

Hämatologie: ABO-, nicht aber HLA-Gewebemerkmale schaffen es in die Tagespresse

Urs Nydegger, Robert Rieben

Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefässchirurgie, Inselspital Bern

Insgesamt sind heute 29 verschiedene Blutgruppensysteme mit klinischer Relevanz bekannt [1]. Bei der seit über 100 Jahren verwendeten ABO-Taxonomie, die mit den drei phänotypischen Eigenschaften A, B und 0 operiert, werden durch diese einfache Symbolik Gewebemerkmale bezeichnet, die im Grunde genommen hochkomplex und histologisch sehr unterschiedlich sind (Abb. 1 [📄](#)). Zudem bleibt das ABO-System das einzige, das durch natürlich vorkommende Antikörper gegen jene A- oder B-Antigene, die man selbst nicht exprimiert, in individuell mehr oder weniger starken, komplementaktivierenden Konzentrationen hervorragt. Transfusionen [2] oder akzidentelle Transplantationen über die ABO-Schranke hinweg führen ohne Behandlung sofort zur Zerstörung der transfundierten Zellen oder des transplantierten Organs. Die drei Merkmale A, B und 0 der Blutgruppen A, B, AB und 0 werden an den Zelloberflächen von Polysaccharidketten endständig durch Galaktose, Fukose, und N-Acetylgalactosamin als Antigene festgelegt. Selber keine Genprodukte, werden sie durch ein Gemisch von Glykosyltransferasen synthetisiert, wobei die A- und B-Transferasen auf den Chromosomen 9 und 19 kodiert sind. Die drei wichtigsten dieser Transferasen sind: FUT1 (Fukosyltransferase), welche das H-Antigen des 0-Typus aufbaut, FUT2, das den Sekretorstatus und FUT3, welches den Lewis-Typus bestimmt, wobei die beiden letzten Merkmale integrale Bestandteile des ABO-Systems sind. Die dazugehörigen bekannten FUT-Gene auf dem Chromosom 19q13 zeigen unvollständige Sequenzhomologien, was das individualspezifische Muster der Glykosyltransferasen noch komplizierter macht. Trotz dieser Vielfalt braucht der Kliniker nur die drei Merkmale A, B und 0 zu berücksichtigen. Die Missachtung dieser Merkmale führt zu einer komplementvermittelten Hämolyse oder einer hyperakuten Abstoßung [3, 4]. Die vermeintliche Simplizität der ABO-Taxonomie, die natürlichen Anti-A/B-Antikörper sowie die spektakulären Verlaufsformen im Zusammenhang mit inkompatiblen Spender/Empfänger-Konstellationen haben diesem Konzept zu einiger medialer Popularität verholfen.

Ganz anders sieht die Situation beim sogenannten HLA-System aus. Hier lässt sich die GCP-

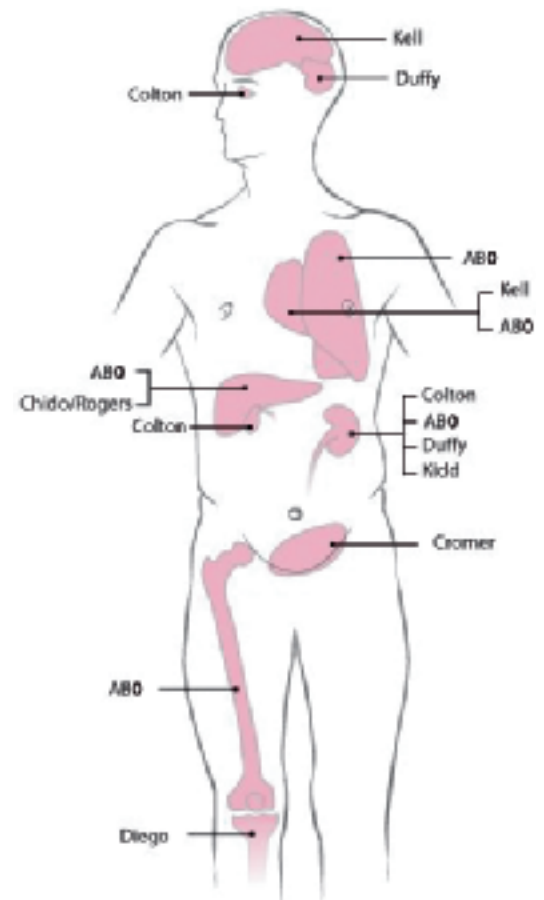


Abbildung 1.

