	-	2	2	-	2	1
7	1	-	1	1	-	-	1	-	-
8	1	1	-	-	1	-	-	-	-
9	-	2	-	-	2	-	-	2	-
10	-	-	-	-	-	1	-	-	-
11	-	2	-	1	2	-	-	2	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	1	-	1	1	-	-	1	-
15	1	-	-	1	-	-	1	-	-
16	-	-	-	-	1	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-	1	-	-	-
<b>Patientenzahl</b>	165	235	168	25	100	90	16	56	42

Innerhalb des Zeitraumes von 2001-2003 wurden im Kollektiv der *Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern* insgesamt 536 Diagnostikzyklen durchgeführt. Ein Patient wurde im Durchschnitt 2,7mal untersucht. Der Anteil der Patienten, bei denen > 2 Diagnostikzyklen durchgeführt wurden, belief sich 2001-2003 auf 28,4 %.

Innerhalb des Zeitraumes von 2001-2003 wurden im Kollektiv der *Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern* insgesamt 568 Diagnostikzyklen durchgeführt. Ein Patient wurde im Durchschnitt 1,7mal untersucht. Der Anteil der Patienten, die

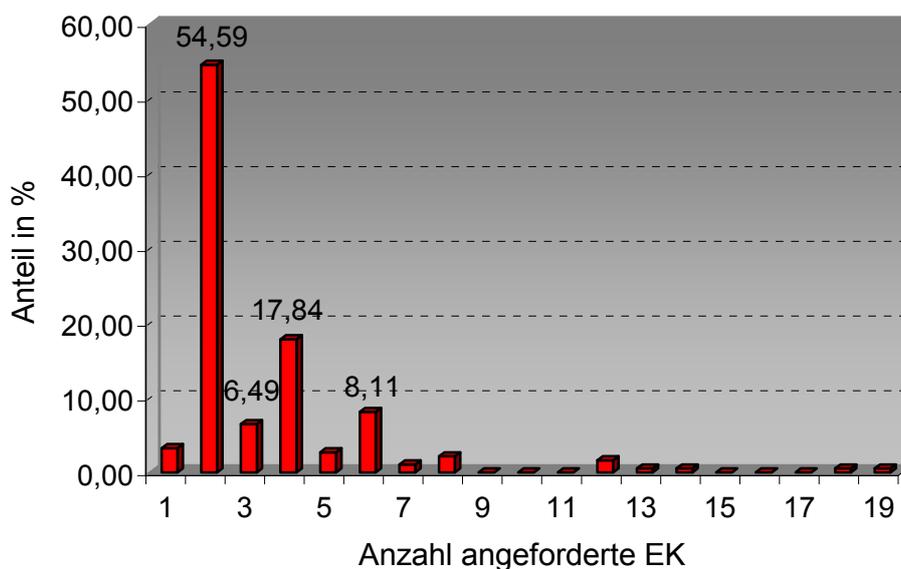
innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes mehr als 2mal untersucht wurden, belief sich innerhalb dieses Kollektivs auf 26,2 %.

Innerhalb des Zeitraumes von 2001-2003 wurden im Kollektiv der *Patienten, die sowohl unter anti-erythrozytären Wärme- als auch unter Kälteautoantikörpern zu leiden hatten*, insgesamt 114 Diagnostikzyklen durchgeführt. Ein Patient wurde im Durchschnitt 2,6mal untersucht. Bei 39,3 % dieser Patienten wurden mehr als zwei Diagnostikzyklen durchgeführt.

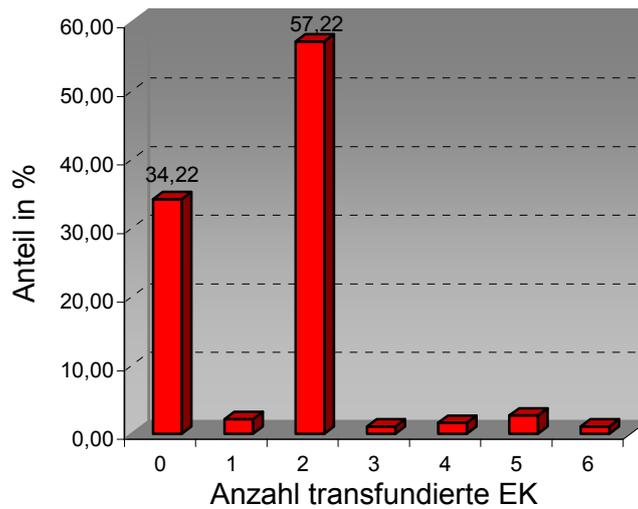
### III.7.3 Verhältnis EK-Verbrauch / EK-Bereitstellung bei anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten

#### III.7.3.1 Anforderungen und Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern

Die zusammenfassenden Daten zur Anforderung und Transfusion von EK bei Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern für den Zeitraum 2001-2003 stellen die Abbildungen III.7.3.1.1 und III.7.3.1.2 dar. Das Verhältnis EK-Verbrauch / EK-Bereitstellung bei Patienten mit Wärmeautoantikörpern betrug, bezogen auf den gesamten Untersuchungszeitraum, 41,1 %.



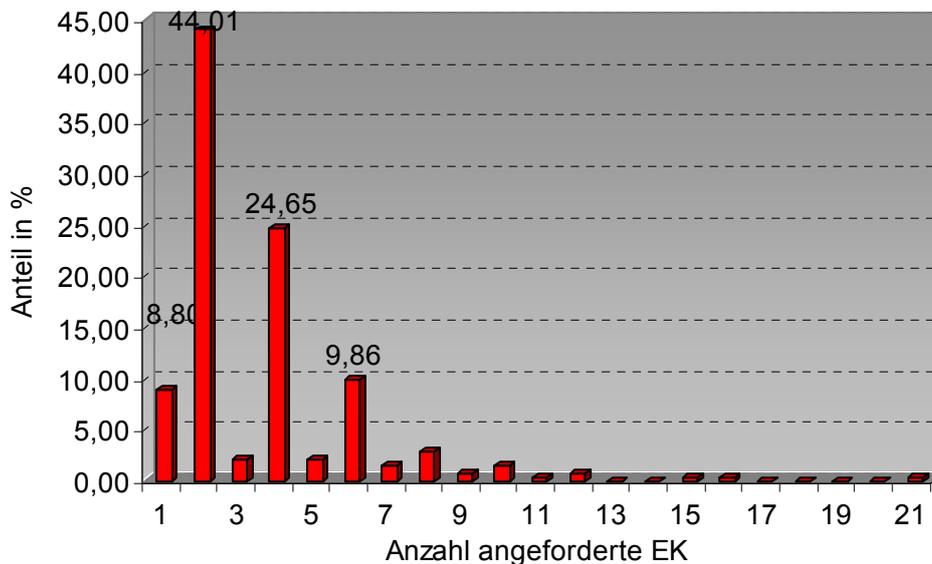
**Abbildung III.7.3.1.1**  
Anzahl der angeforderten EK im Kollektiv der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern (2001-2003)



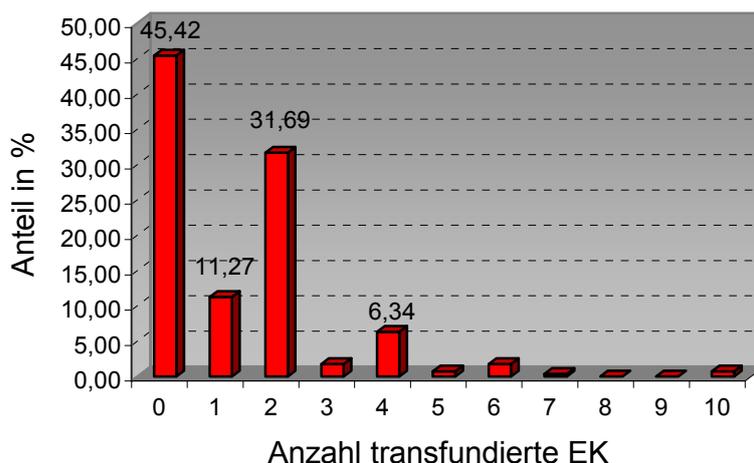
**Abbildung III.7.3.1.2**  
Anzahl der transfundierten EK im Kollektiv der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern (2001-2003)

### III.7.3.2 Anforderung und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern

Die zusammengefassten Daten zur Anforderung und Transfusion von EK bei Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern für den Zeitraum 2001-2003 stellen die Abbildungen III.7.3.2.1 und III.7.3.2.2 dar.



**Abbildung III.7.3.2.1**  
Anzahl der angeforderten EK im Kollektiv der Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern (2001-2003)

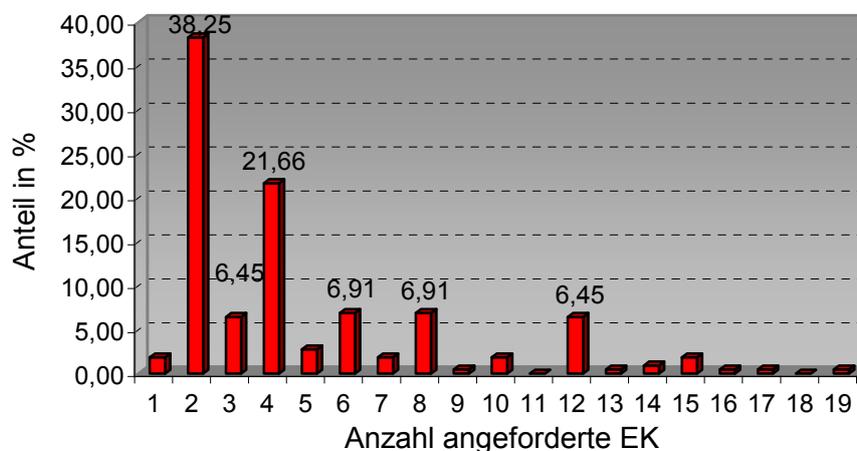


**Abbildung III.7.3.2.2**  
Anzahl der transfundierten EK im Kollektiv der Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern (2001-2003)

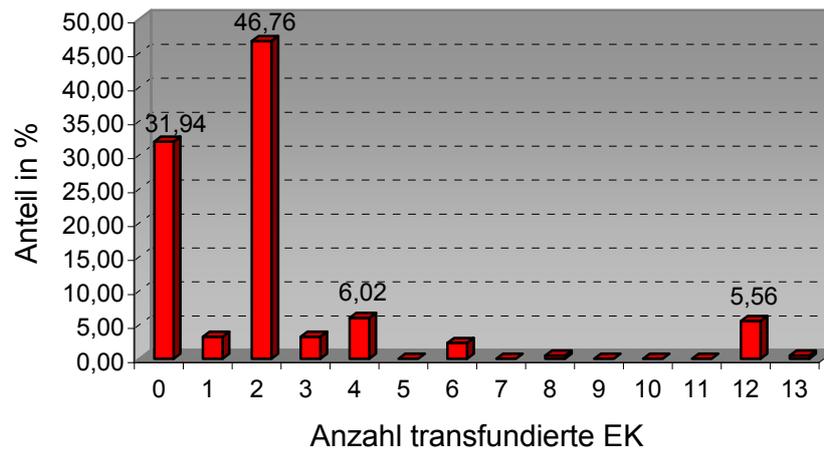
Das Verhältnis EK-Verbrauch / EK-Bereitstellung bei Patienten mit Kälteautoantikörpern betrug innerhalb des Zeitraumes von 2001-2003 36,5 %.

### III.7.3.3 Anforderung und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit der Kombination anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper

Die zusammengefassten Daten zur Anforderung und Transfusion von EK bei Patienten mit der Kombination anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper im Zeitraum 2001-2003 stellen die Abbildungen III.7.3.3.1 und III.7.3.3.2 dar.



**Abbildung III.7.3.3.1**  
Anzahl der angeforderten EK im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen (2001-2003)



**Abbildung III.7.3.3.2**  
**Anzahl der transfundierten EK im Kollektiv der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen (2001-2003)**

Im Vergleich der Daten lässt sich beobachten, dass für das multipel autoimmunisierte Patientenkollektiv die meisten EK angefordert (2001-2003: 1065) und auch die meisten EK transfundiert (2001-2003: 497) wurden. Das Verhältnis EK-Verbrauch / EK-Bereitstellung bei Patienten mit der Kombination anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper betrug, bezogen auf den gesamten Untersuchungszeitraum, 46,7 %.

### III.8 Hämotherapie bei anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten

#### III.8.1 Transfusionspflichtigkeit

Die Tabellen III.8.1.1 und III.8.1.3 sowie die Tabelle III.8.1.5 zeigen, unterteilt nach jeweiligem Autoantikörpertypus, wie häufig EK transfundiert wurden. Dabei sind die drei Jahre des Untersuchungszeitraumes in den einzelnen Tabellen gesondert aufgeführt. Die in der ersten Spalte eines bestimmten Jahres aufgeführten Zahlen bezeichnen die Anzahl der jeweils angeforderten EK. Die folgenden Spalten beinhalten, wie viele der angeforderten EK auch tatsächlich transfundiert wurden. Dabei stehen die Zahlen innerhalb der letztgenannten Spalten für die Gesamtzahl der Autoantikörperpatienten eines gewissen Jahres, auf die die entsprechende Kombination einer bestimmten Anzahl angeforderter und auch tatsächlich transfundierter EK zutrifft.

