TRANSFUSIONSMEDIZINISCHE LABORUNTERSUCHUNGEN AN PATIENTENPROBEN

EMPFEHLUNGEN der Schweizerischen Vereinigung für Transfusionsmedizin (SVTM) und der Blutspende SRK Schweiz (B-CH) für Fachpersonen, Laboratorien und medizinische Institutionen zu immunhämatologischen und molekularen Untersuchungen an Patientenblutproben

Inhaltliche Änderungen in der aktuellen Version 14, gültig ab 01.02.2026

Abkürzungsverzeichnis: «Blutgruppe» gestrichen und «International Society of Blood Transfusion» ergänzt.
1 Einleitung und Geltungsbereich: Klammerbemerkungen ergänzt. Im ersten Abschnitt: «(letzter Tag der Gültigkeit: 23.11.2027)», im dritten Abschnitt: «(FAMH)».
3.1.1 Allgemein: zweiten Bullet Punkt ergänzt mit «und an Swissmedic als in-house IVD gemeldet».
3.1.3 Testerythrozyten: ersten Aufzählungszeichen des zweiten Bullet-Punkts ergänzt mit «Bei nachgewiesenem Anti-RH4 (Anti-c) oder Anti-RH5 (Anti-e) ist das heterozygote Vorliegen von Antigen RH3 (E) bzw. RH2 (C) für deren Ausschluss ausreichend».
3.3.1 Interne Qualitätskontrollen: 5. Bullet-Punkt aktualisiert: «-1x/Tag oder mindestens bei Durchführung» «-Die Kontrolle wird mit IgG- und/oder C3d beladenen Zellen durchgeführt».
4.2.1 Blutgruppe ABO/RH1: 5. Bullet-Punkt mit Klammerbemerkung ergänzt: «(in Notfallsituationen können TK auch ohne ABO-Blutgruppenbestimmung transfundiert werden)».
4.3 Gültigkeit von Probenmaterial und Abklärungsresultaten: Klammerbemerkung im 2. Aufzählungspunkt des 4. Bullet-Punkts ergänzt: «(ab Zeitpunkt Probenentnahme **und in den vorhergegangenen 4 Monaten**)».
5.1.3 Resultat und Interpretation RH1-Antigenbestimmung: zwei neue Bullet-Punkte: «Treten abweichende oder fragliche Resultate auf, darf das RH1-Antigen nicht interpretiert werden. Die Ursache muss geklärt werden, um das Resultat freigeben zu können.» «Bei Verdacht auf eine RhDH1 Variante (weak oder partial) muss bei Frauen im gebärfähigen Alter eine molekularbiologische Abklärung gemacht werden (s. § 7.1.3; § 11)». Überarbeitung des darauffolgenden Bullet-Punkts: «~~Treten abweichende oder fragliche Resultate auf, darf das RH1-Antigen nicht interpretiert werden. Es müssen weitere Abklärungen folgen (s. § 11)~~ **Bei Vorliegen eines Anti-RH1 muss eine weiterführende serologische und/ oder molekularbiologische Abklärung** ~~oder weiterführende serologische Abklärungen~~ **des RH1 Antigens gemacht werden, um zwischen Allo- oder Auto-anti-RH1 differenzieren zu können**».
5.3.4 Antikörperidentifizierung: neuer Bullet-Punkt: «Zudem muss, falls notwendig, mit weiteren Testzellen, welche für das entsprechende Antigen negativ sind, das Vorliegen von zusätzlichen klinisch relevanten Alloantikörpern ausgeschlossen (bzw. nachgewiesen) werden».
5.4.1 Direkter Antihumanglobulintest: Ergänzung des dritten Bullet-Punkts: «(…) Es kann in Erwägung gezogen werden bei einer positiven DAT Bestimmung den monospezifischen DAT durchzuführen, falls der Patient transfundiert wird, um einen Vorwert zu haben».
5.4.2 Elution: neuer Bullet-Punkt: «•Bei Patienten der Blutgruppe A, B oder AB sollte eine bzw. zwei blutgruppengleiche Testzellen zusätzlich angesetzt werden (antransfundierte Isoagglutinine, z.B. TK oder IVIG»).
5.5.1.2 Freigabe mittels VP: Ergänzung des vierten und fünften Bullet-Punkts: «AB/RH1-Antigenkontrolle der am EK sowie Kontrolle der Antigennegativität bei Vorhandensein von **Alloantikörpern oder wenn aufgrund von fehlenden Testzellen ein Alloantikörper nicht ausgeschlossen werden kann (z.B. Anti-RH8 und Anti-KEL3)**». «Überprüfung **und Dokumentation** der Kompatibilität».
7.4.2 Transfusionen bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern bis Ende des 4. Monats:

Ergänzung des ersten Bullet-Punkts: «EK sollen kompatibel mit der ABO-Blutgruppe der Mutter und jener des Kindes sein. **In den aller meisten Fällen werden EK der Blutgruppe O ausgewählt**». Neuer Bullet-Punkt: «Bei nicht bestrahlten Top-up Transfusionen dürfen die EK nicht älter als 28 Tage alt sein». Anpassung des darauffolgenden Bullet-Punkts: «Die Indikation zur Bestrahlung und das Alter der EK sind abhängig vom Kindesalter, **Gewicht** und vom klinischen Kontext, wobei die Entscheidung beim verantwortlichen Arzt liegt [10], [24]. Eine möglichst kurze Lagerdauer, idealerweise nicht länger als 5 Tage, für das EK ist anzustreben. **Die EK müssen innerhalb 24 Stunden nach der Bestrahlung transfundiert werden (s. § 9.7)**.
Bei Transfusion von älteren EK sollte die klinische Situation mit dem verantwortlichen Arzt abgesprochen werden, um Komplikationen wie Hyperkaliämie zu vermeiden. **Gleichzeitig sollten die Meinung des verschreibenden Arztes und die in diesem Dokument genannten immunhämatologischen Empfehlungen berücksichtigt werden**».
7.4.4 Austauschtransfusionen von Neugeborenen: neu: «Die Indikation für die Bestrahlung von Erythrozytenkonzentraten entspricht derjenigen für Standardtransfusionen (s. § 7.4.2)». «Die empfohlene Lagerdauer für bestrahlte EK entspricht derjenigen für Standardtransfusionen (s. § 7.4.2)». «Wenn die Produkte mit Plasma, Konservierungslösung oder physiologische NaCl-Lösung ergänzt werden, sinkt das Risiko einer Kaliumüberladung». « Die Empfehlungen in § 9.2 und 9.7 sind zu berücksichtigen».
8.1.2 Auswahl des RH1-Antigens: Ergänzung des dritten Aufzählungspunkts unter «Bei Empfängern mit serologisch abgeschwächtem RH1»: «Mädchen und Frauen unter 50 müssen **mit** RH1-negativen EK transfundiert **und bis zum Vorliegen des molekulargenetischen Resultates mit RH1 negativen EK versorgt werden (s. auch § 7.1.3**)». Ergänzung des mittleren Aufzählungspunkts unter «Molekulargenetisch abgeklärt»: «(…) **Dies gilt in erster Hand für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter. Sollte der Patient homozygot für das Antigen C (RH2) oder E (RH3) sein und liegt eine zwingende Indikation zur RH-Phänotyp Berücksichtigung vor, kann eine RH1-positive Transfusion in Betracht gezogen werden**».
8.1.3.1 Vorliegen von Alloantikörpern: Ergänzung des zweiten Bullet-Punkts: «Nach Auftreten eines ersten Alloantikörpers empfiehlt es sich **zusätzlich den RH/KEL1-Phänotyp zu berücksichtigen. , Bei Vorliegen von mehreren Alloantikörpern empfiehlt es sich**, eine breite Antigentypisierung (KEL1 [K], KEL2 [k], JK1 [Jka], JK2 [Jkb], FY1 [Fya], FY2 [Fyb], MNS3 [S] und MNS4 [s]) durchzuführen, **um durch kompatible Transfusionen eine weitere Immunisierungen möglichst zu verhindern. Dies gilt, sofern es die verfügbaren Produkte zulassen oder der Arzt dies verordnet hat (für Patienten mit Sichelzell- oder Thalassämieerkrankung s. § 9.11)**. Bei kürzlich transfundierten Patienten empfiehlt sich eine entsprechende Genotypisierung (s. § 11)».
8.1.3.3 Weitere Indikationen für die Auswahl phäno-genotypisiterter EK: neuer Aufzählungspunkt: «Nach Auftreten eines ersten Alloantikörpers». Letzter Bullet-Punkt vereinfacht und in auf zwei Punkte aufgeteilt: «Bei chronischer Transfusionsbedürftigkeit (z.B. **hämatoonkologische Patienten)** ~~Hämoglobinopathien, wie Sichelzellanämie oder Thalassämie etc.) ist es empfehlenswert, RH/KEL1- Phänotyp und, falls möglich, EK kompatibel zu JK1 (Jka), JK2 (Jkb), FY1 (Fya), FY2 (Fyb), MNS3 (S) und MNS4 (s) auszuwählen~~.» «**Bei Transfusionen von Patienten mit Sichelzellerkrankung oder Thalassämie s. § 9.11**».

9.2 Austauschtransfusionen: Ergänzung: Bei Austauschtransfusionen von Neugeborenen wird auf § 7.4.4, 8 und 9.7 verwiesen. Zwei ergänzende Punkte: « Die Wahl des Produkts und seine Lagerdauer muss an das Gewicht des Patienten und die klinische Indikation (Neugeborenengelbsucht, Hyperleukozytose, schwere Leberinsuffizient usw.) angepasst werden». «Die Gültigkeit des Produkts muss dem verschreibenden Arzt zum Zeitpunkt der Verschreibung mitgeteilt und auf dem Produkt angegeben werden».
9.6 Chronische Transfusionsbedürftigkeit: Verweis auf § 9.11 ersetzt zwei Bullet-Punkte: «~~Bei Patienten mit Sichelzellanämie sollte auch ohne Vorliegen von irregulären Antikörpern immer eine VP mit jedem EK in Betracht gezogen werden». «Bei Patienten afrikanischer Abstammung kommen gehäuft RH-Varianten vor. Aus diesem Grund wird empfohlen, bei Patienten mit Sichelzellanämie eine eingehende molekularbiologische Abklärung des RH-Genotyps durchzuführen. Dazu empfiehlt es sich, den erweiterten Geno- und Phänotyp des Patienten zu bestimmen~~».
09.7 Transfusionen bestrahlter Erythrozytenkonzentrate: Ergänzung des vierten Bullet-Punkts: «Für intrauterine Transfusionen **und Austauschtransfusionen** s. § 7.4.1 **bzw. § 7.4.4**».
9.8 Vorgehen und Wahl der Blutprodukte bei Auftreten allergischer/anaphylaktischer Transfusionsreaktionen und IgA-Defizienz: Löschen des zweiten Satzes unter «Cave»: «~~Bei EK kann durch sogenanntes Waschen bzw. bei TK durch sogenanntes Deplasmatisieren der IgA-Gehalt in den Produkten (und der Gehalt aller anderen Plasmabestandteile) minimiert werden~~».
9.9 Vorgehen und Wahl der Blutprodukte bei Therapie mit monoklonalen Antikörpern: Ergänzung des zweiten Bullet-Punkts: «**In Abhängigkeit von der gewählten Inhibitionsmethode müssen eventuell weitere Blutgruppenantigene berücksichtigt werden»**.
11 Standards für molekulare Blutgruppentypisierung: Komplettüberarbeitung.

Abkürzungsverzeichnis

Ag	Antigen
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
AK	Antikörper
AKST	Antikörpersuchtest
AMBV	Arzneimittel-Bewilligungsverordnung
B-CH SRK	Blutspende SRK Schweiz
DAT	Direkter Antihumanglobulintest (früher: direkter Coombs-Test)
DTT Panel	Testerythrozyten mit Dithiothreitol behandelt
EDTA	Vollblut antikoaguliert mit Ethylendiamintetraessigsäure
EFI	European Federation for Immunogenetics
EK	Erythrozytenkonzentrat
EQK	Externe Qualitätskontrolle
FGP	Frisch gefrorenes Plasma
HMG	Heilmittelgesetz
IAT	Indirekter Antihumanglobulintest (früher: indirekter Coombs-Test)
IgG, IgA, IgM	Immunglobuline der Klasse G, A bzw. M
IQK	Interne Qualitätskontrolle
ISBT	International Society of Blood Transfusion
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KBMAL	Kriterien zum Betreiben von medizinisch-analytischen Laboratorien
LDH	Lactatdehydrogenase
LISS	Low Ionic Strength Solution, bezeichnet eine Lösung mit geringerer Ionenstärke als physiologische NaCl-Lösung
MDAT	Monospezifischer DAT
MHN	Morbus haemolyticus neonatorum
NA	Not applicable (nicht anwendbar)
NaCl	Natriumchlorid
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
QUALAB	Schweizerischer Verein für Qualitätsentwicklung im medizinischen Laboratorium (vormals Schweizerische Kommission für Qualitätssicherung im Medizinischen Labor)
*RHD*06*	*RHD*-Variante *RHD*06* (*RHD*DVI*)
RHIG-Prophylaxe	RH-Immunglobulin-Prophylaxe
RH/KEL1-Phänotyp	RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) und KEL1 (K)
SSW	Schwangerschaftswoche
SVTM	Schweizerische Vereinigung für Transfusionsmedizin
T&S	Type and Screen (Blutgruppenbestimmung und Antikörpersuchtest)
TK	Thrombozytenkonzentrat
VAM	Arzneimittelverordnung (Verordnung über die Arzneimittel)
VP	Verträglichkeitsprüfung

Inhaltsverzeichnis

Vorwort 10
1 Einleitung und Geltungsbereich 11
1.1 Allgemeine Transfusionsanforderungen [2] 11
2 Qualitätssicherungssystem und Dokumentation [8] 14
2.1 Allgemeine Qualitätsanforderungen 14
2.2 Anforderung für elektronische Freigabe von EK 14
2.3 Aufzeichnungs- und Aufbewahrungspflicht 14
3 Reagenzien, Geräte und Qualitätskontrollen 15
3.1 Reagenzien 15
3.1.1 Allgemein 15
3.1.2 Zellwaschlösungen 15
3.1.3 Testerythrozyten 15
3.1.4 Testseren 16
3.2 Geräte 16
3.3 Qualitätskontrollen 16
3.3.1 Interne Qualitätskontrollen [10] 16
3.3.2 Externe Qualitätskontrollen 17
4 Präanalytik [10], [11], [13] 18
4.1 Probenentnahme und Identifikation 18
4.2 Prätransfusionelle Anforderungen 18
4.2.1 Blutgruppe ABO/RH1 18
4.2.2 Antikörperabklärung 19
4.3 Gültigkeit von Probenmaterial und Abklärungsresultaten 19
5 Immunhämatologische Untersuchungen [10], [13], [14], [15] 21
5.1 ABO- und RH1-Blutgruppenbestimmung 21
5.1.1 Vollständige Blutgruppenbestimmung ABO/RH1 21
5.1.2 Resultat und Interpretation ABO-Blutgruppenbestimmung 21
5.1.3 Resultat und Interpretation RH1-Antigenbestimmung 22
5.1.4 AB/RH1-Antigenkontrolle 23
5.1.5 Resultat und Interpretation der AB/RH1-Antigenkontrolle 23
5.2 RH/KEL1 und erweiterter Phänotyp 23
5.2.1 Bestimmung RH/KEL1 und erweiterter Phänotyp 23
5.2.2 Resultat/ Interpretation des RH/KEL1-Phänotyps und von weiteren Blutgruppenantigenen 24

5.3 Antikörpersuchtest und Antikörperidentifizierung 24
5.3.1 Allgemein 24
5.3.2 Methoden für Antikörpersuchtest und -identifizierung 24
5.3.3 Resultat des Antikörpersuchtests 25
5.3.4 Antikörperidentifizierung 25
5.4 Direkter Antihumanglobulintest und Elution 25
5.4.1 Direkter Antihumanglobulintest 25
5.4.2 Elution 26
5.5 Prätransfusionelle Überprüfung der Kompatibilität 29
5.5.1 Freigabe von EK zur Transfusion 29
5.5.1.1 Freigabe mittels T&S 29
5.5.1.2 Freigabe mittels VP 29
5.6 Beschriftung, Ausgabe der Erythrozytenkonzentrate 30
5.6.1 Beschriftung der Begleitpapiere 30
5.6.2 Ausgabe der freigegebenen Erythrozytenkonzentrate 30
5.7 Posttransfusionelle immunhämatologische Kontrolle 30
6 Postanalytik 31
6.1 Dateneintrag von Resultaten 31
6.2 Freigabe / Validierung der Resultate 31
6.3 Resultatübermittlung 31
6.3.1 Bericht 31
6.3.2 Blutgruppenkarte 32
7 Schwangerschaft und Pädiatrie [14], [18] 33
7.1 Immunhämatologische Betreuung in der Schwangerschaft 33
7.1.1 Schwangerschaftskontrolle zwischen der 8. und der 16. SSW 33
7.1.2 Schwangerschaftskontrolle 28. SSW 33
7.1.3 Schwangere mit RH1-Varianten 33
7.1.4 Fötale *RHD*-Bestimmung aus mütterlichem Blut 33
7.1.5 RH-Immunglobulin-Prophylaxe 33
7.1.6 Alloantikörper in der Schwangerschaft 34
7.2 Untersuchungen bei Neugeborenen und Kindern bis Ende des 4. Monats 34
7.2.1 Blutproben 34
7.2.2 Bestimmung von AB- und RH1-Antigen 35
7.2.3 Direkter Antihumanglobulintest 35
7.2.4 Prätransfusionelle Abklärungen [19], [23] 35
7.2.5 Resultate 35

