

Aus der Klinik für Anästhesiologie
Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. A. Humpe

**Rhesus-D-inkompatible Transfusionen bei Operationen und
Notfällen am Beispiel des LMU Klinikum München Standort
Großhadern sowie im Benchmark-Vergleich zum Klinikum der
Medizinischen Hochschule Hannover**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Phoebe Teschner

aus Heilbronn

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Patrick Möhnle

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Johannes Tschöp

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Georg Wittmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1. Blutgruppen	7
1.1.1. Die ABO-Blutgruppen	7
1.1.2. Das Rhesus-System	8
1.2. Alloimmunisierung und deren Folgen	9
1.2.1. Alloimmunisierung mit dem Rhesus-D-Antigen	11
1.3. Einflussfaktoren einer Alloimmunisierung	12
1.3.1. Immunstatus	13
1.3.2. Entzündungsreaktionen	14
1.3.3. Polytrauma	14
1.3.4. Geschlecht	15
1.3.5. Alter	15
1.3.6. Anzahl an transfundierten Konserven	16
1.3.7. Alter der transfundierten Konserven	16
1.4. Richtlinien zur Rhesus-D-inkompatiblen Transfusion	18
2. Zielsetzung	20
3. Material und Methoden	21
3.1. Allgemeines	21
3.2 Literatur-Recherche	21
3.3 Datenmanagement und statistische Auswertung	21

3.4. Gegenüberstellung der Daten des LMU Klinikums Münchens Standort Großhadern und des Klinikums der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)	23
4. Relevante Ergebnisse	24
4.1. Blutprodukt-Verbrauch am LMU Klinikum München Standort Großhadern	24
4.2. ICD-Diagnosen des Patientenkollektivs	26
4.3. Alters- und Geschlechtsverteilung	27
4.4. Häufigkeitsverteilung	27
4.4.1. Verteilung der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen über die Monate	27
4.4.2. Verteilung der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen über die Woche	31
4.5. Angebot	33
4.5.1. AB0-Blutgruppenverteilung und Konservenzahl unter den Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen	33
4.5.2. Angebot der Rhesus-D-negative EK nach AB0-Blutgruppen	34
4.5.3. Anforderungen und tatsächliche Rhesus-D-inkompatible Transfusionen	35
4.6. Vergleich Klinikum der Medizinische Hochschule Hannover (MHH)	35
4.6.1. Vergleich Rhesus-D-inkompatible Transfusionen und EK-Anzahl	35
4.6.2. Vergleich Alters- und Geschlechtsverteilung	39
4.6.3. Vergleich Häufigkeitsverteilung übers Jahr	41
4.6.4. Vergleich Angebot Rhesus-D-negativer EK nach AB0-Blutgruppen	41
4.7. Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse	43
4.7.1. Gesamtverbrauch und Rhesus-D-inkompatible Transfusionen	43
4.7.2. ICD- Diagnosen des Patientenkollektivs	43

4.7.3. Alters und Geschlechtsverteilung	43
4.7.4. Häufigkeitsverteilung	43
4.7.5. Angebot	44
4.7.6. Vergleich Medizinische Hochschule Hannover (MHH)	44
5. Diskussion	46
5.1. Gesamtverbrauch und Rhesus-D-inkompatible Transfusionen	46
5.2. ICD- Diagnosen des Patientenkollektivs	47
5.3. Alters und Geschlechtsverteilung	48
5.4. Häufigkeitsverteilung	48
5.4.1. Verteilung der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen über die Monate	48
5.4.2. Verteilung über die Woche	49
5.5. Angebot	49
5.6. Vergleich MHH	51
5.6.1. Vergleich Rhesus-D-inkompatible Transfusionen nach EK-Anzahl	51
5.6.2. Vergleich Alters- und Geschlechtsverteilung	52
5.6.3. Vergleich Häufigkeitsverteilung über die Monate	53
5.6.4. Vergleich Angebot Rhesus negativer EKs nach AB0-Blutgruppe	54
5.7. Alloimmunisierung in unserem Patientenkollektiv	54
5.8. Limitationen der Arbeit	55
6. Zusammenfassung	56
7. Literaturverzeichnis	58

8. Abbildungsverzeichnis	62
9. Tabellenverzeichnis	64
10. Danksagung	65
11. Eidesstattliche Versicherung	66

1. Einleitung

1.1. Blutgruppen

Als Blutgruppen im engeren Sinne werden genetisch bestimmte, innerhalb einer Population unterschiedliche Oberflächenantigene auf Erythrozyten bezeichnet. Ist die Vererbung bestimmter Antigengruppen unabhängig von der Vererbung anderer Antigengruppen, spricht man jeweils von einem Blutgruppensystem (Klein, Mollison, Anstee, & Mollison, 2005a). Auf der Webseite der International Society for Blood Transfusion (ISBT) sind derzeit 36 Blutgruppensysteme aufgelistet (ISBT, aufgerufen 28/06/2019). Tatsächlich finden sich die Blutgruppenantigene, je nach Blutgruppensystem, nicht ausschließlich auf der Erythrozytenoberfläche, sondern auch auf anderen Blutzellen, Endothelzellen, oder werden zum Teil auch in Körperflüssigkeiten wie dem Speichel sezerniert (Kiefel, 2010, p. 151).

Je nach Blutgruppensystem kommt den unterschiedlichen Blutgruppen-Antigenen als Transporter, Kanäle, Adhäsionsmoleküle, Strukturproteine oder Rezeptoren eine unterschiedliche biologische Funktion zu (Cartron, 2010; Daniels, 2007).

Außerdem dienen sie der immunologischen Selbsterkennung und haben damit hohe klinische Bedeutung, unter anderem in Bezug auf Transfusion, Transplantationen und Schwangerschaften.

Da Blutgruppen genetisch bedingt sind, weist die Blutgruppenverteilung ethnische Unterschiede auf.

1.1.1. Die AB0-Blutgruppen

Das AB0-Blutgruppensystem ist sowohl das als erste entdeckte, als auch das aus transfusionsmedizinischer Sicht wichtigste System. Im AB0-System gibt es vier Antigen-Merkmale: A₁, A₂, B und H. A₁ und A₂ bilden meist keine (oder nur sehr niedrige, klinisch nicht relevante Titer von) Antikörper gegeneinander und werden

klinisch im Allgemeinen zur Blutgruppe A zusammengefasst. Klinisch sind im AB0-System in der Regel nur die Blutgruppen A, B, 0, und AB relevant.

Anders als bei den anderen Blutgruppensystemen liegen Antikörper, mit Ausnahme des H-Antigens, gegen die jeweils nicht vorhandenen Antigene als IgM-Antikörper präformiert und hochtitrig vor, so dass es bereits bei Erstkontakt mit einem fremden Antigen zu Transfusionszwischenfällen kommt. Dies erklärt die eminente klinische Bedeutung des AB0-Systems und die Notwendigkeit AB0-Blutgruppen kompatibel zu transfundieren (Eckstein, 2010).

Die Blutgruppenverteilung in der Bevölkerung weist ethnische Unterschiede auf. Über die Verteilung in der bayerischen Bevölkerung gibt Tabelle 1 Auskunft.

Blutgruppe	A	B	0	AB
Anteil in %	43	11	41	5

Tabelle 1 Verteilung der AB0-Blutgruppen in der Bayerischen Bevölkerung in Prozent nach Zahlen des Bayerischen Roten Kreuzes (BRK, aufgerufen 25/06/2019).

1.1.2. Das Rhesus-System

Das Rhesus-System hat die zweithöchste klinische Relevanz. Es gilt aktuell als das komplexeste Blutgruppensystem und weist 55 Antigene auf (ISBT, aufgerufen 28/06/2019; Kiefel, 2010, p. 159). Im Gegensatz zum auf unterschiedlichen Kohlenhydraten basierte AB0-System ist das Rhesus-System proteinbasiert. Es handelt sich um zwei Transmembranproteine, wobei das erste die Antigeneigenschaft D, das zweite die Antigeneigenschaften C,c,E,e trägt. Die fünf Hauptantigene des Rhesus-Systems sind C,c, E,e und D. Im Gegensatz zu C- und c, E- und e-Antigenen gibt es zum D-Antigen kein d-Antigen, sondern „d“ beschreibt in der Nomenklatur lediglich die Abwesenheit von D. Die Antigene werden jeweils gemeinsam als Haplotyp vererbt, jeweils entweder C oder c sowie E oder e und gegebenenfalls D (Kiefel, 2010, p. 157).

Die Relevanz des Rhesus-Systems beruht vor allem auf der hohen Antigenität des D-Antigens, welches zu Alloimmunisierungen führt.

In Bayern sind laut BRK nur 15 Prozent der Bevölkerung Rhesus-D-negativ (BRK, aufgerufen 25/06/2019) Somit ist auch ein vergleichbar geringer Teil der Blutspender Rhesus-D-negativ.

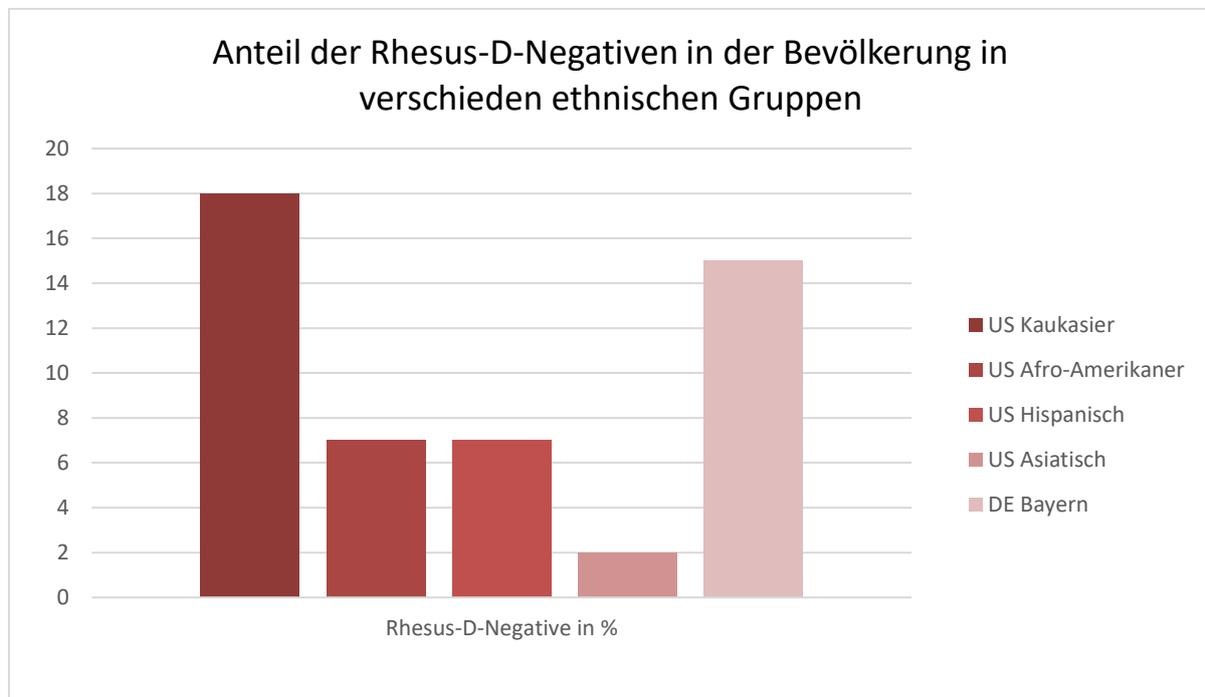


Abbildung 1 Prozentanteil an Rhesus-D-Negativen in der Bevölkerung der USA aufgeteilt nach ethnischer Zugehörigkeit sowie in Bayern (ARC, aufgerufen 25/06/2019; BRK, aufgerufen 25/06/2019)

1.2. Alloimmunisierung und deren Folgen

Die Merkmale der verschiedenen Blutgruppensysteme können nach Exposition in einem fremden Organismus zu Ausbildung von Antikörpern führen. Bildet ein Mensch Antikörper gegen ein ihm fremdes Blutgruppen-Antigen, spricht man von Alloimmunisierung. Außerdem kommt es manchmal zur Ausbildung von Antikörpern gegen körpereigene Antigene. Man spricht dann von Auto-Antikörpern.

Anders als bei den anderen Blutgruppensystemen liegen AB0-Antikörper (Anti-A und Anti-B) gegen die jeweils nicht vorhandenen Antigene bereits präformiert vor. Dabei handelt es sich überwiegend um hochtitrige IgM-Antikörper mit einem eventuell zusätzlich vorliegenden kleineren IgG-Anteil. In den anderen Blutgruppensystemen,

wie dem Rhesus-System, liegen Antikörper nicht präformiert vor, sondern werden erst nach Antigenkontakt, beispielsweise nach einer Rhesus-D-inkompatiblen Transfusion oder Schwangerschaft, erworben. Hierbei handelt es sich in der Regel um IgG-Antikörper (Klein et al., 2005a). Während also eine AB0-kompatible Transfusion Voraussetzung für eine komplikationslose Transfusion ist, dient eine Rhesus-D-kompatible Transfusion dem Vorbeugen von Antikörperbildung und somit von Komplikationen im längerfristigen Verlauf.

Nach Ausbilden von Antikörpern gegen bestimmte Blutgruppen-Antigene, kann dieses, zunächst einmal belanglos erscheinende Ereignis, im Verlauf bei einer Re-Exposition schwere Folgen haben. Es kommt zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Je nach Dichte des Antigens, der Höhe des Immunglobulin Titers, sowie der transfundierten Menge, können Folgen einer Re-Exposition von der Zerstörung der transfundierten Erythrozyten bis zu einer überschießenden Hämolyse mit starkem Hb-Abfall und Schocksymptomatik oder gar bis hin zum Tod reichen.

Bei nach Alloimmunisierung auftretenden Schwangerschaften kann es zum Morbus haemolyticus neonatorum (MHN) kommen. Fetale Anämie und Ikterus, Hydrops fetalis, bis hin zum Abort oder Tod des Neugeborenen sind die Folge.

Zudem erschweren irreguläre Antikörper die weitere Versorgung des Patienten mit Konserven, da Konserven mit entsprechendem Antigen auf Grund der Antigen-Antikörper-Reaktion nicht mehr zur Transfusion in Frage kommen.

Frohn et al (Frohn et al., 2003) beobachtete in seiner retrospektiven Studie zur Alloimmunisierung bei Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patienten bei 6 von 16 Patienten neben Alloantikörpern ebenfalls ein Neuauftreten von Wärme-Autoantikörpern mit klinisch relevanter Auto-Hämolyse im Verlauf. Er vermutet eine Triggerung von Auto-Antikörpern durch eine verlängerte Hämolyse-Reaktion bei inkompatibler Transfusion. Es bedarf weiterer Studien um diesen eventuellen Zusammenhang zu untersuchen.

1.2.1. Alloimmunisierung mit dem Rhesus-D-Antigen

Das Rhesus-D-Antigen ist nach den AB0-Antigenen und zusammen mit dem Kell-Antigen eines der immunogensten Antigene. Somit sind die Anti-D-IgG unter den am häufigsten zu Komplikationen führenden Antikörpern. Im Falle einer weiteren Transfusion mit Rhesus positiven Konserven nach der Erstimmunisierung kann es zu einer hämolytischen Transfusionsreaktion kommen.

Auch Alloimmunisierungen während der Schwangerschaft stellen bei Anti-D-Antikörpern ein Problem dar. Grundsätzlich ist der Morbus haemolyticus neonatorum zwar keine Anti-D spezifische Komplikation und kann bei vielen Blutgruppenantigenen auftreten (Anti-c, -E, -K usw.), allerdings ist Anti-D mit Abstand der häufigste Grund eines schweren Verlaufes (Eckstein, 2010, p. 191 ff). Vor Einführung der Anti-D-IgG-Prophylaxe bei Rhesus-D-negativen Müttern lag das Risiko einer Immunisierung, und somit das Risiko einer Komplikation in der nächsten Schwangerschaft, bei circa 12-17%. Mit einer Anti-D-IgG-Prophylaxe konnte das Risiko einer Alloimmunisierung auf unter 0,1% reduziert werden (Kiefel, 2010, p. 83).

Der beschriebene Anteil an Rhesus-D-negativen Menschen, die nach Gabe Rhesus-D-positiver Konserven tatsächlich Anti-D-Antikörper bilden, variiert in der Literatur stark. So wurde für gesunde (männliche) Probanden eine Immunisierungsrate von 68 bis 93 Prozent beschrieben (Cook, 1971; Gunson, Stratton, Cooper, & Rawlinson, 1970; Gunson, Stratton, & Phillips, 1976; Klein, Mollison, Anstee, & Mollison, 2005b; Urbaniak & Robertson, 1981).

Es gibt also auch unter gesunden Individuen circa 10-30 Prozent, die selbst bei wiederholter Exposition, keine Anti-D-Antikörper bilden. Man spricht von so genannten Non-Respondern. Worauf diese fehlende Immunisierung beruht ist noch nicht abschließend geklärt, auch wenn genetische Ursachen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Rolle spielen. Tan et al. (Tan, Armstrong, Yuan, Flower, & Dyer, 2015) konnten in einer Studie 2015 eine Reihe an genetischen Single-Nucleotide-Polymorphismen vorschlagen mit deren Hilfe, unter Berücksichtigung des Geschlechts des Probanden, dieser einer der Gruppen Non-Responder; Responder oder High-Responder zugeordnet werden kann.

In Patientenkollektiven werden nach Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen deutlich seltener irreguläre Antikörper beobachtet. Zimring beschreibt in seinem Review von 2016 eine Alloimmunisierungsrate nach Rhesus-D-Inkompatibler Transfusion von 30-50 % (Zimring & Hudson, 2016). Als Grund hierfür werden verschiedene begünstigende und vorbeugende Einflussfaktoren diskutiert (Hendrickson & Tormey, 2016).

Das Rhesus-D-Antigen befindet sich nur auf Zellen der erythrozytären Reihe. Rhesus-D-Alloimmunisierungen nach Thrombozytengabe sind somit auf die wenigen im Thrombozyten-Konzentrat verbliebenen Erythrozyten zurückzuführen. Durch die mittlerweile sehr gute Aufreinigung der Thrombozytenkonzentrate liegt die Immunisierungsrate mit Rhesus D nach Thrombozytengabe bei circa 1,4 Prozent (Cid et al., 2015). Zudem kann man bei der Thrombozytentransfusion die Alloimmunisierungswahrscheinlichkeit auch mit der in der Geburtshilfe etablierten Rhesus-D-IgG-Prophylaxe weiter senken.