### III.8.1.1 Transfusionspflichtigkeit von Patienten mit anti-erythrozytären

#### Wärmeautoantikörpern

Die Transfusionspflichtigkeit der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern lässt sich zusammenfassend der Tabelle III.8.1.1 entnehmen.

**Tabelle III.8.1.1**

#### Transfusionspflichtigkeit von Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern \*

	2001						2002						2003					
	Anzahl der tatsächlich transfundierten Erythrozytenkonzentrate																	
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	6	0	1	2	4	5	6
<i>1</i>	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-
<i>2</i>	6	-	14	-	-	-	16	1	28	-	-	-	7	-	29	-	-	-
<i>3</i>	-	-	1	-	-	-	1	-	2	-	-	-	1	-	7	-	-	-
<i>4</i>	3	1	1	-	-	-	6	-	4	-	2	-	8	-	8	-	1	-
<i>5</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	1	-
<i>6</i>	-	-	-	2	-	-	2	-	5	-	-	-	2	-	3	-	1	-
<i>7</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-
<i>8</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2	-	-	-
<i>9</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>10</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>11</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
<i>12</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1	-
<i>13</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>14</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<i>15</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>18</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>19</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>23</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

\* Der Matrix sind die absoluten Häufigkeiten der Fälle, bei denen die entsprechende Anzahl von Erythrozytenkonzentraten angefordert und im Anschluss daran auch tatsächlich transfundiert wurde, zu entnehmen

Im Kollektiv der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern wurden im gesamten Untersuchungszeitraum in insgesamt 189 Fällen EK angefordert. Zur Transfusion kam es dabei in 65,6 % der Fälle. Insgesamt wurden in dieser Patientengruppe 690 EK angefordert, von denen mit 278 EK 40,3 % tatsächlich transfundiert wurden. Im Durchschnitt kam es zu einer Anforderung von 3,65 EK, von denen 2,24 EK durchschnittlich transfundiert wurden.

### III.8.1.2 Durchführung der biologischen Vorprobe

In der Tabelle III.8.1.2 ist dargestellt, wie oft in den Jahren 2001-2003 eine biologische Vorprobe vorgeschlagen und auch tatsächlich durchgeführt wurde. Als positiver Ausfall ist definiert: auffällige biologische Vorprobe und Abbruch der Transfusion.

**Tabelle III.8.1.2**

#### **Vorschlag, Durchführung und Ergebnis der biologischen Vorprobe**

	2001	2002	2003	Gesamt
<i>Vorschlag</i>	4	10	19	33
<i>Durchführung</i>	2	6	10	18
<i>Positiver Ausfall</i>	-	-	1	1

Insgesamt wurden innerhalb der drei untersuchten Jahre 54,5 % der vorgeschlagenen biologischen Vorproben auch tatsächlich durchgeführt. Dabei musste in 5,6 % der durchgeführten bzw. in 3,0 % der vorgeschlagenen biologischen Vorproben die Transfusion aufgrund eines positiven Ergebnisses abgebrochen werden.

### III.8.1.3 Transfusionspflichtigkeit bei Patienten mit anti-erythrozytären

#### **Kälteautoantikörpern**

Die Tabelle III.8.1.3 stellt die Transfusionspflichtigkeit der Patienten mit Kälteautoantikörpern dar.

Innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes 2001-2003 wurden in insgesamt 285 Fällen EK angefordert. Zu einer Transfusion kam es dabei tatsächlich in 54,7 % der Fälle. Insgesamt wurden im Kollektiv der Kälteautoantikörperpatienten 1013 EK angefordert, von denen 36,4 % tatsächlich transfundiert wurden. 31,3 % der EK wurden für Patienten angefordert, die pathologisch gesteigerte Kälteautoagglutinine aufwiesen, 32 % der tatsächlich transfundierten EK wurden Patienten dieses Kollektivs verabreicht. Durchschnittlich wurden bei Kälteautoagglutinin-Patienten 3,5 EK angefordert und 2,4 EK tatsächlich transfundiert.

**Tabelle III.8.1.3**  
**Transfusionspflichtigkeit bei Patienten mit anti-erythrozytären**  
**Kälteautoantikörpern \***

	2001							2002							2003						
	Anzahl der tatsächlich transfundierten Erythrozytenkonzentrate																				
	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	4	6	7	10
<i>Anzahl der angeforderten Erythrozytenkonzentrate</i>	1	3	4	-	-	-	-	3	6	-	-	-	-	-	6	3	-	-	-	-	-
	2	14	3	13	-	-	-	30	3	16	-	-	-	-	17	6	23	-	-	-	-
	3	-	1	-	2	-	-	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	4	-	6	1	1	-	17	1	8	-	7	-	-	13	-	8	4	-	-	-
	5	-	2	1	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	2	-	2	-	1	-	8	-	2	-	-	2	1	3	-	4	2	-	-	-
	7	1	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
	8	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	2	-	1	2	-	-	-	-	-	-
	9	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-
	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	12	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	15	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-

\* Der Matrix sind die absoluten Häufigkeiten der Fälle, bei denen die entsprechende Anzahl von Erythrozytenkonzentraten angefordert und im Anschluss daran auch tatsächlich transfundiert wurde, zu entnehmen

#### III.8.1.4 Transfusion mit Wärmegerät

Bei Nachweis eines pathologisch gesteigerten Kälteautoantikörper-Titers ( $\geq 32$ ) wird die Transfusion mit Wärmegerät empfohlen. Innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes war dies in 141 Fällen der Fall (2001: 40 Fälle; 2002: 64 Fälle; 2003: 37 Fälle).

Im Untersuchungszeitraum lag der Anteil der Differenzierungen mit pathologisch gesteigerten Kälteautoantikörpern bei 15,4 % der Differenzierungen mit Nachweis von Kälteautoantikörpern. Folglich bedarf es bei jeder sechsten Antikörperdifferenzierung mit Angabe einer Titerstufe der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper im Falle einer Transfusion eines Wärmegerätes. Da der Einsatz des Wärmegerätes dem transfundierenden Arzt obliegt, konnte anhand der dem Institut für Transfusionsmedizin des UKM zur Verfügung stehenden Daten keine Aussage darüber gemacht werden, ob eine Transfusion tatsächlich der Empfehlung entsprechend durchgeführt wurde.

### III.8.1.5 Transfusionspflichtigkeit bei Patienten mit Kombination anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper

Die Transfusionspflichtigkeit der Patienten, die in ihrem Plasma eine Kombination beider Autoantikörper aufwiesen, ist in der Tabelle III.8.1.5 dargestellt.

Im Zeitraum von 2001-2003 wurden bei insgesamt 228 Patienten dieses Kollektivs EK angefordert, wovon 68,9 % tatsächlich transfundiert wurden. Insgesamt kam es zu einer Anforderung von 1065 EK, von denen 46,7 % letztlich transfundiert wurden. Durchschnittlich wurden in diesem Patientenkollektiv 4,7 EK / Patient angefordert und 2,4 EK / Patient tatsächlich transfundiert.

**Tabelle III.8.1.5**  
**Transfusionspflichtigkeit bei Patienten mit Kombination beider Autoantikörpertypen \***

	2001						2002						2003						
	Anzahl der tatsächlich transfundierten Erythrozytenkonzentrate																		
	0	1	2	3	4	8	0	1	2	3	4	6	12	0	1	2	3	4	13
<b>1</b>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-
<b>2</b>	3	-	2	-	-	-	13	4	38	-	-	-	-	10	1	22	-	-	-
<b>3</b>	1	-	-	-	-	-	3	1	4	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-
<b>4</b>	-	-	2	-	2	-	14	-	11	3	5	-	-	5	-	5	-	-	-
<b>5</b>	-	-	1	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
<b>6</b>	-	-	-	-	-	-	6	-	1	2	-	2	-	2	-	1	1	-	-
<b>7</b>	-	-	2	-	-	-	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>8</b>	-	-	4	-	-	1	2	-	-	-	3	2	-	2	-	1	-	-	-
<b>9</b>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>10</b>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-
<b>11</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>12</b>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	1	-	-	-	-	-
<b>13</b>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>14</b>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<b>15</b>	-	-	-	1	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<b>16</b>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>17</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<b>18</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>19</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-

\* Der Matrix sind die absoluten Häufigkeiten der Fälle, bei denen die entsprechende Anzahl von Erythrozytenkonzentraten angefordert und im Anschluss daran auch tatsächlich transfundiert wurde, zu entnehmen

### III.8.1.6 Transfusionspflichtigkeit bei Patienten mit Kombination von wärmereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörpern und Alloantikörpern

Die Transfusionspflichtigkeit im Kollektiv der Patienten, die außer anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern ebenfalls Alloantikörper in ihrem Plasma aufwiesen, ist in der Tabelle III.8.1.6 dargestellt.

In diesem Patientenkollektiv wurden 2001-2003 in 124 Fällen EK angefordert. Eine Transfusion erfolgte in 71 % der Fälle. In diesem Zeitraum wurden 424 EK für Patienten dieses Antikörperkollektivs angefordert. Zur Transfusion kamen dabei 181 EK (42,7 %). Durchschnittlich wurden somit 3,0 EK / Patient angefordert und 2,0 EK / Patient tatsächlich transfundiert.

**Tabelle III.8.1.6**  
**Transfusionspflichtigkeit von Wärmeautoantikörpern in Kombination mit einem Alloantikörper \***

Anzahl der angeforderten Erythrozytenkonzentrate	2001			2002			2003				
	<i>Anzahl der tatsächlich transfundierten Erythrozytenkonzentrate</i>										
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	4	6
<b>1</b>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<b>2</b>	6	-	9	6	-	18	3	-	23	-	-
<b>3</b>	-	-	1	2	-	1	1	-	7	-	-
<b>4</b>	1	-	1	1	-	4	9	-	6	-	-
<b>5</b>	-	-	-	-	-	1	2	-	3	1	-
<b>6</b>	-	-	-	-	-	5	1	-	2	-	-
<b>7</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>8</b>	-	-	-	-	-	-	2	-	2	-	-
<b>9</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>10</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<b>11</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>12</b>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<b>13</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>14</b>	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-

\* Der Matrix sind die absoluten Häufigkeiten der Fälle, bei denen die entsprechende Anzahl von Erythrozytenkonzentraten angefordert und im Anschluss daran auch tatsächlich transfundiert wurde, zu entnehmen

### III.8.1.7 Transfusionspflichtigkeit bei Patienten mit Kombination von kältereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörpern und Alloantikörpern

Wie viele Anforderungen und Transfusionen bei Patienten mit Kombination von kältereaktiven anti-erythrozytären Autoantikörpern und Alloantikörpern stattfanden, ist in der Tabelle III.8.1.7 aufgeführt.

Insgesamt kam es von 2001-2003 bei 41 Kälteautoagglutinin-Patienten mit gleichzeitig vorhandenem Alloantikörper zu einer EK-Anforderung, wobei eine Transfusion bei 53,7 % dieser Patienten erfolgte. Im untersuchten Zeitraum wurden in diesem Antikörperkollektiv 181 EK angefordert, von denen 31,5 % transfundiert wurden. Somit ergibt sich für die Anzahl der durchschnittlich angeforderten EK für den gesamten Betrachtungszeitraum ein Wert von 4,1 EK / Patient. Transfundiert wurden im Durchschnitt 2,6 EK / Patient.

**Tabelle III.8.1.7**  
**Transfusionspflichtigkeit von Kälteautoantikörpern in Kombination mit einem Alloantikörper \***

Anzahl der angeforderten Erythrozytenkonzentrate	2001					2002					2003			
	<i>Anzahl der tatsächlich transfundierten Erythrozytenkonzentrate</i>													
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	6
1	1	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
2	2	-	2	-	-	3	-	-	-	-	2	-	4	-
3	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	1	-	5	-	2	-	1	2	-	1	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	1	1	-	2	-	-	-	-	-	-
7	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-

\* Der Matrix sind die absoluten Häufigkeiten der Fälle, bei denen die entsprechende Anzahl von Erythrozytenkonzentraten angefordert und im Anschluss daran auch tatsächlich transfundiert wurde, zu entnehmen

### III.8.1.8 Transfusionspflichtigkeit bei Patienten mit Kombination von beiden Autoantikörpertypen und Alloantikörpern

Die Transfusionspflichtigkeit in dieser Patientengruppe ist in der Tabelle III.8.1.8 dargestellt.