7.3 Untersuchungen bei Kindern über vier Monaten 36
7.4 Transfusionen bei Kindern 36
7.4.1 Intrauterine Transfusionen 36
7.4.2 Transfusionen bei Frühgeborenen/Neugeborenen/Kindern bis Ende 4. Monat [19], [23], [24] 36
7.4.3 Transfusionen bei Kindern (5. bis 12. Monat) 37
7.4.4 Austauschtransfusionen bei Neugeborenen 37
8 Blutgruppenwahl für labile Blutprodukte 39
8.1 Wahl der Blutgruppe bei Erythrozytenkonzentraten 39
8.1.1 Auswahl der ABO-Blutgruppe 39
8.1.2 Auswahl des RH1-Antigens 39
8.1.3 Auswahl weiterer Blutgruppenantigene 40
8.1.3.2 Mindestanforderungen bei der Auswahl der EK beim Vorliegen von Antikörpern 41
Abkürzungen 40
8.1.3.3 Weitere Indikationen für die Auswahl phäno-/genotypisierter EK 40
8.2 Wahl der ABO-Blutgruppe bei frisch gefrorenem Plasma 40
8.3 Wahl von ABO/RH1 bei Thrombozytenkonzentraten 39
8.4 Auswahl von ABO/RH1 in speziellen Situationen 39
9 Vorgehen und Wahl der Blutprodukte in speziellen klinischen Situationen 40
9.1 Autologe Transfusion 40
9.2 Austauschtransfusionen 40
9.3 Notfalltransfusion 40
9.3.1 Auswahl von ABO- und RH1-Blutgruppen bei Notfalltransfusion 40
9.3.2 Übrige prätransfusionelle Untersuchungen 41
9.4 Massentransfusion 41
9.4.1 Allgemeines 41
9.4.2 Auswahl von ABO/RH1-Blutgruppen bei Massentransfusionen 41
9.5 Autoimmunhämolytische Anämien 42
9.6 Chronische Transfusionsbedürftigkeit 42
9.7 Transfusionen bestrahlter Erythrozytenkonzentrate [25] 42
9.8 Vorgehen und Wahl der Blutprodukte bei Auftreten allergischer/anaphylaktischer Transfusionsreaktionen und IgA-Defizienz 43
9.9 Vorgehen und Wahl der Blutprodukte bei Therapie mit monoklonalen Antikörpern 43
9.10 Transplantationen 44
9.10.1 Organtransplantationen 44
9.10.2 Allogene Stammzelltransplantation (Fremdspender) 44
9.11 Sichelzell- und Thalassämie- Erkrankung 44

10 Unerwünschte Transfusionsreaktionen und Fehltransfusionen 48
10.1 Unerwünschte Transfusionsreaktionen 48
10.1.1 Allgemein 48
10.1.2 Abklärung bei Verdacht auf hämolytische Transfusionsreaktionen 48
10.1.2.1 Material 48
10.1.2.2 Immunhämatologische Abklärungen 48
10.1.2.3 Weitere Abklärungen 49
10.2 Fehltransfusionen 49
10.3 Meldewesen 49
11 Standards für Molekulare Blutgruppentypisierung 50
11.1 Anwendungsgebiete der molekularen Blutgruppengenotypisierung 50
11.2 Gesetzliche Grundlagen 52
11.3 Grundlegende Anforderungen an ein molekularbiologisches Labor 52
11.4 Reagenzien, Geräte und Qualitätskontrollen 53
11.4.1 Geräte 53
11.4.2 Reagenzien 53
11.4.2.1 Allgemein 53
11.4.2.2 Primer 54
11.4.3 Qualitätskontrollen 54
11.4.3.1 Externe Qualitätskontrollen 54
11.4.3.2 Interne Qualitätskontrollen 55
11.5 Methoden 55
11.5.1 Extraktion von Nukleinsäuren 55
11.5.2 Elektropherese 55
11.5.3 Sanger-Sequenzierung 55
11.5.4 Andere Methoden 56
11.6 Verarbeitung molekulargenetischer Daten zur Blutgruppenbestimmung 56
11.7 Externe Befundübermittlung 57
Referenzen 58
Addendum 1 61

Vorwort

Dieses Dokument wurde in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Vereinigung für Transfusionsmedizin (SVTM) und der Blutspende SRK Schweiz (B-CH) erstellt und gemäss dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik überarbeitet.

Es stellt die Gute Praxis für transfusionsmedizinische Laboruntersuchungen dar und dient darüber hinaus als Hilfestellung für Entscheidungen in speziellen klinischen Situationen. Für nicht beschriebene Fälle wird empfohlen, Referenzdokumente und/oder den für die Transfusion zuständigen Arzt beizuziehen.

Das Heilmittelgesetz verlangt nicht nur für die Herstellung, sondern auch für die Anwendung labiler Blutprodukte die Einrichtung eines Qualitätssicherungssystems nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik (HMG Art. 34 Abs. 2 Bst. b, VAM Art. 65 Abs. 4).

Swissmedic war an dem Vernehmlassungsprozess der überarbeiteten Version beteiligt und unterstützt das Dokument. Die vorliegenden Empfehlungen beschreiben geeignete Methoden für die Überprüfung der Kompatibilität von labilen Blutprodukten mit dem Empfänger. Weiter definieren sie Mindestanforderungen an die Präanalytik, an die Bestellung, die Auswahl von geeigneten Blutkomponenten und an die Dokumentation der Arbeitsschritte, mit dem Ziel, die Transfusionssicherheit zu gewährleisten. Entsprechend sind diese Empfehlungen im Rahmen der prätransfusionellen Untersuchungen und für alle Prozesse, die zur Ausgabe eines Blutproduktes für die Transfusion führen, zu berücksichtigen.

Ein von diesen Empfehlungen abweichendes Vorgehen kann zur Anwendung kommen, wenn aufgrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse zuverlässig davon ausgegangen werden kann, dass dadurch die in der Empfehlung angestrebten Qualitäts- und Sicherheitsziele mindestens gleichwertig erreicht werden. Bei Inspektionen werden die vorliegenden Empfehlungen als Referenz beigezogen. Auch bei der Beurteilung, ob in einer transfundierenden Institution das Qualitätssicherungssystem für die Anwendung labiler Blutprodukte adäquat ist, werden die vorliegenden Empfehlungen berücksichtigt.

Als zuständige Behörde danken wir allen mitwirkenden Organisationen und Personen.

SWISSMEDIC, Einheit Haemovigilance

Diese Empfehlung wurde von der Fachgruppe Immunhämatologie erstellt.

1 Einleitung und Geltungsbereich

Die Anwendung labiler Blutprodukte ist eine komplexe therapeutische Handlung und stellt spezifische Anforderungen an die Fachkompetenz des Personals für prätransfusionelle Untersuchungen und für Bluttransfusionen. Besonders die Anwender von labilen Blutprodukten tragen eine grosse Verantwortung bezüglich der Verhinderung von gravierenden Nebenwirkungen. Obwohl es keine gesetzlichen Vorgaben bezüglich prätransfusionellen Untersuchungen gibt, sind gemäss Arzneimittelverordnung (VAM) (Art. 65 Abs. 4) [1]. Institutionen, welche labile Blutprodukte anwenden, verpflichtet, ein System der Qualitätssicherung für deren Anwendung nach aktuellem Wissensstand einzurichten und eine Person zu ernennen, welche für die Hämovigilanz verantwortlich ist (VAM Art. 65 bzw. Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV) Art. 28). Es versteht sich, dass auf der Laborseite anerkannte Normen für das Qualitätssicherungssystem [2] erfüllt sein müssen (ISO 15189 und/oder 17025 (letzter Tag der Gültigkeit: 23.11.2027) sind anzustreben).

Die vorliegenden Empfehlungen gelten für Laboratorien, die für die Anwender labiler Blutprodukte immunhämatologische Abklärungen durchführen. Sie regeln das Vorgehen, den Umfang und die Art der Untersuchungen und deren Interpretation. Ausserdem legen sie die administrativen Schritte fest, soweit diese die Identifikation der Proben und Blutprodukte sowie die Eingabe und Übermittlung der Ergebnisse und die minimalen Anforderungen an Qualität betreffen.

Zur Sicherstellung einer immunhämatologisch fachkompetenten Durchführung von Bluttransfusionen berät das Laborpersonal unter Verantwortung des Vorgesetzten (FAMH) den für die Transfusion verantwortlichen Arzt bei der Durchführung der immunhämatologischen Tests und bei der Wahl der Blutprodukte. Laborleitung und Pflegedienst stellen sicher, dass die Blutprodukte den Anforderungen der ärztlichen Verordnung entsprechen [3].

Informationen zu den folgenden Punkten sind beschrieben:

- Immunhämatologische Abklärungen
- Hinweise zur Transfusion von Blutprodukten
- Hinweise zum Qualitätsmanagement
- Hämovigilanz Empfänger

2022 wurde die Nomenklatur der Blutgruppensysteme im vorliegenden Dokument der ISBT-Terminologie angepasst, um somit der international verwendeten Schreibweise gerecht zu werden [4], [5]. Um die Lesbarkeit und die Anwendung der neuen Nomenklatur zu erleichtern, wurde eine Tabelle, welche keineswegs vollständig ist, mit den traditionellen Schreibweisen und der ISBT- Terminologie erstellt (Addendum 1). Eine Ausnahme bildet das Blutgruppensystem ABO.

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird im Folgenden die gewohnte männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet.

1.1 Allgemeine Transfusionsanforderungen [2]

Labile Blutprodukte sind nach aktuellem Wissensstand anzuwenden. Anforderungen zu folgenden Punkten müssen beachtet werden:

- Prä- und Postanalytik
- Prätransfusionelle immunhämatologische Abklärungen

- Ausgabe labiler Blutprodukte
- Komplette Rückverfolgbarkeit der Proben, Analysen, labilen Blutprodukte (ausgeliefert und retourniert, Link Produkt/Empfänger)
- Wichtige Informationen (Transfusionsempfehlungen, Transfusionsereignisse und transfundierte Produkte) sollten unter der Verantwortung des Verordnenden in der computergestützten Krankenakte des Patienten aufgezeichnet werden.

Die verschiedenen Aspekte des Transfusionsprozesses müssen über betriebsinterne Vorschriften (Spital/Klinik/Arztpraxis und untersuchendes Labor) geregelt werden. Indikationen und Anwendungsvorschriften der einzelnen Blutprodukte liegen im Verantwortungsbereich des transfundierenden Arztes. Jede Einrichtung, die labile Blutprodukte transfundiert, ist verpflichtet, ein Qualitätssicherungssystem nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik einzurichten (s. § 1) [6], [7], [8].

2 Qualitätssicherungssystem und Dokumentation [8]

2.1 Allgemeine Qualitätsanforderungen

Die Laboruntersuchungen, Qualitätskontrollen und Labordokumente müssen den im Qualitätssicherungssystem festgelegten Anforderungen entsprechen.

- Die Laborleitung ist verantwortlich:
  - für das Vorhandensein von detaillierten Arbeitsvorschriften aller im Labor durchgeführten Untersuchungen sowie, dass diese für die Mitarbeiter einsehbar sind und umgesetzt werden
  - für die Ausbildung/Befähigung vom gesamten Personal
  - für die Qualifizierung und die Wartung der Ausstattung
  - für die Qualifizierung von Verbrauchsmaterialien
  - für die Einhaltung der Vorgaben in Bezug auf die Räumlichkeiten
  - für die Dokumentation und das Änderungsmanagement
- Die Labordokumentation umfasst:
  - Ergebnisse und Interpretation der prätransfusionellen Untersuchungen
  - Datum und Unterschrift/Visum des Mitarbeiters, welcher die Untersuchungen durchgeführt hat (oder elektronische Alternative)
  - Liste der ausgelieferten labilen Blutprodukte (Produktespezifikationen und Entnahmenummern)

2.2 Anforderung für elektronische Freigabe von EK

Falls elektronische Freigaben erfolgen, müssen folgende Bedingungen erfüllt sein:

- Das System muss die anerkannten Normen erfüllen und qualifiziert sein.
- Bei Ausfall muss ein manuelles Ersatzsystem vorhanden sein.
- Dies muss schriftlich festgelegt sein (z.B. dokumentiert in SOP).

Falls Diskrepanzen bei der Blutgruppe und/oder den Antikörperbestimmungen bestehen, darf keine elektronische Freigabe erfolgen bis diese aufgeklärt sind.

2.3 Aufzeichnungs- und Aufbewahrungspflicht

Gemäss HMG Art. 39 und 40 sind Aufzeichnungen und alle wichtigen Unterlagen seit 2019 während 30 Jahren aufzubewahren [8].

Gemäss der Swissmedic-Leitlinie «Inspektionen von Blutlagern» (§ 5.4.6 «Dokumentation») vom 17.01.2020 sind folgende Vorgaben während 30 Jahren einzuhalten [6] [9]:

- Gewährleistung der Rückverfolgbarkeit vom Spender (via Spendenummer) zum Patienten und umgekehrt (am besten durch die Ausgabestelle, nicht nur im Patientendossier, dies bedingt eine Rückmeldung über die erfolgte Transfusion an die Ausgabestelle)
- Vorgabedokumente (Arbeitsanweisungen, SOP) für alle Abläufe
- Resultate und Interpretation der Kompatibilitätsüberprüfungen
- Rückverfolgbarkeit der verwendeten Materialien (inkl. Lot-Nummer) und Testabläufe
- Erfolgte Rückrufe und Look-backs
- Einsatz von EDV-Systemen (Laborsysteme, Patientensysteme)

3 Reagenzien, Geräte und Qualitätskontrollen

3.1 Reagenzien

3.1.1 Allgemein

- Die verwendeten Laborreagenzien müssen CE-markiert sein.
- Nicht CE-markierte Produkte oder selbst hergestellte Reagenzien müssen vor Gebrauch entsprechend den geltenden normativen Referenzen validiert und an Swissmedic als in-house IVD gemeldet werden
- Bei fehlenden Angaben betreffend Qualitätsnormen empfiehlt es sich, beim Hersteller ein Analysenzertifikat zu verlangen.
- Die Reagenzien sind entsprechend den Herstellervorschriften zu verwenden (Beipackzettel). Allfällige Abweichungen von diesen Vorschriften müssen validiert sein.

3.1.2 Zellwaschlösungen

- Zum Waschen von Erythrozyten werden gepufferte NaCl-Lösungen mit einem pH-Wert zwischen 7,0 und 7,5 eingesetzt.

3.1.3 Testerythrozyten

Für die Serumgegenprobe der ABO-Blutgruppenbestimmung:

- Für die Serumgegenprobe (Isoagglutinine) der ABO-Blutgruppenbestimmung werden Testerythrozyten der Gruppen A1, B und O verwendet. Der Ansatz mit Testerythrozyten der Gruppe A2 ist fakultativ.

Für den Antikörpersuchtest (AKST) und für die Antikörperidentifizierung:

- Die für den AKST und die Antikörperidentifizierung verwendeten Testerythrozyten der Gruppe O müssen folgende Antigene aufweisen: RH1 (RhD), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), RH8 (Cw), KEL1 (K), KEL2 (k), KEL3 (Kpa), JK1 (Jka), JK2 (Jkb), FY1 (Fya), FY2 (Fyb), MNS1 (M), MNS2 (N), MNS3 (S), MNS4 (s), LE1 (Lea), LE2 (Leb), P1PK1 P1) und wenn möglich LU1 (Lua).
  Die Antigene RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), JK1 (Jka), JK2 (Jkb), FY1 (Fya), FY2 (Fyb), MNS3 (S) und MNS4 (s) müssen bei mindestens einer Zelle homozygot vorliegen. Kommerzielle Testerythrozyten, die für den AKST verwendet werden, müssen für die Antigene MNS9 (Vw), MNS11 (Mg) und DI3 (Wra) negativ sein.
  - Bei Vorliegen von Alloantikörpern erfolgt der Ausschluss von weiteren Antikörpern mittels Testerythrozyten, welche dieselben Kriterien wie die Testzellen für den Antikörpersuchtest aufweisen. Bei nachgewiesenem Anti-RH1 (Anti-D) ist das heterozygote Vorliegen von Antigen RH2 (C) und RH3 (E) für deren Ausschluss ausreichend. Bei nachgewiesenem Anti-RH4 (Anti-c) oder Anti-RH5 (Anti-e) ist das heterozygote Vorliegen von Antigen RH3 (E) bzw. RH2 (C) für deren Ausschluss ausreichend.
  - Testerythrozyten dürfen nicht zusammengemischt werden.