In der großen „Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study“ (REDS-III) unter über 600 000 gesunden Blutspendern in den USA zeigten sich bei 0,77 % der Spender Alloantikörper. Von diesen Alloantikörpern waren 26,4 % Rhesus-D-Alloantikörper (Karafin et al., 2019). In anderen Studien zeigten sich ähnliche Prävalenzen (Ameen, Al-Eyaadi, Al-Shemmari, Chowdhury, & Al-Bashir, 2005). In einer chinesischen Studie zeigten sich bei 0,74 % von hospitalisierten Patienten in einem Antikörperscreening Blutgruppen-Alloantikörper (Mo, Li, Huang, & Jiao, 2015). In einer anderen chinesischen Studie zeigten sich lediglich bei 0,21 % der untersuchten chirurgisch-hospitalisierten Patienten ein positiver Antikörpersuchtest (Wang et al., 2012).

1.3. Einflussfaktoren einer Alloimmunisierung

Die Literatur zu Alloimmunisierung ist sehr spärlich und schwer untereinander zu vergleichen. Die verabreichten Blutprodukte und die Menge variieren, ebenso wie die inkompatibel transfundierten Antigene. Zudem sind die Screenings auf Antikörper

unterschiedlich häufig und die Intervalle bis zum Antikörper-Screening sind unterschiedlich lang. Dies stellt ein Problem dar, da Antikörper im Verlauf unter die Nachweisgrenze absinken können und eine Alloimmunisierung so übersehen wird. Tormey und Hendrickson (Tormey & Hendrickson, 2019) berichten in ihrem Review von 2019 davon, dass innerhalb eines Monats bis zu 25% der Alloantikörper unter die Nachweisgrenze absinken, nach einem halben Jahr bis zu 50% und nach 5 Jahren gehen sie von einer fehlenden Nachweisbarkeit zwischen 60-70% aus.

Im Folgenden eine kurze Zusammenfassung der aktuellen Literatur zu Einflussfaktoren einer Blutgruppen-Alloimmunisierung.

1.3.1. Immunstatus

Da Alloimmunisierung eine Immunantwort ist, ist es kaum verwunderlich, dass der Immunität des Patienten eine zentrale Rolle bei Alloimmunisierungen spielt. Während bei gesunden Probanden die oben genannten Raten von 68-90 % beschrieben wurden, sind es beispielsweise in hospitalisierten Patientengruppen nur circa 8,4 - 50 % (Flommersfeld et al., 2018; Frohn et al., 2003; Gonzalez-Porras et al., 2008; Redman, Regan, & Contreras, 1996; Selleng et al., 2017; Tchakarov, Hobbs, & Bai, 2014; M. H. Yazer & Triulzi, 2007). Bei an AIDS erkrankten Patienten konnte in einer kleinen Studie sogar gar keine Immunisierung beobachtet werden (Boctor, Ali, Mohandas, & Uehlinger, 2003).

Patienten mit medikamentöser Immunsuppression nach Organtransplantation sowie Patienten, die aufgrund einer Tumorerkrankung intensive Chemotherapeutika bekommen und Patienten mit lymphoproliferativen, malignen hämatologischen Erkrankungen, oder Patienten nach Knochenmarkstransplantation zeigen ebenfalls geringe Alloimmunisierungsraten von 4 – 16% (Asfour, Narvios, & Lichtiger, 2004; Bauer, Wiersum-Osselton, Schipperus, Vandenbroucke, & Briet, 2007; Casanueva, Valdes, & Ribera, 1994; Gehrie & Tormey, 2014; Karafin et al., 2018; Ramsey et al., 1989; Schonewille, Haak, & van Zijl, 1999).

1.3.2. Entzündungsreaktionen

Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass ein gleichzeitig vorliegender Entzündungsreiz das Immunsystem in gewisser Weise sensibilisiert und das Risiko einer Alloimmunisierung wahrscheinlicher macht (Karafin et al., 2018). Im Mausmodell konnte eine verstärkte Immunisierung für humane Blutgruppen-Antigene bei gleichzeitig vorliegender Entzündungsreaktion beobachtet werden (Hendrickson et al., 2006). Yazer et al (Mark H. Yazer, Triulzi, Shaz, Kraus, & Zimring, 2009) konnte in seiner retrospektiven Studie 2009 signifikant höhere Alloimmunisierungsraten für Patienten mit nicht-hämolytischer febriler Transfusionsreaktion innerhalb von 10 Tagen nach Thrombozytenkonzentratgabe beobachten. Ebenso stellten Papay et al (Papay et al., 2012) erhöhte Alloimmunisierungsraten für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen fest.

Auch Sichelzellpatienten, bei denen ein chronischer Entzündungsreiz mit chronisch erhöhten Entzündungsparametern (unter anderem CRP, IL-1, IL-6, IFN, und erhöhten Leukozytenzahlen) vorliegt, haben im Vergleich zu ähnlichen Patientenkollektiven, bei denen kein Entzündungsreiz vorliegt (beispielsweise Thalassämie-Patienten) häufiger irreguläre Blutgruppen-Antikörper. Es wird kontrovers diskutiert ob dies eventuell an der Entzündungsreaktion liegt oder auf Grund anderer Begebenheiten so beobachtet werden kann (Aygün, Padmanabhan, Paley, & Chandrasekaran, 2002; Fasano et al., 2015; Rosse et al., 1990; Yazdanbakhsh, Ware, & Noizat-Pirenne, 2012).

1.3.3. Polytrauma

Unter Polytrauma-Patienten mit Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen wurden Alloimmunisierungsraten von 20-50 % dokumentiert (Flommersfeld et al., 2018; Selleng et al., 2017; Tchakarov et al., 2014). Es ist zu beachten, dass es sich hier spezifisch um Zahlen von Rhesus-D-Immunisierungen handelt und dass Alloimmunisierungen mit anderen Antigenen wahrscheinlich seltener sind.

1.3.4. Geschlecht

Einige Studien sprechen dafür, dass Frauen stärker zu Alloimmunisierungen neigen als Männer (Bauer et al., 2007; Tan et al., 2015; Wang et al., 2012). In anderen Studien wird kein signifikanter Unterschied beobachtet (Gonzalez-Porras et al., 2008; Schonewille et al., 1999).

Die Auswertung im Rahmen der REDS-III Studie (Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study) in den USA belegen zumindest eine signifikant höhere Prävalenz von Alloantikörpern unter Frauen (Karafin et al., 2019; Karafin et al., 2018). In einem systematischen Literatur-Review von Verduin et al. (Verduin, Brand, & Schonewille, 2012) wird erhöhte Prävalenz unter Frauen, mit Ausnahme der Sichelzell-Patienten, mit verschiedenen Confoundern wie zum Beispiel einer höheren Antigen Exposition (Schwangerschaften / erhöhter und häufigerer Konservenbedarf) sowie höherer Lebenserwartung erklärt. Verduin schlussfolgert, dass Geschlecht an sich kein unabhängiger Risikofaktor sei.

2015 führte Verduin eine Studie zu geschlechtsspezifischen Alloimmunisierungsrisiko durch und konnte ein um 80 % erhöhtes relatives Immunisierungsrisiko für ältere (>45 Jahre) Frauen beobachten (Verduin, Brand, Middelburg, & Schonewille, 2015). Als Erklärungsansatz diskutiert sie den auch nach der Geburt persistierenden Fetal-Maternale-Chimärismus mit Vorliegen eines „zweiten“ (fetalen) Immunsystems. Ob das Geschlecht nun wirklich eine Rolle spielt oder nicht gilt mit Hilfe von weiteren Studien zu diskutieren.

1.3.5. Alter

In der prospektiven Studie von Gonzalez-Porras et al (Gonzalez-Porras et al., 2008) immunisieren sich ältere Patienten seltener neu. Dies könnte mit einem toleranterem Immunsystem erklärt werden. Kumulativ gesehen ist jedoch die Prävalenzrate höher. In der retrospektiven Auswertung der oben bereits erwähnten REDS-III Studie zu Patienten und Blutspendern in den USA zeigte sich, dass der Anteil an Kindern, die nach Transfusionen Alloantikörper bilden sehr niedrig ist. Zudem wurde hier eine hohe Antikörperprävalenz für ältere Patienten beobachtet (Karafin et al., 2018).

1.3.6. Anzahl an transfundierten Konserven

Die Anzahl an transfundierten Konserven spielt nur eine untergeordnete Rolle, vielmehr manifestiert sich eine Alloimmunisierung in den meisten Fällen bereits nach den ersten (vier bis zehn) Konserven (Flommersfeld et al., 2018; Frohn et al., 2003; Gonzalez-Porras et al., 2008; Rosse et al., 1990; Schonewille et al., 1999; Verduin et al., 2015; M. H. Yazer & Triulzi, 2007). Massivtransfusionen führen nicht mit höherer Wahrscheinlichkeit zu Alloimmunisierung (Zalpuri et al., 2014). Dies unterstützt das Responder/Non-Responder-Modell weiter.

1.3.7. Alter der transfundierten Konserven

In einer kleinen Studie von 2010 untersuchten Yazer et al (M. H. Yazer & Triulzi, 2010) eine mögliche Korrelation zwischen Alloimmunisierung und Alter der transfundierten Erythrozytenkonzentraten (EK). Sie konnten keine Assoziation nachweisen, wenn auch weitere Studien mit größeren Fallzahlen benötigt werden.

Eine Zusammenfassung der Einflussfaktoren folgt in Tabelle 2.

Einflussfaktor		Literatur
Immunstatus	- In hospitalisierten Patientenkollektiven wurden deutlich niedrigere Alloimmunisierungsraten von 8,4 - 50 % beobachten.	(Flommersfeld et al., 2018; Frohn et al., 2003; Gonzalez-Porras et al., 2008; Redman et al., 1996; Selleng et al., 2017; Tchakarov et al., 2014; M. H. Yazer & Triulzi, 2007)
	- An AIDS Patienten wurden keine Alloimmunisierungen beobachtet.	(Boctor et al., 2003)
	- Bei Patienten mit Immunsuppression oder malignen, lympho-proliferativen	(Asfour et al., 2004; Bauer et al., 2007; Casanueva et al.,

	Erkrankungen wurden deutlich niedrigere Raten von Alloantikörpern beobachtet.	1994; Karafin et al., 2018; Ramsey et al., 1989; Schonewille et al., 1999)
Entzündungsreaktion	- Bei gleichzeitig vorliegendem Entzündungsreiz (beispielsweise bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Sichelzellanämie oder nicht-hämolytischer febriler Transfusionsreaktion) wurde ein erhöhtes Alloimmunisierungsrisiko beschrieben.	(Aygun et al., 2002; da Cunha Gomes, Machado, de Oliveira, & Neto, 2019; Fasano et al., 2015; Hendrickson et al., 2006; Karafin et al., 2018; Papay et al., 2012; Rosse et al., 1990; Yazdanbakhsh et al., 2012; Mark H. Yazer et al., 2009)
Polytrauma	- Unter Trauma-Patienten wurden Alloimmunisierungsraten von 20-50 % dokumentiert	(Flommersfeld et al., 2018; Selleng et al., 2017; Tchakarov et al., 2014)
Geschlecht	- Einige Studien konnten eine erhöhte Alloimmunisierungsrate für Frauen aufzeigen.	(Bauer et al., 2007; Karafin et al., 2019; Karafin et al., 2018; Tan et al., 2015)
	- Andere Studien konnten kein signifikant erhöhtes Alloimmunisierungsrisiko für Frauen dokumentieren.	(Gonzalez-Porras et al., 2008; Schonewille et al., 1999)
Alter	- Gonzalez-Porras et al beobachteten in ihrer Studie eine erniedrigte Alloimmunisierungsrate bei älteren Patienten	(Gonzalez-Porras et al., 2008)
	- Verduin et al beobachteten in ihrer Studie ein erhöhtes Alloimmunisierungsrisiko für	(Verduin et al., 2015)

	Frauen über dem 45. Lebensjahr.	
Anzahl der transfundierten Konserven	- Alloimmunisierungen manifestieren sich in den meisten Fällen bereits nach 4-10 verabreichten Konserven.	(Flommersfeld et al., 2018; Frohn et al., 2003; Gonzalez-Porras et al., 2008; Rosse et al., 1990; Schonewille et al., 1999; Verduin et al., 2015; M. H. Yazer & Triulzi, 2007; Zalpuri et al., 2014)
Alter der transfundierten EKs	- Es konnte keine Korrelation zwischen Alter der Konserven und Alloimmunisierung nachgewiesen werden.	(M. H. Yazer & Triulzi, 2010)

Tabelle 2 Zusammenfassung der aktuellen Literatur zu Risikofaktoren einer Alloimmunisierung.

1.4. Richtlinien zur Rhesus-D-inkompatiblen Transfusion

Transfusionen sind in Deutschland nach den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ der Bundes-Ärztelkammer geregelt. Ich zitiere hier den die Rhesus-D-inkompatible Transfusionen betreffenden Abschnitt aus der Version von 2010 wörtlich, da diese die unser Patientenkollektiv betreffende Richtlinie war. In der Gesamtnovelle von 2017 und den Anpassungen von 2019 hat sich dieser Abschnitt nicht geändert.

„Wegen des Mangels an Rh negativem (D negativ) Blut lässt sich die Übertragung von Rh positiven (D positiv) Erythrozytenpräparaten an Rh negative (D negativ), nicht immunisierte Patienten nicht immer vermeiden. Eine solche Übertragung sollte jedoch nur in Betracht gezogen werden, wenn die Transfusion lebenswichtig ist (z. B. bei Massivtransfusionen) und Rh negative (D negativ) Erythrozytenpräparate nicht zeitgerecht beschafft werden können und wenn es sich um nicht gebärfähige Frauen oder um Männer handelt. Rh negative (D negativ) Erythrozyten können Rh positiven

(D positiv) Empfängern übertragen werden, wenn keine Unverträglichkeit infolge von Rh-Antikörpern besteht. Bei Rh D negativen Mädchen sowie Rh D negativen gebärfähigen Frauen ist die Transfusion von Rh positiven (D positiv) Erythrozytenkonzentraten (mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Situationen) unbedingt zu vermeiden. Die Dringlichkeit der Indikation, für die der transfundierende Arzt die Verantwortung trägt, ist zu dokumentieren. Bei einer Transfusion von Rh positiven (D positiv) Präparaten auf Rh negative (D negativ) Patienten hat der weiterbehandelnde Arzt eine serologische Untersuchung 2–4 Monate nach Transfusion zur Feststellung eventuell gebildeter Antikörper zu veranlassen. Bei Nachweis entsprechender Antikörper hat eine Aufklärung und Beratung der Betroffenen sowie Eintragung in einen Notfallpass zu erfolgen (s. Abschn. 4.2.5.8). Mädchen sowie gebärfähige Frauen sollten keine Erythrozytenkonzentrate erhalten, die zu einer Immunisierung gegen Antigene des Rh-Systems oder den Kell- Faktor führen können.“ (Bundesärztekammer, 2010, p. 71 ff; 2019, p. 63 ff)

In Notfallsituationen in denen die Ergebnisse der Blutgruppenbestimmung eines Patienten nicht abgewartet werden können, wurde in den deutschen Richtlinien bis 2010 explizit die Verwendung von 0 Rhesus-D-negativen Konserven empfohlen. Dies wurde in der Richtlinienanpassung 2010 gestrichen.

Bei Transfusion von Thrombozytenkonzentraten ist ebenfalls auf die AB0 sowie die Rhesus-Blutgruppe zu achten. Bei Rhesus-D-inkompatibler Gabe von TK soll bei prämenopausalen Frauen eine Anti D-Prophylaxe erfolgen.

„Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK) erfolgt unverzüglich nach Auslieferung. Thrombozytenkonzentrate sind AB0-kompatibel, bevorzugt AB0- gleich zu übertragen. Das Merkmal D soll wegen der Möglichkeit einer Immunisierung berücksichtigt werden. Bei D negativen Mädchen sowie D negativen gebärfähigen Frauen sollte, wenn die Gabe von D positiven Thrombozytenpräparaten unvermeidlich ist, eine Prophylaxe mit AntiD i.v. oder s.c. nach den Anwendungshinweisen in der entsprechenden Gebrauchsinformation durchgeführt werden (Blutungsgefahr bei intramuskulärer Injektion).“ (Bundesärztekammer, 2010, p. 72)

2. Zielsetzung

Aufgrund von Notfall und Engpass-Situationen lassen sich Rhesus-D-inkompatible Transfusionen nicht grundsätzlich vermeiden. Zudem wäre eine grundsätzliche Vermeidung weder bezüglich Ressourcen noch der Kosten effizient. Auch im LMU Klinikum München Standort Großhadern kommt es jährlich zu Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen. Vor diesem Hintergrund soll die Dissertation die Umstände der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen genauer untersuchen. Aus organisatorischen Gründen war es nicht möglich, durch Nachverfolgung der Patienten die Alloimmunisierungsrate unseres Patientenkollektivs zu bestimmen. In der Diskussion erfolgt allerdings eine Abschätzung derselbigem.

Ziel der Arbeit ist die retrospektive Auswertung der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen in der Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie (ATMZH) des LMU Klinikums Standort Großhadern. Es soll am Beispiel des LMU Klinikum Standort Großhadern nach Möglichkeiten einer effizienteren Versorgung mit Blutkonserven und einer besseren Handhabung der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen gesucht und diese diskutiert werden. Dazu werden Häufungszeiträume für Rhesus-D-inkompatible Transfusionen, Patientendaten und weitere transfusionsbezogene Daten korreliert, ausgewertet und bewertet. Eine Vergleichspopulation lag aus dem Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) vor. Parallel erfolgte eine Literaturrecherche zum Thema der Rhesus-D-Alloimmunisierung und eine Abschätzung der Alloimmunisierungsrate unseres Patientenkollektivs.

3. Material und Methoden

3.1. Allgemeines

Das Datenkollektiv umfasst alle im LMU Klinikum München Standort Großhadern angeforderten Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen zwischen Januar 2010 und Februar 2016.

Weitere Daten über Transfusionen im LMU Klinikum München Standort Großhadern insgesamt wurden zur Auswertung akquiriert.

Daten zum Vergleich lagen aus dem Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) vor.

3.2 Literatur-Recherche

Begleitend wurde eine Literaturrecherche in der elektronischen Datenbank PubMed sowie in gebundener Standardliteratur der Transfusionsmedizin durchgeführt.

Suchbegriffe waren hierbei: „Rhesus alloimmunization“; „Rhesus alloimmunisation“; „D+ transfusion in D- patients“; „red cell antibodies“; „blood type switch“; sowie die Empfehlungen der PubMed-Plattform zu thematisch passenden Artikeln „similar articles“ und „Cited by“.