Für den Zeitraum 2001-2003 lässt sich festhalten, dass es für 82 Patienten zu einer EK-Anforderung kam, wovon bei 75,6 % der Fälle tatsächlich eine Transfusion durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 389 EK angefordert, von denen 37,3 % tatsächlich transfundiert wurden. Im Durchschnitt wurden im gesamten Untersuchungszeitraum 5,1 EK / Patient angefordert und 2,3 EK / Patient tatsächlich transfundiert.

**Tabelle III.8.1.8**  
**Transfusionspflichtigkeit von Wärmeautoantikörpern und Kälteautoantikörpern in Kombination mit einem Alloantikörper \***

	2001					2002						2003				
	<i>Anzahl der tatsächlich transfundierten Erythrozytenkonzentrate</i>															
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	13
<i>1</i>	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
<i>2</i>	1	-	2	-	-	2	1	5	-	-	-	-	1	-	17	-
<i>3</i>	-	-	-	-	-	2	1	1	-	-	-	-	1	-	4	-
<i>4</i>	-	-	2	-	1	3	-	2	-	-	-	-	2	-	4	-
<i>5</i>	-	-	1	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>6</i>	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	1	1	-	-	-
<i>7</i>	-	-	2	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-
<i>8</i>	-	-	3	-	-	1	-	-	-	2	-	-	-	-	1	-
<i>9</i>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>10</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>11</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>12</i>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>13</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>14</i>	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
<i>15</i>	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>16</i>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

\* Der Matrix sind die absoluten Häufigkeiten der Fälle, bei denen die entsprechende Anzahl von Erythrozytenkonzentraten angefordert und im Anschluss daran auch tatsächlich transfundiert wurde, zu entnehmen

Somit mussten zusammenfassend 437 der 669 Autoantikörperpatienten innerhalb des Zeitraumes 2001-2003 hämotherapeutisch versorgt werden. Die Notwendigkeit zur Hämotherapie mit EK war innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen (157: 35,9 %) und innerhalb der Gruppe der Patienten mit

anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern (156: 35,7 %) nahezu identisch. Auf die Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern entfiel ein Anteil von 28,4 % (n=124). Von den 437 hämotherapeutisch zu versorgenden Patienten lagen zum Zeitpunkt der Transfusion in 172 Fällen gleichzeitig Alloantikörper vor (88 Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern, 62 Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen und 22 Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern). Insgesamt wiesen 176 Patienten gleichzeitig anti-erythrozytäre Auto- und Alloantikörper auf (121 präexistente und 55 unter laufendem Transfusionsregime gebildete Alloantikörper). Von diesen 176 Patienten benötigten 172 (97,7 %) die Substitution von EK. Innerhalb des gesamten Kollektivs der Autoantikörperpatienten belief sich dieser Anteil jedoch nur auf 65,3 %.

### III.8.2 Transfusionszwischenfälle

Die Darstellung der Transfusionszwischenfälle im Kollektiv der Autoantikörperpatienten erfolgt getrennt für die drei Gruppen „Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern, Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern, Patienten mit anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörpern“. Tritt ein Transfusionszwischenfall bei einem Autoantikörperpatienten auf, der gleichzeitig Alloantikörper aufweist, wird dies explizit im Text genannt.

Als Transfusionszwischenfall wird, entsprechend der Transfusionsrichtlinien des UKM „jedwede unerwünschte Begleiterscheinung bezeichnet, die bei einem Patienten auftritt, der mit einem pharmazeutischen Produkt behandelt wird, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe vermutet wird oder nicht“ (70). Die Zuweisung des Schweregrades der beobachteten Transfusionsreaktion erfolgt dabei durch den den Vorfall meldenden Arzt. Dabei werden die transfusions-assoziierten Zwischenfälle der Symptomatik entsprechend in drei Schweregrade unterteilt:

Schweregrad	Symptome
<i>Leicht</i>	Unwohlsein, Schweißausbruch, Hautjucken, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Urtikaria, Flush (lässt sich üblicherweise durch Antihistaminika und Glucokortikoide behandeln)
<i>Mittelschwer</i>	Dyspnoe, Schüttelfrost, Fieber (Temperaturanstieg > 1° C), Hämoglobinurie, Bronchospasmus, Tachypnoe
<i>Schwer</i>	Bronchospasmus, Tachypnoe, Blutdruckabfall, Tachykardie, Arrhythmie, Kollaps, Schock (macht im Allgemeinen eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich)

Quelle: Sibrowski W (2004 / 2005) Transfusionsvorschrift des Universitätsklinikums Münster (70)

Innerhalb des untersuchten Zeitraumes wurden insgesamt 10.910 Patienten, davon 437 Patienten mit anti-erythrozytären Autoantikörpern (4,0 %), hämotherapeutisch versorgt. Insgesamt wurden von 2001-2003 303 Transfusionszwischenfälle gemeldet (67-69). 27 (9,0 %) der transfusions-assoziierten Zwischenfälle ereigneten sich im Kollektiv der anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten. Beim Vergleich der Patienten, die in ihrem Plasma anti-erythrozytäre Autoantikörper aufwiesen, mit nicht-autoimmunisierten Patienten lässt sich folgendes feststellen: Bei 6,2 % der 437 transfundierten Patienten mit anti-erythrozytären Autoantikörpern kam es zu transfusions-assoziierten Zwischenfällen. Dieser Anteil fällt innerhalb der Gruppe der Patienten, die keine Autoantikörper in ihrem Plasma aufwiesen (n=10.473), mit 2,6 % deutlich geringer aus. Ein schweres transfusions-assoziiertes Ereignis ließ sich bei 1,5 % (n=4) der Patienten beobachten, die in ihrem Plasma anti-erythrozytäre Auto- jedoch keine Alloantikörper (n=265) aufwiesen. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Kombination aus anti-erythrozytären Auto- und Alloantikörpern (n=172) wurde ein solches Ereignis in 0,6 % (n=1) beobachtet. Schwere transfusions-assoziierte Zwischenfälle ließen sich bei 0,4 % der Patienten, die keine anti-erythrozytären Autoantikörper in ihrem Plasma aufwiesen, beobachten.

In den folgenden Kapiteln werden die beobachteten transfusions-assoziierten Zwischenfälle innerhalb der einzelnen Autoantikörperkollektive betrachtet werden.

### **III.8.2.1 Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti-erythrozytären**

#### **Wärmeautoantikörpern**

Die Transfusionszwischenfälle, die im Kollektiv der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes auftraten, sind in der Tabelle III.8.2.1.1, getrennt nach transfundiertem Blutprodukt, dargestellt. Die anschließend aufgeführte Tabelle III.8.2.1.2 stellt im Anschluss dar, welchem Schweregrad die einzelnen Transfusionszwischenfälle zuzuordnen sind.

**Tabelle III.8.2.1.1**  
**Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti-erythrozytären**  
**Wärmeautoantikörpern**

	2001	2002	2003	Gesamt
<b>EK</b>	-	1	1	2
<b>TK</b>	-	1 *	-	1 *
<b>GFP</b>	-	1	2	3
<b>Spaltensumme</b>	-	3	3	6

**Tabelle III.8.2.1.2**  
**Schweregrad der Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti-erythrozytären**  
**Wärmeautoantikörpern**

		Leicht	mittel	schwer	Zeilensumme
<b>2001</b>	<b>EK</b>	-	-	-	-
	<b>TK</b>	-	-	-	-
	<b>GFP</b>	-	-	-	-
<b>2002</b>	<b>EK</b>	-	1	-	1
	<b>TK</b>	-	-	1 *	1 *
	<b>GFP</b>	1	-	-	1
<b>2003</b>	<b>EK</b>	1	-	-	1
	<b>TK</b>	-	-	-	-
	<b>GFP</b>	1	-	1	2
<b>Spaltensumme</b>		3	1	2	6

\* schweres transfusions-assoziiertes Ereignis ohne Nachweis von anti-HLA, anti-granulozytären Antikörpern oder eines immunhämatologischen Korrelates der Symptomatik

Insgesamt ließen sich im gesamten Untersuchungszeitraum innerhalb des Kollektivs der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern sechs Transfusionszwischenfälle beobachten. Bezogen auf alle im Kollektiv der Autoantikörperpatienten beobachteten Transfusionszwischenfälle, entspricht dies einem Anteil von 22,2 %. Dabei traten die transfusions-assoziierten Zwischenfälle in diesem Autoantikörperkollektiv mit 50 % am häufigsten im Zusammenhang mit der Transfusion von gefrorenem Frischplasma (GFP) auf. Ein Zwischenfall im Zusammenhang mit der Transfusion eines EK ließ sich in 33,3 % der Fälle beobachten (1,6 % der mit EK transfundierten Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern). Der durch Transfusion eines Thrombozytenkonzentrates (TK) ausgelöste Zwischenfall entsprach einem Anteil von 16,7 %. Bei diesem Zwischenfall handelte es sich um ein schweres transfusions-assoziiertes Ereignis. In den sich anschließenden Untersuchungen konnten weder anti-HLA, anti-granulozytäre

Antikörper noch ein immunhämatologisches Korrelat der Symptomatik nachgewiesen werden.

Die Hälfte der innerhalb dieses Patientenkollektivs beobachteten Transfusionszwischenfälle verlief leichtgradig. 16,7 % nahmen eine mittelgradige und 33,3 % eine schwergradige Ausprägung an.

### **III.8.2.2 Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti-erythrozytären**

#### **Kälteautoantikörpern**

Mit insgesamt 70,4 % ließen sich transfusions-assoziierte Zwischenfälle im Kollektiv der Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern am häufigsten beobachten. 52,6 % der beobachteten Transfusionszwischenfälle traten im Zusammenhang mit der Transfusion von TK auf. 42,1 % der beobachteten Transfusionsreaktionen wurden durch die Transfusion von EK ausgelöst (5,1 % der mit EK transfundierten Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern). Transfusionszwischenfälle im Zusammenhang mit der Transfusion von GFP ließen sich im gesamten Untersuchungszeitraum in 5,3 % der Fälle beobachten.

Der überwiegende Teil der in diesem Patientenkollektiv beobachteten Transfusionszwischenfälle verlief dabei leichtgradig (57,9 %). Die mittelgradigen Transfusionsreaktionen machten einen Anteil von 31,6 % und die schwergradigen einen Anteil von 10,5 % aus. Diese beiden im Zusammenhang mit der Transfusion eines EK bzw. eines GFP beobachteten schwergradigen Transfusionsreaktionen waren die einzigen transfusions-assoziierten Ereignisse innerhalb der Kollektivs der Autoantikörperpatienten, bei denen ein immunhämatologisches Korrelat nachgewiesen wurde: In beiden Fällen handelte es sich um eine Alloantikörper-vermittelte Immunhämolyse. Im Plasma des Patienten, bei dem es im Zusammenhang mit der Transfusion eines GFP zu einem Zwischenfall kam, ließen sich darüber hinaus HLA-Antikörper nachweisen. Ein Patient, bei dem sowohl im Jahr 2001 als auch 2002 im Zusammenhang mit TK-Transfusionen ein leichtgradiges transfusions-assoziiertes Ereignis beobachtet werden konnte, wies weiterhin in seinem Plasma zytotoxische HLA-Antikörper mit hoher Panelreaktivität auf.

Tabelle III.8.2.2.1 und Tabelle III.8.2.2.2 zeigen die Daten im Detail.

**Tabelle III.8.2.2.1**  
**Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern**

	2001	2002	2003	Gesamt
<b>EK</b>	2	4	2 *	8 *
<b>TK</b>	4	1	5	10 **
<b>GFP</b>	-	-	1 ***	1 ***
<b>Spaltensumme</b>	6	5	8	19

**Tabelle III.8.2.2.2**  
**Schweregrad der Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern**

		leicht	mittel	schwer	Zeilensumme
<b>2001</b>	<b>EK</b>	2	-	-	2
	<b>TK</b>	4 **	-	-	4 **
	<b>GFP</b>	-	-	-	-
<b>2002</b>	<b>EK</b>	-	4	-	4
	<b>TK</b>	1 **	-	-	1 **
	<b>GFP</b>	-	-	-	-
<b>2003</b>	<b>EK</b>	1	-	1 *	2 *
	<b>TK</b>	3	2	-	5
	<b>GFP</b>	-	-	1 ***	1 ***
<b>Spaltensumme</b>		11	6	2	19

- \* Darunter ein Patient mit Nachweis einer Alloantikörper-vermittelten Immunhämolysen  
 \*\* Darunter ein Patient mit Nachweis zytotoxischer HLA-Antikörper mit hoher Panelreaktivität  
 \*\*\* Darunter ein Patient mit Nachweis einer Alloantikörper-vermittelten Immunhämolysen sowie Nachweis von HLA-Antikörpern

### III.8.2.3 Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von kälte- und wärmereaktiven Autoantikörpern

Die bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von kälte- und wärmereaktiven Autoantikörpern beobachteten Transfusionszwischenfälle lassen sich den Tabellen III.8.2.3.1 und III.8.2.3.2 entnehmen.