3.1.4 Testseren

Für die Bestimmung der ABO-Blutgruppen-Antigene und des RH1-Antigens:

- Für die ABO-Antigenbestimmung werden monoklonale Anti-A-, Anti-B-Testseren empfohlen. Die Verwendung eines monoklonalen Anti-AB-Testserums ist optional. Monoklonale Anti-B-Testseren dürfen ein «acquired B antigen» nicht erfassen.
- Für die RH1-Antigenbestimmung sollen zwei monoklonale Anti-RH1-Testseren, die von verschiedenen Klonen stammen, verwendet werden. Mindestens ein Anti-RH1-Reagenz darf die Variante *RHD*06 (RHD*DVI)* nicht erfassen. Für Neugeborene: s. § 7.2.

Für die Bestimmung des RH/KEL1-Phänotyps und weiteren Blutgruppenantigenen:

- Es sollen monoklonale Testseren, falls kommerziell verfügbar, verwendet werden (s. auch § 5.2).

3.2 Geräte

Laborgeräte müssen qualifiziert werden. Die für immunhämatologische Untersuchungen verwendeten Laborgeräte müssen regelmässig gewartet werden. Die Laborgeräte müssen gemäss der internen Qualitätssicherung überwacht und die Resultate protokolliert und nach den gültigen Anforderungen archiviert werden (s. § 2.3).

Thermisch kontrollierte Anlagen für Blutprodukte (Kühlanlagen, Tiefkühlanlagen, Thrombozytenschaukel, FGP-Auftaugeräte) müssen entsprechend den Vorgaben von Swissmedic oder kantonalen Behörden betrieben werden.

3.3 Qualitätskontrollen

3.3.1 Interne Qualitätskontrollen [10]

Die IQK müssen mindestens die folgenden Anforderungen erfüllen:

- Überprüfung der Testerythrozyten
  - für die Serumgegenprobe der ABO-Bestimmung
    - 1×/Tag oder mindestens bei Durchführung
    - Die Kontrolle der Testerythrozyten erfolgt mit Seren/Plasma mit bekannten Anti-A- und Anti-B-Antikörpern.
  - für den AKST
    - 1×/Tag oder mindestens bei Durchführung
    - Die Testzellen für den AKST sollen mit einem schwachen Anti-RH1 (maximale Konzentration von ≤20 ng Anti-RH1 / ml (≤0.1 IU/ml)) [11] überprüft werden.
- Überprüfung der Testseren
  - für die AB/RH1-Antigenbestimmung
    - 1×/Tag oder mindestens bei Durchführung
    - Die Kontrolle der Testseren erfolgt mit Erythrozyten mit bekannten AB/RH1- Antigenen.(jedes Antigen je 1x positiv, je 1x negativ)

- für den RH/KEL1-Phänotyp
  - 1×/Tag oder mindestens bei Durchführung
  - Die Kontrolle der Testseren erfolgt mit Erythrozyten mit bekannten heterozygoten Antigenen RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) und KEL1 (K).
- für die Bestimmung von weiteren Blutgruppenantigenen
  - 1×/Tag oder mindestens bei Durchführung
  - Eine positive, wenn möglich heterozygote und eine negative Kontrolle pro Antigen müssen mitgeführt werden.

- Überprüfung des IAT-Ergebnisses bei der Antigenbestimmung
  - Zum Ausschluss von falsch positiven Reaktionen im IAT muss parallel dazu ein DAT mit dem gleichen Testsystem angesetzt werden.
- Überprüfung der Techniken des direkten und indirekten Antihumanglobulintests (Röhrchenmethode)
  - Jedes negative Resultat muss mit «Coombs-Kontrolle»-Reagenz kontrolliert werden.
- Überprüfung des DAT
  - 1×/Tag oder mindestens bei Durchführung
  - Die Kontrolle wird mit IgG- und/oder C3d beladenen Zellen durchgeführt.
- Überprüfung der Verträglichkeitsprüfung
  - 1×/Tag oder mindestens bei Durchführung
  - Es soll eine Kontrolle der VP mit RH1-positiven und RH1-negativen Spendererythrozyten und einem Serum mit bekannt schwachem Anti-RH1 (maximale Konzentration von ≤20 ng Anti-RH1 / ml (0.1 IU/ ml)) [11] erfolgen.
- Überprüfung der molekulargenetischen Testmethoden
  - Die Überprüfung findet je nach Testverfahren (CE-Kit oder in-house) statt (s. § 11).
- Überprüfung aller Techniken
  - Falls Analysen mit mehreren Methoden/Techniken durchgeführt werden, soll jede einzeln kontrolliert werden.

3.3.2 Externe Qualitätskontrollen

Laboratorien, die immunhämatologische Arbeiten durchführen, sind verpflichtet, viermal jährlich an EQK für Immunhämatologie eines anerkannten Ringversuchslaboratoriums [12] teilzunehmen, und dies für sämtliche Analysen, für die eine EQK verfügbar ist.

Laboratorien, die molekulargenetische Untersuchungen durchführen, sind verpflichtet, zweimal jährlich an entsprechenden EQK teilzunehmen (s. § 11).

4 Präanalytik [10], [11], [13]

4.1 Probenentnahme und Identifikation

- Für immunhämatologische Arbeiten sollen grundsätzlich eine Nativblutprobe (ohne Trennmittel) und/oder eine EDTA-Blutprobe angefordert werden.
- Blutproben für immunhämatologische Untersuchungen sollen, wenn möglich, nicht aus venösen Zugängen für Medikamente, Infusionen oder Transfusionen entnommen werden (Verdünnungsgefahr). Falls dies unumgänglich ist, muss sichergestellt werden, dass ein genügend grosses Blutvolumen vor der Entnahme verworfen wird, damit die Probe unverdünnt ist.
- Die Person, welche die Blutentnahme durchführt, überprüft und bestätigt die korrekte Identifikation des Patienten in geeigneter Weise (Unterschrift/Visum auf Auftragsformular und/oder Röhrchen, Einlesen in ein elektronisches Erfassungssystem etc.). Diese Information muss vom Labor verifiziert werden können.
- Alle Probenröhrchen müssen so gekennzeichnet sein, dass sie unmissverständlich dem Patienten zugeordnet werden können:
  - Name, Vorname, vollständiges Geburtsdatum oder
  - eindeutige Patientenidentifikationsnummer
- Datum und Uhrzeit der Blutentnahme müssen für jedes Röhrchen ersichtlich sein (Röhrchen und/oder Auftragsformular und/oder Laborinformationssystem).
- Bei nicht korrekt beschrifteten, aber zuzuordnenden Blutproben obliegt es dem Verantwortlichen des Labors, zu entscheiden, ob die Untersuchungen durchgeführt werden können. Abweichungen müssen dokumentiert werden.
- Mit nicht angeschriebenen oder nicht zuzuordnenden Blutproben dürfen keine prätransfusionellen Untersuchungen durchgeführt werden.
- Jeder Laborleiter muss einen Notfallplan erstellen, welcher die Sicherheit der Patientenzuordnung im Falle eines LISausfalls gewährleistet.

4.2 Prätransfusionelle Anforderungen

4.2.1 Blutgruppe ABO/RH1

Die Transfusion von EK setzt das Vorliegen von mindestens zwei dokumentierten gültigen ABO/RH1- Blutgruppenbestimmungen voraus (Type). Falls die ABO/RH1-Blutgruppe noch nie bestimmt wurde, soll, um allfällige Verwechslungen aufzudecken, je eine vollständige Blutgruppenbestimmung an zwei unabhängig voneinander entnommenen Blutproben mit jeweils unabhängiger Patientenidentifikation durchgeführt werden.

- Liegt nur eine gültige Blutgruppenbestimmung (intern/extern) vor, muss eine zweite vollständige Blutgruppenbestimmung durchgeführt werden. Ausländische Dokumente müssen eindeutig lesbar sein und von der laborverantwortlichen Person validiert werden.

- Bei geplanten Eingriffen empfiehlt sich, die erste Blutentnahme z.B. vor Spitaleintritt (Blutgruppenbestimmung mit evtl. gleichzeitigem AKST) durchzuführen und die zweite Blutprobe z.B. bei Spitaleintritt zu entnehmen (Blutgruppenbestimmung, evtl. AKST).
- Beim Vorliegen von zwei dokumentierten vollständigen Blutgruppenbestimmungen (s. § 5.1) oder einer gültigen Blutgruppenkarte mit zwei Eintragungen genügt eine AB/RH1- Antigenkontrolle.
  - Ein sogenannter Bedside-Test ersetzt nicht eine reguläre Blutgruppenbestimmung.
    Abweichungen von oben genanntem Prozedere (z.B. bei Notfalltransfusion) unterliegen der Verantwortung des transfundierenden Arztes und müssen dokumentiert werden (s. auch § 9.3).
- Für die Transfusion von FGP gelten dieselben Regelungen wie für EK.
- Für die Transfusion von TK ist eine einmalige Bestimmung ausreichend (in Notfallsituationen können TK auch ohne ABO-Blutgruppenbestimmung transfundiert werden).

4.2.2 Antikörperabklärung

- Vorliegen eines gültigen AKST (Screen) oder Antikörperidentifizierung:
  - Diese immunhämatologischen Untersuchungen können während der Gültigkeit der Probe (max. 96 Std.) durchgeführt werden.

4.3 Gültigkeit von Probenmaterial und Abklärungsresultaten

- Für prätransfusionelle Abklärungen darf die Blutprobe maximal 96 Stunden vor Beginn der Transfusion entnommen worden sein.
- Nach Ablauf der Gültigkeit müssen vor jeder weiteren Transfusion potenziell neu gebildete Antikörper mit vertretbarem Aufwand abgeklärt werden. Minimalanforderung: RH (Rh), FY (Fy), JK (Jk), MNS3 (S) und MNS4 (s) homozygot ausschliessen (s. § 5.3). In Ausnahmefällen, in welchen Antikörper (z.B. Anti-RH8 oder Anti-KEL3) aufgrund fehlender Testzellen nicht ausgeschlossen werden können, können antigenkompatible EK ausgewählt werden.
- Die Rückstellproben des Patienten und eine Probe der ausgelieferten EK (z.B. Segment oder Blutbeutel) müssen zwischen +2 und +8 °C während 7 Tagen aufbewahrt werden. Wenn das Serum länger als 7 Tage aufbewahrt wird, muss es eingefroren werden.
- Bei in den letzten vier Monaten nichttransfundierten und ausserhalb einer Schwangerschaft kann die Gültigkeit eines negativen AKST auf 21 Tage verlängert werden. In diesem Fall muss:
  - der AKST unter Verantwortung des Spitallabors durchgeführt werden, in welchem der Patient seine Transfusion erhält;
  - dem Transfusionslabor spätestens bei der ersten Blutbestellung ein vom verantwortlichen Arzt visiertes Dokument vorliegen, welches bestätigt, dass beim Patienten in der Zwischenzeit (ab Zeitpunkt Probenentnahme und in den vorhergegangenen 4 Monaten) keine Transfusion

stattgefunden hat und keine Schwangerschaft vorliegt. Liegt eine solche Bestätigung nicht vor, ist der AKST nur 96 Stunden gültig, d.h., eine Verlängerung seiner Gültigkeit auf 21 Tage ist nicht regelkonform (s. auch § 5.5).

5 Immunhämatologische Untersuchungen [10], [13], [14], [15]

Dieses Kapitel umfasst ausschliesslich serologische Methoden, für die molekulare Diagnostik wird auf
§ 11 verwiesen.

5.1 ABO- und RH1-Blutgruppenbestimmung

5.1.1 Vollständige Blutgruppenbestimmung ABO/RH1

Die vollständige ABO/RH1-Blutgruppenbestimmung umfasst:

- Die AB-Antigenbestimmung an den Patientenerythrozyten und die Serumgegenprobe mit dem Patientenserum/-plasma
- Die RH1-

Antigenbestimmung Manuelle

Bestimmung:

- Die AB-Antigenbestimmung, die Serumgegenprobe und die RH1-Antigenbestimmung sollten von zwei verschiedenen Mitarbeitern durchgeführt werden. Falls die Bestimmung nur von einem Mitarbeiter durchgeführt wird, muss die Antigenbestimmung in einem zweiten Ansatz (neue Suspension) an der gleichen Probe kontrolliert werden.

Automatisierte Bestimmung:

- Eine automatisierte Bestimmung beinhaltet eine Bestimmung mit einem Analysenautomaten und einem elektronischen Datentransfer in ein Laborinformationssystem.
- Für die AB/RH1-Antigenbestimmung und die Serumgegenprobe (vollständige Blut-gruppenbestimmung) mit einem Analysenautomaten genügt eine Testung.

5.1.2 Resultat und Interpretation ABO-Blutgruppenbestimmung

- Die Resultate der Blutgruppenbestimmung und deren Interpretation sind in Tabelle 5.1.2 aufgeführt. Die Blutgruppen sind in der einfachen Form «O», «A», «B» oder «AB» zu dokumentieren.
- Treten abweichende oder fragliche Resultate auf, darf die Blutgruppe nicht interpretiert werden. Es müssen weitere Abklärungen folgen (s. § 11).
- Erfolgt die erste Blutgruppenbestimmung molekulargenetisch, kann die zweite Blutgruppenbestimmung serologisch stattfinden. Das serologische Ergebnis muss mit der ersten Bestimmung vereinbar sein.

Tabelle 5.1.2 Testresultate und Interpretation der ABO-Blutgruppenbestimmung

Agglutination der Patienten-erythrozyten mit Testserum			**Agglutination des Patientenserums/ -plasmas mit Testerythrozyten**				**Interpretation**
Anti-A	Anti-B	Anti-AB*	A_1	A_2*	B	O	Blutgruppe
–	–	–	+	+	+	–	O
+	–	+	–	–	+	–	A
–	+	+	+	+	–	–	B
+	+	+	–	–	–	–	AB

***** Fakultativ

5.1.3 Resultat und Interpretation RH1-Antigenbestimmung

- Die Resultate der RH1-Bestimmung und deren Interpretation sind in Tabelle 5.1.3 aufgeführt.
- Treten abweichende oder fragliche Resultate auf, darf das RH1-Antigen nicht interpretiert werden. Die Ursache muss geklärt werden, um das Resultat freigeben zu können.
- Bei Verdacht auf eine RH1 Variante (weak oder partial) muss bei Frauen im gebärfähigen Alter eine molekularbiologische Abklärung gemacht werden (s. § 7.1.3; § 11).
- Bei Vorliegen eines Anti-RH1 muss eine weiterführende serologische und/ oder molekularbiologische Abklärung des RH1 Antigens gemacht werden, um zwischen Allo- oder Auto-anti-RH1 differenzieren zu können.
- Erfolgt die erste RH1-Bestimmung molekulargenetisch, kann die zweite RH1- Bestimmung serologisch stattfinden. Das serologische Ergebnis muss mit der ersten Bestimmung vereinbar sein.
- Bei molekulargenetischem Nachweis der Allele *RHD*01W.1 (RHD*weak D type 1), RHD*01W.2 (RHD*weak D type 2), RHD*01W.3 (RHD*weak D type 3)* und *RHD*09.04 (RHD*weak D type 4.1, RHD*DAR4)* gilt der Patient als RH1-positiv, alle anderen RH1- Varianten gelten als RH1-negativ. In Abwesenheit klarer Evidenz empfehlen wir bis auf Weiteres, Patienten mit *RHD*09.03.01 (RHD*weak D type 4.0, RHD*DAR3.1)* als RH1- negativ anzusehen [16], [17].

Tabelle 5.1.3 Testresultate und Interpretation der RH1-(RhD)-Bestimmung

Agglutination der Patientenerythrozyten durch			**Interpretation RH1**
Erstes Anti-RH1-Testserum	Zweites Anti-RH1-Testserum	RH-Kontrollserum	
positiv	positiv	negativ	positiv
negativ	negativ	negativ	negativ
schwach positiv/ abgeschwächt	schwach positiv/ abgeschwächt	negativ	RH:W1/RH:P1[$] (weak D / RhD partial)
XX[$$]	XX[$$]	negativ	RH:W1/RH:P1[$]
neg./pos.	neg./pos.	positiv	NB, abklären

[$] Empfehlung bei Schwangerschaft und Transfusion: s. § 7.1 und 8.1.2. In etwa 80% der Fälle von RH:W1 (weak D) handelt es sich um *RHD*01W.1, RHD*01W.2* oder *RHD*01W.3*

[$$] diskrepante Resultate zwischen den beiden verwendeten Antiseren

5.1.4 AB/RH1-Antigenkontrolle

Für die Kontrolle der AB/RH1-Antigene genügt eine Bestimmung mit einem Anti-A-, Anti-B- und Anti- RH1-Testserum.