3.3 Datenmanagement und statistische Auswertung

Alle Anforderungen auf Rhesus-D-inkompatible Transfusionen ab Januar 2010 im LMU Klinikum Standort Großhadern lagen in Aktenordnern vor. Sie wurden bei jeder Anforderung mit Rhesus-D-Inkompatibilität gedruckt und abgeheftet. Die Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen wurden in eine elektronische Arbeitsmappe in Excel (Microsoft Excel 2010 Microsoft Office Professional Plus 2010) übertragen.

Weitere benötigte patientenbezogene Daten wurden aus der spezifischen Blutbank Software und Datenbank „Edge-care“ der Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie (ATMZH) sowie aus dem SAP der Klinik ergänzt.

Jeweils erfasst wurden:

- Alter und Geschlecht des Patienten
- Blutgruppe: Jeweils AB0-Blutgruppe, sowie Rhesus-Genotyp, Kell-Antigen
- Aktuelle Transfusions-Anforderung, sowie ob tatsächlich transfundiert und Rhesus-D-inkompatibel transfundiert wurde. Jeweils mit genauer Anzahl an Rhesus-D-negativen und Rhesus-D-positiven EK-Zahl
- Vorliegen vorausgehender Transfusionen am LMU Klinikum Standort Großhadern, sowie, wenn zutreffend, jeweils die Anzahl an transfundierten EK aufgeteilt nach Rhesus-D-positiv und Rhesus-D-negativ.
- Datum der letzten Transfusion, sowie jeweils Anzahl der Rhesus-D-positiven beziehungsweise Rhesus-D-negativen EK.
- Aktuelle Transfusion von anderen Blutprodukten wie Fresh Frozen Plasmas (FFP) oder Thrombozyten Konzentraten (TK)
- ICD 10 Diagnose

Die Datensätze wurden nach Datenzusammentragung anonymisiert.

Zur Berechnung der Transfusionszahlen innerhalb von Ferienzeiten wurden jeweils die Ferienzeiten in Bayern und Thüringen für die Jahre 2010 bis 2015 recherchiert und anschließend mit den Daten der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen verglichen.

Die deskriptive Statistik beruhte auf Mittelwerten und Prozentrechnungen.

Zur Prüfung auf statistische Signifikanz bei Unterschieden zwischen erwarteten und beobachteten Häufigkeiten wurde der Chi²-Vier-Felder-Anpassungstest verwendet. Der p-Wert zur Prüfung auf statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ definiert.

3.4. Gegenüberstellung der Daten des LMU Klinikums Münchens Standort Großhadern und des Klinikums der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

Die zusammengefassten anonymisierten Daten aus dem Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering der MHH wurden uns freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. Hans-Gert Heuft zur Verfügung gestellt. Die Daten wurden gegenübergestellt und die Unterschiede zwischen den beiden Populationen mit dem Chi²-Vier-Felder-Anpassungstest auf statistische Signifikanz geprüft (auch hier wurde $p < 0,05$ definiert).

4. Relevante Ergebnisse

4.1. Blutprodukt-Verbrauch am LMU Klinikum München Standort Großhadern

Im LMU Klinikum Standort Großhadern werden im Schnitt der Jahre 2006-2015 pro Jahr verbraucht:

- Etwa 30.900 EK
- Etwa 25.700 FFP
- Etwa 10.400 TK

Zur Veranschaulichung der Entwicklung über die Jahre liegen die Daten zum Verbrauch im gesamten LMU Klinikum mit den Standort Großhadern und Innenstadt in der Abb.2 vor. Im Standort Großhadern wurden circa 80 % der insgesamt verbrauchten EK transfundiert.

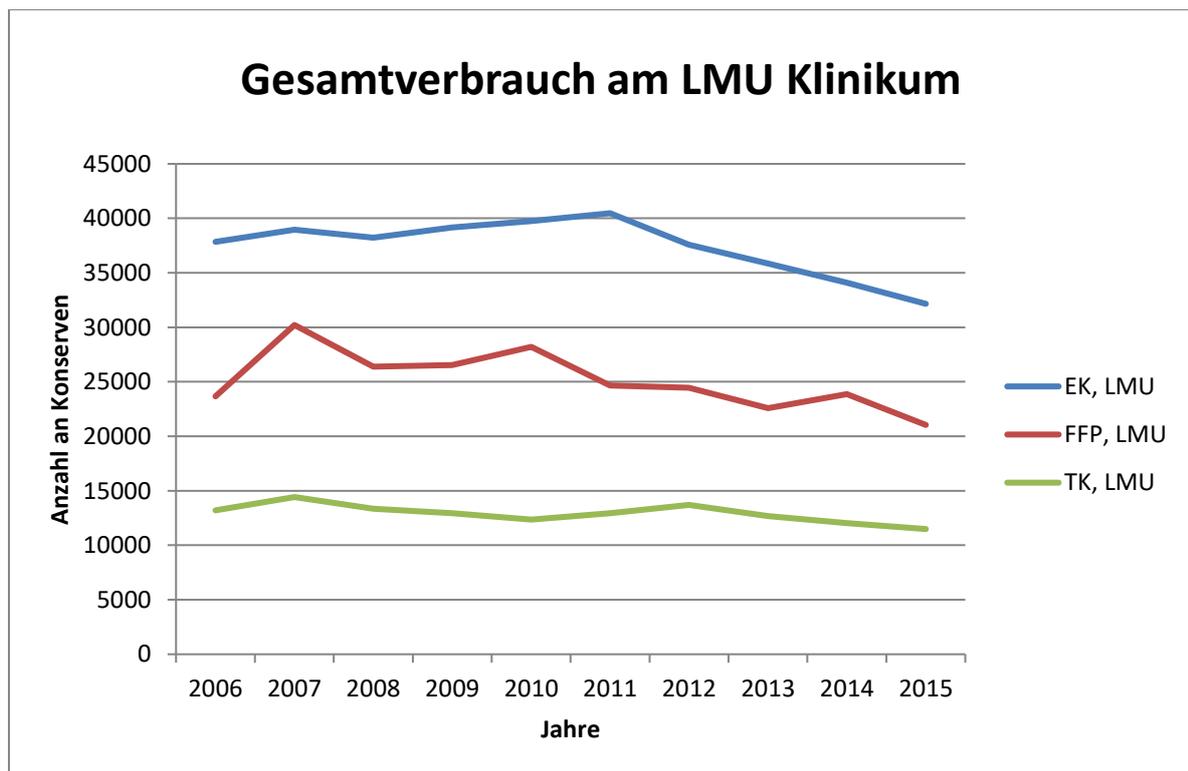


Abbildung 2 Verlauf des Gesamtverbrauchs an ausgewählten Blutprodukten am LMU Klinikum München mit den Standorten Großhadern und Innenstadt über die Jahre 2006-2015. Im Folgenden werden überwiegend nur die Zahlen des LMU Klinikum Standort Großhadern verwendet.

Von den durchschnittlich 30.945 EK sind 6.048 Rhesus-D-negativ. In Großhadern kommt es (bezogen auf Anforderungen und nicht auf Patienten) durchschnittlich zu 86,1 Rhesus-D- inkompatiblen Transfusionen im Jahr. Dabei werden durchschnittlich 278,3 Rhesus-D-positive EK pro Jahr verwendet. Nur etwa 0,9% der insgesamt transfundierten EK werden also Rhesus-D-inkompatibel transfundiert. 4,4% der eigentlich als Rhesus-D-negativ zu transfundierenden EK, werden letztendlich mit Rhesus-D-positiven EK versorgt.

Das für diese Arbeit eingeschlossene Patientenkollektiv umfasst alle im LMU Klinikum Standort Großhadern angeforderten Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen zwischen Januar 2010 und Februar 2016.

In diesem Zeitraum waren bezogen auf die Anforderungen

- 1.017 Rhesus-D-inkompatible Versorgungen bei Konservenanforderungen notwendig,
- 852 von diesen Anforderungen wurden tatsächlich transfundiert, aber nur
- 531 davon tatsächlich Rhesus-D-inkompatibel transfundiert, also rückblickend tatsächlich Rhesus-D-positiv versorgt, z.B. weil die ersten angeforderten Konserven noch Rhesus-D-negativ ausgegeben werden konnten.

Bezogen auf die Anzahl der Patienten waren bei

- 751 Patienten bei Anforderung eine Rhesus-D-inkompatible Versorgung notwendig,
- 595 Patienten wurde tatsächlich transfundiert und
- 390 Patienten mussten retrospektiv Rhesus-D-positiv versorgt werden.

Diese Diskrepanz ergab sich, da bei etlichen Patienten im Verlauf mehrere Konservenanforderungen getätigt wurden.

Dabei wurden insgesamt 2.992 EK verwendet von denen 1.276 Rhesus-D-negativ und 1.716 Rhesus-D-positiv waren. Im Mittel kommen somit knapp 4 EK auf einen angeforderten Patienten (Streuung von 0-230), beziehungsweise 6,2 EK pro Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patienten. Von diesen sind im Schnitt 4,4 Rhesus-D-positiv. Zur übersichtlichen Darstellung dieser Zahlen dient Tabelle 2.

Rhesus-D-inkompatible Transfusionen

	Bei Anforderung	Bei Ausgabe/Transfusion	Tatsächlich Rh-D- positiv transfundiert
Anforderungen	1017	852	531
Patienten	751	595	390
Transfundierte EK			2992
Transfundierte Rhesus-D-positive EK			1716
Transfundierte Rhesus-D-negative EK			1276
Mittelwert Rh-D-inkompatible Transfusionen/Jahr			86,1
Mittelwert Rhesus-D-inkompatible EK/Jahr			278,3
Mittelwert EK/inkompatibel transfundierten Patienten			6,2
Mittelwert Rhesus-D-positive EK/ Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patienten			4,4

Tabelle 3 Übersicht zu den Zahlen rund um Rhesus-D-inkompatiblen Versorgung am LMU Klinikum Standort Großhadern

4.2. ICD-Diagnosen des Patientenkollektivs

Die häufigsten ICD 10 Diagnosen bei Rhesus-D-inkompatibel-transfundierten Patienten waren

- Erkrankungen der Aortenklappen (I35),
- Chronisch ischämische Herzerkrankungen (I25),
- sowie Aortenaneurysma/Aortendissektion (I71).

Diese drei Diagnosegruppen nach ICD 10 betrafen jeweils mehr als 60 Patienten in unserem Patientenkollektiv.

Weitere, weniger häufige, Diagnosegruppen nach ICD10 waren

- der akute Myokardinfarkt (I21),
- nicht-rheumatische Erkrankungen der Mitralklappe (I34),
- sowie sonstige interstitielle Lungenkrankheiten (J84).

4.3. Alters- und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 286 Frauen und 465 Männer Rhesus-D-inkompatibel versorgt. Der Anteil an Frauen betrug also 38%. Der Anteil an Frauen unter dem 50. Lebensjahr betrug 4 %. Der Anteil an Männern unter dem 50. Lebensjahr betrug 5,6 %. Dieser Unterschied zeigte sich im Chi-Quadrat-Test als nicht signifikant ($p = 0,51$). Eine Übersicht über die Alters- und Geschlechtsverteilung bietet Abbildung 3.

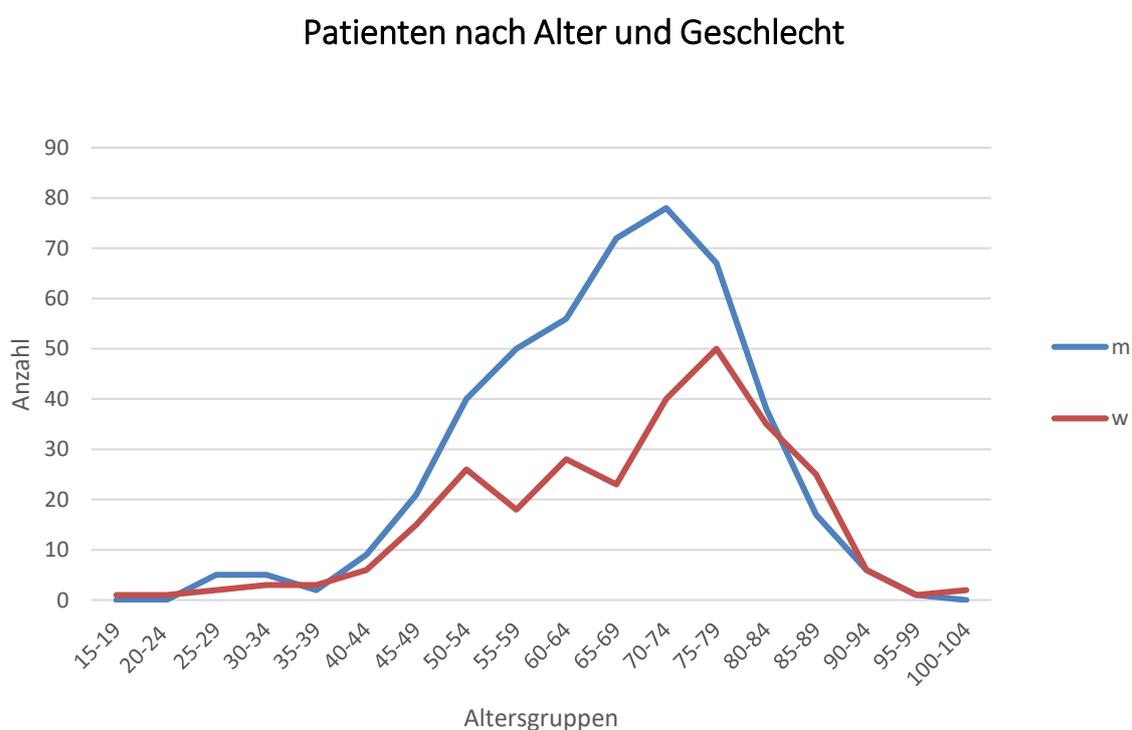


Abbildung 3 Alters- und Geschlechtsverteilung unter den Rhesus-D-inkompatibel versorgten Patienten.

4.4. Häufigkeitsverteilung

4.4.1. Verteilung der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen über die Monate

Um die Häufigkeitsverteilung über die Monate nicht zu verzerren wurde hierbei nur mit den Daten der Anforderungen vom 01.01.2010-31.12.2015 gerechnet. Insgesamt

liegen für diesen Zeitraum 927 Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen - Anforderungen vor.

Die Häufigkeitsverteilung, einmal der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen und einmal der Gesamttransfusionen, ist in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt, in Abbildung 5 werden sie in Relation zueinander dargestellt.

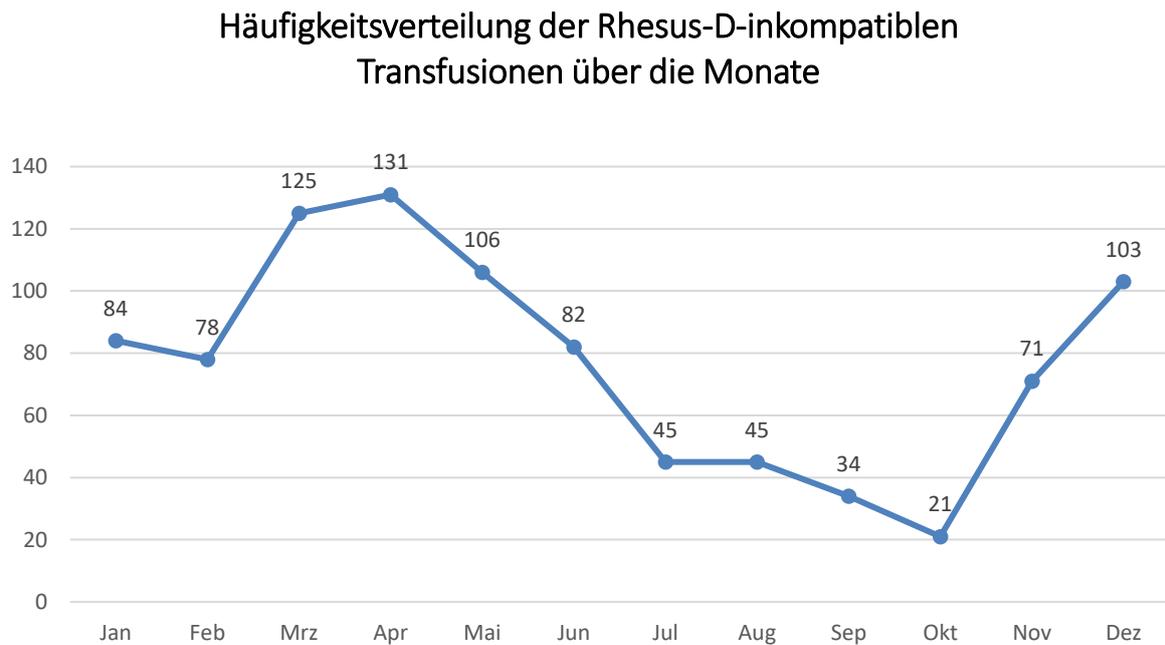


Abbildung 4 Häufigkeitsverteilung der absoluten Zahl an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen über die Monate (einbezogene Daten 01.01.2010-31.12.2015).