**Tabelle III.8.2.3.1**  
**Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von kälte- und wärmereaktiven Autoantikörpern**

	2001	2002	2003	Gesamt
<b>EK</b>	-	-	1	1
<b>TK</b>	-	1	-	1
<b>GFP</b>	-	-	-	-
<b>Spaltensumme</b>	-	1	1	2

**Tabelle III.8.2.3.2**  
**Schweregrad der Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von kälte- und wärmereaktiven Autoantikörpern**

		leicht	mittel	schwer	Zeilensumme
2001	EK	-	-	-	-
	TK	-	-	-	-
	GFP	-	-	-	-
2002	EK	-	-	-	-
	TK	1	-	-	1
	GFP	-	-	-	-
2003	EK	-	1	-	1
	TK	-	-	-	-
	GFP	-	-	-	-
<b>Spaltensumme</b>		1	1	-	2

Insgesamt ließen sich zwei Transfusionszwischenfälle innerhalb dieses Kollektivs beobachten. Dies entspricht, bezogen auf alle innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes im Kollektiv der Autoantikörperpatienten beobachteten Transfusionszwischenfälle, einem Anteil von 7,4 %. Ein leichtgradiger Zwischenfall konnte im Jahr 2002 im Zusammenhang mit einer TK- und eine mittelgradige Transfusionsreaktion 2003 im Rahmen einer EK-Gabe beobachtet werden. Ein Zwischenfall im Zusammenhang mit der Transfusion eines EK trat bei 0,6 % der mit EK transfundierten Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von kälte- und wärmereaktiven Autoantikörpern auf.

#### **III.8.2.4 Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von Allo- und Autoantikörpern**

Insgesamt ließen sich in diesem Patientenkollektiv fünf Transfusionszwischenfälle beobachten. Somit lagen bei 19,2 % der innerhalb des Kollektivs der Autoantikörperpatienten aufgetretenen Transfusionszwischenfälle gleichzeitig Alloantikörper vor. Die innerhalb dieses Patientenkollektivs aufgetretenen transfusionsassoziierten Zwischenfälle sind in der Tabelle III.8.2.4 dargestellt.

Es zeigt sich, dass innerhalb dieses Patientenkollektivs überwiegend im Zusammenhang mit der Transfusion von EK Transfusionszwischenfälle auftraten. Von den beobachteten Transfusionsreaktionen traf dies auf 80 % der Patienten zu. Im Zusammenhang mit der Transfusion eines GFP ließ sich ein Transfusionszwischenfall (20 %) beobachten.

**Tabelle III.8.2.4**  
**Transfusionszwischenfälle bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von Allo- und Autoantikörpern**

Autoantikörpertyp			leicht	mittel	schwer
Kälteautoantikörper	2002	EK	-	1	-
	2003	EK	-	-	1
Wärmeautoantikörper	2003	EK	1	-	-
		GFP	1	-	-
Kombination beider Autoantikörpertypen	2003	EK	-	1	-
Spaltensumme			2	2	1

Patienten dieser Gruppe, die unter anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern *oder* unter Wärmeautoantikörpern litten, wiesen ein ähnliches Transfusionsrisiko auf: Ihnen konnten jeweils zwei (40 %) der Transfusionszwischenfälle zugeordnet werden. Patienten dieser Gruppe, die unter anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern *und* unter Wärmeautoantikörpern litten, zeigten in einem Fall eine Transfusionsreaktion (20 %). Bei den Reaktionen handelte es sich überwiegend um leicht- bis mittelgradige Transfusionszwischenfälle (je 40 %). Jeder dieser Patienten, bei dem ein solches Ereignis beobachtet wurde, wies nur einen Alloantikörper in seinem Plasma auf. Bei dem Patienten, bei dem es nach EK-Gabe zu einer schweren hämolytischen Transfusionsreaktion kam, konnten insgesamt vier verschiedene Alloantikörper im Plasma nachgewiesen werden (Anti-M, Anti-S, Anti-E und Anti-Jk<sup>a</sup>), so dass das immunhämatologische Korrelat der Symptomatik eine Alloantikörper-vermittelte Immunhämolysse darstellte. Bei drei der vier Patienten, bei denen es im Rahmen einer EK-Transfusion zu einer Transfusionsreaktion kam, lag ein Alloantikörper der Spezifität Anti-Lu(a) vor (60 %). Bei zwei dieser Patienten kam es dabei zu einer leichtgradigen, bei einem Patienten zu einer mittelgradigen Transfusionsreaktion. Ein weiterer Patient mit einer mittelgradigen Transfusionsreaktion wies in seinem Plasma einen Alloantikörper der Spezifität Anti-Cw auf.

## **IV. Diskussion**

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel verfolgt, die Daten zur immunhämatologischen Diagnostik und zur Hämotherapie bei einem ausgewählten Patientenkollektiv mit anti-erythrozytären Autoantikörpern der Jahre 2001-2003 statistisch aufzubereiten, um die weitere immunhämatologische Diagnostik und die logistischen Ablaufschemata der Bereitstellung von Blutprodukten beim anti-erythrozytär autoimmunisierten Patientenkollektiv zu optimieren und rational zu begründen. Insbesondere zu der Frage, ob die Gruppe der Patienten mit einer Kombination beider anti-erythrozytärer Autoantikörpertypen hämotherapeutisch relevante Besonderheiten aufweist, existieren in der Literatur nur wenige Daten. Auf diese Gruppe wird daher in der vorliegenden Arbeit besonderes Gewicht gelegt.

### **IV.1.1 Prävalenzen und Inzidenzen der verschiedenen anti-erythrozytären**

#### **Autoantikörpertypen innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs**

Die Literatur beinhaltet nur wenige Angaben zu Prävalenzen und Inzidenzen anti-erythrozytärer Autoantikörper, in der Regel nur allgemein für Patienten mit Autoimmunhämolyse und nicht differenziert für das Vorliegen der einzelnen Autoantikörpertypen (22, 23, 66). Garratty gibt für die AIHA eine Prävalenz von 1 / 40.000-80.000 an (22). Die Inzidenz der AIHA wird von Gehrs auf 1-3 / 100.000 und Jahr festgelegt (23). Die im Rahmen dieser Dissertation errechneten Prävalenzen und Inzidenzen für „Patienten mit Autoimmunhämolyse“ fallen dabei deutlich höher aus als die in der Literatur angegebenen Werte (siehe Tabelle III.2.3). Ursache dieser Diskrepanz ist die Verwendung unterschiedlicher Bezugsgrößen: Die von Garratty und Gehrs angegebenen Prävalenzen und Inzidenzen beziehen sich auf die Gesamtbevölkerung einer geographischen Region (22). Unter dem Aspekt der Zielsetzung dieser Arbeit („Bewertung diagnostischer und hämotherapeutischer Strategien bei der Behandlung anti-erythrozytär autoimmunisierter Patienten“) erfolgte die Darstellung der anhand des untersuchten Patientenkollektivs berechneten Inzidenzen und Prävalenzen für unterschiedliche Patientenkollektive eines Klinikums der Maximalversorgung.

Die dargestellten Inzidenzen (siehe Tabellen III.3.1, III.4.1 und III.5.1) sowie Prävalenzen (siehe Tabellen III.3.2, III.4.2 und III.5.2) der verschiedenen Autoantikörpertypen fallen ebenfalls deutlich höher aus als in der Literatur angegeben. Bei der Differenzierung der Inzidenzen und Prävalenzen nach den verschiedenen Untersuchungsjahren ergeben sich Unterschiede, die sich im Gesamtkontext der Ergebnisse auf eine Anpassung der immunhämatologischen Diagnostik an hochsensitive Methoden im Laufe des Jahres 2001 zurückführen lassen: Diese Anpassung führte dazu, dass in den Jahren 2002 und 2003 deutlich häufiger anti-erythrozytäre Autoantikörper nachgewiesen wurden als 2001. Die Einführung hochsensitiver Untersuchungsmethoden erlaubt folglich eine frühere Detektion anti-erythrozytärer Autoantikörper und erlangt dadurch Bedeutung sowohl für die klinische Diagnose als auch für hämotherapeutische Entscheidungen.

#### **IV.1.2 Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Autoantikörpertypen bei Patienten mit Autoimmunhämolyse**

Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Autoantikörpertypen bei Patienten mit Autoimmunhämolyse finden sich in der Literatur folgende Angaben (22, 23, 39, 62, 66, 95):

- Wärmeautoantikörper: 48-75 %
- Kälteautoantikörper: 16-32 % (keine Angaben zur Differenzierung niedrigtitriger und pathologisch gesteigerter Kälteautoantikörper)
- gemeinsames Auftreten beider Autoantikörpertypen: 6-8 %

Unter Berücksichtigung des Nachweises anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper ohne Differenzierung, ob es sich um niedrigtitrige oder um pathologisch gesteigerte anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper handelt, lässt sich innerhalb des immunhämatologisch untersuchten Kollektivs der Patienten mit Autoimmunhämolyse eine andere Häufigkeitsverteilung beobachten (siehe Tabellen III.2.1 und III.2.3). Werden nur pathologisch gesteigerte anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper bei der Darstellung der Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Autoantikörpertypen bei Patienten mit Autoimmunhämolyse berücksichtigt, entspricht die Häufigkeitsverteilung der immunhämatologisch untersuchten Patienten mit Autoimmunhämolyse der in der

Literatur dargestellten Verteilung, wobei innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs die Kombination aus anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern mit pathologisch gesteigerten anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern etwas seltener beobachtet wird (siehe Tabellen III.2.1 und III.2.3).

## **IV.2 Charakteristika der anti-erythrozytären Autoantikörper bei moderner hochsensitiver Diagnostik**

### **IV.2.1 Spezifität der anti-erythrozytären Autoantikörper**

Anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper werden in der Literatur häufig als panreaktiv beschrieben, die Verwendung handelsüblicher Erythrozytenpanel zur Antikörperdifferenzierung vorausgesetzt. Nur in manchen Fällen ist es möglich, den Autoantikörpern eine Bindungspräferenz, meist gegenüber Antigenen des Rhesuskomplexes, zuzuordnen (23). Mit welcher Häufigkeit anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper eine Bindungspräferenz gegenüber Antigenen des Rhesuskomplexes zeigen, wird in der Literatur kontrovers diskutiert: Obwohl unstrittig ist, dass anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper häufig das Rhesusprotein als Zielstruktur auf der Erythrozytenmembran nutzen - anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper reagieren meist nicht mit den selten vorkommenden und deshalb in der Regel nicht in handelsüblichen Erythrozytenpaneln vorhandenen Rnull Erythrozyten (11, 52, 97) -, ist die in der Literatur häufig gezogene Schlussfolgerung, anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper binden in der Regel an Rhesus*antigene*, falsch. Während Rhesus*antigene* immunogene Polymorphismen auf dem komplexen Rhesusprotein bezeichnen, denen in der Regel SNPs zu Grunde liegen, ist das komplette Rhesusprotein eine komplexe Membranstruktur mit einem wesentlichen Anteil nicht-polymorpher Abschnitte (10), die sehr viel eher als Zielstruktur anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper in Frage kommen könnten als singuläre definierte Rhesusantigene (83).

Bei der innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs durchgeführten immunhämatologischen Diagnostik wurden Rnull Erythrozyten nicht mitgeführt. Das Ergebnis der Differenzierung der Spezifität (siehe Tabelle III.3.3.1.1) unter diesen Untersuchungsbedingungen entspricht dabei weitgehend den aus der Literatur

bekanntes Daten (23). Im Rahmen der Einführung moderner hochsensitiver „State-of-the-Art“ Untersuchungstechniken in die immunhämatologische Diagnostik der Autoimmunhämolyse zeigt sich, dass nicht der Anteil der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper mit definierter antigener Spezifität zunimmt, sondern der Anteil der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper, die ein panreaktives Reaktionsverhalten zeigen (Tabelle III.3.3.1.1). Die vor allem in der älteren Literatur berichteten antigenen Spezifitäten anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper (37, 97) sind - den erhobenen Daten zufolge - somit auch unter dem Aspekt der Sensitivität der eingesetzten Untersuchungsmethoden kritisch zu beurteilen.