5.1.5 Resultat und Interpretation der AB/RH1-Antigenkontrolle

- Die Resultate müssen mit der dokumentierten vollständigen Blutgruppenbestimmung übereinstimmen.
- Bei abweichendem oder fraglichem Resultat der AB/RH1-Antigenkontrolle muss eine vollständige Blutgruppenbestimmung von ABO und RH1 mit einer neuen Blutprobe erfolgen.

Wichtiger Hinweis: Hier sind alle möglichen Fehler in Betracht zu ziehen, insbesondere eine frühere oder aktuelle Verwechslung von Röhrchen und/oder Patienten. In einem solchen Fall können gleichzeitig mehrere Patienten betroffen sein und die Abklärungen müssen dringlich durchgeführt und die Ausgabe von potenziell involvierten, weiteren Blutprodukten zurückgestellt werden.

- Bei einem bekannten RH:W1 (weak D) (abgeklärt) ist eine serologisch negative Bestimmung im Röhrchentest kein Widerspruch. Bei früher (vor 2012) dokumentiertem RH1-negativ (nicht differenzierte RH:W1/RH:P1-Variante [weak D / RhD partial]) ist ein positives Resultat einer RH1-Bestimmung kein abweichendes Resultat.

5.2 RH/KEL1 und erweiterter Phänotyp

5.2.1 Bestimmung RH/KEL1 und erweiterter Phänotyp

- Die Bestimmung des RH/KEL1-Phänotyps umfasst die Antigene RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) und KEL1 (K).
- Der erweiterte Phänotyp umfasst mindestens folgende Blutgruppenantigene: JK1 (Jk^a), JK2 (JK^b), FY1 (Fy^a), FY2 (Fy^b), MNS3 (S) und MNS4 (s).

Die minimale Anforderung ist eine Bestimmung mit den entsprechenden Testseren mit einer Methode.

5.2.2 Resultat und Interpretation des RH/KEL1-Phänotyps und von weiteren Blutgruppenantigenen

- Die Resultate müssen eindeutig positiv oder negativ sein.
- Treten abweichende oder fragliche Resultate auf, dürfen die Blutgruppenantigene nicht interpretiert werden. Es müssen weitere Abklärungen erfolgen (s. § 11).
- Bei in den letzten vier Monaten transfundierten Patienten sollte die molekulargenetische Bestimmung der wichtigsten Blutgruppenantigene in Erwägung gezogen werden (s. § 11).

5.3 Antikörpersuchtest und Antikörperidentifizierung

5.3.1 Allgemein

- Eventuell vorhandene erythrozytäre Alloantikörper (oder Autoantikörper) werden mittels AKST im Serum/Plasma oder Eluat nachgewiesen.
- Falls der AKST positiv ist, wird eine Identifizierung der evtl. vorliegenden erythrozytären Alloantikörper (oder Autoantikörper) durchgeführt.
- Die Abklärung von erythrozytären Alloantikörpern muss mindestens wärmeaktive Alloantikörper der IgG-Klasse erfassen.

5.3.2 Methoden für Antikörpersuchtest und -identifizierung

- Die ausgewählte Methode muss der Röhrchenmethode im 2-stufigen IAT mit mono- oder polyvalentem Antihumanglobulinserum ebenbürtig sein.
- Das Patientenserum/-plasma oder Eluat wird gegen Testerythrozyten der Gruppe O mit bekannten Antigenmustern bei +37 °C angesetzt (s. auch § 3.1.3).
- Sensitivität und Spezifität werden mittels Ansatz eines schwachen Anti-RH1 überprüft (Konzentration von ≤20 ng Anti-RH1 / ml (0.1 IU/ml) [11].
- Zusätzliche Methoden, wie z.B. Enzymtests, sind nicht obligat.
- Es ist empfehlenswert, dass das Labor, welches die Alloantikörperabklärung durchführt, am gleichen Probenröhrchen mindestens eine AB/RH1-Antigenkontrolle durchführt.

5.3.3 Resultat des Antikörpersuchtests

- Fällt der AKST negativ aus, müssen keine weiteren Abklärungen durchgeführt werden.
- Fällt der AKST positiv aus, muss der Grund für das positive Resultat abgeklärt werden (Alloantikörper, Autoantikörper, Anti-CD38, LISS-Unverträglichkeit, etc.).

5.3.4 Antikörperidentifizierung

- Alloantikörper sollen, falls möglich, mit mindestens zwei, besser mit drei antigenpositiven Testzellen bestätigt werden.
- Zudem muss, falls notwendig, mit weiteren Testzellen, welche für das entsprechende Antigen negativ sind, das Vorliegen von zusätzlichen klinisch relevanten Alloantikörpern ausgeschlossen (bzw. nachgewiesen) werden.
- Ein identifizierter Alloantikörper soll, falls möglich (cave: vorgängige Transfusionen), durch das Fehlen des entsprechenden Antigens an den Patientenerythrozyten plausibilisiert werden.
- Identifizierte Alloantikörper müssen entsprechend ihrer transfusionsmedizinischer Relevanz berücksichtigt werden (s. § 8.1.3.2) [13].
- Für bekannte, aber nicht mehr nachweisbare Antikörper s. § 5.5.1 (VP) und § 8.1.3.2 (Mindestanforderungen bei der Auswahl der EK beim Vorliegen von Antikörpern). Nicht transfusionsrelevante Antikörper wie z.B. Anti-Bg müssen nicht aktiv bestätigt oder ausgeschlossen werden (für Schwangerschaften, s. § 7.1.6).
- Alloantikörper mit den Spezifitäten Anti-A1, -H1 (H), -H1(I1) (H[I]), -P1PK1 (P1), -LE1 (Le^a), -LE2 (Le^b), -MNS1 (M) und -MNS2 (N) sind normalerweise nicht relevant, solange sie nur kälte- oder enzymaktiv sind (bei negativen Resultaten im NaCl (Salin) bei +37 °C oder bei negativem Resultat im IAT) (s. § 8.1.3.2).
- Der Enzymtest ist eine zusätzliche Methode, die vor allem von Referenzlaboren angewendet wird. Gelegentlich kann dies zur Identifizierung von Anti-RH3 (Anti-E) oder Anti-RH8 (Anti C^w) «enzyme-only» Antikörpern führen. Solange diese nie im IAT nachweisbar waren, können RH-/KEL1-kompatible EK (RH8 [Cw] nicht getestet) mittels T&S freigegeben werden.
- Bei vortransfundierten Patienten mit unklaren Resultaten im IAT kann auch bei negativem DAT eine Elution in Betracht gezogen werden.
- Bei Patienten mit freien Autoantikörpern s. § 9.5.
- Bei Patienten unter Therapie mit monoklonalen Antikörpern s. § 9.9.

5.4 Direkter Antihumanglobulintest und Elution

5.4.1 Direkter Antihumanglobulintest

Der DAT dient dem Nachweis von Antikörpern und Komplementfaktoren, die sich in vivo an die eigenen und/oder transfundierten Erythrozyten gebunden haben. Der DAT wird bevorzugt im Säulenagglutinationstest durchgeführt.

Die Indikationen für einen polyspezifischen DAT sind der Abbildung 5.4.1 zu entnehmen.

- Bei negativem DAT ohne Hämolysezeichen sind keine weiteren Schritte nötig.
- Bei negativem DAT mit Hämolysezeichen (z.B. LDH, Gesamtbilirubin und Haptoglobin) s.
  § 5.4.2.
- Falls ein DAT positiv, aber nicht indiziert ist, sind keine weiteren Abklärungen nötig. Dies gilt auch, wenn die Transfusionsanamnese unbekannt ist. Die Verantwortung der Benachrichtigung des Labors über eine Vortransfusion <14 Tage liegt beim behandelnden Arzt.

  Es kann in Erwägung gezogen werden, bei einer positiven DAT Bestimmung den monospezifischen DAT durchzuführen, falls der Patient transfundiert wird, um einen Vorwert zu haben.
- Bei einem positiven Resultat sollte ein monospezifischer DAT (IgG/C3d) durchgeführt werden (s. Abbildung 5.4.2). Ein erweiterter monospezifischer DAT (IgM/IgA) wird bei Vorliegen von Hämolysezeichen empfohlen. Bei Hämolysezeichen und erstmaligem Nachweis einer alleinigen C3d-Beladung im monospezifischen DAT sollte differenzialdiagnostisch an Kälteagglutinine, medikamenteninduzierte Antikörper oder verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen durch Alloantikörper gedacht werden.

5.4.2 Elution

Die Elution dient dem Nachweis und der Identifizierung von Allo- und/oder Autoantikörpern, die an Erythrozyten gebunden sind.

- Die Indikationen für eine Elution sind der Abbildung 5.4.2 zu entnehmen.
- Falls im Eluat klinisch relevante Alloantikörper nachweisbar sind, müssen diese berücksichtigt werden (VP und Ag neg.), sonst können EK im T&S-Verfahren freigegeben werden.
- Bei Vorliegen von Autoantikörpern im Eluat s. § 9.5. Gründe für ein negatives Eluat bei positivem DAT sind z.B. die Einnahme bestimmter Medikamente, eine Vielzahl von Erkrankungen, die Zerstörung allfälliger Antikörper durch die Elutionsmethode.
- Es existieren zwei unveröffentlichte Studien, welche zeigen, dass an Erythrozyten gebundene Alloantikörper bevorzugt eine DAT-Intensität von < bis 2+ aufweisen.
- Unter signifikantem Anstieg versteht man eine Reaktionsstärke von ≥1+.
- Bei jeder Transfusionsreaktion mit Hämolysezeichen wird – unabhängig, ob der polyspezifische DAT positiv oder negativ ausfällt – immer eine Elution durchgeführt. Bei Vorliegen von Hämolysezeichen wird auch bei negativem DAT immer ein Eluat durchgeführt.
- Bei Patienten der Blutgruppe A, B oder AB sollte eine bzw. zwei blutgruppengleiche Testzellen zusätzlich angesetzt werden (antransfundierte Isoagglutinine, z.B. TK oder IVIG).

Abbildung 5.4.1

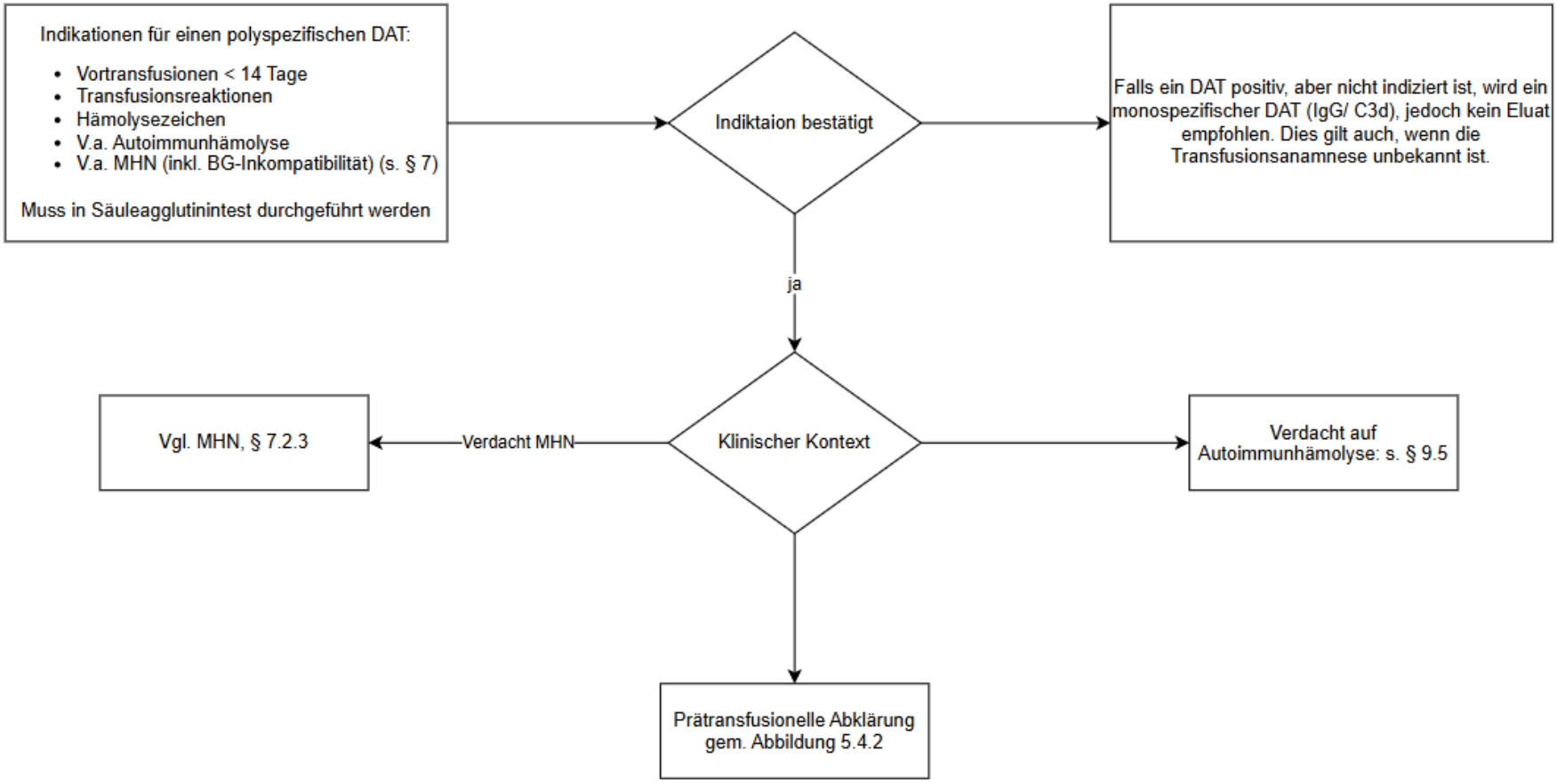
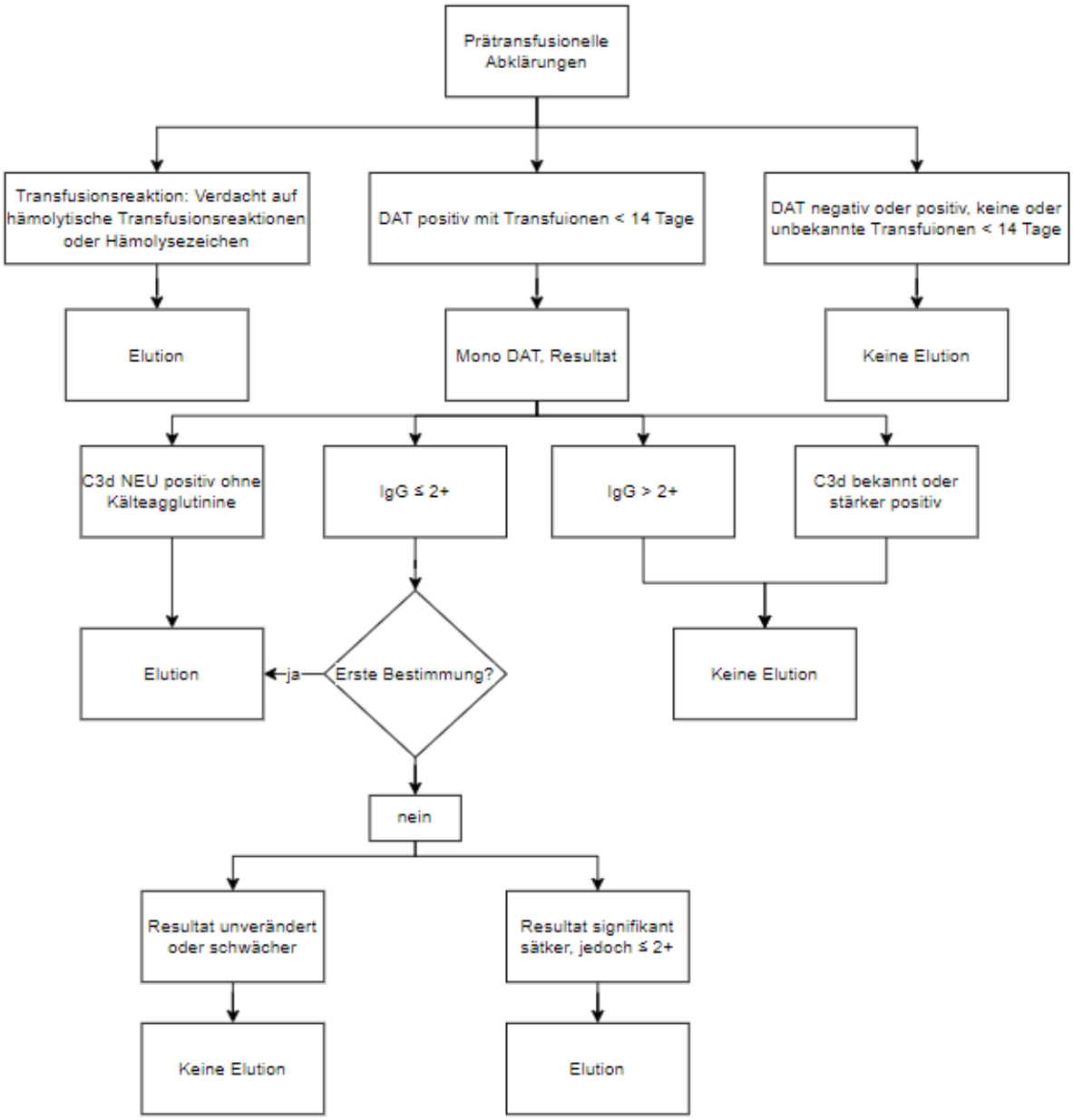


Abbildung 5.4.2



5.5 Prätransfusionelle Überprüfung der Kompatibilität

Die Überprüfung der Kompatibilität zwischen Patientenprobe und Blutprodukten kann mittels T&S- Verfahren (Standardmethode) oder VP gesichert werden.