Verteilung der Transfusionen am LMU Klinikum München Standort Großhadern insgesamt

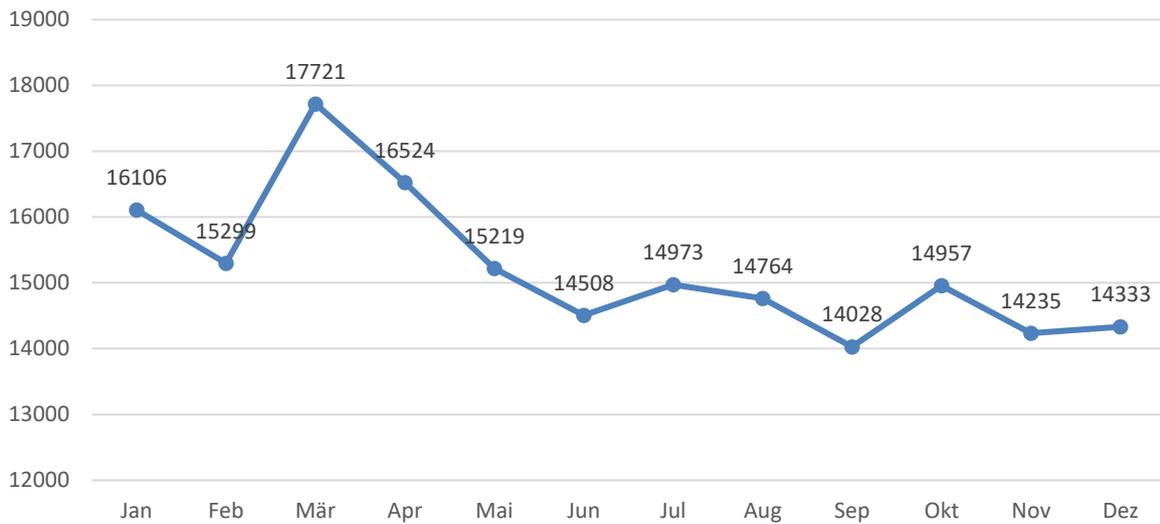


Abbildung 5 Verteilung der absoluten Transfusionszahlen über die Monate im LMU Klinikum München Standort Großhadern (01.01.2010-31.12.2015)

Häufigkeitsverteilung über die Monate

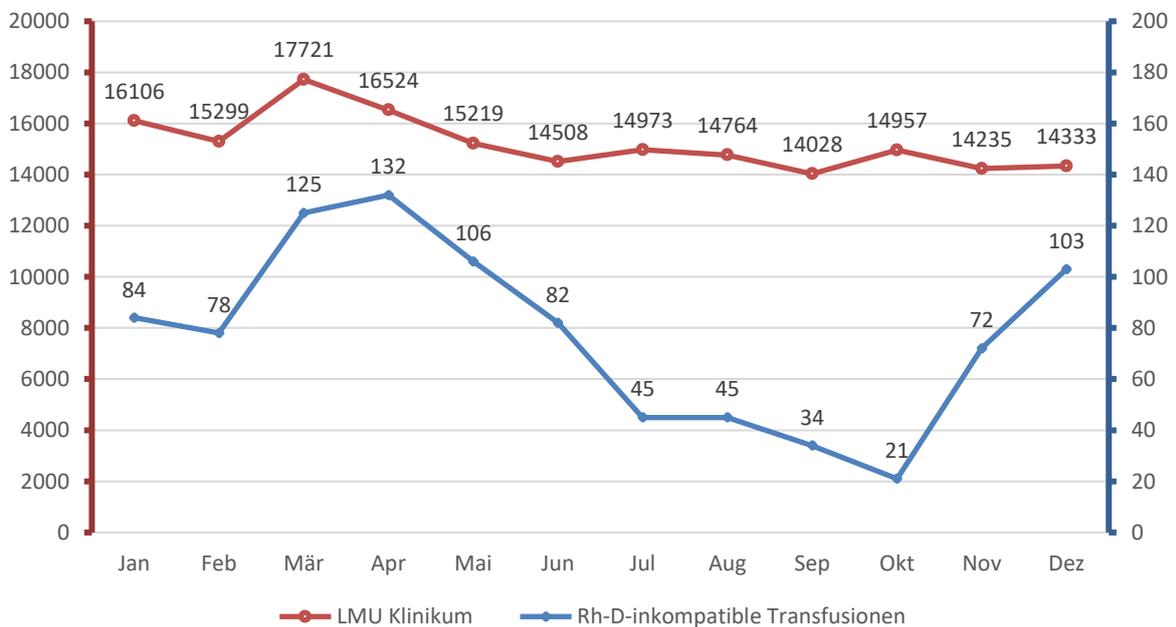


Abbildung 6 Darstellung der Verteilung der Gesamt-Transfusionen am LMU Klinikum München Standort Großhadern und der Anzahl an der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen über die Monate (01.01.2010- 31.12.2015)

Auch in Anbetracht der in den Monaten März bis Mai insgesamt erhöhten Transfusionsrate im LMU Klinikum München Standort Großhadern sind die Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen in diesen Monaten überproportional erhöht ($p < 0,01$). In den Monaten Juli bis Oktober sind die Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen in Bezug auf die Gesamt-Transfusionszahl signifikant niedriger als es eine gleichmäßige Verteilung über die Monate analog zu den Transfusionszahlen erwarten lassen würde ($p < 0,01$). Während die Rate an Rhesus-D-inkompatibel Transfundierten an den Gesamttransfundierten im Dezember im Vergleich zu den anderen Monaten wiederum signifikant erhöht ist ($p < 0,01$). Somit zeigen die Raten lediglich in den Monaten Januar, Februar sowie Juni einen durchschnittlich verteilten Anteil an den Gesamttransfusionszahlen.

Die Hypothese, dass sich die Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen besonders zur Schulferienzeiten häufen, da hier die Spendebereitschaft in der Bevölkerung abnehme, konnten wir nicht bestätigen. In den Ferien kommt es sogar zu signifikant weniger Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen (224 beobachtete vs 258 erwartete Rhesus-D-inkompatible Transfusionen) als es eine Normalverteilung der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen vermuten ließe ($p = 0,012$). Da Konserven am LMU Klinikum Standort Großhadern jeweils erst 1-2 Wochen nach Spende zur Transfusion zur Verfügung gestellt werden, und somit zu Beginn der Ferien noch die Spenden der letzten beiden Wochen vor den Ferien hinzukommen, berechneten wir die Verteilung ebenfalls einmal für die Ferientermine plus 14 Tage, sowie für die um 14 Tage verschobenen Schulferien. In diesen beiden Zeiträumen waren die Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen leicht unter einer zu erwartenden durchschnittlichen Verteilung. Im Chi²-Anpassungstest waren die Ergebnisse allerdings nicht signifikant ($p=0,616$ und $p=0,707$).

Unsere Hypothese ist somit also widerlegt und es scheint keinen Zusammenhang von Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen und Schulferien zu geben.

Da das LMU Klinikum Standort Großhadern in dem beobachteten Zeitraum ebenfalls EK aus dem Institut für Transfusionsmedizin Suhl (ITM Suhl), dem größten kommunalen Blutspendedienst Deutschlands, bezog, berechneten wir dieselben Werte jeweils auch für die Ferienzeiten in Thüringen. Auch hier zeigte sich eine signifikant unter der erwarteten Rate (243 erwartete Rhesus-D-inkompatible Transfusionen) liegenden beobachteten Rate (186 beobachtete Rhesus-D-

inkompatible Transfusionen) in den Schulferien ($p < 0,01$). Addiert man zu den Thüringer Ferienzeiten 14 Tage, so zeigte sich ebenfalls eine signifikant erniedrigte Rate (441 beobachtete vs 471 erwartete Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen) ($p < 0,05$). Für die um 14 Tage verschobenen Ferien zeigte sich keine Signifikanz ($p > 0,05$).

4.4.2. Verteilung der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen über die Woche

Über die Wochentage verteilt gibt es eine signifikante Häufung an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen mittwochs ($p < 0,01$) sowie eine signifikant erniedrigte Rate sonntags ($p < 0,05$).

Häufigkeitsverteilung Rhesus-D-inkompatibler Transfusionen über die Woche

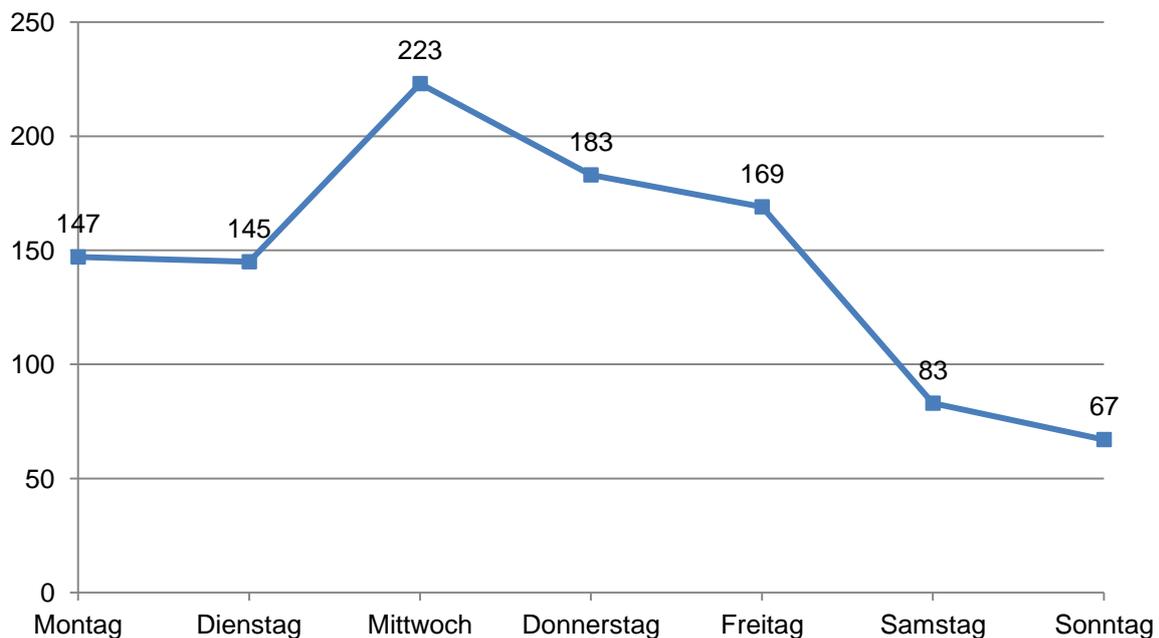


Abbildung 7 Häufigkeitsverteilung der absoluten Anzahl an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen über die Woche (01.01.2010-31.12.2015)

Verteilung EK Transfusionen LMU Klinikum Standort Großhadern insgesamt über die Woche

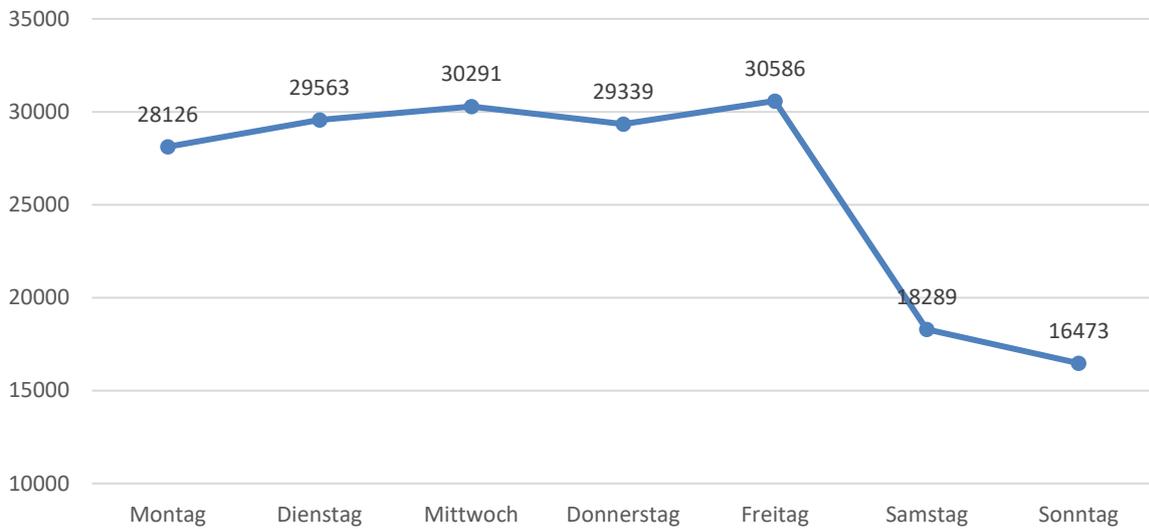


Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung der absoluten Anzahl an transfundierten EK insgesamt am LMU Klinikum Standort Großhadern (01.01.2010-31.12.2015)

Häufigkeitsverteilung über die Woche

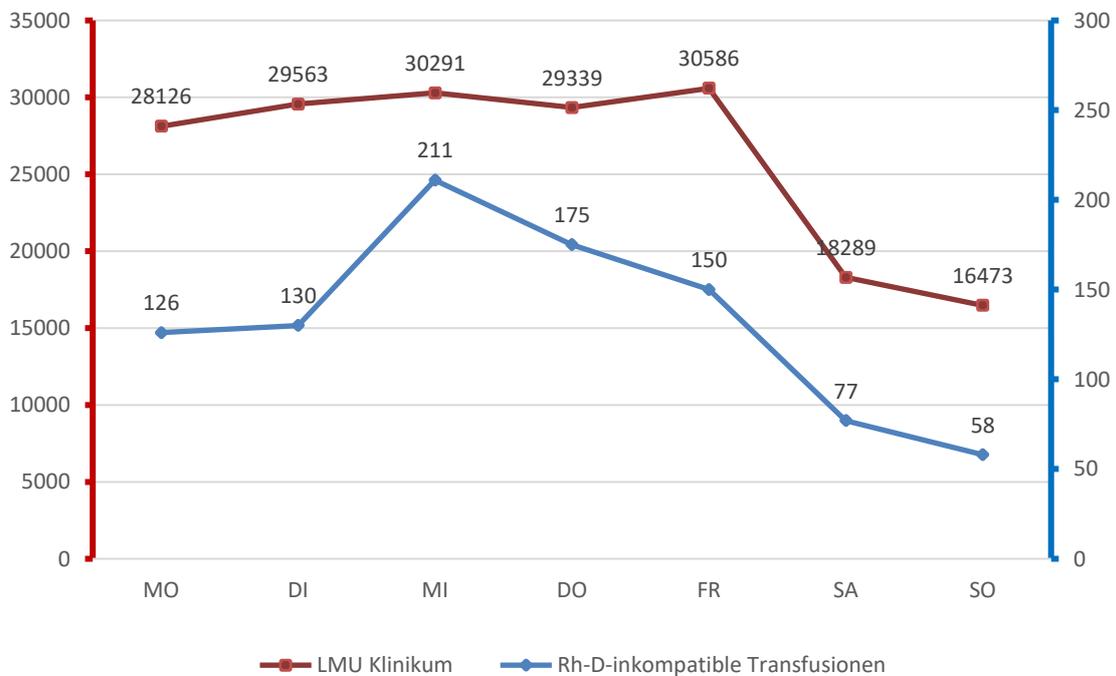


Abbildung 9 Gemeinsame Darstellung der absoluten Anzahl an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen sowie der Anzahl an Transfusionen am LMU Klinikum München Standort Großhadern insgesamt über die Woche verteilt. (01.01.2010-31.12.2015)

4.5. Angebot

4.5.1. AB0-Blutgruppenverteilung und Konservenzahl unter den Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen

Bei der Auswertung der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen nach AB0-Blutgruppen fällt vor allem auf, dass Patienten mit Blutgruppe 0 deutlich häufiger Rhesus-D-inkompatibel transfundiert werden mussten, als es die Verteilung in der Bevölkerung erwarten lässt, während die anderen Blutgruppen weniger häufig Rhesus-D-inkompatibel transfundiert werden (siehe Abb.8). Die Diskrepanz zwischen Erwartung und tatsächlicher Zahl zeigt sich im Chi²-Anpassungstest für alle 4 Blutgruppen als signifikant ($p < 0,05$). So macht die Blutgruppe 0 85 % der Rhesus-D-inkompatiblen Konserven aus, obwohl der Anteil der 0 Rhesus-D-negativen Menschen an allen Rhesus-D-negativen nur 40% beträgt (vgl. BRK) ($p < 0,01$)

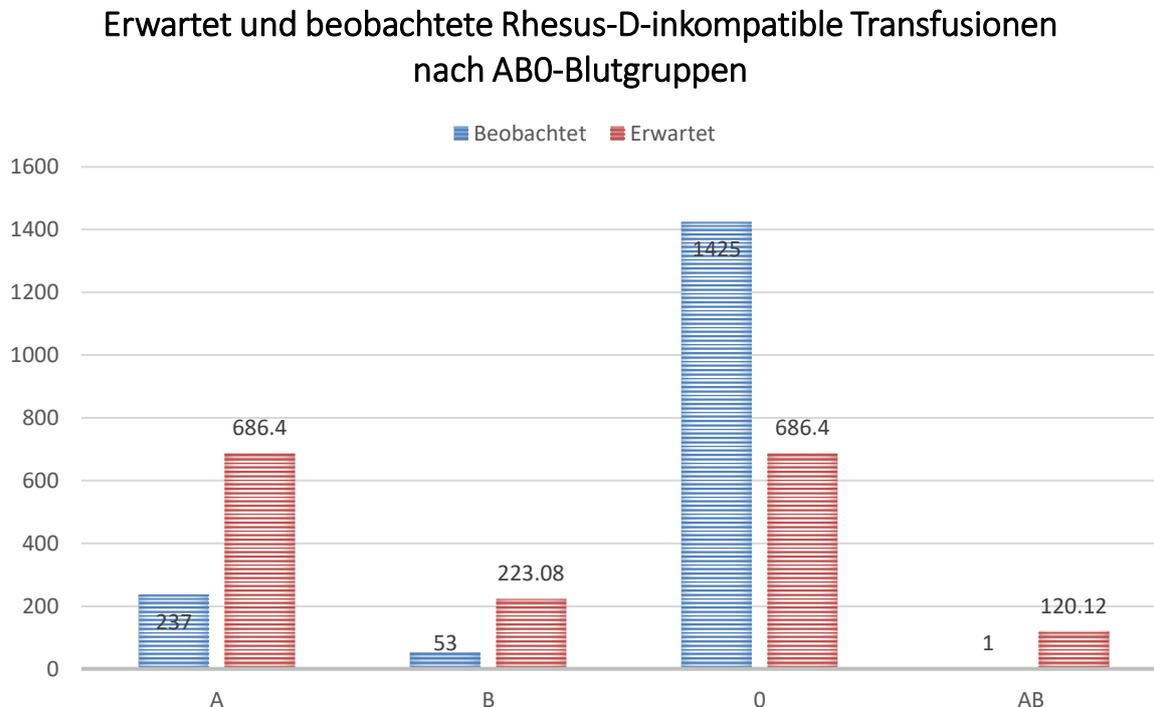


Abbildung 10 Anzahl der Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Konserven nach AB0-Blutgruppen. Die rote Säule stellt jeweils die auf Grund der AB0-Verteilung in der bayerischen Bevölkerung erwartete Anzahl an Rhesus-D-inkompatibel transfundierten EK dar. Die blaue Säule entspricht der

tatsächlichen Anzahl an EK, die in der jeweiligen Blutgruppe Rhesus-D-inkompatibel transfundiert wurden.

4.5.2. Angebot der Rhesus-D-negative EK nach AB0-Blutgruppen

Das Angebot an Rh-D-negativen EK am LMU Klinikum Standort Großhadern stellt sich nach AB0-Blutgruppen folgendermaßen auf:

	n, total	n, Rh-D-neg	%	0-, %	A-, %	B-, %	AB-, %
2010	34337	5901	17	7	7	2	1
2011	35512	5911	17	8	6	2	1
2012	38032	6910	18	7	7	2	1
2013	38819	7430	19	8	8	2	1
2014	35250	6421	18	8	7	2	1
2015	30962	5076	16	7	6	2	1
2016	32321	4690	15	6	6	1	1
Ø	35033	6048	17	7.3	6.7	1,9	1

Tabelle 4 EK Angebot am LMU Klinikum Standort Großhadern insgesamt, Angebot der Rhesus-D-negativen EK gesamt, sowie jeweils der Anteil nach AB0-Blutgruppen an den Rhesus-D-negativen EK.