Darstellung einiger Beispiele bekannter Gewebeexpressionen von sogenannten Blutgruppen-Antigen-Systemen sind. Weil die ABO- und die HLA-Taxonomie auf den Endothelzellen des Gefässbaums und/oder auf verschiedenen Gewebezellen exprimiert sind, findet man diese Systeme praktisch überall, weshalb es deren Immunogenizität bei Transfusionen und Transplantationen zu berücksichtigen gilt. Für klinische Bedürfnisse sind beim ABO-System lediglich die drei Eigenschaften A, B und 0 wichtig; dies umso mehr, als jedes Individuum, welches die Merkmale A oder B nicht exprimiert, schon im frühen Kindesalter natürlich vorkommende Anti-A- und/oder Anti-B-Antikörper auszubilden beginnt. Solche Anti-A/B-IgM und -IgG sind lebenslanglich mehr oder weniger stark komplementaktivierend in Serum und Gewebeflüssigkeiten vorhanden. Die Abbildung zeigt auch die Gewebeexpression anderer für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten relevanten Histoblutgruppensysteme, ohne dass der Text darauf eingeht.

Sicherheitslogistik mittels Computerprogrammen planen, welche erlauben, den Thrombozyten- bzw. Organspender exakt mit dem Empfängertypus zu vergleichen, bis hin zu detaillierten, genotypischen Typisierungen [5]. Der Reichtum an verschiedenen klinisch relevanten HLA-Antigenen ist gross; jedes einzelne als Antigen identifizierte HLA-Merkmal der auf dem Chromosom 6 kodierten Klassen I, II und III, Lozi A, B und DR, ist ein Protein. Normalerweise kommen Anti-HLA-Antikörper ausser bei polytransfundierten Patienten und solchen mit einer Transplantationsanamnese nicht in natürlicher Form vor. Sofern beim Empfänger keine Anti-HLA-Antikörper vorhanden sind, führt selbst die Missachtung einer ausgedehnten HLA-Spender/Empfänger-Inkompatibilität erst im weiteren Verlauf nach einer Organtransplantation zu einer verstärkten Abstossungsreaktion, falls das Immunsystem des Empfängers während einer immunsuppressiven Therapie überhaupt Anti-HLA-Antikörper bildet oder sich eine zelluläre Abstossung bemerkbar macht.

Die Überschreitung der HLA-Kompatibilitätsgrenze wird bei Organtransplantationen, ausser bei der Niere, deshalb auch bewusst in Kauf genommen, währenddessen die ABO-Kompatibilität strikte beachtet werden muss. Eine Ausnahme von dieser Regel stellt die Knochenmark- oder Stammzellentransplantation dar, bei der die HLA-Kompatibilität zwingend, diejenige des ABO-Systems hingegen nicht nötig ist.

Zurzeit werden erhebliche Anstrengungen unternommen, um ABO-Fehltransfusionen und -transplantationen zu vermeiden. Bei der Organtransplantation strebt man dabei in erster Linie

Verbesserungen der (Sicherheits-)Logistik an, aber es sind auch Bemühungen im Gange, elektiv ABO-inkompatible Nierentransplantationen von Lebendspendern mit Hilfe spezifischer Behandlungsstrategien zu ermöglichen. Im Bereich der Bluttransfusion wird versucht, A/B-Erythrozyten mittels speziellen Glykosidasen in Zellen vom Typus 0 umzuwandeln [6] oder umgekehrt, Frischplasma durch gezieltes Poolen oder durch Depletion der Anti-A/B-Antikörper ein Plasma herzustellen, das sich unabhängig von der Blutgruppe verwenden lässt (z.B. Uniplas® der Firma Octapharma). Bei akzidentell ABO-inkompatiblen Organtransplantationen können, wie an einigen Orten bei der Knochenmarkstransplantation eingesetzt, gezielte Fehltransfusionen mit entsprechenden Erythrozytenkonzentraten unter Steroidschutz vorgenommen werden, um die Anti-A/B-Antikörper im Empfängerblut *in vivo* zu absorbieren. Ebenfalls hilfreich sind in solchen Fällen die spezifische Immunabsorption oder allenfalls die Plasmapherese sowie die Unterdrückung der B-Zell-Immunantwort mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab.

Zur modernen Spitzenmedizin gehört also auch heute noch die Immunhämatologie, deren Vertreter uns mit fundiertem Teaching zurufen: «Prévenir vaut mieux que guérir!»

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. med. Benedikt Peter Horn, Interlaken, der dieses Schlaglicht auf seine Verständlichkeit hin geprüft hat.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Urs Nydegger
Klinik und Poliklinik
Herz- und Gefässchirurgie
Inselspital
CH-3010 Bern
urs.nydegger@insel.ch

Literatur

- 1 Daniels GL, Fletcher A, Garratty G, Henry S, Jorgensen Judd J, et al. Blood group terminology 2004. From the International Society of Blood Transfusion Committee on terminology for red cell surface antigens. *Vox Sang* 2004;87:304-16.
- 2 Vgl. dazu die Website: www.swissmedic.ch; Stichwort «Hämovigilanz».
- 3 Czerwinski R, Strehle R. Monarchie ohne Erbfolge. *Das Magazin* 2005;33:18-27.
- 4 Pancevski B. Swiss hospital investigates heart transplant «experiment». *Lancet* 2005;366:624.
- 5 Marsh SG. Nomenclature for factors of the HLA system update may 2005. *Tissue antigens* 2005;66:254-6.
- 6 Vgl. dazu die Website: www.zymequest.com.