- Die A-, B- und RH1-Antigene müssen am EK kontrolliert werden.
- Die Blutgruppe des Patienten und der EK müssen kompatibel sein (s. § 8.1).
- Werden Antigenspezifitäten präventiv berücksichtigt, müssen diese nicht obligat am EK überprüft werden.
- Bei klinisch relevanten Alloantikörpern, aktuell nachweisbar oder bekannt, muss das EK auf die jeweilige Antigennegativität geprüft und eine VP durchgeführt werden (s. Tabelle 8.1.3.2).
- Bei Vorliegen von Antikörpern gegen niederfrequente Antigene («Anti-Privat») sollte das EK mittels negativer VP freigegeben werden.
- Bei zweifelhaften oder unklaren Ergebnissen bei der Antikörperidentifizierung muss eine VP durchgeführt werden.
- Falls ein Anti-RH1 auf eine RHIG-Prophylaxe zurückzuführen ist und weitere klinisch relevante Antikörper ausgeschlossen sind, können EK mittels T&S freigegeben werden.
- Bei Vorliegen eines Anti-RH3-(Anti-E)- oder Anti-RH8-(Anti-C^W)-«enzyme only»- Antikörpers, welcher nie im IAT nachweisbar war, können RH/KEL1-kompatible EK nach T&S freigegeben werden.

5.5.1 Freigabe von EK zur Transfusion

In diesem Zusammenhang bedeutet Freigabe die Bereitstellung eines Blutprodukts, welches die immunhämatologischen Verträglichkeitskriterien für einen bestimmten Patienten erfüllt.

5.5.1.1 Freigabe mittels T&S

- Voraussetzungen für die Freigabe mittels T&S:
  - Bestimmung der ABO-Blutgruppe und des RH1-Antigens bei der Patientenprobe (Type) (s. § 4.2.1)
  - Vorliegen eines negativen, gültigen AKST (Screen)
  - AB/RH1-Antigenkontrolle der EK
  - Überprüfung und Dokumentation der Kompatibilität von AB/RH1 des Patienten mit AB/RH1 der EK

5.5.1.2 Freigabe mittels VP

- Voraussetzungen für die Freigabe mittels VP:
  - Bestimmung der ABO-Blutgruppe und des RH1-Antigens bei der Patientenprobe
  - Vorliegen eines gültigen AKST bzw. Antikörperidentifizierung
  - VP von Patientenserum/-plasma mit jedem EK im IAT-Ansatz
  - AB/RH1-Antigenkontrolle am EK sowie Kontrolle der Antigennegativität bei Vorhandensein von Alloantikörpern oder wenn aufgrund von fehlenden Testzellen ein Alloantikörper nicht ausgeschlossen werden kann (z.B. Anti-RH8 und Anti-KEL3)

- Überprüfung und Dokumentation der Kompatibilität:
  - von AB/RH1 des Patienten mit AB/RH1 der EK
  - von eventuell vorhandenen Alloantikörpern des Patienten und den entsprechend antigennegativen EK

- Bei unerklärlich positiver VP müssen vor Transfusionen weitere Abklärungen vorgenommen werden. Falls weiterführende Analysen kein Resultat liefern, muss der verordnende Arzt über mögliche Risiken und Vorsichtsmassnahmen aufgeklärt werden.

5.6 Beschriftung, Ausgabe der Erythrozytenkonzentrate

5.6.1 Beschriftung der Begleitpapiere

- Falls EK mit Beschriftung für einen bestimmten Patienten freigegeben werden, müssen mindestens folgende Angaben vorhanden sein:
  - Name, Vorname und vollständiges Geburtsdatum des Empfängers
  - ABO-Blutgruppe und RH1-Antigen des Empfängers
  - Entnahmenummer, ABO-Blutgruppe und RH1-Antigen des EK
  - Zu transfundieren bis (Einhaltung der 96-stündigen Gültigkeit)
  - Datum und Unterschrift/Visum des Mitarbeiters, welcher die EK freigibt

5.6.2 Ausgabe der freigegebenen Erythrozytenkonzentrate

In diesem Zusammenhang bedeutet die Ausgabe die Auslieferung von Blutprodukten, welche die Freigabekriterien erfüllen.

- Dokumentation von Datum und Unterschrift/Visum des Mitarbeiters, der das EK ausgegeben hat.
- Bei der Anwendung der 96-Stunden-Regel müssen die freigegebenen EK (T&S und VP) innerhalb von 96 Stunden (s. § 4.2.2) nach der Blutentnahme transfundiert werden. Die Transfusion muss innerhalb von 96 Stunden begonnen haben. Nach Ablauf dieser Frist müssen vor weiteren Transfusionen die prätransfusionellen Untersuchungen mit einer frisch entnommenen Patientenblutprobe wiederholt werden.

5.7 Posttransfusionelle immunhämatologische Kontrolle

Nach homologen Transfusionen von EK ist eine Kontrolle auf die mögliche Bildung von Alloantikörpern empfohlen. Da bestimmte Antikörper erst nach mehreren Wochen nachweisbar werden und andere wiederum schnell unter die Nachweisgrenze abfallen können, wird diese Kontrolle bevorzugt 6 bis 12 Wochen nach der Transfusion durchgeführt. Idealerweise sollte der Patient darauf hingewiesen werden (s. § 9.11).

6 Postanalytik

6.1 Dateneintrag von Resultaten

- Manueller Dateneintrag
  - Der Eintrag der Daten muss von einer zweiten Person möglichst zeitnah kontrolliert, dokumentiert und visiert werden.
- Elektronischer Datentransfer
  - Der korrekte Datentransfer muss durch eine Validierung vorgängig überprüft worden sein.

6.2 Freigabe / Validierung der Resultate

Endbefunde, sowohl bei manuell als auch bei automatisiert bestimmten Resultaten, können erst nach der Validierung freigegeben werden.

Freigabe bedeutet die Validierung und die Übermittlung des Ergebnisses an den Verordnenden (Auftraggeber).

- Die Ergebnisse werden durch den Laborleiter validiert (manuelle oder elektronische Unterschrift). Die Delegierung dieser Verantwortung muss in dokumentierten internen Vorgaben festgehalten sein.
- Jedes Labor legt seine medizinische Validierungspolitik fest, um sicherzustellen, dass relevante Resultate nicht zurückgehalten werden, welche die Patientensicherheit gefährden könnten.

6.3 Resultatübermittlung

Die Verwendung der internationalen Nomenklatur (ISBT) ist langfristig anzustreben.

6.3.1 Bericht

Der Analysebericht muss Folgendes enthalten:

- Name und Adresse des Labors
- Probennummer
- Name, Vorname und Geburtsdatum des Patienten
- Datum der Probenentnahme
- Datum der durchgeführten Analysen
- Ergebnisse der Analysen
- Nicht mehr nachweisbare klinisch relevante Allo-Antikörper müssen im Dokument ebenfalls erwähnt werden
- Interpretation und Beurteilung der Analysen
- Datum und Unterschrift/Visum der validierungsverantwortlichen Person (oder elektronische Alternative) oder von deren Stellvertreter
- Es ist wünschenswert, die verwendeten Methoden zu spezifizieren

6.3.2 Blutgruppenkarte

- Minimale Anforderungen an die Blutgruppenkarte:
  - Name, Vorname, vollständiges Geburtsdatum
  - ABO-Blutgruppe und RH1, inkl. Angaben über evtl. RH1-Varianten
  - Datum und Unterschrift/Visum (oder elektronische Alternative)
  - Nachgewiesene erythrozytäre Alloantikörper
  - Die Blutgruppenkarte ist erst gültig, wenn die zweite Blutgruppenbestimmung vorliegt (s. § 4.2.1). Dieser Hinweis muss auf der Blutgruppenkarte ersichtlich abgedruckt sein.
- Erweiterte Anforderungen an die Blutgruppenkarte:
  - RH/KEL1-Phänotyp und andere Blutgruppenantigene, wenn Daten verfügbar sind und das LIS dies zulässt
  - Hinweis auf Transfusionsempfehlungen je nach Bedarf
- Der Laborverantwortliche, sein Stellvertreter oder eine dafür befugte Person (Assistenzarzt, biomedizinischer Analytiker [BMA] etc.) geben die Blutgruppenkarte mittels Unterschrift frei.

7 Schwangerschaft und Pädiatrie [14], [18]

7.1 Immunhämatologische Betreuung in der Schwangerschaft

7.1.1 Schwangerschaftskontrolle zwischen der 8. und der 16. SSW

- ABO-Bestimmung
- RH1-Antigenbestimmung
- RH/KEL1-Phänotyp-Bestimmung
- AKST

7.1.2 Schwangerschaftskontrolle 28. SSW

In der 28. SSW wird erneut ein AKST durchgeführt, wobei die Evidenz bei RH1-positiven Schwangeren in der Literatur eher spärlich ist. Bei RH1-negativen Schwangeren soll die Blutentnahme vor der RHIG-Prophylaxe erfolgen.

7.1.3 Schwangere mit RH1-Varianten

Für Patientinnen mit serologisch abgeschwächtem RH1-Antigen (s. § 5.1.3) soll eine molekularbiologische Abklärung durchgeführt werden, welche mindestens die Allele *RHD*01W.1 (RHD*weak D type 1), RHD*01W.2 (RHD*weak D type 2), RHD*01W.3 (RHD*weak D type 3)* und *RHD*09.04 (RHD*weak D type 4.1)* nachweisen bzw. ausschliessen kann (s. § 11).

7.1.4 Fötale *RHD*-Bestimmung aus mütterlichem Blut

Ab der 18. SSW ist bei RH1-negativen Schwangeren eine fötale *RHD*-Genotypisierung aus mütterlichem Blut empfohlen [19], [20], [21], [22]. Dieser Test dient dem Entscheid, ob eine RHIG-Prophylaxe indiziert ist. Bei diesem Test müssen die präanalytischen Bedingungen strikt eingehalten werden (melden Sie sich unbedingt im Vorhinein beim zuständigen Labor) (s. § 11).

Hinweis: Weist die Schwangere eine RH1-Variante auf, ist eine fötale *RHD*-Bestimmung nicht möglich. Die Analyse wurde für Zwillingsschwangerschaften nicht validiert.

7.1.5 RH-Immunglobulin-Prophylaxe

- Die RHIG-Prophylaxe wird bei RH1-negativen Schwangeren empfohlen.
- *RHD*01W.1 (RHD*weak D type 1), RHD*01W.2 (RHD*weak D type 2), RHD*01W.3 (RHD*weak D type 3)* und *RHD*09.04 (RHD*weak D type 4.1)* gelten als RH1-positiv und benötigen keine RHIG-Prophylaxe.
- Alle anderen RH1-Varianten gelten als RH1-negativ und eine RHIG-Prophylaxe wird empfohlen (s. Tabelle 7.1.5).
- In Abwesenheit klarer Evidenz empfehlen wir bis auf Weiteres, Patienten mit *RHD*09.03.01 (RHD*weak D type 4.0, RHD*DAR3.1)* als RH1-negativ anzusehen.

Die Injektion von RHIG-Prophylaxe soll eine maternale Immunisierung gegen das RH1 des Fötus vermeiden. Die RHIG-Prophylaxe wird um die 28. SSW bei einem *RHD*-positiven oder bei unbestimmten Föten sowie bei Schwangerschaftskomplikationen empfohlen (für genauere Angaben: [18]).

Nach der Geburt eines RH1-positiven Kindes soll innerhalb von 72 Stunden eine postpartale RHIG- Prophylaxe verabreicht werden [18].

Tabelle 7.1.5 RHIG-Prophylaxe und RH1-Varianten

RH1 Phänotyp	Genotyp	RHIG-Prophylaxe in der Schwangerschaft
RH:-1 (RhD negativ)	NA	ja, falls das Resultat der fötalen *RHD*-Bestimmung positiv oder unbekannt ist
RH:W1/RH:P1	unbekannt	ja, bis das PCR-Resultat vorliegt
RH:W1/RH:P1	*RHD*01W.1/.2/.3, (RHD*weak D type 1/2/3)* oder *RHD*09.04 (RHD*weak D type 4.1)*	nein
RH:W1/RH:P1	**kein** *RHD*01W.1/.2/.3 (RHD*weak D type 1/2/3),* oder *RHD*09.04 (RHD*weak D type 4.1)*	ja

7.1.6 Alloantikörper in der Schwangerschaft

- Bei positivem AKST muss eine Identifizierung der Alloantikörper erfolgen (s. § 5.3).
- Falls für die Schwangerschaft relevante Alloantikörper vorliegen, empfiehlt es sich, den Kindsvater auf das entsprechende Antigen zu untersuchen.
- Bei Vorliegen von schwangerschaftsrelevanten Alloantikörpern wird eine regelmässige Antikörpertiterbestimmung während der Schwangerschaft empfohlen.
- Ein klinisch nicht relevanter Antikörper, wie z.B. Anti-Bg, muss dieser, nicht aktiv gesucht oder ausgeschlossen werden.
- Die Titration soll immer mit der gleichen Methode und falls möglich vom gleichen Labor im Simultanansatz mit der Rückstellprobe (mithilfe der bei der Voruntersuchung eingelagerten Probe) angesetzt werden. Die verwendete Testzelle soll optimalerweise heterozygot sein. Es empfiehlt sich, den Titer als ganze Zahl (z.B. Titer 2, 4, 8 etc.) anzugeben.
- Die Proben sollen bis Ende der Schwangerschaft tiefgefroren aufbewahrt werden (Rückstellproben).
- Jedes nachgewiesene Anti-RH1 muss mit dem klinischen Kontext konfrontiert werden, da bei der Analyse nicht zwischen passiver und aktiver Immunisierung unterschieden werden kann.

7.2 Untersuchungen bei Neugeborenen und Kindern bis Ende des 4. Monats

7.2.1 Blutproben

- Für die Bestimmung der Blutgruppen und des DAT können folgende Proben verwendet werden:
  - Nabelschnurblut
  - Kapilläres / venöses Blut
- Bei unklaren Ergebnissen mit Nabelschnurblut sollen die Erythrozyten mit gepufferter NaCl-Lösung gewaschen oder die Bestimmung mit Kapillar- oder Venenblut wiederholt werden. Falls das Problem weiterbesteht, soll die Probe an ein spezialisiertes Labor weitergeleitet werden.

7.2.2 Bestimmung von AB- und RH1-Antigen

- Die Bestimmung der ABO-Blutgruppe/RH1 erfolgt an den Erythrozyten. Es wird keine Serumgegenprobe durchgeführt.
- Die erstmalige ABO- und RH1-Bestimmung wird mit je zwei verschiedenen Testseren (in einem doppelten Ansatz mit mindestens je einem unterschiedlichen Klon) durchgeführt.
- Eines der zwei verwendeten RH1-Testseren muss die Variante *RHD*06 (RHD*DVI)*
  erfassen.
- Nabelschnurblut darf nur für die erste Blutgruppenbestimmung verwendet werden. Die Resultate müssen eindeutig sein.
- Es wird keine Blutgruppenkarte ausgestellt.

7.2.3 Direkter Antihumanglobulintest

Bei Verdacht auf MHN oder vor Transfusion muss ein DAT durchgeführt werden. Ist der DAT ≥2+ und/oder sind Hämolysezeichen vorhanden, soll eine Elution (Säure) zur Identifizierung der beteiligten Alloantikörper durchgeführt werden.

- Sind keine Antikörper bei der Mutter im AKST nachweisbar (und keine Antikörper mit der Spezifität Anti-A/-B im kindlichen Eluat vorhanden), kann eine Kompatibilitätsprüfung mit Serum/Plasma der Mutter und den kindlichen oder paternalen Erythrozyten erwogen werden um das Vorhandensein eines Antikörpers gegen ein niederfrequentes Antigen («Anti-Privat») ausschliessen zu können (Achtung ABO-Inkompatibilität!).
- Bei Verdacht auf MHN aufgrund einer ABO Inkompatibiltät zwischen Mutter und Kind, sollte das Eluat mit mindestens einer A- bzw. B- Testzelle angesetzt werden.