#### **IV.2.2 Titerstufen der anti-erythrozytären Autoantikörper**

Angaben zur Häufigkeitsverteilung der Titerstufen der anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper fanden sich nicht in der Literatur. Das durchgeführte Screening auf das Vorliegen von anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern umfasste in der Vergangenheit die Titrierung der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper bis zu einer Titerstufe von 1:8. Mit Hilfe dieses Vorgehens konnte 2001-2003 in 57,6 % der Fälle eine Titerstufe festgelegt werden. Durch eine standardmäßige Titrierung der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper bis zu einem Titer von 1:32 könnte dieser Anteil auf 86,9 % gesteigert werden. Es erscheint also unter pathophysiologischen und unter ökonomischen Gesichtspunkten gerechtfertigt, die Titrierung im Rahmen des Screenings auf das Vorliegen anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper routinemässig bis zu einer Titerstufe von 1:32 durchzuführen. Würde bei einem bis zu einem Titer von 1:32 noch positiven Screening eine erweiterte Diagnostik bis zu einem Titer von 1:2000 angeschlossen, könnte in diesem zweiten Schritt bei 99,4 % der Antikörperdifferenzierungen mit Nachweis von Kälteautoantikörpern eine Titerstufe festgelegt werden. Das Kälteautoantikörperscreening am UKM wurde auf der Basis der Untersuchungsdaten der Jahre 2001-2003 bereits rationalisiert.

Die aus der Literatur bekannten Charakteristika der anti-erythrozytären Kälteautoantikörper hinsichtlich Spezifität und Temperaturamplitude lassen sich anhand der in der vorliegenden Dissertation ausgewerteten immunhämatologischen Untersuchungen bestätigen (Tabellen III.4.3.1 und III.4.3.2, Abbildung III.4.3.3) und

belegen die im Rahmen der Kälteautoagglutinin-Spezifizierung durchgeführte Diagnostikstrategie als rational und effizient (62).

#### **IV.2.3 Gemeinsames Auftreten anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper**

Das gemeinsame Auftreten anti-erythrozytärer Wärme- und Kälteautoantikörper ist in der Literatur bekannt und wird in diesem Zusammenhang häufig als „mixed-type AIHA“ bezeichnet (22, 74-76, 95). Die in dieser Arbeit zusammengefassten Untersuchungsergebnisse zeigen, dass diese Patientengruppe ein bedeutendes Patientenkollektiv ausmacht (siehe Tabelle III.2.2.2). Innerhalb dieses Kollektivs muss sowohl die immunhämatologische Diagnostik als auch die hämotherapeutische Versorgung beiden Autoantikörpertypen Rechnung tragen.

Die Literatur bietet zur Pathophysiologie des Auftretens einer Kombination der beiden anti-erythrozytären Autoantikörpertypen sowie zu der Frage, ob die Gruppe der Patienten mit einer Kombination der beiden anti-erythrozytären Autoantikörpertypen hämotherapeutisch relevante Besonderheiten aufweist, nur wenige Informationen. Bisher existieren keine systematischen Daten hinsichtlich des Risikos einer transfusions-assoziierten Alloimmunisierung bzw. der Entwicklung von klinisch relevanten Transfusionsreaktionen.

Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten belegen, dass Patienten mit einer Kombination von anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörpern häufiger eine hämotherapeutische Versorgung benötigen als Patienten, die nur anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper in ihrem Plasma aufweisen, jedoch seltener posttransfusionell anti-erythrozytäre Alloantikörper bilden.

Die Charakteristika der anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörper der Patienten, die eine Kombination dieser beiden Autoantikörpertypen aufweisen, entsprechen den Charakteristika der anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörper der Patienten, bei denen sich nur *einer* der beiden Autoantikörpertypen nachweisen läßt. Für die in der Literatur dargestellte Beobachtung, dass die die anti-erythrozytären Wärmeautoantikörper begleitenden Kälteautoantikörper in der Regel und, abweichend von den isoliert beobachteten Kälteautoantikörpern, die Spezifität Anti-i aufweisen (38), fand sich innerhalb des untersuchten Kollektivs kein

Hinweis. Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, dass anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper in der Patientengruppe mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen nicht nur einen Nebeneffekt der polyklonalen B-Zell-Aktivierung im Verlauf der Bildung von anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern darstellen, sondern auf die Entstehung eines zweiten oligo- oder polyklonalen Autoimmunprozesses auf B-Zell-Niveau hinweisen. Im Hinblick auf die verschiedenen Isotypen der anti-erythrozytären Wärme- (IgG) bzw. Kälteautoantikörper (IgM) können diese Beobachtungen essentiell zur Diskussion um die Rolle der Antikörper des IgM-Isotypes zur Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz beitragen: Experimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass verminderte oder veränderte IgM-Repertoires zur Entwicklung IgG-vermittelter Autoimmunerkrankungen prädisponieren. 1994 erschienen erste Daten darüber, dass eine dysregulierte Kontrolle der natürlichen Autoantikörper des Isotypes IgM möglicherweise an der Pathophysiologie von spontanen AIHA von NZB-Mäusen beteiligt ist (34). Die Interpretation der Daten unter diesem Gesichtspunkt legt die Vermutung nahe, dass das Auftreten von niedrig-titrigen Kälteautoantikörpern zum einen der Entstehung anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper vorangeht und darüber hinaus zur polyklonalen B-Zell-Proliferation beitragen kann, die letztlich in die Entstehung anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper mündet. Die Faktoren, die die Aktivierung Kälteagglutininbildender B-Zellen provozieren und somit letztlich zur Bildung anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper führen, sind bisher unklar. Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten lassen den Schluss zu, dass die Identifikation dieser Faktoren direkt das Verständnis der Mechanismen beeinflussen wird, die dem erhöhten Risiko anti-erythrozytärer Alloimmunisierung und dem häufigeren Auftreten von Transfusionsreaktionen im Kollektiv der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern, im Vergleich mit Patienten mit einer Autoantikörperkombination, zu Grunde liegen. Zukünftige weitere Untersuchungen der Gruppe der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen können nicht nur zum besseren Verständnis der in die Bildung von anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern mündenden polyklonalen B-Zell-Aktivierung beitragen, sondern ebenfalls zum Verständnis der Mechanismen der mit Autoimmunität assoziierten Unterdrückung der adaptiven Immunantwort unter laufender Hämotherapie führen.

### **IV.3 Sensitivität der Diagnostik und hämotherapeutischen Relevanz des Ergebnisses**

Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit ist es gewesen, im Hinblick auf die aufwendige prätransfusionelle Diagnostik zu einer Aussage zu kommen, ob die Anwendung der modernen hochsensitiven „State-of-the-Art“ Diagnostik in der Immunhämatologie bei der Diagnostik der Autoimmunhämolyse zu einer unnötigen, hämotherapeutisch nicht relevanten Sensitivität der Detektion anti-erythrozytärer Autoantikörper führt. „Hämotherapeutische Relevanz“ wird im Rahmen dieser Arbeit definiert durch die drei Parameter

1. Auto- / Alloimmunisierung unter Transfusion
2. Transfusionspflichtigkeit
3. Transfusionsreaktionen

Die Daten der Literatur sind in der Regel retrospektiv ausgewertete Daten, die aus einer Zeit stammen, als die heutigen hochsensitiven Untersuchungstechniken noch nicht allgemein zur Verfügung standen. Hochsensitive Untersuchungstechniken haben sich in der Immunhämatologie ab Mitte / Ende der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts zunehmend durchgesetzt.

#### **IV.3.1 Anteil der transfusionsbedingten anti-erythrozytären Alloimmunisierungen im anti-erythrozytär autoimmunisierten Patientenkollektiv**

Die Fachliteratur gibt zusammengefasst für das Kollektiv der Patienten mit anti-erythrozytären Autoantikörpern, unabhängig vom Autoantikörpertyp, Alloimmunisierungsraten von 11-50 % an (18, 22, 39, 72, 100, 102). Der im Untersuchungszeitraum beobachtete Anteil der Autoantikörperpatienten, die neben dem Autoantikörper gleichzeitig anti-erythrozytäre Alloantikörper aufweisen, liegt mit 19 % im in der Literatur berichteten Bereich.

Für die Gruppe der Wärmeautoantikörperpatienten gibt die Literatur in der Regel Alloimmunisierungsraten von 11-25 % an [zusammengefasst bei (73)], Engelfriet berichtet als einziger Autor von einer Alloimmunisierungsrate von 32 % (18). Für das Kollektiv der Patienten, die sowohl anti-erythrozytäre Wärme- als auch Kälteautoantikörper bzw. nur Kälteautoantikörper in ihrem Plasma aufweisen, lassen

sich in der Literatur keine Alloimmunisierungsraten finden. Die im Gesamtzeitraum im Kollektiv der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern, die mit hochsensitiver Untersuchungstechnik untersucht wurden, beobachtete Alloimmunisierungsrate liegt mit 34,4 % über den aus der Literatur bekannten Werten. Dies bestätigt das von Engelfriet beschriebene hohe Risiko, in diesem Patientenkollektiv gleichzeitig anti-erythrozytäre Alloantikörper nachzuweisen, die transfusionsmedizinisch bei der Auswahl von EK relevant sein können (18). Bei immunhämatologischer Diagnostik präexistente anti-erythrozytäre Alloantikörper wurden 2001-2003 auch bei Vorliegen anderer Autoantikörpertypen, wenn auch zu einem geringeren Prozentsatz, nachgewiesen (siehe Kapitel III.6.1.2 und III.6.1.3). Der Nachweis gleichzeitig existenter anti-erythrozytärer Auto- und Alloantikörper bei einem bedeutenden Anteil der untersuchten Patienten unterstreicht die Bedeutung einer differenzierten prätransfusionellen Antikörper- und Kompatibilitätsdiagnostik für anti-erythrozytär autoimmunisierte Patienten im Hinblick auf die Sicherheit der Hämotherapie.

Die 2001-2003 erhobenen Daten zeigen, dass Patienten mit Nachweis anti-erythrozytärer Autoantikörper ein relevantes Risiko der transfusions-assoziierten Alloimmunisierung im Sinne einer Transfusionsnebenwirkung aufweisen (siehe Kapitel III.6.2). Vordergründig betrachtet stehen diese Daten im Kontrast zu 1992 von Salama et al. publizierten Daten, die 53 Patienten untersuchten, welche aufgrund einer dekompensierten WAIHA transfusionspflichtig wurden. Salama et al. beobachteten ein gegen Null gehendes Alloimmunisierungsrisiko bei Patienten mit aktiver Wärmeautoimmunhämolyse unter Transfusion (65). Allerdings ist bei der Auswertung der Daten zwischen dem Aspekt des Nachweises gleichzeitig existenter anti-erythrozytärer Auto- und Alloantikörper bei der immunhämatologischen Untersuchung eines Patienten und dem der Bildung anti-erythrozytärer Alloantikörper als Transfusionsnebenwirkung bei aktiver Wärmeautoimmunhämolyse eindeutig zu unterscheiden. Zu einer höheren Zuverlässigkeit des bei der Auswertung der vorliegenden Daten beschriebenen Alloimmunisierungsrisikos kann die höhere Anzahl der untersuchten Patienten beitragen. Eine Unschärfe im Vergleich der in unserem Patientenkollektiv erhobenen und der von Salama et al. publizierten Daten ergibt sich jedoch aus der Definition der „aktiven Wärmeautoimmunhämolyse“. Salama et al.

definieren „aktive Wärmeautoimmunhämolyse“ aufgrund klinischer Parameter. Bei der Auswertung dieser Daten liegt der Definition der „aktiven Wärmeautoimmunhämolyse“ die Konstellation des immunhämatologischen Nachweises anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper bei gleichzeitiger Transfusionspflichtigkeit zu Grunde. Anhand einiger Kasuistiken erhobene experimentelle Daten zeigen, dass tatsächlich zu einem engen, genau definierten Zeitpunkt des Nachweises aller drei Parameter (siehe oben) das anti-erythrozytäre Alloimmunisierungsrisiko gering ist und bei Rekonstitution des Patienten deutlich steigt (81). Allerdings ist die Phase der Rekonstitution noch durch die erwähnten drei Parameter geprägt. Im Rahmen der zitierten experimentellen Arbeit stellte sich die Abweichung des IgM-Antikörper-Repertoires im Plasma des anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten vom Normalzustand als Indikator für das Risiko der anti-erythrozytären Alloimmunisierung unter Transfusion heraus (81).

Die von Salama et al. publizierten Daten (65), experimentelle Daten zur Wärmeautoimmunhämolyse (81) und die im Rahmen dieser Dissertation ausgewerteten Daten der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern weisen darauf hin, dass Patienten mit Wärmeautoimmunhämolyse unter immunhämatologischen und hämotherapeutischen Aspekten ein deutlich höheres Risiko der anti-erythrozytären Alloimmunisierung unter Transfusion aufweisen als bisher angenommen, dass das Risiko zum Zeitpunkt der hochakuten Hämolyse geringer wird und dass das Risiko in der Phase der immunologischen Rekonstitution, bei der allerdings in der Regel noch Transfusionspflichtigkeit besteht, deutlich zunimmt. Ein in der Routine einsetzbarer biologischer Marker, der diese Phasen der unterschiedlichen Fähigkeit zur Immunantwort auf Alloantigene bei Patienten mit Wärmeautoimmunhämolyse eindeutig diskriminiert, ist bisher nicht vorhanden. Unter immunhämatologisch-diagnostischen und hämotherapeutisch-klinischen Aspekten ist daher von einem deutlich höheren Risiko der anti-erythrozytären Alloimmunisierung unter Transfusion auszugehen als bisher angenommen.