Nach Zahlen des Bayerischen Roten Kreuz (Darstellung 2010) stellt sich eine AB0-Verteilung der Bevölkerung folgendermaßen dar:

Rh-D-neg, %	0-, %	A-, %	B-, %	AB-, %
15	6	6	2	1

Tabelle 5 Anteil Rhesus-D-negativer Menschen nach AB0-Blutgruppen in der bayerischen Bevölkerung.

Der AB0-Anteil der eingekauften Rhesus-D-negativen EK richtet sich also nach dem jeweiligen AB0-Anteil in der Rhesus-D-negativen Bevölkerung oder liegt leicht darüber. Für die Blutgruppen 0 Rhesus-D-negativ und A Rhesus-D-negativ gilt, dass der Einkauf im Schnitt über die Jahre jeweils statistisch signifikant über einem Einkauf streng nach Bevölkerungsanteil lag ($p < 0,01$). Für die Blutgruppen B Rhesus-D-

negativ und AB Rhesus-D-negativ ist eine Differenz des mittleren Einkaufs über die Jahre von der Bevölkerungsverteilung statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

4.5.3. Anforderungen und tatsächliche Rhesus-D-inkompatible Transfusionen

Es gibt eine Diskrepanz zwischen den Anforderungen und den tatsächlichen Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen. Insgesamt wurden von den 1.017 Anforderungen 531 tatsächlich transfundiert. Das entspricht 52 Prozent.

Für die einzelnen Blutgruppen ergibt sich:

Blutgruppe	Anforderungen; n	Rh-D-inkomp Transfusionen; n	Anteil T an A; %
A	145	62	42,76
B	38	18	47,37
0	832	450	54,09
AB	2	1	50,00
Insgesamt	1017	531	52,21

Tabelle 6: Rhesus-D-inkompatible Transfusionen und Anforderungen

4.6. Vergleich Klinikum der Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

4.6.1. Vergleich Rhesus-D-inkompatible Transfusionen und EK-Anzahl

Aus dem Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering der MHH liegen Daten zum Vergleich vor. Der Vergleich der beiden Klinika bietet sich an, da es sich jeweils um eine universitäre Klinik der Maximalversorgung handelt. Der Gesamtverbrauch an Blutprodukten der beiden Kliniken (MHH und LMU Klinikum München gesamt) sind in der gleichen Größenordnung. Der Vergleich erfolgte allerdings mit den Daten des LMU Klinikum München Standort Großhadern (GH), der circa 80 % der Gesamttransfusionen des LMU Klinikum stellt. An der MHH werden im Vergleich zum LMU Klinikum GH im Schnitt 7.716 EK mehr transfundiert, dafür aber

weniger FFP (4.512) und TK (2.848). Dies entspricht 20 % weniger EK am LMU Klinikum Standort Großhadern.

Zum Vergleich eingeschlossen wurden die Daten am LMU Klinikum Standort Großhadern von 01.01.2010 bis 31.12.2015. Zur Veranschaulichung folgt Abbildung 11. Tabelle 8 fasst die durchschnittlichen Daten für den Zeitraum zusammen.

	MHH	LMU GH	p-Wert
Mittelwert EK-Gesamtverbrauch (2010-2015)	38.161	30.445	
Mittelwert Transfusionsempfänger gesamt	5.124	4.323	
Mittelwert EK/Transfusionsempfänger	7,45	7,04	0,011
Rhesus-D-inkompatible Transfusionen 2010-2015	518	487	
Anzahl Rh-D-inkompatible EK (2010-2015)	3.509	1.600	
Mittelwert Rhesus-D-inkompatible Transfusionen/Jahr	86,3	81,2	
Mittelwert Rhesus-D-inkompatible Transfusionen/Transfusionsempfänger gesamt	1,65%	1,84%	0,48
Mittelwert Rhesus-D-inkompatible EK/Jahr	585	267	
Mittelwert Rhesus-D-inkompatible EK/EK Gesamtverbrauch	1,51%	0,87%	$2,6 \cdot 10^{-14}$
Mittelwert Rhesus-D-positive EK/Rhesus-D-inkompatible Transfusion	6,8	3,3	$1,9 \cdot 10^{-5}$

Tabelle 7 Gegenüberstellung der Daten an LMU Klinikum München Standort Großhadern und Klinikum der MHH von 01.01.2010 bis 31.12.2015. Teilweise mit p-Wert zum Einschätzen der statistischen Signifikanz der Unterschiede, welche über den Chi2-Vierfeldertest berechnet wurden.

Vergleich MHH, LMU Klinikum insgesamt und LMU Standort Großhadern

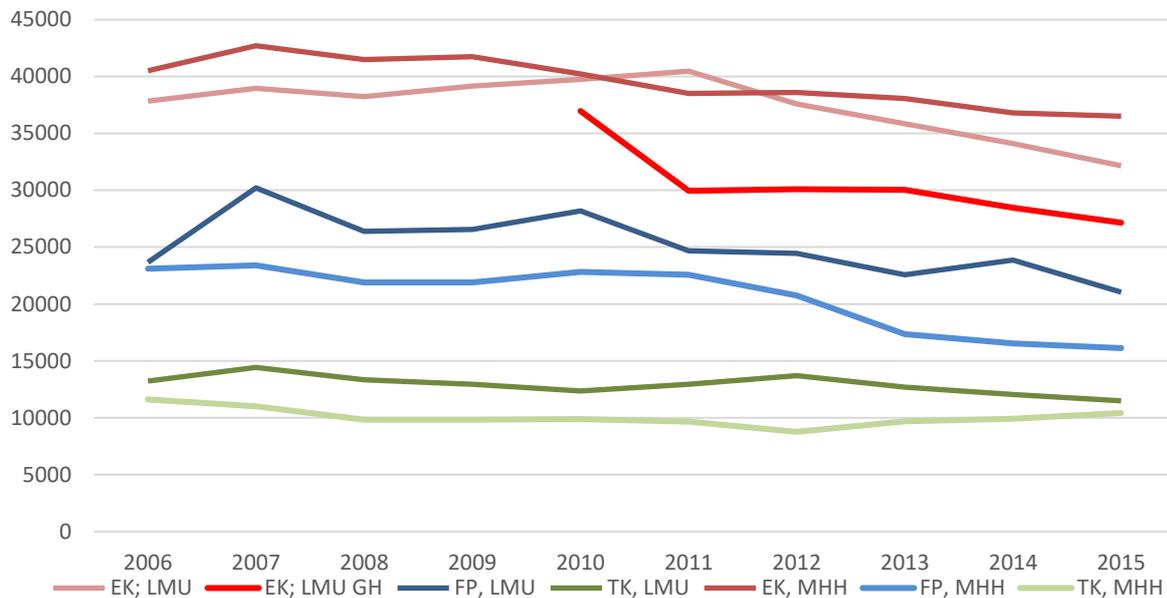


Abbildung 11 Blutproduktverbrauch (EK, FFP sowie TK) im Vergleich am Klinikum der MHH und dem LMU Klinikum insgesamt, sowie am Standort Großhadern.

Der Anteil der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen in den Jahren 2010-2015 ist an den beiden Kliniken annähernd gleich (circa 86 Rhesus-D-inkompatible Transfusionen/Jahr an der MHH und 81 Rhesus-D-inkompatible Transfusionen/Jahr am LMU Klinikum Standort Großhadern). Insbesondere zeigt sich für die Zahl der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen bezogen auf die Zahl der Transfusionsempfänger insgesamt keine statistische Signifikanz ($p=0,48$).

Der Mittelwert der transfundierten EK pro Transfusionsserie unterscheidet sich an den beiden Kliniken jedoch deutlich. So kommen an der MHH im Schnitt circa 7,5 EK auf jeden Transfusionsempfänger, während am LMU Klinikum Standort Großhadern nur circa 7 EK pro Transfusionsempfänger transfundiert werden ($p=0,01$). Noch deutlicher wird dies bei den Rhesus-D-inkompatibel transfundierten EK. Während an der MHH im Schnitt 6,8 Rhesus-D-positive EK verabreicht werden, sind dies am LMU Klinikum Standort Großhadern lediglich 3,3 ($p < 0,01$). Der Anteil der Rhesus-D-inkompatiblen EK an den Gesamt EK beträgt an der MHH 1,5 %, während er in GH 0,9 % beträgt ($p < 0,01$). Zur Veranschaulichung siehe Abbildungen 12 und 13.

Anzahl der Rhesus-D-inkompatibel transfundierten EK

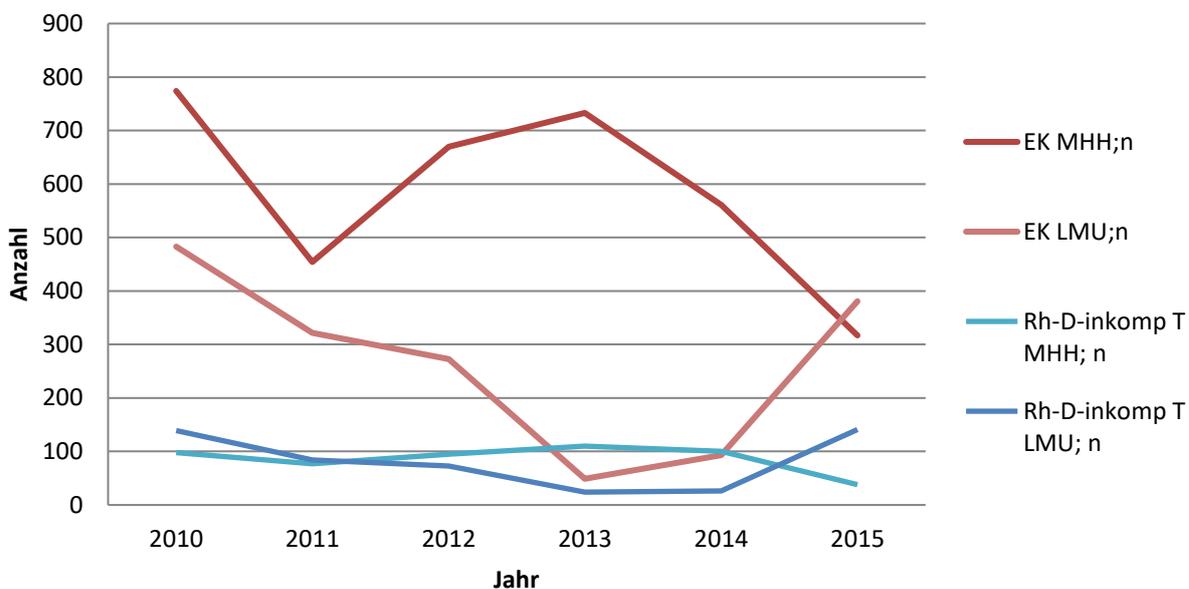


Abbildung 12 Anzahl an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionsserien und Anzahl an Rhesus-D-inkompatibel transfundierten EK im Vergleich MHH und LMU Klinikum Standort Großhadern.

Vergleich EK/Rhesus-D-inkompatible Transfusionen

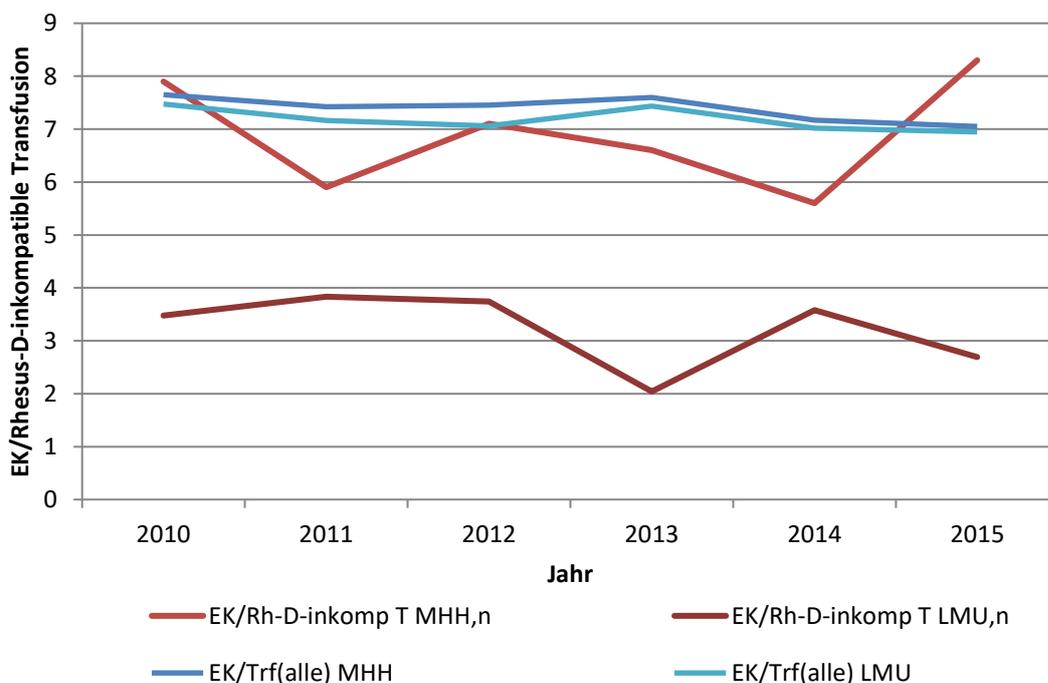


Abbildung 13 Anzahl EK/Patient bei Rhesus-D-inkompatible Transfusionen sowie insgesamt in den Kliniken MHH beziehungsweise LMU Klinikum Standort Großhadern.

4.6.2. Vergleich Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Altersverteilung gestaltet sich an der MHH und am LMU Klinikum Standort Großhadern ähnlich. An der MHH werden jedoch signifikant mehr Patienten der Altersgruppen < 30 Rhesus-D-inkompatibel transfundiert ($p < 0,01$). Der Anteil der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen in der Altersgruppe über 51 ist am LMU Klinikum Standort Großhadern signifikant häufiger ($p = 0,01$). Betrachtet man nur die Patientinnen, so fällt auf, dass am LMU Klinikum Standort Großhadern mehr Patientinnen Rhesus-D-inkompatibel transfundiert werden (LMU GH: 286, MHH: 203) ($p < 0,01$). Diese fallen wiederum vor allem in die Altersgruppe über 51. An der MHH wurden allerdings signifikant mehr Patientinnen unter dem 18. Lebensjahr Rhesus-D-inkompatibel transfundiert (MHH: 11 Patientinnen; LMU Klinikum: 1 Patientin) ($p < 0,01$).

Altersverteilung in Prozent am LMU Klinikum Standort Großhadern

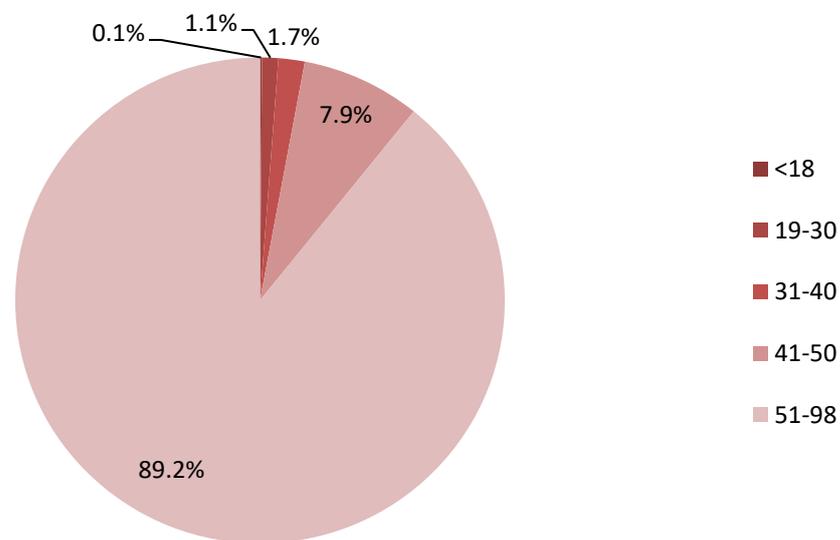


Abbildung 14: Altersverteilung der Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patienten am LMU Klinikum Standort Großhadern in Prozent

Altersverteilung in Prozent am Klinikum der MHH

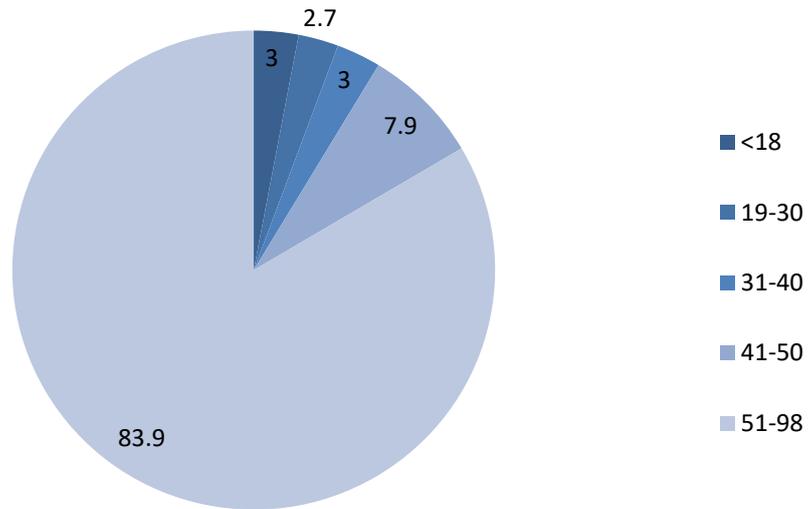


Abbildung 15: Altersverteilung der Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patienten an der MHH in Prozent

Alter der Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patientinnen

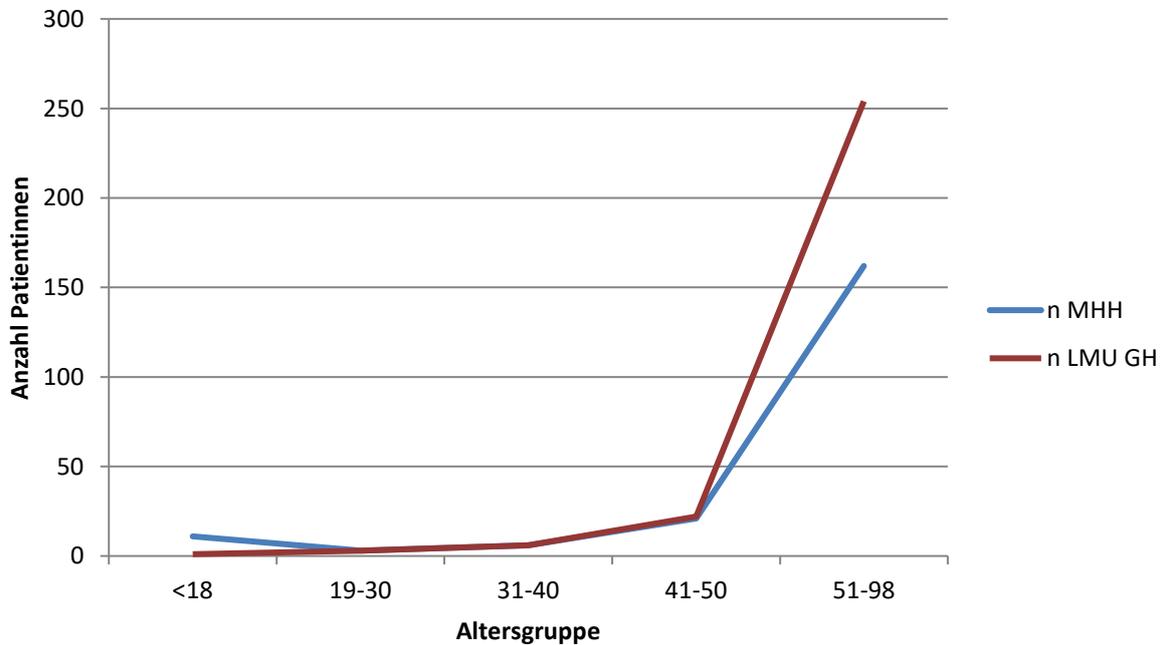


Abbildung 16 Altersvergleich der Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patientinnen an den beiden Kliniken

4.6.3. Vergleich Häufigkeitsverteilung übers Jahr

Ebenfalls interessant ist die Diskrepanz zwischen den Häufigkeitsgipfeln an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen der beiden Kliniken. Im Gegensatz zum LMU Klinikum häufen sich Rhesus-D-inkompatible Transfusionen an der MHH vor allem von Mai bis August sowie im Oktober.

