



Beat Frey, Charlotte Engström¹

Präzisionsmedizin in der Transfusionsversorgung

Die Entdeckung der ABO-Blutgruppen durch den Wiener Pathologen Landsteiner markiert den Beginn der «precision medicine». Die Blutgruppengelenkte Transfusion von Blutprodukten machte die Spitzenmedizin möglich und verhalf zu deren Erfolgen. Doch die mit dem Nobelpreis honorierte Entdeckung lehrt uns auch, dass eine noch so bahnbrechende Erkenntnis nie die ultimativen Fakten widergibt. Neues Wissen muss deshalb integrativ genutzt werden.

Die Geburtsstunde der Precision Medicine

1901 gelang es Karl Landsteiner mit Mischungsexperimenten die Verträglichkeit von Blut verschiedener Individuen zu erklären. Damit waren die vier Hauptblutgruppen A, B, AB und O (ABO-System) der Erythrozytenoberfläche sowie die im Plasma vorhandenen komplementären Isoagglutinine Anti-A, Anti-B und Anti-AB definiert. Biochemisch entsprechen die ABO-Blutgruppenantigene glykosylierten Membranlipiden. Die Entdeckung der ABO-Blutgruppen und die abgeleiteten Transfusionsregeln machten die Bluttransfusion zu einer therapeutisch nutzbaren Intervention. Die Möglichkeit Blut sicher zu transfundieren, war die Voraussetzung für die Entwicklung der modernen Spitzenmedizin.

Transfusionsregeln

Die Isoagglutinine des ABO-Systems werden während der postnatalen Rei-

und fortan bestimmend für die Verträglichkeit von Blutprodukten. Diese natürlich (spontan) gebildeten Isoagglutinine können bei unverträglicher Transfusion zu schweren, komplement-vermittelten Hämolysen führen. Von Minor-Inkompatibilität spricht man, wenn Blutprodukte Isoagglutinine enthalten, welche gegen ABO-Antigene der Empfängererythrozyten gerichtet sind. Eine Major-Inkompatibilität liegt vor, wenn der Empfänger Isoagglutinine besitzt, die gegen die ABO-Antigene der Spender-Erythrozyten gerichtet sind. Die von Landsteiner entdeckten Transfusionsregeln können zur Vermeidung einer major-inkompatiblen Erythrozytentransfusion und einer minor-inkompatiblen Plasmatransfusion genutzt werden. Entsprechend können Erythrozytenkonzentrate (EK) der Blutgruppe 0 allen Empfängern unabhängig von ihrer ABO-Blutgruppe und frisch gefrorenes Plasma (FGP) der Blutgruppe AB kann ebenfalls allen Empfängern unabhängig von der ABO-Blutgruppe verabreicht werden. Diese für die Notfallversorgung nützlichen Transfusionsregeln berücksichtigen jedoch die vielen Blutgruppen ausserhalb des ABO-Systems nicht und führen in vielen Fällen zu einer qualitativ suboptimalen Transfusionsversorgung des Patienten.

Blutgruppen sind nicht nur an den Erythrozyten vorhanden

Das Produkt des auf Chromosom 19q13.33 lokalisierten Sekretorgens (*FUT2*) determiniert die Sekretion von Carbohydrat-Antigenen in Plasma und Sekreten. Non-Sekretoren (se/se) kommen in der kaukasischen Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 22,7% vor. Die Mehrheit der Individuen sind so-