### **IV.3.2 Anteil der transfusionsbedingten anti-erythrozytären Autoimmunisierungen im transfundierten Patientenkollektiv**

Die transfusions-assoziierte Bildung anti-erythrozytärer Autoantikörper ist in der Literatur bekannt und wird besonders im Zusammenhang mit Erythrozytentransfusionen bei der Sichelzellanämie oder Thalassämie beschrieben (2, 72). Für die transfusionsbedingte Autoimmunisierung wird, abhängig von der den erhöhten Transfusionsbedarf auslösenden Erkrankung sowie vom Alter der Patienten, eine relative Häufigkeit von 8-25 % angegeben (2, 72). Darüber hinaus wird ein Zusammenhang zwischen einer anti-erythrozytären Autoimmunisierung mit einer transfusions-assoziierten Alloimmunisierung diskutiert (72, 100). Ein solcher Zusammenhang lässt sich in der Literatur bei 30-44 % der transfusions-assoziiert autoimmunisierten Patienten beobachten (72, 100). Die transfusions-assoziierte Autoimmunisierung führt den Literaturdaten zufolge häufiger zur Bildung anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper (70-80 %) als zur Bildung anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper (72, 100). Jedoch finden sich bezüglich der Frage, ob die transfusions-assoziierte Autoimmunisierung eine relevante Transfusionsnebenwirkung darstellt, in der Literatur keine eindeutigen Aussagen.

Der Anteil der 2001-2003 transfundierten Autoantikörperpatienten, die ihren Autoantikörper im Zusammenhang mit einer Transfusion von EK bildeten, entspricht mit 13,5 % den aus der Literatur bekannten Daten multitransfundierter Patienten (2, 72). Jedoch lassen die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Daten keine Aussage darüber zu, in welchem Maße es sich bei den in dieser Untersuchung beobachteten Fällen um multitransfundierte Patienten handelt, da zum Zeitpunkt der Auswertung nur wenige Patienten (< 5) mit einer Sichelzellanämie oder einer Thalassämie immunhämatologisch betreut wurden.

Young et al. beobachteten die transfusions-assoziierte anti-erythrozytäre Autoimmunisierung bei präexistentem Alloantikörper bei 34 % ihres Patientenkollektivs (100). Ein präexistenter Alloantikörper ließ sich ebenfalls im untersuchten Kollektiv und am häufigsten bei Patienten nachweisen, die unter laufendem Transfusionsregime anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper gebildet hatten (siehe Tabelle III.6.3). Dabei unterscheiden sich die Beobachtungen von den

Untersuchungen von Young et al. jedoch in zwei wesentlichen Aspekten: Young et al. beobachteten das Auftreten von anti-erythrozytären *Wärme*autoantikörpern bei präexistenter transfusions-assoziiierter Alloimmunisierung. Das Auftreten anti-erythrozytärer *Kälte*autoantikörper bzw. einer Kombination *beider* Autoantikörpertypen wurde nicht beobachtet. Bei ausschließlicher Betrachtung der Bildung anti-erythrozytärer *Wärme*autoantikörper findet sich, wie schon erwähnt wurde, im untersuchten Patientenkollektiv ein mit Young et al. nahezu identischer Wert. Jedoch lässt sich ebenfalls, wenn auch in geringerer Häufigkeit, das transfusions-assoziierte Auftreten anti-erythrozytärer *Kälte*autoantikörper (17,1 %) bzw. von *beiden* Autoantikörpertypen (12,5 %) bei präexistenten Alloantikörpern beobachten. Ein zweiter, die Vergleichbarkeit beeinflussender Unterschied zwischen beiden Untersuchungen, liegt darüber hinaus in unterschiedlichen Fallzahlgrößen (100).

Das Vorliegen präexistenter anti-erythrozytärer Autoantikörper unter laufendem Transfusionsregime scheint ebenfalls einen Risikofaktor für eine Autoimmunisierung anti-erythrozytärer Autoantikörper eines anderen Typs darzustellen (Kapitel III.6.3).

Die vorliegenden Daten lassen den Schluss zu, dass es sich bei der transfusions-assoziierten Autoimmunisierung gegen Erythrozyten um eine bedeutende Transfusionsnebenwirkung handelt, die neben anderen Transfusionsrisiken wie z.B. Alloimmunisierung oder Übertragung von Infektionen Beachtung finden sollte.

#### **IV.3.3 Korrelation der Transfusionspflichtigkeit der Patienten mit dem immunhämatologischen Befund (Verbrauchsstatistik)**

Bei der Auswertung der Daten der Jahre 2001-2003 wurde auch die Transfusionspflichtigkeit der anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten erfasst. Als Transfusionspflichtigkeit wurde die Häufigkeit definiert, mit der ein anti-erythrozytär autoimmunisierter Patient tatsächlich mit EK versorgt wurde. In der Literatur finden sich keine genauen Angaben zur Transfusionspflichtigkeit des Kollektivs der Autoantikörperpatienten. Eine mögliche Ursache dafür kann sein, dass die Erythrozytensubstitution unterschiedlich restriktiv bei Autoantikörperpatienten gehandhabt wird, wobei die Indikationsstellung zur Transfusion jedoch grundsätzlich nicht vom immunhämatologischen Befund der autoimmunhämolytischen Anämie sondern von der klinischen Notwendigkeit der Transfusion abhängt (60). Gerade im

Falle einer lebensbedrohlichen Wärmeautoimmunhämolyse darf dem Patienten eine unter Umständen lebensrettende Erythrozytensubstitution nicht vorenthalten werden (60, 82).

Patienten mit anti-erythrozytären Autoantikörpern stellen mit im Durchschnitt pro Jahr 922,7 bereitgestellten und 381,3 transfundierten EK ein für die hämotherapeutische Versorgung bedeutendes Kollektiv dar. Der größte Transfusionsbedarf, gemessen an dem Anteil der Autoantikörperpatienten, die eine Transfusion erhielten, besteht dabei im Kollektiv der Patienten, bei denen sowohl anti-erythrozytäre Wärme- als auch Kälteautoantikörper, bzw. ausschließlich anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper im Plasma vorliegen (siehe Tabellen III.8.1.1, III.8.1.3 und III.8.1.5).

Nicht nur der hohe Transfusionsbedarf dieser Patientengruppe sondern auch die Tatsache, dass Patienten mit anti-erythrozytären Autoantikörpern, die in ihrem Plasma gleichzeitig einen anti-erythrozytären Alloantikörper aufwiesen, besonders häufig transfusionspflichtig waren, trägt wesentlich zur Rechtfertigung des Diagnostikregimes im Hinblick auf die Sicherheit der hämotherapeutischen Versorgung bei (siehe Kapitel III.8.1.6-III.8.1.8).

Das Vorliegen präexistenter anti-erythrozytärer Alloantikörper lässt sich anhand der vorliegenden Daten als Indikator für die Notwendigkeit hämotherapeutischer Versorgung im Kollektiv der anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten betrachten: Erhielten 65,3 % der anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten EK, so belief sich dieser Anteil innerhalb der Patienten, die sowohl anti-erythrozytäre Auto- als auch Alloantikörper in ihrem Plasma aufwiesen, auf 97,7 %.

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern ist es in der Regel nicht möglich, *in vitro* kompatible EK bereitzustellen (23, 60). Eine Konsequenz aus dem erhöhten Transfusionsrisiko der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern ist die Durchführung der biologischen Vorprobe nach Oehlecker (55). Dass innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes nur ein geringer Anteil der Transfusionen aufgrund einer biologischen Vorprobe abgebrochen wurde, bestätigt, dass die innerhalb dieses besonders gefährdeten Patientenkollektivs seit 2001 durchgeführte hochsensitive prätransfusionelle Diagnostik ein hohes Maß an Sicherheit gewährleistet (siehe Kapitel III.8.1.2).

#### IV.3.4 Transfusionsreaktionen im anti-erythrozytär autoimmunisierten

##### Patientenkollektiv

Das Risiko, eine hämolytische Transfusionsreaktion zu erleiden, wird wesentlich durch die Qualität der prätransfusionellen Diagnostik im Hinblick auf den Nachweis anti-erythrozytärer Alloantikörper bestimmt. Insgesamt traten im untersuchten Zeitraum 9 % der beobachteten Transfusionsreaktionen bei anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten auf (67-69). Die innerhalb des Kollektivs der Autoantikörperpatienten beobachteten transfusions-assoziierten Zwischenfälle entsprechen in ihrer Häufigkeitsverteilung hinsichtlich des auslösenden Blutproduktes dabei der Häufigkeitsverteilung innerhalb eines nicht selektionierten Patientenkollektivs. Es lässt sich somit für Patienten mit anti-erythrozytären Autoantikörpern generell kein erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit der Transfusion *eines bestimmten* Blutproduktes feststellen.

Obwohl gerade Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern ein erhöhtes Transfusionsrisiko zugeschrieben wird, ließen sich am häufigsten Transfusionsreaktionen im Kollektiv der Patienten mit Kälteautoantikörpern beobachten. Die Patientengruppe der Wärmeautoantikörperpatienten, sei es allein oder in Kombination mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern, war weniger gefährdet, Transfusionsreaktionen zu erleiden (23, 82, 93, 95). Die hier beobachteten Zwischenfälle zeigten darüber hinaus nicht so schwerwiegende Verläufe wie sie innerhalb des Kollektivs der Patienten mit kältereaktiven Autoantikörpern zu beobachten waren (siehe Kapitel III.8.2).

Das Transfusionsrisiko innerhalb der Gruppe der Autoantikörperpatienten steigt jedoch, wie auch aus der Literatur bekannt (23, 60, 82, 95), mit gleichzeitigem Vorliegen eines anti-erythrozytären Alloantikörpers und innerhalb dieses Patientenkollektivs mit steigender Alloantikörperanzahl. Dies wird durch den Nachweis gleichzeitig vorliegender Alloantikörper in einem bedeutenden Anteil der bei anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten aufgetretenen Transfusionszwischenfälle deutlich (Kapitel III.8.2.4). Obwohl der Anteil der Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern, sei es allein oder in Kombination mit Kälteautoantikörpern, bezogen auf die Gesamtzahl der innerhalb des Patientenkollektivs der Autoantikörperpatienten beobachteten Zwischenfälle relativ gering ist, lassen sich bei

den beobachteten Transfusionszwischenfällen gerade bei diesen Patienten besonders häufig gleichzeitig vorliegende Alloantikörper nachweisen. Dies unterstreicht die Bedeutung der differenzierten prätransfusionellen Diagnostik besonders bezüglich des gleichzeitigen Vorliegens anti-erythrozytärer Alloantikörper gerade innerhalb dieser Patientenkollektive. Patienten mit anti-erythrozytären Autoantikörpern stellen folglich im Hinblick auf die Erstellung rationaler immunhämatologischer Konzepte zur Optimierung von personellen und finanziellen Ressourcen ein bedeutendes Kollektiv dar, welches spezielle, an die Bedürfnisse und Besonderheiten dieser Gruppe angepasste Diagnostikstrategien benötigt.

#### **IV.4 Besonderheiten im Anforderungsverhalten der klinisch tätigen Ärzte hinsichtlich durchzuführender Diagnostik und bereitzustellender Blutprodukte bei der Betreuung des anti-erythrozytär autoimmunisierten Patientenkollektivs**

Für das Ausmaß der durchzuführenden Diagnostik innerhalb des Kollektivs der anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten ist in einem hohen Maße das Anforderungsverhalten klinisch tätiger Ärzte von Bedeutung, da letztlich sie die Indikation zur Erythrozytensubstitution stellen und damit festlegen, wie viele EK für anti-erythrozytär autoimmunisierte Patienten bereitzustellen sind. Innerhalb der drei beobachteten Jahre waren es gerade die besonders aufwendig zu untersuchenden Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern, sei es in Kombination mit kältereaktiven Antikörpern oder auch allein, die besonders häufig der Bereitstellung möglichst kompatibler EK und somit besonders häufig einer differenzierten prätransfusionellen Diagnostik bedurften. Dies wird bei der Betrachtung der absoluten Häufigkeiten der angeforderten EK innerhalb der verschiedenen Autoantikörperkollektive (Tabellen III.8.1.1, III.8.1.3 und III.8.1.5), bei der Evaluation der durchschnittlich pro Patient mit Vorliegen eines anti-erythrozytären Autoantikörpers angeforderten Anzahl der EK (siehe Kapitel III.8.1.1, III.8.1.3 und III.8.1.5) und bei der Betrachtung der Diagnostikzyklen, die pro Autoantikörperpatient als Folge der Anforderung von Blutprodukten durchzuführen sind (siehe Kapitel III.7.2), deutlich. Das Verhältnis zwischen EK-Verbrauch und -Bereitstellung innerhalb der Kollektive, die entweder eine Kombination beider Autoantikörpertypen oder ausschließlich anti-

erythrozytäre Wärmeautoantikörper in ihrem Plasma aufweisen, ist 2001-2003 mit 36-47 % günstiger als innerhalb des Kollektivs der Patienten, die ausschließlich anti-erythrozytäre Kälteautoantikörper in ihrem Plasma aufweisen (siehe Kapitel III.7.3.1-III.7.3.3). Für die Jahre 2003 und 2004 lagen die Verhältnisse EK-Verbrauch / -Bereitstellung für alle transfundierten Patienten vor. Diese beliefen sich auf 33,5 % bzw. 35 %. Auch wenn ein Vergleich dieser Anteile mit den im Rahmen dieser Untersuchungen erhobenen Werten aufgrund unterschiedlicher Betrachtungszeiträume nur eingeschränkt durchführbar ist, ermöglichen sie doch eine Abschätzung, in welcher Größenordnung sich das entsprechende Verhältnis innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 2001-2003 bewegt haben wird.