4.6.4. Vergleich Angebot Rhesus-D-negativer EK nach AB0-Blutgruppen

Die folgenden Tabellen veranschaulichen jeweils das Angebot an Rhesus-D-negativen EK nach AB0-Blutgruppe am Klinikum der MHH sowie am LMU Klinikum Standort Großhadern. Es ist auffällig, dass der MHH jedes Jahr signifikant mehr Rhesus-D-negative EK zur Verfügung stehen ($p < 0,01$). Im Schnitt handelt es sich hierbei um 3.442 EK beziehungsweise 7,2 Prozentpunkte. Besonders das als Universalspende-EK verwendbare Blut der Gruppe 0 Rhesus-D-negativ ist hier von Interesse. An der MHH beträgt ein Anteil von 10,6 % der EK dieses Blutgruppenmerkmal während dies am LMU Klinikum Standort Großhadern nur auf durchschnittlich 7,2% zutrifft ($p < 0,01$).

Angebot Rh-D-negative EK an der MHH							Rh-U
Jahr	n	%	0-, %	A-, %	B-, %	AB-, %	Rh-D-inkomp T; %
2009	9960	23,9	10,5	9,7	2,7	1,0	3,7
2010	9732	24,2	11,4	9,3	3,2	1,3	10,5
2011	9989	25,9	11,2	10,4	2,9	1,4	8,8
2012	9219	23,9	10,2	9,8	2,6	1,2	10,6
2013	9437	24,8	10,7	10,1	2,7	1,3	12,8
2014	8608	23,5	9,9	9,4	2,6	1,5	11,2
Med	9585	24,2	10,7	9,8	2,7	1,3	10,5
MW	9490	24,4	10,6	9,8	2,8	1,2	9,6

Tabelle 8 Angebot an Rhesus-D-negativen EK an der MHH mit Darstellung des jeweiligen AB0-Gruppen Anteils

Angebot Rh-D-negative EK am LMU Klinikum Standort Großhadern							Rh-U
Jahr	n	%	O-, %	A-, %	B-, %	AB-, %	Rh-D-inkomp T; %
2010	5901	17,2	7,2	7,2	1,9	0,9	12,1
2011	5911	16,6	7,6	6,2	1,8	1,0	8,9
2012	6910	18,2	7,5	7,3	1,9	1,5	7,7
2013	7430	19,1	8,0	7,7	2,1	1,4	2,6
2014	6421	18,2	7,6	7,3	2,2	1,1	2,8
2015	5076	16,4	7,3	6,3	1,8	1,0	14,5
2016	4690	14,5	6,4	5,8	1,4	0,8	-
Med	5911	17,2	7,5	7,2	1,9	1,0	8,6
MW	6048	17,2	7,4	6,8	1,9	1,1	8,3

Tabelle 9 Angebot an Rhesus-D-negativen EK am LMU Klinikum Standort Großhadern mit Darstellung des jeweiligen ABO-Blutgruppen Anteils

4.7. Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse

4.7.1. Gesamtverbrauch und Rhesus-D-inkompatible Transfusionen

- Am LMU Klinikum Standort Großhadern werden durchschnittlich 30.945 EK im Jahr transfundiert, davon sind 6.084 Rhesus-D-negativ.
- Durchschnittlich werden im Jahr 86,1 Rhesus-D-inkompatible Transfusionsserien vorgenommen, dabei werden durchschnittlich 278,3 EK Rhesus-D-inkompatibel transfundiert.
- Der Anteil der Rhesus-D-inkompatibel transfundierten EK an den insgesamt transfundierten EK beträgt weniger als 0,9 %.
- Die Zahl der Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patienten zwischen Januar 2010 und Februar 2016 beträgt 390.
- Im Schnitt erhielt jeder Rhesus-D-inkompatibel transfundierte Patient 6,2 EK von denen 4,4 Rhesus-D-positiv waren.

4.7.2. ICD- Diagnosen des Patientenkollektivs

- Die häufigsten Diagnosegruppen in unserem Patientenkollektiv waren in der Herzchirurgie zu finden: Aortenklappenerkrankungen, Chronisch ischämische Herzerkrankungen und Aortenaneurysma/Aortendissektion.

4.7.3. Alters und Geschlechtsverteilung

- 38 % der Rhesus-D-inkompatibel Transfundierten waren Frauen; 4 % der Rhesus-D-inkompatibel Transfundierten waren Frauen im gebärfähigen Alter (<50. Lebensjahr).

4.7.4. Häufigkeitsverteilung

- Im Vergleich zur Gesamttransfusionsrate wurden in den Monaten März-Mai sowie Dezember signifikant ($p < 0,05$) mehr Rhesus-D-inkompatible Transfusionen durchgeführt.

- In den Monaten Juli bis Oktober wurden in Anbetracht der Gesamttransfusionsrate signifikant weniger Patienten Rhesus-D-inkompatibel transfundiert ($p < 0,05$).
- Die Rate an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen war an den Wochentag Mittwoch statistisch signifikant erhöht, sowie am Sonntag signifikant erniedrigt.

4.7.5. Angebot

- Die Blutgruppe 0 wurde im Vergleich zur Häufigkeitsverteilung in der Gesamtbevölkerung signifikant häufiger Rhesus-D-inkompatibel transfundiert.
- Die Blutgruppen A, B und AB wurden signifikant weniger häufig Rhesus-D-inkompatibel transfundiert.

4.7.6. Vergleich Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

- An der MHH wurden jährlich (2010-2015) 38.161 EK transfundiert. Dies sind im Vergleich zum LMU Klinikum Standort Großhadern 7.716 EK mehr und entspricht einem Mehr an Transfusionen um circa 20 %.
- Gleichzeitig werden durchschnittlich an der MHH allerdings weniger FFP und TK verabreicht.
- Bezogen auf die Gesamt Transfusionsempfängerzahl waren die Differenzen der durchschnittlichen Anzahl an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen an den beiden Kliniken statistisch nicht signifikant unterschiedlich (86,3 an der MHH und 81,2 am LMU Klinikum Standort GH).
- An der MHH wurden durchschnittlich signifikant mehr Rhesus-D-inkompatible EK pro Rhesus-D-inkompatibler Transfusion verabreicht (7,9 Rhesus-D-positive EK/Transfusion an der MHH und 3,2 Rhesus-D-positive EK am LMU Klinikum Standort GH)
- Der Anteil an Rhesus-D-inkompatibel transfundierten EK an den insgesamt verabreichten EK beträgt an der MHH 1,5 %, während er am LMU Klinikum GH circa 0,9% beträgt.
- Die Altersverteilung der Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patienten gestaltete sich ähnlich.

- An der MHH wurden allerdings signifikant mehr Patienten unter dem 30. Lebensjahr Rhesus-D-inkompatibel transfundiert, insbesondere signifikant mehr Patientinnen unter dem 18. Lebensjahr.
- Im Gegensatz zum LMU Klinikum Standort GH häufen sich die Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen an der MHH von Mai bis August, sowie im Oktober.
- Insgesamt stehen der MHH jedes Jahr ein signifikant größerer Anteil von Rhesus-D-negative Konserven zur Verfügung. (24,4 % an der MHH und 17,2 % am LMU Klinikum Standort GH)

5. Diskussion

Das Hauptproblem Rhesus-D-inkompatibler Transfusionen liegt in einer möglichen Alloimmunisierung mit allen ihren bereits erwähnten Folgen. Um Rhesus-D-inkompatible Transfusionen gänzlich zu vermeiden, müsste man jederzeit eine große Menge an Rhesus-D-negativen EK auf Vorrat haben. Es wäre einerseits schwierig, genügend Spender zu generieren, andererseits würde es ebenso zu einer erheblich gesteigerten Verwurfrate kommen. Es ist daher weder möglich noch wirtschaftlich sinnvoll, Rhesus-D-inkompatible Transfusionen gänzlich zu vermeiden.

Zudem ist - wie in der Einleitung bereits diskutiert - davon auszugehen, dass Patienten, die einen beeinträchtigten Immunität haben, weniger häufig mit Antikörperbildung reagieren als gesunde Probanden (Flommersfeld et al., 2018; Frohn et al., 2003; Gonzalez-Porras et al., 2008).

5.1. Gesamtverbrauch und Rhesus-D-inkompatible Transfusionen

Der Verbrauch an EK im LMU Klinikum Standort GH hat seit 2011 eine beständig fallende Tendenz. Im Jahr 2015 wurden 8.313 EK weniger transfundiert als im Jahr 2011. Das entspricht einer 20 prozentigen Einsparung an EK.

Dies reflektiert den Trend zu einer restriktiveren Indikationsstellung in der Transfusionspraxis in den letzten Jahren. Trotz der Möglichkeiten, die die Transfusion der modernen Medizin eröffnete, stellte sich in den letzten Jahren eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei zu liberaler Indikationsstellung zur Transfusion immer deutlicher dar. Transfundierte Patienten erleiden häufiger perioperative Infektionen und haben einen längeren Krankenhausaufenthalt (Thomson, Farmer, Hofmann, Isbister, & Shander, 2009). Außerdem sind Transfusionen teuer und die Spendergenerierung gestaltet sich durch die alternde Gesellschaft als zunehmend schwierig.

Neue Methoden ermöglichen das sogenannte Patient Blood Management, welches sich zum Ziel gesetzt hat Abläufe so zu optimieren, dass nur noch ein Minimum an EK gebraucht wird. Es baut dabei auf drei Säulen auf:

- Optimieren der Hämopoese
- Minimieren von Blutungen und Blutverlusten
- Ausschöpfen der Anämie-Toleranz

Diese können jeweils prä-, intra- und postoperativ angewendet werden, beispielsweise Behandeln einer Anämie präoperativ, Eisen- und Vitamin B12-Substitution, Anwenden blutungsarmer Operationstechniken und Rückgewinnung und Aufbereitung autologen Blutes intraoperativ (Shander et al., 2012).

Eine Reduktion des Konservenverbrauchs von 20 % im Vergleich zum Jahr 2011 ist beachtlich und deutet darauf hin, dass das Patient Blood Management am LMU Klinikum Standort Großhadern erfolgreich implementiert wurde. Es gilt, dies weiter auszubauen.

Natürlich muss man andererseits auch eine eventuelle Abnahme der Operationszahlen insgesamt oder zumindest der Operationen mit großem Blutverlust diskutieren.

Durchschnittlich werden am LMU Klinikum Standort Großhadern pro Jahr 278,3 EK Rhesus-D-kompatibel transfundiert, was einem Anteil an den insgesamt transfundierten EK von 0,9% ausmacht. Dies ist sicherlich ein sehr geringer Anteil, der dafürspricht, dass die Richtlinien der Bundesärztekammer eingehalten werden.

5.2. ICD- Diagnosen des Patientenkollektivs

Die häufigsten Hauptdiagnosen in unserem Patientenkollektiv waren in der Herzchirurgie zu finden: Aortenklappenerkrankungen, chronisch ischämische Herzerkrankungen und Aortenaneurysma/Aortendissektion. Dies kann auf die invasiven Eingriffe bei diesen Krankheitsbildern zurückgeführt werden, da bei derartigen Operationen größere Mengen an EK benötigt werden, beispielsweise bei Klappenersatz, Bypassoperationen oder Aneurysma-Versorgung.

5.3. Alters und Geschlechtsverteilung

Von den Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patienten waren 38 % Frauen. Lediglich 4 % der Rhesus-D-inkompatibel Transfundierten (32 Patientinnen, von denen 22 über dem 40. Lebensjahr waren) waren prämenopausale Frauen (< 50. Lebensjahr). Die niedrige Rate an Rhesus-D-inkompatibel transfundierten jungen Patienten beruhen auf dem Einhalten der „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ der BÄK von 2017, in denen eine Rhesus-D-inkompatible Transfusion von gebärfähigen Frauen nur in lebensbedrohlichen Situationen erlaubt ist. Andererseits benötigen junge Menschen weniger häufig Transfusionen, da sie seltener an schwerwiegenden Erkrankungen leiden.

5.4. Häufigkeitsverteilung

5.4.1. Verteilung der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen über die Monate

Am LMU Klinikum Standort Großhadern war die Rhesus-D-inkompatible Transfusionsrate in den Monaten März bis Mai sowie im Dezember signifikant erhöht. Die Überlegung, dass sich die Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen, auf Grund einer Abnahme der Spendebereitschaft, besonders in den Schulferienzeiten häufen, konnte nicht belegt werden. In den Ferien kommt es sogar zu signifikant weniger Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen als es eine durchschnittliche Verteilung über alle Monate vermuten ließe. Eventuell könnte man dies ansatzweise damit erklären, dass Patienten sich nach Möglichkeit nicht in den Ferien operieren lassen. Dieser Ansatz ist allerdings insoweit hinkend, dass er vor allem für Ferien mit bedeutenden Feiertagen gilt (Weihnachtsferien/Osterferien) zum anderen, dass Patienten einen Operationstermin nicht frei wählen können. Zudem müsste die Gesamttransfusionsrate, wenn sich Patienten tatsächlich insgesamt ungerne in den Ferien operieren lassen, ebenfalls erniedrigt sein, was sie allerdings nicht ist. Unsere Hypothese ist damit also widerlegt.

Es wären also weitere Studien notwendig um ein Muster aufzudecken. Alternativ ist davon auszugehen, dass es sich um rein zufällige Häufungen und Varianzen handelt.

5.4.2. Verteilung über die Woche

Das Wochenendtief, das sich mit insgesamt weniger Transfusionen am Wochenende deckt, lässt sich mit den wenigen Operationen am Wochenende erklären.

Eine mögliche Erklärung der besonderen Häufung an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen am Mittwoch ließe sich mit der größten Lieferung jeweils frischer Konserven von den Lieferblutspendediensten am Donnerstag erklären. Es gilt zu diskutieren, ob sich eine stärkere Verteilung der Lieferungen positiv auf die Rhesus-D-inkompatible Transfusionen auswirken würde.

5.5. Angebot

Betrachtet man die Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen analog zu den AB0-Blutgruppen so fällt auf, dass es eine deutliche Diskrepanz zwischen dem Anteil an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen und Vorkommen in der Bevölkerung gibt. Am deutlichsten ist dies an der Blutgruppe 0 Rhesus-D-negativ zu beobachten. Während der Anteil der Blutgruppe 0 an den Rhesus-D-negativen Menschen in Bayern bei 40% liegt (BRK), trugen 85 % der Rhesus-D-inkompatibel Transfundierten das Blutgruppenmerkmal 0 Rhesus-D-negativ. Analog dazu werden die Blutgruppen A Rhesus-D-negativ, B Rhesus-D-negativ sowie AB Rhesus-D-negativ signifikant weniger häufig Rhesus-D-inkompatibel transfundiert als die Bevölkerungsverteilung erwarten lässt.

Diese signifikante Häufung der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen in der Blutgruppe 0 lässt sich erklären, wenn man bedenkt, dass für diese Patienten nur 0-Rhesus-D-negative EK infrage kommen, während für Rhesus-D-negative Patienten der anderen AB0-Blutgruppen jeweils noch eine Transfusion mit Rhesus-D-negativen 0 bzw. A/B-Konserven infrage kommen.

Dieser Trend wurde auch in mehreren Studien thematisiert: Zwar nimmt der Bedarf an Blutkonserven durch modernes Patient Blood Management insgesamt ab, allerdings bleibt der Bedarf an Konserven mit bestimmten Merkmalen (insbesondere 0 Rhesus-D-negative Konserven) gleich, so dass deren Anteil am Gesamtbedarf zunimmt. Die Herausforderung besteht also nicht unbedingt darin genügend Spender zu generieren, sondern darin genügend Spender mit den entsprechenden Merkmalen zu finden. (Beckman, Yazer, Land, Chesneau, & Caulfield, 2016)

0 Rhesus-D-negative EK werden auch als Universalspender-EK vermehrt gelagert und verbraucht. Beispielsweise wird in vielen Häusern ein bestimmtes Kontingent an 0 Rhesus-D- negativen EK für eine Notfalltransfusion, in der die Blutgruppe des Patienten noch unbekannt ist, aufbewahrt. So zeigt eine große internationale retrospektive Auswertung von Zeller (Zeller et al., 2017), dass 43% der 0-Rhesus-D-negativen Konserven nicht-0-Rhesus-D-negativen Patienten transfundiert wurden.