mit «Sekretoren» und weisen ABO-Blutgruppenantigene in gelöster Form im Plasma auf. Dazu kommt, dass die während der Blutlagerung gebildeten erythrozytären Mikrovessel ebenfalls ABO-Blutgruppenantigene tragen [1, 2]. Beide Formen löslicher ABO-Antigene werden in Plasmahaltigen Produkten dem Empfänger transfundiert und können bei diesem durch Reaktion mit dessen Isoagglutininen zirkulierende Immunkomplexe bilden. Shanwell et al. untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie das Outcome von über 165 000 Patienten der SCANDAT Datenbank, welche zwischen 1990 und 2002 entweder mit ABO-kompatiblen (Kontrollgruppe) oder mit ABO-identischem Plasma transfundiert wurden [3]. Die Kontrollkohorte wies einen signifikant höheren Bedarf an FGP- und EK-Transfusionen auf und hatte eine höhere 14-Tage-Mortalität verglichen mit Patienten, die mit ABO-identischem FGP versorgt wurden. Ähnliche Beobachtungen machten Inaba et al. bei polytraumatisierten Patienten, welche progrediente Komplikationsraten (Sepsis, ARDS, overall complication rate) bei steigender Dosis von lediglich kompatiblen FGP aufwiesen [4]. Auch die Transfusion von nur «ABO-kompatiblen» Thrombozytenkonzentraten ist mit mehr Komplikationen beim Empfänger verbunden [5–7] verglichen mit der Transfusion von ABO-identischen Thrombozytenkonzentraten. Schwieriger zu erklären ist die Beobachtung von Pai et al. [8], wonach Patienten der Blutgruppe A, die mit kompatiblen EK der Blutgruppe 0 anstelle von ABO-identischen EK der Blutgruppe A versorgt wurden, mehr komplizierte Verläufe mit Sepsis und ARDS sowie eine

Sechs bis neun Monate nach der Geburt ist das ABO Blutgruppensystem vollständig ausgebildet und fortan bestimmend für die Verträglichkeit von Blutprodukten.

fung des adaptiven Immunsystems durch den Stimulus natürlicher Immunogene an den intestinalen, bronchialen und kutanen Körperoberflächen gebildet. Sechs bis neun Monate nach der Geburt ist das ABO Blutgruppensystem vollständig ausgebildet

¹ Dr. med. Beat M. Frey, und Dr. med. Charlotte Engström, Bluspende Zürich



höhere inhouse-Mortalität (RR: 1,787, CI: 1,195–2,672) aufwiesen. Das retrospektiv analysierte Patientenkollektiv (N=18843) von drei tertiären Versorgungszentren in Hamilton, Canada, war für die Analyse ausgewogen bezüglich Geschlecht, Hämoglobin, Kreatinin, medizinische Intervention und stratifiziert nach dem Lagerungsalter der transfundierten EK. Als Konsequenz ihrer Daten stellen die Autoren das bisherige Dogma des «universellen EK Spenders und universellen Empfängers» in Frage und fordern eine – wenn immer möglich – Blutgruppen-identische Transfusion von Blutprodukten.

Primum nihil nocere – auch bei der Transfusion

Es ist die vornehmliche Aufgabe und Pflicht jedes Arztes, sein Wissen und seine Erfahrung zum besten Nutzen des ihm anvertrauten Patienten einzusetzen. Dies gilt insbesondere auch für die Transfusion von Blutprodukten. Die seit einigen Jahren propagierten Prinzipien des «Patent Blood Management», welche es sogar in die Agenda der WHO geschafft haben [9], fordern, homologe Blutprodukte möglichst sparsam und zielgerichtet einzusetzen. Damit sollen die transfusions-assoziierten Risiken bezüglich Morbidität und Mortalität reduziert werden. Der Einsatz von Blutprodukten unter Berücksichtigung der Transfusionsregeln mit dem Zweck, logistische oder betriebswirtschaftliche Abläufe zu optimieren, muss im