7.2.4 Prätransfusionelle Abklärungen [19], [23]

- Die Untersuchungen werden mit dem Blut der Mutter und mit dem Blut des Kindes durchgeführt:
  - Blut der Mutter: ABO/RH1 und AKST
  - Blut des Kindes: ABO/RH1 und DAT
  - Falls kein mütterliches Blut zur Verfügung steht und ein positiver DAT vorliegt, könnte ausnahmsweise beim Kind zusätzlich eine Elution oder idealerweise ein AKST durchgeführt werden

7.2.5 Resultate

- Der Nachweis von Anti-RH1 beim Kind muss im klinischen Kontext (passive oder aktive Immunisierung bei der Mutter) interpretiert werden.
- Die AB-Antigenbestimmung kann ein abgeschwächtes Resultat zeigen.
- Eine starke Beladung der Neugeborenen-Erythrozyten mit mütterlichen Antikörpern kann zu einer falsch negativen Antigenbestimmung führen. Dies muss mit einem DAT kontrolliert und das Resultat in der klinischen Situation auf Plausibilität geprüft werden.

- Die Interpretation der serologischen ABO/RH1-Bestimmung und/oder des erweiterten Phänotyps bei einem Frühgeborenen oder einem Neugeborenen nach intrauteriner Transfusion oder Austauschtransfusionen kann fehlerhaft sein.

7.3 Untersuchungen bei Kindern über vier Monaten

- Die immunhämatologischen Analysen und die Interpretation der Ergebnisse sind identisch mit denjenigen von Erwachsenen.
- Eine Blutgruppenkarte darf ausgestellt werden:
  - wenn eine AB/RH1-Antigenbestimmung und eine Serumgegenprobe (vollständige ABO- Blutgruppenbestimmung) erfolgt sind und die Interpretation der Resultate der Tabelle 5.1.1. entspricht;
  - falls keine Isoagglutininbestimmung oder keine eindeutige ABO-Antigenbestimmung möglich ist, kann alternativ eine PCR durchgeführt werden (Transfusion: s. § 7.4.3, PCR-Abklärung: s. § 11).

7.4 Transfusionen bei Kindern

7.4.1 Intrauterine Transfusionen

Die immunhämatologischen Abklärungen und das Bereitstellen von Blut für intrauterine Transfusionen sollen von einem spezialisierten Labor durchgeführt werden.

Bei Transfusionen von EK gelten im Normalfall folgende Regeln:

- Es werden EK der Blutgruppe O verabreicht.
- RH1- und RH/KEL1-Phänotyp müssen kompatibel mit dem Blut der Mutter sein. Weitere Antigene der Mutter sollten zudem berücksichtigt werden (JK1 [Jk^a], JK2 [Jk^b], FY1 [Fy^a], FY2 [Fy^b], MNS3 [S], MNS4 [s]).
- Es müssen EK transfundiert werden, die kompatibel mit dem maternalen Alloantikörpern sind und negative VP aufweisen.
- Bei intrauterinen Transfusionen müssen aufkonzentrierte (Hämatokrit 70–85%) EK verwendet werden. Die EK müssen bestrahlt und innerhalb 24 Stunden transfundiert werden (s. § 9.7)
- Eine möglichst kurze Lagerungsdauer des EK ist anzustreben (idealerweise nicht länger als 5 Tage).

7.4.2 Transfusionen bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern bis Ende des 4. Monats [19], [23], [24]

Es gelten folgende Regeln:

- EK sollen kompatibel mit der ABO-Blutgruppe der Mutter und jener des Kindes sein. In den aller meisten Fällen werden EK der Blutgruppe O ausgewählt.
- Vor der ersten Transfusion muss eine AB/RH1-Antigenkontrolle aus einer zweiten Probe gemacht werden. Damit sind ABO- und RH1-identische Transfusionen möglich. Falls nicht, müssen EK der Blutgruppe O verabreicht werden.
- Falls bei der Mutter kein Anti-RH1 vorliegt, erfolgt die Transfusion mit EK, welche mit dem RH1-Befund des Kindes kompatibel sind.

- Fallen der AKST bei der Mutter und der DAT beim Neugeborenen negativ aus, können EK nach dem T&S-Verfahren transfundiert werden. T&S kann in einem solchen Fall bis zum Ende des 4. Lebensmonats des Kindes ohne weitere prätransfusionelle Untersuchungen verlängert werden.
- Fallen der AKST bei der Mutter und/oder der DAT beim Neugeborenen positiv aus, wird nach erfolgter Antikörperidentifizierung:
  - das erste Mal eine VP mit antigennegativen EK und mütterlichem Serum/Plasma durchgeführt;
  - bei weiteren Transfusionen die VP mit antigennegativen EK und Serum/Plasma der Mutter durchgeführt, bis das Ende des 4. Lebensmonats erreicht ist.
    Mütterliches Serum mit Alloantikörpern kann eingefroren werden, um bei Bedarf die VP mit antigennegativen EK durchzuführen. Alternativ kann die VP mit Serum/Plasma des Kindes durchgeführt werden.
- Falls der positive DAT des Kindes und/oder der positive AKST der Mutter eindeutig auf die Gabe einer RHIG-Prophylaxe (passive Immunisierung) zurückzuführen sind, kann bis zum Ende des 4. Lebensmonat des Kindes auf weitere T&S verzichtet werden (s. Aufzählungspunkt 4). Weitere maternale Alloantikörper müssen in der Differenzierung ausgeschlossen sein.
- Die Indikation zur Bestrahlung und das Alter der EK sind abhängig vom Kindesalter, Gewicht und vom klinischen Kontext, wobei die Entscheidung beim verantwortlichen Arzt liegt 11], [25]. Eine möglichst kurze Lagerdauer, idealerweise nicht länger als 5 Tage, für das EK ist anzustreben. Die EK müssen innerhalb 24 Stunden nach der Bestrahlung transfundiert werden (s. § 9.7). Bei Transfusion von älteren EK sollte die klinische Situation mit dem verantwortlichen Arzt abgesprochen werden, um Komplikationen wie Hyperkaliämie zu vermeiden. Gleichzeitig sollten die in diesem Dokument genannten immunhämatologischen Empfehlungen berücksichtigt werden.
- Bei nicht bestrahlten Top-up Transfusionen dürfen die EK nicht älter als 28 Tage alt sein [24].
- Bei Transfusionen von FGP wird die Blutgruppe AB gewählt.

7.4.3 Transfusionen bei Kindern (5. bis 12. Monat)

Es gelten folgende Regeln:

- Sollte bei Kindern älter als 4 Monate aufgrund noch fehlender Isoagglutinine keine vollständige ABO-Blutgruppenbestimmung möglich sein, können weiterhin ABO/RH1- identische EK und Plasma der Blutgruppe AB transfundiert werden. Eine ABO-PCR kann erwogen werden (s. § 11).

7.4.4 Austauschtransfusionen bei Neugeborenen

- Die immunhämatologischen Abklärungen und das Bereitstellen von Blut für Austauschtransfusionen sollen von einem spezialisierten Labor durchgeführt werden.

- Die Indikation für die Bestrahlung von Erythrozytenkonzentraten entspricht derjenigen für Standardtransfusionen (s. § 7.4.2).
- Die empfohlene Lagerdauer für bestrahlte EK entspricht derjenigen für Standardtransfusionen (s. § 7.4.2).
- Wenn die Produkte mit Plasma, Konservierungslösung oder physiologische NaCl-Lösung ergänzt werden, sinkt das Risiko einer Kaliumüberladung.
- Die Empfehlungen in § 9.2 und 9.7 sind zu berücksichtigen.

8 Blutgruppenwahl für labile Blutprodukte

8.1 Wahl der Blutgruppe bei Erythrozytenkonzentraten

Das Labor ist dafür verantwortlich, dass möglichst immer ABO- und RH1-identische Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden.

Achtung: dieses Vorgehen ist notwendig, um zu verhindern, dass Patienten, insbesondere Patienten der Blutgruppe O RH1 negativ oder alloimmunisierte Patienten aufgrund von fehlenden kompatiblen EK einen Nachteil haben.

8.1.1 Auswahl der ABO-Blutgruppe

- Die ABO-Blutgruppe der zu transfundierenden EK muss nach Möglichkeit identisch mit der Blutgruppe des Patienten sein.
- Nicht-ABO-identische Transfusionen, ohne triftige medizinische und/oder versorgungslogistische Gründe, müssen vermieden werden. Es muss auf die Ausnahme aufmerksam gemacht werden.
- Bei Mangel an ABO-identischen EK oder beim Vorliegen von Alloantikörpern darf ABO- kompatibel transfundiert werden.
- Nach Transfusionen von nicht-ABO-identischen EK muss gemäss aktuellem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik auf die patienteneigene ABO-Blutgruppe umgestellt werden, sobald dies aus medizinischer und versorgungslogistischer Sicht vertretbar ist. Bei Massentransfusionen: s. § 9.4.

Tabelle 8.1.1 ABO-Kompatibilitätsregeln

Patientenblutgruppe	Blutgruppe des EK
O	O
A	A und O
B	B und O
AB	AB, A, B und O

8.1.2 Auswahl des RH1-Antigens

- Bei Empfängern mit einem eindeutigen RH1-Antigen Status (positiv oder negativ):
  - Die Wahl des RH1-Antigens des EK soll mit dem RH1-Antigen des Blutempfängers identisch sein, dies gilt vor allem bei Frauen unter 50 Jahren. Bei Mangel an RH1- identischen EK dürfen RH1-negative EK an RH1-positive Empfänger transfundiert werden. Dies muss aber die Ausnahme bleiben. Es muss auf die Ausnahme aufmerksam gemacht werden [26].
  - Transfusionen von RH1-positiven EK an RH1-negative Empfänger sind in bestimmten Situationen möglich (s. § 9.4.2). Eine solche Umstellung ist als schwerwiegendes Ereignis zu betrachten und muss gemeldet werden (Hämovigilanz).
- Bei Empfängern mit serologisch abgeschwächtem RH1:
  - Molekulargenetisch nicht abgeklärt:
    - Männern und Frauen über 50 können RH1-positive EK transfundiert werden, sofern kein Anti-RH1 nachgewiesen wurde.

- Mädchen und Frauen unter 50 müssen mit RH1-negativen EK transfundiert und bis zum Vorliegen des molekulargenetischen Resultates mit RH1 negativen EK versorgt werden (s. auch § 7.1.3).

- Molekulargenetisch abgeklärt:
  - Bei Vorliegen der Allele *RHD*01W.1 (RHD*weak D type 1), RHD*01W.2 (RHD*weak D type 2), RHD*01W.3 (RHD*weak D type 3)* oder *RHD*09.04 (RHD*weak D type 4.1)* sollen RH1-positive EK transfundiert werden, dies gilt auch für Frauen unter 50 Jahren.
  - Alle übrigen RH1-Varianten sollen mit RH1-negativen EK versorgt werden. Dies gilt in erster Hand für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter. Sollte der Patient homozygot für das Antigen C (RH2) oder E (RH3) sein und liegt eine zwingende Indikation zur RH-Phänotyp Berücksichtigung vor, kann eine RH1-positive Transfusion in Betracht gezogen werden.
  - In Abwesenheit klarer Evidenz empfehlen wir bis auf Weiteres, Patienten mit *RHD*09.03.01 (RHD*weak D type 4.0, RHD*DAR3.1)* als RH1-negativ anzusehen [16], [17].

Tabelle 8.1.2 Auswahl des RH1-Antigens

RH1-Phänotyp	Genotyp	Transfusionen, Frau <50	Transfusionen, Frau ≥50 oder Mann
RH:-1	NA	RH1-neg.	RH1-neg.
RH:W1/RH:P1	Unbekannt	RH1-neg., bis das PCR-Resultat vorliegt	RH1-pos.[$]
RH:W1/RH:P1	*RHD*01W.1/.2/.3 (RHD*weak D type 1/2/3)* oder *RHD*09.04 (RHD*weak D type 4.1)*	RH1-pos.	RH1-pos.
RH:W1/RH:P1	**kein** *RHD*01W.1/.2/.3 (RHD*weak D type 1/2/3)* oder *RHD*09.04 (RHD*weak D type 4.1)*	RH1-neg.	RH1-pos. möglich[$]

[$] ohne Vorliegen eines Anti-RH1

8.1.3 Auswahl weiterer Blutgruppenantigene

8.1.3.1 Vorliegen von Alloantikörpern

- Bei Vorliegen von transfusionsrelevanten Alloantikörpern müssen die EK für das/die entsprechende(n) Antigen(e) überprüft werden und negativ sein. Dies gilt auch für bekannte, aber nicht mehr nachweisbare klinisch relevante Antikörper.
- Nach Auftreten eines ersten Alloantikörpers empfiehlt es sich zusätzlich den RH/KEL1-Phänotyp zu berücksichtigen. Bei Vorliegen von mehreren Alloantikörpern empfiehlt es sich, eine breite Antigentypisierung (KEL1 [K], KEL2 [k], JK1 [Jk^a], JK2 [Jk^b], FY1 [Fy^a], FY2 [Fy^b], MNS3 [S] und MNS4 [s]) durchzuführen, um durch kompatible Transfusionen eine weitere Immunisierung möglichst zu verhindern.

- Dies gilt, sofern es die verfügbaren Produkte zulassen oder der Arzt dies verordnet hat (für Patienten mit Sichelzell- oder Thalassämieerkrankung s. § 9.11). Bei kürzlich transfundierten Patienten empfiehlt sich eine entsprechende Genotypisierung (s. § 11).

8.1.3.2 Mindestanforderungen bei der Auswahl der EK beim Vorliegen von Antikörpern

- Wenn der Antikörper in der nachfolgenden Tabelle nicht beschrieben ist, wird empfohlen, sich an das Referenzlabor zu wenden.

Antikörper	**Reaktionsmilieu**				
	NaCl	**Enzyme only**	**IAT**	**AK nicht mehr nachweis-bar**	**Phänotyp RH/KEL1-kompatibel**
ABO					
Anti-A1	T&S	T&S	Ag neg. & VP neg.	T&S	♀ <50 Jahre
RH					
RHIG-Prophylaxe	NA	T&S	T&S	T&S	♀ <50 Jahre
Andere Anti-RH-AK[$$]	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ja
KEL					
Alle KEL-(Kell)-AK	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ja
JK					
Alle JK-(Kidd)-AK	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ag neg & VP neg	Ag neg & VP neg	Ja
FY					
Alle FY-(Duffy)-AK	Ag neg. & VP neg.	NA	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ja
MNS					
Anti-MNS1 (Anti-M), Anti-MNS2 (Anti-N)	T&S	NA	Ag neg. & VP neg.	T&S	♀ <50 Jahre
Anti-MNS3 (Anti-S), Anti-MNS4 (Anti-s), Anti-MNS5 (Anti-U)	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ja
LE					
Anti-LE1 (Anti-Le^{a}), Anti-LE2 (Anti-Le^{b})	T&S	T&S	VP neg.[$$$$]	T&S	♀ <50 Jahre
P1PK					
Anti-P1PK1 (Anti-P1)	T&S	T&S	VP neg.[$$$$]	T&S	♀ <50 Jahre
LU					
Anti-LU1 (Anti-Lu^{a})	T&S	NA	VP neg.	T&S	♀ <50 Jahre
Anti-LU2 (Anti-Lu^{b})	Ag neg. & VP neg.	NA	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ja
DI					
Anti-DI3 (Anti-Wr^{a})	T&S	T&S	VP neg. / Ag neg., T&S	VP neg.[$$$]	♀ <50 Jahre
CO					
Anti-CO1 (Anti-Co^{a})	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ja
Anti-CO2 (Anti-Co^{b})	T&S	VP neg.	VP neg.	VP neg.[$$$]	Ja
YT					
Anti-YT1 (Anti-Yt^{a})	T&S	NA	Ag neg. & VP neg.	Ag neg. & VP neg.	Ja
Anti-YT2 (Anti-Yt^{b})	T&S	NA	VP neg.	T&S	♀ <50 Jahre
Andere AK					
Anti-HLA	NA	NA	T&S	T&S	♀ <50 Jahre
Anti-HTLA	NA	NA	T&S	T&S	♀ <50 Jahre
Anti-H1I1 (Anti-HI)	T&S	T&S	Ag neg. & VP neg.[§]	T&S	♀ <50 Jahre
Anti-I1 (Anti-I)	T&S	T&S	T&S	T&S	♀ <50 Jahre
Auto-AK im IAT	NA	NA	T&S	T&S	Ja
AK gegen die Stabilisierungslösung	T&S	T&S	T&S	T&S	♀<50 Jahre

$ ABO-identisches Blut

$$ Anti-RH3 (Anti-E) und Anti-RH8 (Anti-C^{W}) «enzyme only» AK: s. § 5.3.4 und § 5.5

$$$ Falls Antikörper mittels entsprechender Testzellen ausgeschlossen werden kann, ist T&S möglich.

$$$$ Falls der Antikörper im IAT reagiert, empfiehlt es sich, antigennegative EK auszuwählen (negative VP).