In einigen Studien wurde die Verwendung von 0 Rhesus-D-positiven statt 0 Rhesus-D-negativen Konserven als Notfall-EK in der Notaufnahme diskutiert. (Flommersfeld et al., 2018; Meyer & Uhl, 2015; Selleng et al., 2017). Selleng zeigte in einer ersten prospektiven Studie, dass das Risiko einer Alloimmunisierung bei einer primären, notfallmäßigen Versorgung von Polytrauma-Patienten mit 0 Rhesus-D-positiven an Stelle von 0 Rhesus-D-negativen Konserven sehr gering ist (3-6% aller Trauma-Patienten), während die Einsparung an 0 Rhesus-D-negativen Konserven hoch ist (10% der insgesamt transfundieren 0 Rhesus-D-negativen Konserven). Da in Deutschland 85 % der Bevölkerung Rhesus-D-positiv ist und der Anteil an prämenopausalen Frauen an den Polytrauma-Patienten gering ist und da nur ein Teil der D-inkompatibel transfundierten Trauma-Patienten Antikörper ausbilden werden und die Mortalität bei akut transfusionsbedürftigen Trauma Patienten sehr hoch ist, sind die potentiellen Konsequenzen einer Rhesus-D-Alloimmunisierung in diesem Setting sehr gering.

Flommersfeld konnte diese Daten retrospektiv bestätigen (Flommersfeld et al., 2018).

In den britischen Guidelines des National Blood Transfusion Committee wird in bestimmten Situationen bereits zu dem Gebrauch von 0 Rhesus-D-positiven Konzentraten statt 0 Rhesus-D-negativen Konzentraten geraten. So beispielsweise bei 0 Rhesus-D-negativen oder Rhesus-D-unbekannten Patienten mit hohem EK

Bedarf (> 8 EKs) oder in Notfallsituationen mit unbekannter Blutgruppe mit Ausnahme von Kindern, prämenopausalen Frauen oder Patienten mit bekannten Rhesus-D-Antikörpern (NHS, 2019).

Auch das American Board of Internal Medicine empfiehlt in seiner "Choosing Wisely Campaign" ein Vorgehen analog zu den Britischen Richtlinien (Callum, Waters, Shaz, Sloan, & Murphy, 2014).

In den deutschen Richtlinien ist der Gebrauch 0 Rhesus-D-positiver EK in Notfallsituationen bei noch unbekannter Blutgruppe des Patienten noch nicht explizit direktiv empfohlen, wenn auch die Empfehlung 0 Rhesus-D-negative EK zu verwenden bereits in der Richtlinien Anpassung 2010 gestrichen wurde.

5.6. Vergleich MHH

Zum Benchmark-Vergleich wurden uns freundlicherweise Daten aus dem Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering der Medizinischen Hochschule Hannover durch Herrn Prof Dr Hans-Gert Heuft bereitgestellt. Wie oben bereits erwähnt bietet sich der Vergleich der beiden Klinika an, da es sich jeweils um eine universitäre Klinik der Maximalversorgung handelt. Der Gesamtverbrauch an Blutprodukten der beiden Kliniken (MHH und LMU Klinikum München gesamt) sind in der gleichen Größenordnung. Aufgrund des retrospektiven Designs der Arbeit erfolgte der Vergleich allerdings nur mit den Daten des LMU Klinikum München Standort Großhadern (GH), der circa 80% der Gesamttransfusionen des LMU Klinikum stellt.

5.6.1. Vergleich Rhesus-D-inkompatible Transfusionen nach EK-Anzahl

An der MHH werden jährlich rund 7.716 EK mehr transfundiert, als am LMU Klinikum Standort Großhadern. Dies entspricht einem Anteil von circa 20 % der EK. Bezogen auf die Gesamt Transfusionsempfängerzahlen waren die durchschnittliche Anzahl an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen an den beiden Kliniken gleich (1,86 % an der MHH und 1,64 % am LMU Klinikum Standort Großhadern; ($p = 0,48$)). Natürlich

gelten die Richtlinien der Bundesärztekammer in Hannover ebenso wie in München. Wie oben bereits dargestellt ist der Anteil der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen an den Gesamttransfusionen somit an beiden Kliniken sehr gering.

An der MHH wurden im Schnitt allerdings signifikant mehr Rhesus-D-inkompatible EK pro Transfusionsserie verabreicht (7,9 Rhesus-D-positive EK/inkompatible Transfusionsserie an der MHH und 3,2 Rhesus-D-positive EK am LMU Klinikum Standort GH). Der Anteil an Rhesus-D-inkompatibel transfundierten EK an den insgesamt verabreichten EK beträgt somit an der MHH 1,5 %, während er am LMU Klinikum Standort GH circa 0,9 % beträgt.

Hier scheint eine unterschiedliche Bereitstellungspraxis ursächlich, während bei hohem vorhergesagtem Bedarf in der MHH die Bereitstellung der EK in Gänze auf Rh-D-positive Präparate umgestellt wird, geschieht dies am KUM im Untersuchungszeitraum erst nach den ersten 2 bereitgestellten EK.

Zum einen deutet die Literatur darauf hin, dass die Anzahl an inkompatibel transfundierten EK in Bezug auf Alloimmunisierung nur eine untergeordnete Rolle spielt (Flommersfeld et al., 2018; Frohn et al., 2003; Gonzalez-Porras et al., 2008; Rosse et al., 1990). Andererseits wurden in Studien zum Patient Blood Management darauf hingewiesen, dass eine größere Anzahl an Konserven den Outcome eines Patienten verschlechtert (Minck, Robinson, Saxon, Spigiel, & Thomson, 2013; Shander et al., 2012; Thomson et al., 2009). Im Hinblick auf Rhesus-D-inkompatible Transfusionen sollte man also doppelt darauf achten, die Möglichkeiten des Patient Blood Managements auszuschöpfen.

5.6.2. Vergleich Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Altersverteilung gestaltet sich an der MHH und am LMU Klinikum Standort Großhadern ähnlich. An der MHH werden jedoch signifikant mehr Patienten der Altersgruppen unter dem 30. Lebensjahr Rhesus-D-inkompatibel transfundiert ($p < 0,01$). Hierbei ist allerdings zu beachten, dass es sich um sehr kleine Fallzahlen (9 Patienten am LMU Klinikum Standort GH und 38 Patienten an der MHH) handelt und somit die Aussagekraft begrenzt ist. Der Anteil der Rhesus-D-inkompatiblen

Transfusionen in der Altersgruppe über 51 ist am LMU Klinikum signifikant grösser ($p < 0,01$).

Am LMU Klinikum Standort Großhadern werden zwar signifikant mehr Patientinnen insgesamt Rhesus-D-inkompatibel transfundiert (LMU Klinikum: 286, MHH: 203) ($p < 0,01$). Diese fallen allerdings vor allem in die Altersgruppe über dem 51. Lebensjahr. An der MHH wurden hingegen signifikant mehr Patientinnen unter dem 18. Lebensjahr Rhesus-D-inkompatibel transfundiert (MHH: Elf Patientinnen; LMU Klinikum: eine Patientin) ($p < 0,01$). Wieder muss man beachten, dass die Aussagekraft durch die kleinen Fallzahlen herabgesetzt ist. Zudem verfügt das LMU Klinikum Standort Großhadern zwar sowohl über eine pädiatrische Abteilung als auch über eine Gynäkologie und Geburtshilfe. Allerdings wird ein signifikanter Anteil der pädiatrischen und gynäkologischen Patienten des LMU Klinikums an der Kinderklinik und Kinderpoliklinik Dr. von Haunerschen Kinderspital beziehungsweise der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Campus Innenstadt behandelt. Die Daten zu Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen an den Standorten Innenstadt sind nicht in unsere Daten eingeflossen. Es ist daher schwer zu beurteilen, ob die signifikante Häufung an der MHH auf Strukturunterschieden oder auf einer abweichenden Transfusions-Praxis beruht.

5.6.3. Vergleich Häufigkeitsverteilung über die Monate

An der MHH häufen sich Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen in den Monaten Mai bis August, sowie im Oktober. Wie oben bereits besprochen häufen sich die Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen am LMU Klinikum Standort Großhadern in den Monaten März bis Mai sowie Dezember. Wie oben bereits diskutiert können wir derzeit keinen befriedigenden Erklärungsansatz für diese Häufungen bieten. Es sind weitere Studien nötig.

5.6.4. Vergleich Angebot Rhesus negativer EKs nach AB0-Blutgruppe

Insgesamt stehen der MHH jedes Jahr ein signifikant größerer Anteil an Rhesus-D-negativen Konserven zur Verfügung (24,4 % an der MHH und 17,2 % am LMU Klinikum Standort Großhadern). Im Schnitt handelt es sich hierbei um 3.442 EK beziehungsweise 7,2 % mehr. Auch die besonders interessanten 0 Rhesus-D-negativen Konserven stehen der MHH zu einem größeren Anteil zur Verfügung (10,6 % an der MHH und 7,2 % am LMU Klinikum Standort Großhadern ($p < 0,01$)). Die MHH hat im Gegensatz zum LMU Klinikum einen hauseigenen Blutspendedienst und kann so gezielt Rhesus-D-negative Spender zur Spende einladen und sich, je nach Bedarf, eine größere Reserve an Rhesus-D-negativen EK anlegen. Das LMU Klinikum hingegen bezieht alle EK von externen Anbietern. Bis zum 29.02.2016 waren das vor allem das Institut für Transfusionsmedizin Suhl, der Blutspendedienst München sowie das Bayerische Rote Kreuz. Seit dem 01.03.2016 fiel der Blutspendedienst München weg. Trotz des geringeren Anteils an verfügbaren Rhesus-D-negativen Konserven scheint sich dies nicht negativ auf die Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionsraten am LMU Klinikum Standort Großhadern auszuwirken, da sich diese bezogen auf die Gesamttransfusionsraten nicht signifikant von denen der MHH unterscheiden.

5.7. Alloimmunisierung in unserem Patientenkollektiv

Da die Auswertung unserer retrospektiven Daten ein Bestimmen der Alloimmunisierungsrate unseres Patientenkollektivs nicht erlaubte, möchte ich für unser Patientenkollektiv eine Projektion der Alloimmunisierungsrate nach Rhesus-D-inkompatiblen-Transfusionen bieten. Wie in der Einleitung bereits diskutiert, findet man in der Literatur sehr variierende Rhesus-D-Alloimmunisierungsraten von 6-50 %. Trifft dies auch auf unser Patientenkollektiv von letztendlich 390 Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patienten zu, so kam es im besten Fall bei 24 Patienten und im ungünstigsten Fall bei 195 Patienten zu einer Rhesus-Alloimmunisierung. Selleng (Selleng et al., 2017) beobachtete in hospitalisierten Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patienten am Universitätsklinikum Greifswald eine

Immunisierungsrate zwischen 20 und 26%. Das entspräche in unserem Kollektiv zwischen 78 und 102 Patienten.

5.8. Limitationen der Arbeit

Die wohl größte Limitation dieser Arbeit besteht in ihrem Design als retrospektive Studie. Durch die retrospektive Auswertung war es nicht möglich die Patienten nachzuverfolgen, um strukturiert Blutproben für einem Antikörper-Suchtest zu gewinnen, und somit konnte der in der Literatur - wie in Einleitung und Diskussion ausgeführt - sehr variierende Anteil an tatsächlichen Alloimmunisierungen nach Rhesus-D-inkompatibel Transfusionen in unserm Haus nicht ermittelt werden. Hierfür müsste man eine zweite prospektive Studie starten, die von Anfang an eine umfassende Patienten Aufklärung und Einwilligung ermöglicht mit konsequentem Wiedereinbestellen der Patienten oder deren Blutproben zwei bis vier Monate nach Rhesus-D-inkompatibler Transfusion zur Antikörper Bestimmung. Dies müsste abteilungsübergreifend geplant werden, da ein solches langjähriges, prospektives Projekt einen erheblichen Aufwand bedeuten würde.

Der Benchmark-Vergleich der beiden Kliniken ist dadurch beschränkt, dass uns lediglich die Daten des LMU-Klinikum Standort Großhadern vorlagen und die Daten des Standort Innenstadt nicht mit einfließen. Über die Jahre 2010-2015 wurden im Schnitt 80,5 % der EK Transfusionen des Klinikums am Standort Großhadern durchgeführt. Für unser Patientenkollektiv sind insbesondere die Kinderklinik und Kinderpoliklinik Dr. von Haunersches Kinderspital und die Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Campus Innenstadt des LMU Klinikums ausgeklammert, was den Vergleich mit der MHH, wie oben bereits diskutiert, gegebenenfalls verzerrt.

Weitere Limitationen bestehen, wie bereits skizziert, in der zu diesem Thema nur spärlich verfügbaren Literatur. Studien zu Alloimmunisierung variieren häufig in den jeweilig inkompatibel transfundierten Antigenen und in den jeweiligen Intervallen bis zur Antikörperbestimmung und lassen sich somit nur bedingt zusammenfassen und vergleichen.

6. Zusammenfassung

Auf Grund von Engpässen in der Versorgung von Rhesus-D-negativen Patienten lassen sich Rhesus-D-inkompatible Transfusionen nicht vermeiden. Hauptproblem einer Rhesus-D-inkompatiblen Transfusion ist die potentielle Induktion von Alloantikörpern.

Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Auswertung der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen im LMU Klinikum München Standort Großhadern. Dazu werden Häufungszeiträume für Rhesus-D-inkompatible Transfusionen, Patientendaten und weitere transfusionsbezogene Daten korreliert, ausgewertet und bewertet. Eine Vergleichspopulation lag aus der Medizinischen Hochschule Hannover vor.

Die Gesamttransfusionsrate am Klinikum nahm seit 2011 stetig ab. Ein Grund dafür sind blutsparende Maßnahmen und Möglichkeiten im Rahmen des Patient Blood Managements. Der Anteil der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen an den Gesamttransfusionen betrug pro Jahr im Schnitt 0,9 %. Der größte Anteil an betroffenen Patienten wurde in der Herzchirurgie behandelt. Auf Grund der Richtlinien zur Hämotherapie der Bundesärztekammer machten prämenopausale Frauen (< 50. Lebensjahr) nur 4% der Rhesus-D-inkompatibel Transfundierten aus. In den Monaten März bis Mai sowie im Dezember wurden signifikant mehr Patienten Rhesus-D-inkompatibel transfundiert als in anderen Monaten. Wir konnten bisher noch keinen zufriedenstellenden Erklärungsansatz bieten. Ein Erklärungsansatz der besonderen Häufung von Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen am Mittwoch könnte die größte Lieferung von neuen Konserven vor allem donnerstags sein. Hier gilt es zu evaluieren ob ein weiterer Liefertag beispielsweise montags oder dienstags diese Häufung reduzieren würde.

0 Rhesus-D-negative Patienten wurden überproportional häufiger Rhesus-D-inkompatibel transfundiert als es die Blutgruppenverteilung in der bayerischen Bevölkerung erwarten lässt. Patienten der Blutgruppen A Rhesus-D-negativ, B Rhesus-D-negativ sowie AB Rhesus-D-negativ wurden analog dazu statistisch signifikant weniger häufig Rhesus-D-inkompatibel transfundiert. Dies zeigt, dass es sich insbesondere um einen Mangel an 0 Rhesus-D-negativen Konserven handelt. In diversen internationalen Studien wird dies ebenfalls beobachtet.

Im Benchmark Vergleich mit der Medizinischen Hochschule Hannover zeigte sich, dass der Anteil der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionsserien an den Gesamttransfusionsserien gleich groß ist. Allerdings werden an der MHH beinahe doppelt so viele inkompatible EK pro Rhesus-D-inkompatibler Transfusionsserie transfundiert wie am LMU Klinikum. Die Alters- und Geschlechtsverteilung gestaltete sich ebenfalls ähnlich. Der MHH stehen signifikant mehr Rhesus-D-negative EK, insbesondere auch mehr 0 Rhesus-D-negative EK, zur Verfügung. Ein möglicher Grund dafür ist die MHH hauseigene Blutspende.

Das Berechnen der Alloimmunisierungsrate unseres Patientenkollektivs war aufgrund des rein retrospektiven Studiendesigns nicht möglich. Auf Basis der verfügbaren Literatur können wir in unserem Kollektiv von 390 Patienten am ehesten von circa 78-102 alloimmunisierten Patienten ausgehen, was 20 bis 26 % entspricht.

In Zusammenschau der aktuellen Literatur gilt es zu evaluieren, in welchen Fällen das Risiko einer Alloimmunisierung besonders gering ist (beispielsweise bei Immunsupprimierten) oder aber von voraussichtlich geringer klinischer Konsequenz (Polytrauma-Patienten, voraussichtlich keine wiederholte Transfusionsbedürftigkeit), damit seltene Ressourcen wie 0 Rhesus-D-negative Konserven den Patienten zugutekommen, die ein hohes Alloimmunisierungs-Risiko haben oder durch eine Alloimmunisierung besonders schwerwiegende Konsequenzen davon tragen würden, beispielsweise prämenopausale Frauen, oder chronisch Transfusionsbedürftige.

Rhesus-D-inkompatible Transfusionen sind zwar nicht grundsätzlich vermeidbar, sollten aber nach Möglichkeit möglichst geringgehalten werden, mit dieser Arbeit wird ein Beitrag zur Betrachtung dieses Problemfelds geleistet.