Licht der neuen Erkenntnisse aus der klinischen Forschung kritisch beurteilt werden. Es darf nicht sein, dass dem Patienten ökonomisch begründet eine risikobehaftete Therapie zugemutet wird. Die Transfusionsregeln für den Einsatz von Blutprodukten sollten nur dann angewendet werden, wenn die Nicht-Transfusion von lediglich kompatiblen Produkten mit einer unmittelbaren Lebensgefahr für den Patienten verbunden ist. Ansonsten muss alles unternommen werden, um ABO-identische Produkte einzusetzen und so das transfusionsassoziierte Risiko maximal zu reduzieren. Ebenso sind für den Notfall bezeichnete, gemäss Transfusionsregeln universell verwendbare Produkte (z.B. EK der Blutgruppe O RhD negativ) bis zu deren Verfalldatum zu lagern und ohne Notfallereignis mit zwingendem Transfusionsbedarf am Verfalldatum zu verwerfen. Keinesfalls sollten diese EK kurz vor dem Verfall einem Patienten mit elektivem Transfusionsbedarf als «kompatibles» Blutprodukt verabreicht werden. Ein solches Vorgehen ist für den Empfänger in doppelter Hinsicht nachteilig: Nicht nur, dass er mit einem lediglich «kompatiblen» Produkt versorgt wird, sondern auch deshalb, weil das Produkt am Ende der Lagerdauer den maximalen Lagerungsschaden (storage lesion) angereichert hat und deshalb als inadäquates Transfusionsprodukt zu bezeichnen ist.

Korrespondenz:
bm.Frey@zhbsd.ch
c.engstroem@zhbsd.ch

Médecine de précision dans la prise en charge transfusionnelle

La découverte des groupes sanguins ABO par le pathologiste viennois Landsteiner a marqué le début de la médecine de précision. La transfusion de produits sanguins en fonction du groupe sanguin a rendu possible la médecine de pointe et a contribué à ses succès. Toutefois, la découverte honorée par le prix Nobel nous enseigne également que cette connaissance, aussi révolutionnaire soit-elle, ne reflète jamais les faits ultimes. Les nouvelles connaissances doivent donc être exploitées de manière intégrative. L'utilisation de produits sanguins dans le respect des règles de transfusion afin d'optimiser les processus logistiques et économiques doit être évaluée avec un regard critique à la lumière des nouvelles connaissances issues de la recherche clinique. Il n'est pas acceptable d'imposer au patient un traitement à risques pour des raisons économiques.

Referenzen

- 1 J. C. Jaime-Perez, D. Gomez-Almaguer, Immunoreactivity of common red blood cell antigens in cytoskeleton-free red blood cell microvesicles. *Arch Med Res* **31**, 169–171 (2000).
- 2 J. A. Muszynski et al., Supernatants from stored red blood cell (RBC) units, but not RBC-derived microvesicles, suppress monocyte function in vitro. *Transfusion* **55**, 1937–1945 (2015).
- 3 A. Shanwell et al., Post-transfusion mortality among recipients of ABO-compatible but non-identical plasma. *Vox Sang* **96**, 316–323 (2009).
- 4 K. Inaba et al., Impact of ABO-identical vs ABO-compatible nonidentical plasma transfusion in trauma patients. *Arch Surg* **145**, 899–906 (2010).
- 5 N. Blumberg, J. M. Heal, G. L. Hicks, Jr., W. H. Risher, Association of ABO-mismatched platelet transfusions with morbidity and mortality in cardiac surgery. *Transfusion* **41**, 790–793 (2001).
- 6 K. F. Henrichs et al., Providing ABO-identical platelets and cryoprecipitate to (almost) all patients: approach, logistics, and associated decreases in transfusion reaction and red blood cell alloimmunization incidence. *Transfusion* **52**, 635–640 (2012).
- 7 M. A. Refaai et al., An association of ABO non-identical platelet and cryoprecipitate transfusions with altered red cell transfusion needs in surgical patients. *Vox Sang* **101**, 55–60 (2011).
- 8 M. Pai et al., Exposure to ABO-nonidentical blood associated with increased in-hospital mortality in patients with group A blood. *Transfusion* **56**, 550–557 (2016).
- 9 Anonymous, WHO: Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management. www.who.int/bloodsafety/collaboration/who_gfbs_2011_03_priorities_for_action.pdf?ua=1, (2011).