Abkürzungen

- Ag neg. und VP neg.: für den Antikörper entsprechende antigennegative EK mit negativer VP
- VP neg.: Transfundieren von EK mit negativer VP ohne Bestätigung der Antigen- Negativität
- T&S: Transfundieren von EK nach dem T&S-Verfahren
- ♀ <50 Jahre: Frauen zwischen 0 und 50 Jahren

8.1.3.3 Weitere Indikationen für die Auswahl phäno-/genotypisierter EK

- Es empfiehlt sich in folgenden Situationen, RH/KEL1-Phänotyp-kompatible EK zu transfundieren:
  - Bei Transfusionen von Mädchen und Frauen unter 50 Jahren.
  - Nach Auftreten eines ersten Alloantikörpers.
  - Bei erythrozytären Autoimmunisierungen. Falls der Phänotyp serologisch nicht bestimmbar ist, muss eine RH/KEL1-Genotypisierung in Betracht gezogen werden (s. § 11); für freie Autoantikörper: s. § 9.5.
  - Bei chronischer Transfusionsbedürftigkeit (z.B. hämatoonkologische Patienten)
  - Bei Transfusionen von Patienten mit Sichelzellerkrankung oder Thalassämie s. § 9.11.

Hinweis:

- Bei prophylaktischer antigenkompatibler Transfusion kann auf die serologische Überprüfung der Antigennegativitäten verzichtet werden.
- Die präventive Berücksichtigung von Antigenen darf jedoch Patienten mit irregulären Antikörpern nicht benachteiligen. Dies bedeutet, dass RH4-(c)- oder RH5-(e)-negatives Blut nicht uneingeschränkt für präventive antigenkompatible Transfusionen abgegeben werden kann.
- Die prophylaktische Berücksichtigung von RH/KEL1-Antigenen wird für weibliche Empfängerinnen unter 4 Monaten nicht dringend empfohlen, da das Risiko einer Alloimmunisierung in der Literatur als sehr gering angesehen wird [18].

8.2 Wahl der ABO-Blutgruppe bei frisch gefrorenem Plasma

Folgende Empfehlungen gelten für Erwachsene und Kinder ab fünf Monaten.

- Die Wahl der ABO-Blutgruppe von FGP muss nach Möglichkeit identisch mit der Blutgruppe des Patienten sein.
- Das RH1-Antigen wird bei FGP nicht beachtet.
- Bei Mangel an ABO-identischem FGP muss ABO-kompatibel transfundiert werden (s. Tabelle 8.2).

Tabelle 8.2 FGP-Kompatibilitätsregeln

Patientenblutgruppe	Blutgruppe des FGP
O	O, A, B und AB
A	A und AB
B	B und AB
AB	AB

Nicht ABO-identische FGP-Transfusionen müssen die Ausnahme bleiben. Es muss auf die Ausnahme aufmerksam gemacht werden.

8.3 Wahl von ABO/RH1 bei Thrombozytenkonzentraten

- Folgende Empfehlungen gelten für Erwachsene und Kinder:
  - Die Wahl der ABO-Blutgruppe und des RH1-Antigens bei TK richtet sich nach der ABO/RH1-Blutgruppe des Empfängers und nach der Verfügbarkeit.
  - Bei Transfusionen von RH1-positiven TK auf RH1-negative Patienten soll die Verabreichung einer RHIG-Prophylaxe bei Mädchen und Frauen <50 erwogen werden, da ein Sensibilisierungsrisiko besteht. Es scheint bei gepoolten Präparaten höher zu sein als bei Apheresepräparaten. Die Indikation für eine RHIG-Prophylaxe muss situationsbezogen gegen die Risiken einer Allosensibilisierung abgewogen werden.
  - Eine einmalige Blutgruppenbestimmung reicht aus (in Notfallsituationen können TK auch ohne ABO-Blutgruppenbestimmung transfundiert werden).
  - Bei Transfusionen von pathogeninaktivierten TK mit Intercept, auf Amotosalen basiert, ist eine Bestrahlung zur Graft-versus-Host-Disease-Prophylaxe nicht erforderlich (weitere Verfahren können abhängig von der Zulassung zukünftig allenfalls ergänzt werden).

8.4 Auswahl von ABO/RH1 in speziellen Situationen

Für die Transfusion von Neugeborenen und bei intrauterinen Transfusionen verweisen wir auf die entsprechenden Abschnitte im Kapitel 7. Im Fall von Austausch-, Notfall- und Massentransfusionen s. § 9.

9 Vorgehen und Wahl der Blutprodukte in speziellen klinischen Situationen

9.1 Autologe Transfusion

Zur Vermeidung von Verwechslungen müssen die gleichen prätransfusionellen Untersuchungen wie bei den homologen Transfusionen durchgeführt werden (s. § 5 und [3]).

9.2 Austauschtransfusionen

- Bei Austauschtransfusionen gelten die Transfusionsempfehlungen gemäss § 8 und 9.7.
- Bei Austauschtransfusionen von Neugeborenen wird auf § 7.4.4 verwiesen.
- Die immunhämatologischen Abklärungen und das Bereitstellen von Blut für Austauschtransfusionen sollen von einem spezialisierten Labor durchgeführt werden.
- Die Wahl des Produkts und seine Lagerdauer muss an das Gewicht des Patienten und die klinische Indikation (Neugeborenengelbsucht, Hyperleukozytose, schwere Leberinsuffizienz usw.) angepasst werden.
- Falls ein neues Blutprodukt (z.B. aus EK und FGP rekonstituiertes Vollblut) hergestellt wird, sollte der Hämatokritwert bestimmt und dieser dem Auftraggeber gemeldet werden. Die Gültigkeit des Produkts muss dem verschreibenden Arzt zum Zeitpunkt der Verschreibung mitgeteilt und auf dem Produkt angegeben werden.

9.3 Notfalltransfusion

Das Kapitel betrifft jene Situationen, die es zeitlich nicht zulassen, die kompletten prätransfusionellen Untersuchungen durchzuführen. Die Rahmenbedingungen und Verantwortlichkeiten bei Notfalltransfusionen müssen vorgängig intern geregelt und dokumentiert worden sein [3].

Grundsätzlich sollten auch Notfalltransfusionen, wenn möglich blutgruppenidentisch und in jedem Fall unter Berücksichtigung von bekannten Antikörpern erfolgen. Wann immer möglich, soll vor Transfusionen/Infusionen eine erste Blutentnahme erfolgen.

9.3.1 Auswahl von ABO- und RH1-Blutgruppen bei Notfalltransfusion

- Keine Blutgruppenbestimmung bekannt (ohne T&S, VP und DAT-Abklärung): Es müssen EK der Blutgruppe O und AB-Plasma verabreicht werden (s. § 9.4 «Massentransfusion»).
- Eine Blutgruppenbestimmung (Röhrchen oder Blutgruppenkarte) vorliegend: Es können EK der Blutgruppe O, RH1-identisch, verabreicht werden.
- Zwei Blutgruppenbestimmungen aus mind. einer Entnahme, die nicht älter als 96 Stunden ist (ohne AKST), vorliegend: Es kann sofort auf die patienteneigene Blutgruppe umgestellt werden, wenn die Resultate eindeutig sind (Achtung: Die Blutgruppe kann aufgrund von Mischfeldern und Verdünnungen im Rahmen von Nottransfusionen schwierig interpretierbar sein).

9.3.2 Übrige prätransfusionelle Untersuchungen

- Anschliessend folgt umgehend ein AKST und falls notwendig ein DAT an der prätransfusionell entnommenen Patientenblutprobe.
- Der für die Transfusion verantwortliche Arzt muss über allfällige vorgängige inkompatible Transfusionen informiert werden. Über eventuell weitere inkompatible Transfusionen entscheidet ebenfalls der zuständige Arzt. Bei Autoantikörpern vom Wärmetyp s. § 9.5.

9.4 Massentransfusion

9.4.1 Allgemeines

- Eine Massentransfusion ist definiert als mehr als 4 EK (bei Erwachsenen) innerhalb einer Stunde oder mehr als 50% Blutaustausch innerhalb von 3 Stunden oder Austausch des gesamten Blutvolumens innerhalb von 24 Stunden.
- Sobald das Protokoll der Massentransfusion nicht mehr notwendig ist, gilt der reguläre prätransfusionelle Untersuchungsablauf nach § 5.
  - Falls die prätransfusionellen Untersuchungen nicht komplett erfolgen konnten, s. Kapitel Notfalltransfusion (§ 9.3).
  - Während Massentransfusionen soll die VP bei Vorliegen von Alloantikörpern möglichst mit einer prätransfusionellen Probe durchgeführt werden.

9.4.2 Auswahl von ABO/RH1-Blutgruppen bei Massentransfusionen

Sobald die ABO-Blutgruppe, RH1 und der AKST vorliegen, gilt Folgendes:

- Falls die ABO-Blutgruppe der transfundierten EK kompatibel, aber nicht mit der ABO- Blutgruppe des Patienten identisch war, kann jederzeit auf die patienteneigene Blutgruppe zurückgestellt werden. Im Übrigen gilt auch hier sinngemäss der Abschnitt 8.1.1.
- Bei Massentransfusionen dürfen, nach Absprache mit dem transfundierenden Arzt oder gemäss internen Vorschriften, bei einem RH1-negativen Patienten (oder mit unbekanntem RH1-Wert) ausnahmsweise RH1-positive EK transfundiert werden [26].
  - Die Voraussetzungen dafür sind:
    - dass die benötigte Anzahl RH1-negativer EK voraussichtlich schwierig zu beschaffen ist;
    - dass keine Anti-RH1-Antikörper beim Patienten nachgewiesen wurden oder bekannt sind;
    - dass es sich beim Patienten um einen Mann oder eine Frau über 50 Jahre handelt.
  - Nach Sistieren der akuten Blutung sollte so bald wie möglich auf RH1-negative EK zurückgestellt werden. Bei persistierender Transfusion von RH1-positiven EK soll spätestens nach 96 Stunden eine Alloimmunisierung oder Boosterung ausgeschlossen werden.

Zwischen 6 und 12 Wochen nach einer inkompatiblen Transfusion soll ein AKST durchgeführt werden (s. § 5.3).

- Bei Mädchen und Frauen unter 50 Jahren, die RH1-negativ sind (s. auch § 8.1.2), muss alles unternommen werden, um eine Transfusion von RH1-positiven EK zu vermeiden.

9.5 Autoimmunhämolytische Anämien

- Es gibt verschiedene Autoantikörper (von Wärme- [IgG], Kälte- [IgM] und gemischtem [IgG und IgM] Typ), welche unterschiedliche Vorsichtsmassnahmen bei der Transfusion erfordern.
- Bei Patienten mit Verdacht oder bestätigter AIHA, die transfusionsbedürftig sind, soll ein in der Transfusionsmedizin erfahrener Arzt beigezogen werden.
- Die im IAT vorhandenen Autoantikörper können evtl. zusätzlich vorhandene Alloantikörper maskieren. Vor allfälligen Transfusionen muss gesichert werden, dass keine klinisch relevanten Alloantikörper vorhanden sind. Gegebenenfalls muss ein Referenzlabor beigezogen werden.
- Bei vorgängiger Transfusion in den letzten 4 Monaten:
  - ist es unmöglich, ohne umfangreiche molekularbiologische Untersuchungen zwischen Allo- und Autoantikörpern zu unterscheiden;
  - für Transfusionen bei erythrozytären Autoantikörpern: s. § 8.1.3.3. RH1/KEL1- kompatible EK-Transfusionen sind wünschenswert;
  - beim Vorliegen von klinisch relevanten Kälteagglutininen sollten Blutprodukte bei 37 °C verabreicht werden, wobei ein ordnungsgemäss getestetes und für diesen Zweck vorgesehenes Gerät zu verwenden ist;
  - in einer Notfallsituation, in welcher die Laborresultate nicht abgewartet werden können, muss der transfundierende Arzt über das Risiko informiert werden, s. auch Kapitel 9.3. Falls bekannt sollten die EK entsprechend dem RH/KEL1- Phänotyp und gegebenenfalls dem erweiterten Phänotyp ausgewählt werden.

9.6 Chronische Transfusionsbedürftigkeit

Für die Auswahl der EK: s. § 8.1.3.3. und § 9.11

9.7 Transfusionen bestrahlter Erythrozytenkonzentrate [25]

- EK dürfen max. bis zum 28. Tag nach der Entnahme bestrahlt werden. Ein bestrahltes EK muss innerhalb von 14 Tagen transfundiert werden, spätestens jedoch am Tag 28 nach der Entnahme.
- Hyperkaliämie-Risikopatienten: Bestrahlte EK sollen möglichst zeitnah, max. 24 Stunden nach der Bestrahlung, transfundiert werden.
- Bei intrafamiliären Transfusionen (1. und 2. Grad) müssen EK bestrahlt werden.
- Für intrauterine Transfusionen und Austauschtransfusionen s. § 7.4.1 bzw. § 7.4.4.
- Übrige Indikationen sind von jedem Spital intern zu definieren.

Bei Zustimmung des behandelnden Arztes kann in Ausnahmefällen von diesen Fristen abgewichen werden. Solche Ausnahmefälle sind Situationen, in welchen der Nutzen der Abweichung dem potenziellen Risiko einer Transfusionsverzögerung überwiegt.
Solche Ausnahmefälle müssen gut dokumentiert sein.

9.8 Vorgehen und Wahl der Blutprodukte bei Auftreten allergischer/anaphylaktischer Transfusionsreaktionen und IgA-Defizienz

Der Zusammenhang zwischen IgA-Mangel (Plasmakonzentration von <70 mg / dl [0,7 g/ l]) oder - Defizienz (Plasmakonzentration von <0,05 mg / dl) bei Patienten (mit und ohne Vorliegen von Anti- IgA-Antikörpern) und allergischer/anaphylaktischer Transfusionsreaktion wird in der Literatur kontrovers diskutiert [27], [28]. In einer Schweizer Studie wurde an 15’000 Blutspendenden eine IgA- Defizienz mit einer Frequenz von ca. 1:850 nachgewiesen [29].

- Nach einer transfusionsassoziierten schwerwiegenden allergischen/anaphylaktischen Reaktion ist die Abklärung einer möglichen IgA-Defizienz empfohlen.

Gemäss Prävalenz von IgA Mangel in der Bevölkerung sollte die Inzidenz von Hypersensitivitäts-Transfusionsreaktion häufiger sein. Man würde erwarten, dass 1:1000 Transfusionen eine Hypersensitivitäts-Transfusionsreaktion verursachen. Eine französische Hämovigilanz-Studie zeigte eine Inzidenz von 1 per 871’911 exponierten Patienten.

Menschen mit messbarem IgA Titer entwickeln in der Regel keine Anti-IgA- Antikörper. Zudem können aktuell nur Anti-IgA vom IgG-Typ gemessen werden, aber noch nicht Anti-IgA vom IgE-Typ, welche gleichermassen ursächlich für die Klinik sein könnten. Dies könnte die Diskrepanz zwischen der Anzahl erwarteter und der effektiv beobachteten Reaktionen erklären.

Cave: Die Blutentnahme für die IgA-Gehaltsbestimmung muss vor Transfusion (Plasma/EK/TK) und Immunglobulinverabreichung erfolgen.

Bei der Kombination von IgA-Defizienz und schweren allergischen Transfusionsreaktionen kann als Vorsichtsmassnahme die Verabreichung von gewaschenen EK/ TK oder Plasma von IgA-defizienten Spendern erwogen werden. Letztere können in Ausnahmefällen auch bei länger im Voraus planbaren Transfusionen aufgeboten werden.

Für Bezugsmöglichkeiten all dieser Spezialprodukte wenden Sie sich an Ihren Blutspendedienst.

9.9 Vorgehen und Wahl der Blutprodukte bei Therapie mit monoklonalen Antikörpern

Monoklonale Antikörper wie Anti-CD38 oder Anti-CD47 werden bei der Therapie von z.B. hämato-onkologischen und Autoimmunerkrankungen eingesetzt.

Vor Beginn der Therapie mit monoklonalen Antikörpern müssen mindestens zwei gültige Blutgruppenbestimmungen und ein gültiger Antikörpersuchtest vorliegen. Zudem ist es empfehlenswert, eine erweiterte Phänotyp- oder Genotypisierung vor Therapiestart durchzuführen. Dieses Vorgehen ist notwendig, um Patienten auch in den Situationen transfundieren zu können, wenn klinische Antikörper nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden können (unzureichende Inhibition der interferierenden monoklonalen Antikörper). So soll eine Verzögerung der Transfusion des Patienten vermieden werden.