7. Literaturverzeichnis

- Ameen, R., Al-Eyaadi, O., Al-Shemmari, S., Chowdhury, R., & Al-Bashir, A. (2005). Frequency of red blood cell alloantibody in Kuwaiti population. *Med Princ Pract*, *14*(4), 230-234. doi:10.1159/000085740
- ARC, A. R. C. What is a rare Blood type? Blood Types in US Population. Retrieved from <https://www.redcrossblood.org/donate-blood/blood-types.html>
- Asfour, M., Narvios, A., & Lichtiger, B. (2004). Transfusion of RhD-incompatible blood components in RhD-negative blood marrow transplant recipients. *MedGenMed*, *6*(3), 22.
- 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*(1), 37-43.
- Bauer, M. P., Wiersum-Osselton, J., Schipperus, M., Vandenbroucke, J. P., & Briet, E. (2007). Clinical predictors of alloimmunization after red blood cell transfusion. *Transfusion*, *47*(11), 2066-2071. doi:10.1111/j.1537-2995.2007.01433.x
- Beckman, N., Yazer, M., Land, K., Chesneau, S., & Caulfield, J. (2016). Blood banks meet the paradox of Gabriel's Horn: what are the options to maintain supply as demand decreases? *Transfus Med*, *26*(3), 170-176. doi:10.1111/tme.12310
- Boctor, F. N., Ali, N. M., Mohandas, K., & Uehlinger, J. (2003). Absence of D- alloimmunization in AIDS patients receiving D-mismatched RBCs. *Transfusion*, *43*(2), 173-176.
- BRK. Bayerisches Rotes Kreuz (BRK)- Verteilung der Blutgruppen. Retrieved from <https://www.blutspendedienst.com/blutspende/blut-blutgruppen/verteilung-der-blutgruppen>
- Bundesärztekammer. (2010). Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)
- Bundesärztekammer. (2019). Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) Gesamtnovelle 2017. Retrieved from https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie_Haemotherapie_E_A_2019_Aenderungsversion.pdf
- Callum, J. L., Waters, J. H., Shaz, B. H., Sloan, S. R., & Murphy, M. F. (2014). The AABB recommendations for the Choosing Wisely campaign of the American Board of Internal Medicine. *Transfusion*, *54*(9), 2344-2352. doi:10.1111/trf.12802
- Cartron. (2010). Blood groups Genetics Physiology. *ISBT Science Series*.
- Casanueva, M., Valdes, M. D., & Ribera, M. C. (1994). Lack of alloimmunization to D antigen in D-negative immunosuppressed liver transplant recipients. *Transfusion*, *34*(7), 570-572.
- Cid, J., Lozano, M., Ziman, A., West, K. A., O'Brien, K. L., Murphy, M. F., . . . Yazer, M. H. (2015). Low frequency of anti-D alloimmunization following D+ platelet transfusion: the Anti-D Alloimmunization after D-incompatible Platelet Transfusions (ADAPT) study. *Br J Haematol*, *168*(4), 598-603. doi:10.1111/bjh.13158
- Cook, I. A. (1971). Primary rhesus immunization of male volunteers. *Br J Haematol*, *20*(4), 369-375.
- da Cunha Gomes, E. G., Machado, L. A. F., de Oliveira, L. C., & Neto, J. F. N. (2019). The erythrocyte alloimmunisation in patients with sickle cell anaemia: a systematic review. *Transfus Med*, *29*(3), 149-161. doi:10.1111/tme.12543
- Daniels, G. (2007). Functions of red cell surface proteins. *Vox Sang*, *93*(4), 331-340. doi:10.1111/j.1423-0410.2007.00970.x
- Eckstein, R. e. Z., Robert. (2010). *Immunhämatologie und klinische Transfusionsmedizin - Theorie und Praxis kompakt* (Vol. 6). München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
- Fasano, R. M., Booth, G. S., Miles, M., Du, L., Koyama, T., Meier, E. R., & Luban, N. L. (2015). Red blood cell alloimmunization is influenced by recipient inflammatory state at time of

- transfusion in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*, 168(2), 291-300.
doi:10.1111/bjh.13123
- Flommersfeld, S., Mand, C., Kuhne, C. A., Bein, G., Ruchholtz, S., & Sachs, U. J. (2018). Unmatched Type O RhD+ Red Blood Cells in Multiple Injured Patients. *Transfus Med Hemother*, 45(3), 158-161. doi:10.1159/000485388
- Frohn, C., Dumbgen, L., Brand, J. M., Gorg, S., Luhm, J., & Kirchner, H. (2003). Probability of anti-D development in D- patients receiving D+ RBCs. *Transfusion*, 43(7), 893-898.
- Gehrie, E. A., & Tormey, C. A. (2014). The Influence of Clinical and Biological Factors on Transfusion-Associated Non-ABO Antigen Alloimmunization: Responders, Hyper-Responders, and Non-Responders. *Transfus Med Hemother*, 41(6), 420-429. doi:10.1159/000369109
- Gonzalez-Porras, J. R., Graciani, I. F., Perez-Simon, J. A., Martin-Sanchez, J., Encinas, C., Conde, M. P., . . . Corral, M. (2008). Prospective evaluation of a transfusion policy of D+ red blood cells into D- patients. *Transfusion*, 48(7), 1318-1324. doi:10.1111/j.1537-2995.2008.01700.x
- Gunson, H. H., Stratton, F., Cooper, D. G., & Rawlinson, V. I. (1970). Primary immunization of Rh-negative volunteers. *Br Med J*, 1(5696), 593-595. doi:10.1136/bmj.1.5696.593
- Gunson, H. H., Stratton, F., & Phillips, P. K. (1976). The primary Rho(D) immune response in male volunteers. *Br J Haematol*, 32(3), 317-329.
- Hendrickson, J. E., Desmarests, M., Deshpande, S. S., Chadwick, T. E., Hillyer, C. D., Roback, J. D., & Zimring, J. C. (2006). Recipient inflammation affects the frequency and magnitude of immunization to transfused red blood cells. *Transfusion*, 46(9), 1526-1536.
doi:10.1111/j.1537-2995.2006.00946.x
- Hendrickson, J. E., & Tormey, C. A. (2016). Understanding red blood cell alloimmunization triggers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016(1), 446-451. doi:10.1182/asheducation-2016.1.446
- ISBT. International Society of Blood Transfusion - Blood Group Allele Tables Retrieved from <https://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/>
- Karafin, M. S., Tan, S., Tormey, C. A., Spencer, B. R., Hauser, R. G., Norris, P. J., . . . Hendrickson, J. E. (2019). Prevalence and risk factors for RBC alloantibodies in blood donors in the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). *Transfusion*, 59(1), 217-225.
doi:10.1111/trf.15004
- Karafin, M. S., Westlake, M., Hauser, R. G., Tormey, C. A., Norris, P. J., Roubinian, N. H., . . . Hendrickson, J. E. (2018). Risk factors for red blood cell alloimmunization in the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III) database. *Br J Haematol*, 181(5), 672-681. doi:10.1111/bjh.15182
- Kiefel, V. (2010). *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie : Grundlagen - Therapie - Methodik* (4 ed.). Berlin: Springer Verlag.
- Klein, H. G., Mollison, P. L., Anstee, D. J., & Mollison, P. L. (2005a). *Immunology of red cells* (11th ed.). Malden, Mass.: Blackwell Pub.
- Klein, H. G., Mollison, P. L., Anstee, D. J., & Mollison, P. L. (2005b). *The Rhesus blood group system (and LW)* (11th ed.). Malden, Mass.: Blackwell Pub.
- Meyer, E., & Uhl, L. (2015). A case for stocking O D+ red blood cells in emergency room trauma bays. *Transfusion*, 55(4), 791-795. doi:10.1111/trf.12925
- Minck, S., Robinson, K., Saxon, B., Spigiel, T., & Thomson, A. (2013). Patient blood management -- the GP's guide. *Aust Fam Physician*, 42(5), 291-297.
- Mo, Z., Li, H., Huang, L., & Jiao, W. (2015). Prevalence and specificity of RBC alloantibodies in the general hospitalised population in Guangxi. *Transfus Med*, 25(5), 313-319.
doi:10.1111/tme.12222
- NHS. (2019). National Blood Transfusion Committee. The appropriate use of group O RhD negative red cells.

- Papay, P., Hackner, K., Vogelsang, H., Novacek, G., Primas, C., Reinisch, W., . . . Kormoczi, G. F. (2012). High risk of transfusion-induced alloimmunization of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Med*, *125*(7), 717.e711-718. doi:10.1016/j.amjmed.2011.11.028
- Ramsey, G., Hahn, L. F., Cornell, F. W., Boczkowski, D. J., Staschak, S., Clark, R., . . . Starzl, T. E. (1989). Low rate of Rhesus immunization from Rh-incompatible blood transfusions during liver and heart transplant surgery. *Transplantation*, *47*(6), 993-995.
- Redman, M., Regan, F., & Contreras, M. (1996). A prospective study of the incidence of red cell alloimmunisation following transfusion. *Vox Sang*, *71*(4), 216-220.
- Rosse, W. F., Gallagher, D., Kinney, T. R., Castro, O., Dosik, H., Moohr, J., . . . Levy, P. S. (1990). Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*, *76*(7), 1431-1437.
- Schonewille, H., Haak, H. L., & van Zijl, A. M. (1999). Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion*, *39*(7), 763-771.
- Selleng, K., Jenichen, G., Denker, K., Selleng, S., Mullejans, B., & Greinacher, A. (2017). Emergency transfusion of patients with unknown blood type with blood group O Rhesus D positive red blood cell concentrates: a prospective, single-centre, observational study. *Lancet Haematol*, *4*(5), e218-e224. doi:10.1016/s2352-3026(17)30051-0
- Shander, A., Van Aken, H., Colomina, M. J., Gombotz, H., Hofmann, A., Krauspe, R., . . . Spahn, D. R. (2012). Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth*, *109*(1), 55-68. doi:10.1093/bja/aes139
- Tan, J. C., Armstrong, N. J., Yuan, F. F., Flower, R. L., & Dyer, W. B. (2015). Identification of genetic polymorphisms that predict responder/non-responder profiles to the RhD antigen. *Mol Immunol*, *68*(2 Pt C), 628-633. doi:10.1016/j.molimm.2015.10.005
- Tchakarov, A., Hobbs, R., & Bai, Y. (2014). Transfusion of D+ red blood cells to D- individuals in trauma situations. *Immunohematology*, *30*(4), 149-152.
- Thomson, A., Farmer, S., Hofmann, A., Isbister, J., & Shander, A. (2009). Patient blood management – a new paradigm for transfusion medicine? *ISBT Science Series*, *4*(n2), 423-435. doi:10.1111/j.1751-2824.2009.01251.x
- Tormey, C. A., & Hendrickson, J. E. (2019). Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences. *Blood*, *133*(17), 1821-1830. doi:10.1182/blood-2018-08-833962
- Urbaniak, S. J., & Robertson, A. E. (1981). A successful program of immunizing Rh-negative male volunteers for anti-D production using frozen/thawed blood. *Transfusion*, *21*(1), 64-69.
- Verduin, E. P., Brand, A., Middelburg, R. A., & Schonewille, H. (2015). Female sex of older patients is an independent risk factor for red blood cell alloimmunization after transfusion. *Transfusion*, *55*(6 Pt 2), 1478-1485. doi:10.1111/trf.13111
- Verduin, E. P., Brand, A., & Schonewille, H. (2012). Is female sex a risk factor for red blood cell alloimmunization after transfusion? A systematic review. *Transfus Med Rev*, *26*(4), 342-353, 353 e341-345. doi:10.1016/j.tmr.2011.12.001
- Wang, Q., Yang, Q., Bai, Y., Zhang, C., Diao, Y., & Fang, D. (2012). Frequency of RBC Alloantibodies in Chinese Surgical Patients. *Transfus Med Hemother*, *39*(4), 283-286. doi:10.1159/000339811
- Yazdanbakhsh, K., Ware, R. E., & Noizat-Pirenne, F. (2012). Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood*, *120*(3), 528-537. doi:10.1182/blood-2011-11-327361
- Yazer, M. H., & Triulzi, D. J. (2007). Detection of anti-D in D- recipients transfused with D+ red blood cells. *Transfusion*, *47*(12), 2197-2201. doi:10.1111/j.1537-2995.2007.01446.x
- Yazer, M. H., & Triulzi, D. J. (2010). Receipt of older RBCs does not predispose D-negative recipients to anti-D alloimmunization. *Am J Clin Pathol*, *134*(3), 443-447. doi:10.1309/ajcp2j8svwoxrlrb
- Yazer, M. H., Triulzi, D. J., Shaz, B., Kraus, T., & Zimring, J. C. (2009). Does a febrile reaction to platelets predispose recipients to red blood cell alloimmunization? *Transfusion*, *49*(6), 1070-1075. doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02116.x

- Zalpuri, S., Middelburg, R. A., Schonewille, H., de Vooght, K. M., le Cessie, S., van der Bom, J. G., & Zwaginga, J. J. (2014). Intensive red blood cell transfusions and risk of alloimmunization. *Transfusion*, *54*(2), 278-284. doi:10.1111/trf.12312
- Zeller, M. P., Barty, R., Aandahl, A., Apelseth, T. O., Callum, J., Dunbar, N. M., . . . Yazer, M. H. (2017). An international investigation into O red blood cell unit administration in hospitals: the GRoup O Utilization Patterns (GROUP) study. *Transfusion*, *57*(10), 2329-2337. doi:10.1111/trf.14255
- Zimring, J. C., & Hudson, K. E. (2016). Cellular immune responses in red blood cell alloimmunization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, *2016*(1), 452-456. doi:10.1182/asheducation-2016.1.452

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Prozentanteil an Rhesus-D-Negativen in der Bevölkerung der USA aufgeteilt nach ethnischer Zugehörigkeit sowie in Bayern (ARC, aufgerufen 25/06/2019; BRK, aufgerufen 25/06/2019)	9
Abbildung 2 Verlauf des Gesamtverbrauchs an ausgewählten Blutprodukten am LMU Klinikum München mit den Standorten Großhadern und Innenstadt über die Jahre 2006-2015. Im Folgenden werden überwiegend nur die Zahlen des LMU Klinikum Standort Großhadern verwendet.	24
Abbildung 3 Alters- und Geschlechtsverteilung unter den Rhesus-D-inkompatibel versorgten Patienten.	27
Abbildung 4 Häufigkeitsverteilung der absoluten Zahl an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen über die Monate (einbezogene Daten 01.01.2010-31.12.2015).....	28
Abbildung 5 Verteilung aller der absoluten Transfusionszahlen über die Monate im LMU Klinikum München Standort Großhadern (01.01.2010-31.12.2015).....	29
Abbildung 6 Darstellung der Verteilung der Gesamt-Transfusionen am LMU Klinikum München Standort Großhadern und der Anzahl an der Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen über die Monate (01.01.2010- 31.12.2015)	29
Abbildung 7 Häufigkeitsverteilung der absoluten Anzahl an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen über die Woche (01.01.2010-31.12.2015).....	31
Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung der absoluten Anzahl an transfundierten EK insgesamt am LMU Klinikum Standort Großhadern (01.01.2010-31.12.2015)	32
Abbildung 9 Gemeinsame Darstellung der absoluten Anzahl an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionen sowie der Anzahl an Transfusionen am LMU Klinikum München Standort Großhadern insgesamt über die Woche verteilt. (01.01.2010-31.12.2015)	32
Abbildung 10 Anzahl der Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Konserven nach ABO-Blutgruppen. Die rote Säule stellt jeweils die auf Grund der ABO-Verteilung in der bayerischen Bevölkerung erwartete Anzahl an Rhesus-D-inkompatibel transfundierten EK dar. Die blaue Säule entspricht der tatsächlichen Anzahl an EK, die in der jeweiligen Blutgruppe Rhesus-D-inkompatibel transfundiert wurden.....	33
Abbildung 11 Blutproduktverbrauch (EK, FFP sowie TK) im Vergleich am Klinikum der MHH und dem LMU Klinikum insgesamt, sowie am Standort Großhadern.	37
Abbildung 12 Anzahl an Rhesus-D-inkompatiblen Transfusionsserien und Anzahl an Rhesus-D-inkompatibel transfundierten EK im Vergleich MHH und LMU Klinikum Standort Großhadern.....	38

Abbildung 13 Anzahl EK/Patient bei Rhesus-D-inkompatible Transfusionen sowie insgesamt in den Kliniken MHH beziehungsweise LMU Klinikum Standort Großhadern	38
Abbildung 14: Altersverteilung der Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patienten am LMU Klinikum Standort Großhadern in Prozent	39
Abbildung 15: Altersverteilung der Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patienten an der MHH in Prozent	40
Abbildung 16 Altersvergleich der Rhesus-D-inkompatibel transfundierten Patientinnen an den beiden Kliniken	40

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Verteilung der ABO-Blutgruppen in der Bayerischen Bevölkerung in Prozent nach Zahlen des Bayerischen Roten Kreuzes (BRK, aufgerufen 25/06/2019).....	8
Tabelle 2 Zusammenfassung der aktuellen Literatur zu Risikofaktoren einer Alloimmunisierung.	18
Tabelle 3 Übersicht zu den Zahlen rund um Rhesus-D-inkompatiblen Versorgung am LMU Klinikum Standort Großhadern	26
Tabelle 5 EK Angebot am LMU Klinikum Standort Großhadern insgesamt, Angebot der Rhesus-D-negativen EK gesamt, sowie jeweils der Anteil nach ABO-Blutgruppen an den Rhesus-D-negativen EK.	34
Tabelle 6 Anteil Rhesus-D-negativer Menschen nach ABO-Blugruppen in der bayerischen Bevölkerung.	34
Tabelle 7: Rhesus-D-inkompatible Transfusionen und Anforderungen	35
Tabelle 8 Gegenüberstellung der Daten an LMU Klinikum München Standort Großhadern und Klinikum der MHH von 01.01.2010 bis 31.12.2015. Teilweise mit p-Wert zum Einschätzen der statistischen Signifikanz der Unterschiede, welche über den Chi ² -Vierfeldertest berechnet wurden.	36
Tabelle 9 Angebot an Rhesus-D-negativen EK an der MHH mit Darstellung des jeweiligen ABO-Gruppen Anteils	41
Tabelle 10 Angebot an Rhesus-D-negativen EK am LMU Klinikum Standort Großhadern mit Darstellung des jeweiligen ABO-Blutgruppen Anteils	42

10. Danksagung

Nach einem langen Weg mit einigen Umwegen gelangen wir nun zu dieser einer der letzten Seiten. Es wäre gelogen, wenn ich behaupten würde nie an Aufgeben gedacht zu haben und die Freude und Erleichterung die Arbeit nun doch zu Ende gebracht zu haben, sind ungemein.

Allerdings hätte ich die Arbeit sicher nicht alleine beenden können. An dieser Stelle möchte ich den Personen danken, mit deren Hilfe diese Arbeit zustande kam.

Herrn Professor Dr. Bernhard Zwißler möchte ich danken für die Überlassung des Themas.

Herrn PD Dr. Patrick Möhnle danke ich für die Korrekturen und für die Zeit die er investierte die Arbeit zu lesen, zu überdenken und mit mir Rücksprache zu halten.

Herrn Dr. Georg Wittmann möchte ich danken für die Betreuung der Arbeit von den Kinderschuhen bis zum Ende. Für die Anregungen, Korrekturen und Verweise auf gute Literatur. Für die Hilfestellungen, wo und wie ich am besten recherchiere und schreibe.

Herrn Professor Dr. Hans-Gert Heuft danke ich für die freundliche Bereitstellung der Vergleichsdaten aus Hannover, sowie die gute Zusammenarbeit.

Besonders danke ich meinen Eltern, die mir zuhörten, Korrekturlasen und mich motivierten, wann immer ich aufgeben wollte.

Meinen Großeltern möchte ich danken, dass sie mich das Lesen lieben lehrten. Meiner Oma Gerda möchte ich danken, dass sie mich mit der Vorstellung einer Frau Dr. Teschner so motivierte.

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Phoebe Teschner, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Rhesus-D-inkompatible Transfusionen bei Operationen und Notfällen am
Beispiel des LMU Klinikum München Standort Großhadern sowie im
Benchmark-Vergleich zum Klinikum der Medizinischen Hochschule Hannover**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 12. März 2021

Phoebe Teschner