#### **IV.5 Zusammenfassung und Ausblick**

Patienten mit anti-erythrozytären Autoantikörpern machen innerhalb eines Klinikums der Maximalversorgung einen bedeutenden Patientenstamm aus, bei dem in einem hohen Prozentsatz Transfusionen erforderlich werden. Die Anwendung hochsensitiver diagnostischer Methoden hat, besonders für die Inzidenz und Prävalenz anti-erythrozytärer Wärmeautoantikörper und der Kombination beider Autoantikörpertypen, insofern Bedeutung, als das durch sie ein verbesserter Nachweis dieser Autoantikörpertypen gelingt. Sowohl die Verteilung der relativen Häufigkeiten von anti-erythrozytären Wärme- bzw. Kälteautoantikörpern sowie der Kombination beider Autoantikörpertypen als auch die beobachteten Charakteristika anti-erythrozytärer kalte- bzw. wärmereaktiver Autoantikörper, entsprechen im Wesentlichen den aus der Literatur bekannten Daten (22, 23, 62, 82, 95). Die Charakteristika der einzelnen Autoantikörpertypen bei Patienten, die unter einer Kombination beider Autoantikörpertypen zu leiden haben, entsprechen ebenfalls überwiegend den Charakteristika der Autoantikörper, die bei Patienten beobachtet werden können, die nur einen Autoantikörpertyp in ihrem Plasma aufweisen. Daraus wird verständlich, dass es sich bei dieser Patientengruppe um ein Kollektiv handelt, in dem sowohl die prätransfusionelle Diagnostik als auch die hämotherapeutische Versorgung der Patienten beiden Autoantikörpertypen gerecht werden muss. Bei Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern, sei es allein oder in Kombination mit einem Kälteautoantikörper, ist der Nachweis oder Ausschluss anti-erythrozytärer

Alloantikörper häufig schwierig und bedarf besonderer Erfahrung. Wie bedeutend der Ausschluss solcher Alloantikörper ist (siehe Kapitel III.6.2 und III.8.2), wird jedoch dadurch deutlich, dass der Großteil der autoimmunisierten Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Auftretens einer Transfusionsreaktion gleichzeitig anti-erythrozytäre Alloantikörper vorlagen, in ihrem Plasma anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper, sei es allein oder in Kombination mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern, aufwiesen. Die innerhalb der einzelnen Autoantikörperkollektive beobachteten Alloimmunisierungsraten unterstreichen darüber hinaus die Bedeutung des prätransfusionellen Ausschlusses anti-erythrozytärer Alloantikörper.

Darüber hinaus konnte innerhalb des Patientenkollektivs der anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten und dabei besonders bei Patienten mit anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern ein bedeutendes transfusions-assoziiertes Alloimmunisierungsrisiko beobachtet werden. Bei Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern fiel dieses Risiko geringfügig und innerhalb des Patientenkollektivs mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen deutlich geringer aus (siehe Kapitel III.6.2). Anhand des zum Zeitpunkt der Alloimmunisierung beobachteten Anteils der pathologischen Steigerung des Kälteautoagglutinin-Titers konnte gezeigt werden, dass der Großteil der Alloimmunisierungen gerade *nicht* bei den „Risiko“-Patienten mit pathologisch gesteigerten Kälteautoagglutinin-Titern stattfindet. Dieser Anteil unterschied sich innerhalb der Kollektive der Patienten mit einer Kombination beider Autoantikörpertypen und den Patienten mit anti-erythrozytären Kälteautoantikörpern deutlich, was zusätzlich unterstreicht, dass es sich bei den Patienten mit einer Kombination aus anti-erythrozytären Wärme- und Kälteautoantikörpern um eine eigenständige Patientengruppe mit ganz eigenen Risiken und daraus folgenden eigenen Diagnostikstrategien handelt.

Die transfusions-assoziierte Autoimmunisierung stellt eine bedeutende Komplikation der Erythrozytensubstitution dar. In der Literatur wird dabei besonders auf die transfusions-assoziierte Induktion von *Wärme*autoantikörpern eingegangen (2, 20, 72, 100). In dem untersuchten Patientenkollektiv lässt sich jedoch zeigen, dass in einem überwiegenden Teil der Fälle die transfusions-assoziierte Bildung von anti-erythrozytären *Kälte*autoantikörpern erfolgt. Die transfusions-assoziierte Bildung anti-erythrozytärer *Wärme*autoantikörper bzw. einer Autoantikörperkombination erfolgt

deutlich seltener. Das Vorliegen eines präexistenten anti-erythrozytären Alloantikörpers wird in der Literatur als ein Risikofaktor für eine transfusions-assoziierte Bildung von anti-erythrozytären Wärmeautoantikörpern beschrieben (100). Bei den in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungen traten anti-erythrozytäre Wärmeautoantikörper als Folge einer Transfusion mit den aus der Literatur bekannten Daten vergleichbar häufig auf. Darauf, ob das Vorliegen eines präexistenten anti-erythrozytären Alloantikörpers ebenfalls das Risiko der Bildung anti-erythrozytärer Kälteautoantikörper bzw. der Kombination beider Autoantikörper erhöht, wird in der Literatur bisher nicht eingegangen. Die in dieser Arbeit dargestellten Daten zeigen jedoch auch für die Bildung dieser Autoantikörpertypen einen Zusammenhang mit dem Vorliegen eines präexistenten Alloantikörpers (siehe Tabelle III.6.3). Im Gegensatz dazu scheint das Vorliegen eines präexistenten *Autoantikörpers* das Risiko einer transfusions-assoziierten Autoimmunisierung nicht wesentlich zu erhöhen.

Der relativ hohe Transfusionsbedarf der anti-erythrozytär autoimmunisierten Patienten und der hohe diagnostische Aufwand zur Bereitstellung der Blutprodukte für dieses Patientenkollektiv mögen unter ökonomischen Gesichtspunkten die Frage aufwerfen, ob eine differenzierte prätransfusionelle Diagnostik gerade in Zeiten des immer größer werdenden Kostendrucks im Gesundheitssystem gerechtfertigt ist. In Anbetracht des hohen Anteils präexistenter Alloantikörper, gerade innerhalb des Kollektivs der Patienten mit anti-erythrozytären wärmerreaktiven Autoantikörpern, und der hohen Raten der Alloimmunisierungen unter laufendem Transfusionsregime wird deutlich, dass zur Gewährleistung einer sicheren Hämotherapie die sensitive, zeit-, personal- und somit auch kostenintensive immunhämatologische Diagnostik zwingend erforderlich ist, um die unmittelbar durchzuführenden Transfusionen möglichst sicher zu gestalten und darüber hinaus auch die zukünftige hämotherapeutische Versorgung des Patienten nicht zu komplizieren.

## V. Literaturverzeichnis

1. Arnold B (2002) Levels of peripheral T cell tolerance. *Transpl Immunol* 10: 109-114
2. Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V (2002) Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion* 42: 37-43
3. Boren T, Falk P, Roth K, Larson G, Normark S (1993) Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 262: 1892-1895
4. Borgnia M, Nielsen S, Engel A, Agre P (1999) Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels. *Annu Rev Biochem* 68: 425-458
5. Brown K, Anderson S, Young N (1993) Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 262: 114-117
6. Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, Schofield AE, Burley M, Povey S, Unwin RJ, Wrong O, Tanner MJ (1997) Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (Band 3, AE1) gene. *J Clin Invest* 100: 1693-1707
7. Bruce LJ, Tanner MJ (1999) Erythroid band 3 variants and disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 12: 637-654
8. Bundesärztekammer. (2003) Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
9. Burmester G, Pezzutto A (1998) Taschenatlas der Immunologie - Grundlagen, Labor, Klinik, Thieme, Stuttgart New York
10. Cartron JP, Colin Y (2001) Structural and functional diversity of blood group antigens. *Transfus Clin Biol* 8: 163-199
11. Celano MJ, Levine P (1967) Anti-LW specificity in autoimmune acquired hemolytic anemia. *Transfusion* 7: 265-268
12. Chretien S, Catron JP (1999) A single mutation inside the NPA motif of aquaporin-1 found in a Colton-null phenotype. *Blood* 93: 4021-4023
13. Cornall RJ, Goodnow CC, Cyster JG (1995) The regulation of self-reactive B cells. *Curr Opin Immunol* 7: 804-811
14. Dejong CH, Deutz NE, Soeters PB (1996) Ammonia and glutamine metabolism during liver insufficiency: the role of kidney and brain in interorgan nitrogen exchange. *Scand J Gastroenterol Suppl* 218: 61-77
15. Dhermy D, Burnier O, Bourgeois M, Grandchamp B (1999) The red blood cell band 3 variant (band 3Biceetrel:R490C) associated with dominant hereditary spherocytosis causes defective membrane targeting of the molecule and a dominant negative effect. *Mol Membr Biol* 16: 305-312
16. Doran TJ, Geczy AF, Painter D, McCaughan G, Sheil AG, Susal C, Opelz G (2000) A large, single center investigation of the immunogenetic factors affecting liver transplantation. *Transplantation* 69: 1491-1498
17. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE (1992) Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 29: 3-12

18. Engelfriet CP, Reesink HW, Garratty G, Knight R, de Silva M, Contreras M, Overbeeke MA, Porcelijn L, Lin M, So CC, Schmidt-Melbye AC, Heier HE, Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, Barbolla L, Zamora C, Hernandez-Jodra M, Zupanska B, Goldman M, Long A, Decary F (2000) The detection of alloantibodies against red cells in patients with warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Vox Sang* 78: 200-207
19. Fan X, Ang A, Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, Ruiz P, Wilson G, Platt JL, West LJ (2004) Donor-specific B-cell tolerance after ABO-incompatible infant heart transplantation. *Nat Med* 10: 1227-1233
20. Frohn C, Dumbgen L, Brand JM, Gorg S, Luhm J, Kirchner H (2003) Probability of anti-D development in D- patients receiving D+ RBCs. *Transfusion* 43: 893-898
21. Gahmberg CG, Karhi KK (1984) Association of Rho(D) polypeptides with the membrane skeleton in Rho(D)-positive human red cells. *J Immunol* 133: 334-337
22. Garratty G (1994) AIHA. In: Garratty, G. *Immunobiology of Transfusion Medicine*. Marcel Dekker, Inc., New York Basel Hong Kong
23. Gehrs BC, Friedberg RC (2002) Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 69: 258-271
24. Gemsa D, Kalden J, Resch K (1997) *Immunologie - Grundlagen, Klinik, Praxis*, Thieme, Stuttgart New York
25. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Boren T, Rad R, Schepp W, Miehle S, Classen M, Prinz C (1999) Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 12778-12783
26. Goodnough LT (2003) Risks of blood transfusion. *Crit Care Med* 31: S678-686
27. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME (2003) Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 361: 161-169
28. Gordis L (2001) *Epidemiologie*, Kilian, Philadelphia Marburg, 1. Aufl. S 35-48
29. Groves JD, Tanner MJ (1999) Structural model for the organization of the transmembrane spans of the human red-cell anion exchanger (band 3; AE1). *Biochem J* 344 Pt 3: 699-711
30. Hakomori S (1999) Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta* 1473: 247-266
31. Hassoun H, Palek J (1996) Hereditary spherocytosis: a review of the clinical and molecular aspects of the disease. *Blood Rev* 10: 129-147
32. Heaton DC, McLoughlin K (1982) Jk(a-b-) red blood cells resist urea lysis. *Transfusion* 22: 70-71
33. Heinecke A, Köpcke W. (2002) *Jumbo - Java-unterstützte Münsteraner Biometrie-Oberfläche*. Münster
34. Hentati B, Payelle-Brogard B, Jouanne C, Avrameas S, Ternynck T (1994) Natural autoantibodies are involved in the haemolytic anaemia of NZB mice. *J Autoimmun* 7: 425-439
35. Hertz M, Nemazee D (1998) Receptor editing and commitment in B lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 10: 208-213

36. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, Berg DE, Covacci A, Engstrand L, Boren T (1998) Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 279: 373-377
37. Issitt PD (1978) Autoimmune hemolytic anemia and cold hemagglutinin disease: clinical disease and laboratory findings. *Prog Clin Pathol* 7: 137-163
38. Issitt PD (1985) Applied blood group serology. In: Montgomery Scientific Publicity, Miami
39. Issitt PD, Combs MR, Bumgarner DJ, Allen J, Kirkland A, Melroy-Carawan H (1996) Studies of antibodies in the sera of patients who have made red cell autoantibodies. *Transfusion* 36: 481-486
40. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M (2002) Immunologie, Spektrum, Heidelberg Berlin
41. King LS, Agre P (1996) Pathophysiology of the aquaporin water channels. *Annu Rev Physiol* 58: 619-648
42. Kitano T, Saitou N (2000) Evolutionary history of the Rh blood group-related genes in vertebrates. *Immunogenetics* 51: 856-862
43. Landsteiner K (1901) Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. *Wien Klin Wochenschr* 14: 956-958
44. Leddy JP, Falany JL, Kissel GE, Passador ST, Rosenfeld SI (1993) Erythrocyte membrane proteins reactive with human (warm-reacting) anti-red cell autoantibodies. *J Clin Invest* 91: 1672-1680
45. Lee S, Lin M, Mele A, Cao Y, Farmer J, Russo D, Redman C (1999) Proteolytic processing of big endothelin-3 by the kell blood group protein. *Blood* 94: 1440-1450
46. Löffler G, Petrides P (1998) Biochemie und Pathobiochemie, Springer, Berlin Heidelberg New York Barcelona Hongkong London Mailand Paris Singapur Tokio
47. Lowe JB (1993) The blood group-specific human glycosyltransferases. *Baillieres Clin Haematol* 6: 465-492
48. Lutz C, Ledermann B, Kosco-Vilbois MH, Ochsenbein AF, Zinkernagel RM, Kohler G, Brombacher F (1998) IgD can largely substitute for loss of IgM function in B cells. *Nature* 393: 797-801
49. Macian F, Im SH, Garcia-Cozar FJ, Rao A (2004) T-cell anergy. *Curr Opin Immunol* 16: 209-216
50. Marini AM, Urrestarazu A, Beauwens R, Andre B (1997) The Rh (rhesus) blood group polypeptides are related to NH<sub>4</sub><sup>+</sup> transporters. *Trends Biochem Sci* 22: 460-461
51. Marini AM, Matassi G, Raynal V, Andre B, Cartron JP, Cherif-Zahar B (2000) The human Rhesus-associated RhAG protein and a kidney homologue promote ammonium transport in yeast. *Nat Genet* 26: 341-344
52. Marsh WL, Reid ME, Scott EP (1972) Autoantibodies of U blood group specificity in autoimmune hemolytic anaemia. *Br J Haematol* 22: 625-629
53. Mathai JC, Mori S, Smith BL, Preston GM, Mohandas N, Collins M, van Zijl PC, Zeidel ML, Agre P (1996) Functional analysis of aquaporin-1 deficient red cells. The Colton-null phenotype. *J Biol Chem* 271: 1309-1313
54. Miller J (2004) Self-nonsel discrimination by T lymphocytes. *C R Biol* 327: 399-408

55. Oehlecker F (1950) [Meaning and value of the biological test in blood transfusion.]. *Chirurg* 21: 261-266
56. Olives B, Mattei MG, Huet M, Neau P, Martial S, Cartron JP, Bailly P (1995) Kidd blood group and urea transport function of human erythrocytes are carried by the same protein. *J Biol Chem* 270: 15607-15610
57. Paradis G, Bazin R, Lemieux R (1986) Protective effect of the membrane skeleton on the immunologic reactivity of the human red cell Rho(D) antigen. *J Immunol* 137: 240-244
58. Parsons SF, Spring FA, Chasis JA, Anstee DJ (1999) Erythroid cell adhesion molecules Lutheran and LW in health and disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 12: 729-745
59. Paul-Ehrlich-Institut WBdBud (2000) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
60. Petz LD (2004) A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 124: 712-716
61. Ridgwell K, Tanner MJ, Anstee DJ (1984) The Rhesus (D) polypeptide is linked to the human erythrocyte cytoskeleton. *FEBS Lett* 174: 7-10
62. Roelcke D (1989) Cold agglutination. *Transfus Med Rev* 3: 140-166
63. Rydberg L (2001) ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med* 11: 325-342
64. Salama A, Gottsche B, Mueller-Eckhardt C (1991) Autoantibodies and drug- or metabolite-dependent antibodies in patients with diclofenac-induced immune haemolysis. *Br J Haematol* 77: 546-549
65. Salama A, Berghofer H, Mueller-Eckhardt C (1992) Red blood cell transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet* 340: 1515-1517
66. Serrano J (1992) [Autoimmune hemolytic anemia. Review of 200 cases studied in a period of 20 years (1970-1989)]. *Sangre (Barc)* 37: 265-274
67. Sibrowski W (2001) Tätigkeitsbericht 2001 des Instituts für Transfusionsmedizin / Transplantationsimmunologie. Münster
68. Sibrowski W (2002) Tätigkeitsbericht 2002 des Instituts für Transfusionsmedizin / Transplantationsimmunologie. Münster
69. Sibrowski W (2003) Tätigkeitsbericht 2003 des Instituts für Transfusionsmedizin / Transplantationsimmunologie. Münster
70. Sibrowski W (2004 / 2005) Transfusionsvorschrift des Universitätsklinikums Münster. Münster
71. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK (2005) Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 105: 2266-2273
72. Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP (2000) Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly asian descent. *Blood* 96: 3369-3373
73. So CC, Wong KF, Yu PH, Kwan AM, Lee AW (2000) Alloimmunization in Chinese with warm autoimmune haemolytic anaemia - incidence and characteristics. *Transfus Med* 10: 141-143
74. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK (1981) Autoimmune haemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *Br Med J (Clin Res Ed)* 282: 2023-2027

75. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK (1983) Autoimmune hemolysis: mixed warm and cold antibody type. *Acta Haematol* 69: 266-274
76. Sokol RJ, Hewitt S (1985) Autoimmune hemolysis: a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 4: 125-154
77. Spring FA, Parsons SF (2000) Erythroid cell adhesion molecules. *Transfus Med Rev* 14: 351-363
78. Springer TA (1995) Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu Rev Physiol* 57: 827-872
79. Stahl D, Roelcke D (1996) Structure of antigens recognized by cold agglutinins. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 33: 7-12
80. Stahl D, Lacroix-Desmazes S, Heudes D, Mouthon L, Kaveri SV, Kazatchkine MD (2000) Altered control of self-reactive IgG by autologous IgM in patients with warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 95: 328-335
81. Stahl D, Lacroix-Desmazes S, Barreau C, Sibrowski W, Kazatchkine MD, Kaveri SV (2001) Altered Antibody Repertoires of Plasma IgM and IgG Toward Nonself Antigens in Patients with Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *Human Immunology* 62: 348 - 361
82. Stahl D, Sibrowski W (2002) Warm Autoimmune Haemolytic Anaemia: from Transfusion Medicine to Antibody Repertoires. *J Lab Med* 26: 389 - 398
83. Stahl D, Sibrowski W (2003) Regulation of the immune response by natural IgM: lessons from warm autoimmune hemolytic anemia. *Curr Pharm Des* 9: 1871-1880
84. Stainsby D, Cohen H, Jones H, Knowles S, Milkins C, Chapman C, Gibson B, Davison K, Norfolk D, Taylor C, Revill J, Asher D, Atterbury C, Gray A (2004) Serious Hazards Of Transfusion - Summary of Annual Report 2003.
85. Stainsby D, Williamson L, Jones H, Cohen H (2004) 6 Years of shot reporting--its influence on UK blood safety. *Transfus Apher Sci* 31: 123-131
86. Tanner MJ (1997) The structure and function of band 3 (AE1): recent developments (review). *Mol Membr Biol* 14: 155-165
87. Tanphaichitr VS, Sumboonnanonda A, Ideguchi H, Shayakul C, Brugnara C, Takao M, Veerakul G, Alper SL (1998) Novel AE1 mutations in recessive distal renal tubular acidosis. Loss-of-function is rescued by glycophorin A. *J Clin Invest* 102: 2173-2179
88. Telen MJ (1995) Erythrocyte blood group antigens: not so simple after all. *Blood* 85: 299-306
89. Telen MJ (2000) Red blood cell surface adhesion molecules: their possible roles in normal human physiology and disease. *Semin Hematol* 37: 130-142
90. Terness P, Kirschfink M, Navolan D, Dufter C, Kohl I, Opelz G, Roelcke D (1995) Striking inverse correlation between IgG anti-F(ab')<sub>2</sub> and autoantibody production in patients with cold agglutination. *Blood* 85: 548-551
91. Thomas L (2000) Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books, Frankfurt am Main
92. Toy P, Gajic O (2004) Transfusion-related acute lung injury. *Anesth Analg* 99: 1623-1624, table of contents
93. Trobisch H, Wüst T (1988) Autoimmunhämolytische Anämien - Pathobiochemie - Labordiagnostik - Therapie. *mta* 3: 73-79
94. Turner AJ, Tanzawa K (1997) Mammalian membrane metallopeptidases: NEP, ECE, KELL, and PEX. *Faseb J* 11: 355-364

95. Vengelen-Tyler V (2000 / 2001) Standards of the American Association of Blood Banks.
96. Verkman AS, Mitra AK (2000) Structure and function of aquaporin water channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 278: F13-28
97. Weiner W, Vos GH (1963) Serology of Acquired Hemolytic Anemias. *Blood* 22: 606-613
98. Yamamoto F (1995) Molecular genetics of the AB0 histo-blood group system. *Vox Sang* 69: 1-7
99. Yamamoto F (2000) Molecular genetics of AB0. *Vox Sang* 78 Suppl 2: 91-103
100. Young PP, Uzieblo A, Trulock E, Lublin DM, Goodnough LT (2004) Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? *Transfusion* 44: 67-72
101. Zen Q, Cottman M, Truskey G, Fraser R, Telen MJ (1999) Critical factors in basal cell adhesion molecule/lutheran-mediated adhesion to laminin. *J Biol Chem* 274: 728-734
102. Zumberg MS, Procter JL, Lottenberg R, Kitchens CS, Klein HG (2001) Autoantibody formation in the alloimmunized red blood cell recipient: clinical and laboratory implications. *Arch Intern Med* 161: 285-290

## **VI. Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. W. Sibrowksi danke ich für die Überlassung des interessanten Themas dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. med. D. Stahl für die hervorragende Betreuung und Unterstützung während der Durchführung, Auswertung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, Marlies und Ulrich Jansen, sowie bei Stefanie Wehking für die Unterstützung, Geduld und die vielen aufbauenden Worte.

Herzlich danken möchte ich ebenfalls meinen Freunden Alexander Hermelink und Thorsten Palm für deren tatkräftige Unterstützung bei der Ausgestaltung dieser Arbeit.

## VII. Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Name: Gerrit Jansen  
Geburtstag: 07.12.1980  
Geburtsort: Herford  
Eltern: Marlies Jansen, Bankkauffrau  
Ulrich Jansen, Steuerberater, Wirtschaftsprüfer  
Familienstand: ledig

### Ausbildungsgang

Juli 2000 Abitur am Immanuel Kant-Gymnasium Bad Oeynhausen  
September - Dezember 2000 Ausbildung zum Rettungssanitäter am Studieninstitut OWL in Minden und Bielefeld  
Seit April 2001 Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
März 2003 Ärztliche Vorprüfung  
November 2007 Ärztliche Prüfung

### Berufliche Tätigkeiten und Praktika

Dezember 2000 - April 2001 Tätigkeit im Rettungsdienst der Stadt Bielefeld als Mitarbeiter des Deutschen Roten Kreuzes  
August 2001 - Januar 2002 Aushilfstätigkeit als Pflegekraft im Herz- und Diabeteszentrum Bad Oeynhausen  
Sommersemester 2004 Tutor im Institut für Pharmakologie im Rahmen des „Problem-orientierten Lernens“  
Mai 2004 - Dezember 2005 Tätigkeit als studentische Aushilfe in der Notaufnahme des Herz-Jesu-Krankenhauses in Hilstrup  
Wintersemester 2005 / 2006 Tutor des Seminars der Allgemeinen- und Vizeralchirurgie

### Ehrenamtliche Tätigkeiten

Seit Februar 2001 Mitglied des Deutschen Roten Kreuzes

### Beginn der Dissertation

Oktober 2003 Am Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Münster – Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. W. Sibrowski unter Betreuung von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. W. Sibrowski und Frau Professor Dr. med. D. Stahl