Bei Anti-CD38 kann die Blutgruppenbestimmung auch nach Therapiebeginn erfolgen. Anti-

CD38 kann bis 6 Monate nach Absetzen einen positiven AKST verursachen, da auch Erythrozyten CD38 schwach exprimieren. Die Stärke der Reaktionen an Papain- und Trypsin- behandelten Testzellen ist abgeschwächt bis negativ.

- Bei Einsendung einer Probe an ein Referenzlabor müssen die Diagnose und das Medikament auf dem Auftrag vermerkt sein.
- Beim Vorliegen eines negativen AKST, mittels geeigneter Methode (z.B. Röhrchen, DTT, Trypsin oder alternative Vorgehen zur Inhibition der Interferenz), können EK (kompatibel zu ABO / RH1 / RH/KEL1 und ggf. KEL3 [Kp^a]) nach dem T&S-Verfahren freigegeben werden. In Abhängigkeit von der gewählten Inhibitionsmethode müssen eventuell weitere Blutgruppenantigene berücksichtigt werden.
- Alternativ können phäno- oder genotypkompatible EK (ABO/ RH1/ RH/KEL1/ KEL3 [Kp^a], JK [Jk], FY [Fy], MNS3 [S] und MNS4 [s]) ohne Antikörperabklärung nach dem T&S-Verfahren freigegeben werden.

9.10 Transplantationen

9.10.1 Organtransplantationen

Im Fall einer ABO-majorinkompatiblen Organtransplantation muss die ABO-Blutgruppe des Plasmas mit dem Empfänger und dem Organ kompatibel sein.

Alloantikörper, die von passageren Lymphozyten (aus dem transplantierten Organ) produziert werden, müssen bei der Transfusion berücksichtigt werden, solange diese nachweisbar sind.

9.10.2 Allogene Stammzelltransplantation (Fremdspender)

Folgende Informationen sind für die Transfusion erforderlich:

- Mindestens ABO/RH1- und RH/KEL1-Phänotyp des Spenders / der Spender
- Datum der Transplantation
- Transplantationszentrum
- Blutgruppe des Empfängers (ABO/RH1- und RH/KEL1-Phänotyp) und Transfusionsanamnese der letzten 4 Monate
- Bei positivem DAT nach einer ABO inkompatiblen HSZT, muss mit dem Eluat zusätzlich eine A- bzw. B- Testzelle angesetzt werden.

Wenn keine Informationen vorliegen, müssen bestrahlte EK der Blutgruppe O und AB-Plasma transfundiert werden.

Die Kinetik (Verschwinden und Erscheinen) von Anti-A/B-Isoagglutininen ist von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich. Ein Wiederauftreten von inkompatiblen Anti-A/B-Isoagglutininen ist bei Rezidiv/Abstossung des Transplantats möglich.

Es ist wichtig, die Transfusionsempfehlungen des Transplantationszentrums zu befolgen.

9.11 Sichelzell- und Thalassämie- Erkrankung

Diese klinische Situation kann alle Patienten mit den Phänotypen homozygot HbSS, compound heterozygot HbS-β-Thalassämien (HbS-β+ bzw. HbS-β°-Thalassämie), HbSC, HbS OArab, HbS Lepore, HbSD und HbSE betreffen. Je nach Ausprägung und Klinik können Transfusionen notwendig sein. Aus den folgenden drei Gründen stellt die

Blutversorgung dieser Patienten eine immunhämatologische Herausforderung dar:

- Es besteht eine grosse genetische Diversität zwischen den Patienten (afrikanischer Herkunft) und der Blutspende-Population.
- Alloimmunisierungen und schwere immunhämolytische Reaktionen können vermehrt auftreten
- *RHD*- und *RHCE*-Varianten sind häufiger als in der kaukasischen Bevölkerung [27], 28]

Die Empfehlungen lauten daher wie folgt:

Für Sichelzell-Patienten:

- Vorherige Resultate prätransfusioneller Abklärungen und die Transfusionsanamnese sind einzuholen, um die Patientenversorgung möglichst optimal zu gestalten.
- Liegen keine früheren Phäno-/Genotyp-Daten vor, sollen folgende Untersuchungen durchgeführt werden:
    - Erweiterter Phänotyp: RH1, RH2, RH3, RH4, RH5, KEL1, KEL2, JK1, JK2, FY1, FY2, MNS1, MNS2, MNS3 und MNS4 (RhD, C, E, c, e, K, k, Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b, M, N, S, s), wenn in den letzten 4 Monaten keine Transfusion stattgefunden hat.
    - Erweiterter Genotyp: *KEL*01.01, KEL*02, JK*01, JK*02, FY*01, FY*02, FY*02.N.01, GYPA*01, GYPA*02, GYPB*03* und *GYPB*04* Der Genotyp kann optional durch die Allele *DO*01*, *DO*02*, *KEL*02.03*, *KEL*02* (c.841C, c.1790T), *KEL*02.06* (Do^a, Do^b, Kp^a, Kp^b, Js^a und Js^b) ergänzt werden. Der erweiterte Genotyp ist auch dann durchzuführen, wenn der erweiterte Phänotyp bereits bekannt ist. Zusätzlich sollten die häufigsten und relevantesten Varianten der Gene *RHD* und *RHCE* abgeklärt werden.
- In der Situation, dass ein Patient die Transfusion von > 12 EK erhalten hat, ohne Allo- oder Autoantikörper zu bilden, kann der Verzicht auf eine tiefgehende Untersuchung der *RHD* und *RHCE* Gene erwogen werden [32].
- Die Antikörperabklärung sollte zusätzlich zum IAT auch im Enzymansatz (wie z.B. Papain) durchgeführt werden, da gewisse Antikörperspezifitäten, welche in dieser Population vermehrt auftreten, initial nur im Enzymansatz nachweisbar sein können.
- Bestimmte Alloantikörper, die in den meisten Fällen transfusionsmedizinisch eine untergeordnete Rolle spielen (s. Tabelle 8.1.3.2), sollten bei Sichelzell-Patienten grosszügig berücksichtigt werden (z.B. LE1 in Papain), auch wenn sie nicht mehr nachweisbar sind.
  Folgende Antigene sollten bei jeder EK-Transfusion präventiv berücksichtigt werden: RH1, RH2, RH3, RH4, RH5, KEL1, KEL2, JK1, JK2, FY1, FY2, MNS3 und MNS4 (RhD,
  C, E, c, e, K, k, Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b, S, s). Wenn dies nicht möglich ist, sollte der verordnende Arzt über das Risiko einer möglichen Immunisierung informiert werden.

- Der Nachweis eines ersten irregulären Antikörpers oder Autoantikörpers sollte als Warnhinweis betrachtet werden:

Der Patient ist möglicherweise ein «Responder» und könnte gefährdet sein, weitere Alloantikörper zu bilden, was zu einem Transfusionsengpass führen könnte.

- Von der Freigabe von EK mittels T&S Verfahren wird ausdrücklich abgeraten. Eine Verträglichkeitsprüfung wird für jedes zu transfundierende EK empfohlen, auch wenn keine irregulären Antikörper vorhanden sind. Damit kann das Risiko einer Transfusionsreaktion durch einen Antikörper gegen niederfrequente Antigene («Anti-Private») minimiert werden.
- Da gewisse Antikörper schnell wieder unter die Nachweisgrenze fallen können, sollte 10 bis 21 Tagen nach jeder Transfusion eine erneute Antikörperabklärung durchgeführt werden.
- Jede vaso-okklusive Krise, die innerhalb von 28 Tagen nach einer Transfusion auftritt, sowie ungenügendem Hämoglobin-Anstieg oder bei Verdacht auf eine Transfusionsreaktion sollte als potenzielle Alloimmunisierung betrachtet werden, welche aktiv abgeklärt werden muss [33], [34]. Dies kann mit zusätzlichen Tests wie z.B. Elution trotz negativem DAT oder VP mit Eluat erfolgen.

Für Thalassämie-Patienten:

- Für Thalassämie Patienten empfiehlt es sich, mindestens RH/K kompatibel zu transfundieren.
- Nach Allo- oder Autoimmunisierung, sollte zusätzlich der erweiterte Geno-/Phänotyp berücksichtig werden.

10 Unerwünschte Transfusionsreaktionen und Fehltransfusionen

Die Aufarbeitung unerwünschter Transfusionsereignisse (z.B. Transfusionsreaktionen, Transfusionsfehler) ist Teil der Sorgfaltspflicht beim Umgang mit Blutprodukten, die Meldung der Ereignisse gesetzliche Vorgabe im Rahmen der Haemovigilanz (HMG Art. 3, HMG Art. 59). Im vorliegenden Dokument werden nur diejenigen unerwünschten Transfusionsreaktionen behandelt, welche im Kontext der immunhämatologischen Abklärungen an Patientenproben stehen. Die Abklärung von Allo-Immunisierungen ist an anderer Stelle aufgeführt – bei Auftreten infolge einer Transfusion werden Allo-Antikörper als Transfusionsnebenwirkung gewertet und sind meldepflichtig (s. § 5.3 und 5.7). Weiterführende Informationen (Klassifizierung und Abklärung von Transfusionsreaktionen und Fehltransfusionen) können der Swissmedic-Website entnommen werden (Haemovigilance: Haemovigilance (swissmedic.ch).

10.1 Unerwünschte Transfusionsreaktionen

10.1.1 Allgemein

Die Abklärungen von unerwünschten Transfusionsreaktionen und Transfusionszwischenfällen müssen gemäss den gültigen gesetzlichen Vorgaben bezüglich der Hämovigilanz erfolgen [1].

- Der transfundierende Arzt muss die verschiedenen Ursachen von Transfusionsreaktionen kennen und Massnahmen zur Aufklärung einleiten.
- Unerwünschte Transfusionsreaktionen müssen dem Labor, welches die immunhämatologischen Abklärungen durchgeführt und die betroffenen Blutprodukte ausgeliefert hat, sofort gemeldet werden, damit die Umstände umgehend abgeklärt werden können.
- Blutprodukte, die zu den unerwünschten Transfusionsreaktionen geführt haben, zusammen mit allen weiteren Blutprodukten, die betroffen sein könnten, müssen sofort zurückgezogen (in Quarantäne gelegt) werden und dürfen erst nach den Abklärungen wieder freigegeben werden (s. § 10.3).

10.1.2 Abklärung bei Verdacht auf hämolytische Transfusionsreaktionen

10.1.2.1 Material

- Zur Abklärung einer möglichen hämolytischen Transfusionsreaktion werden folgende Materialien benötigt:
  - Prätransfusionelle Blutproben des Empfängers
  - Segmente und/oder Blutbeutel aller aktuell transfundierten Blutprodukte
  - Eine Probe des Empfängers, entnommen unmittelbar nach Auftreten der Transfusionsreaktion

10.1.2.2 Immunhämatologische Abklärungen

- Mögliche administrative Fehler und Probenverwechslungen sind abzuklären.
- Folgende Untersuchungen an den prä- und posttransfusionell entnommenen Patientenblutproben sind durchzuführen:

- Visuelle Kontrolle des Patientenplasmas/-serums auf Hämolyse vor und nach Transfusion
- Vollständige ABO/RH1-Blutgruppenbestimmung
- Antikörperabklärung, idealerweise auch im Enzymtest
- Bestimmung des DAT. Falls der DAT positiv ist, wird eine Elution der posttransfusionellen Blutprobe durchgeführt. Fällt der DAT negativ aus, ist bei Hämolysezeichen dennoch eine Elution indiziert. Im Falle einer ABO Inkompatibilität z.B. Gabe von inkompatiblem Plasma oder Gabe von IVIG* (v.a. bei hoher kumulativer Dosis), sollte das Eluat zusätzlich mit einer A- bzw. B- Testzelle angesetzt werden.
- VP mit sämtlichen EK, welche in den letzten 6 Stunden transfundiert wurden

• Untersuchungen an den transfundierten Blutprodukten:

- Visuelle Kontrolle (Farbe und Homogenität)
- AB/RH1-Antigenkontrolle an den Segmenten der EK und falls indiziert RH/KEL1- Phänotyp und weitere Blutgruppenantigene
- Bei FGP wird eine Serumgegenprobe aus dem Produkt durchgeführt
- Weitere Blutprodukte sollten, wenn klinisch möglich, erst nach Abschluss der Abklärungen transfundiert werden

* Gemäss Packungsbeilage verschiedener Hersteller enthält IVIG kleinere Mengen Anti-A und Anti-B.

10.1.2.3 Weitere Abklärungen

Bei einer unerwünschten Transfusionsreaktion liegt es in der Verantwortung des transfundierenden Arztes, weitere Abklärungen zu veranlassen.

10.2 Fehltransfusionen

Fehltransfusionen sind Ereignisse, bei denen z.B. ein Blutprodukt transfundiert wurde, das nicht geeignet, inkompatibel oder nur zufällig kompatibel war. Als Beinahe-Fehler (Near Miss) werden knapp vermiedene Transfusionsfehler bezeichnet. Fällt im Rahmen der immunhämatologischen Testungen ein Transfusionsfehler oder Beinahe-Fehler auf, muss eine Ursachenanalyse durchgeführt und die zuständigen Personen, ggf. auch der zuständige Arzt, zeitgerecht informiert werden. Die Aufarbeitung und allfällige getroffene Massnahmen müssen im Rahmen des Qualitätssicherungssystems dokumentiert werden, die Ereignisse sind meldepflichtig an Swissmedic (s. § 10.3).

10.3 Meldewesen

Unerwünschte Transfusionsreaktionen, Fehltransfusionen und knapp vermiedene Transfusionsfehler (Near Miss) sind meldepflichtig an Swissmedic. Verantwortlich für die Erfüllung der Meldepflicht sind der Hämovigilanzverantwortliche oder der transfundierende Arzt (VAM Art. 62, Art. 63, Art. 65 sowie ggf. AMBV Art. 28) [1], [7]. Weiterführende Angaben sowie die entsprechenden Formulare sind bei Swissmedic verfügbar (Haemovigilance (swissmedic.ch). Bei Verdacht auf eine unerwünschte Transfusionsreaktion muss zudem der Hersteller (RBSD) umgehend informiert werden, damit alle weiteren potenziell betroffenen Produkte (z.B. des gleichen Spenders) gesperrt oder zurückgerufen werden können.

11 Standards für Molekulare Blutgruppentypisierung

Das folgende Kapitel geht auf die spezifischen Standards für die Molekulare Blutgruppentypisierung ein und bildet grundlegende Erwartungen an diese Methodik ab. Die in den vorangegangenen Kapiteln erwähnten allgemeinen Standards gelten auch für die Molekulare Blutgruppentypisierung und werden in diesem Kapitel, ausser im Falle von Präzisierungen, nicht noch einmal erwähnt.

Als Grundlage für dieses Kapitel dienten die Standards for Histocompatibility ¬ Immunogenetics Testing (HLA) der European Federation for Immunogenetics (EFI), Version 8. Diese wurden für das vorliegende Kapitel adaptiert.

Übersicht der Nennung molekularer Blutgruppenbestimmung in anderen Kapiteln dieses Dokuments:

1) **3.3.2 Externe Qualitätskontrollen**
2) **5 Immunhämatologische Untersuchungen**
3) **5.1.2 Resultat und Interpretation ABO-Blutgruppenbestimmung**
4) **5.1.3 Resultat und Interpretation RH1-Antigenbestimmung**
5) **7.1.3 Schwangere mit RH1-Varianten**
6) **7.1.4 Fötale *RHD*-Bestimmung aus mütterlichem Blut**
7) **7.3 Untersuchungen bei Kindern über vier Monate**
8) **8.1.3 Auswahl weiterer Blutgruppenantigene**
9) **8.1.3.3 Weitere Indikationen für die Auswahl pháno-/genotypisierter EK**
10) **9.6 Chronische Transfusionsbedürftigkeit**
11) **9.9 Vorgehen und Wahl der Blutprodukte bei Therapie mit monoklonalen Antikörpern**
12) **9.11 Sichelzell-Erkrankung**

11.1 Anwendungsgebiete der molekularen Blutgruppengenotypisierung

In verschiedenen Fällen ist es nicht möglich, mittels serologischer Abklärung Blutgruppenantigene eindeutig zu bestimmen. In der folgenden Tabelle sind die Fälle aufgeführt, in denen eine molekulare Blutgruppenbestimmung empfohlen wird. Obwohl die Spendertypisierung nicht Bestandteil dieser Empfehlungen ist, wird die Spendergenotypisierung in diesem Kapitel berücksichtigt, um einen Gesamtüberblick über die Anwendungsgebiete der molekularen Blutgruppenbestimmung zu geben:

	Patienten	Spender	Bemerkungen	Verweis auf Kapitel
Abklärung von auffälligen serologischen Vorwerten				
ABO Antigen und Isoagglutinin Diskrepanzen	x	x		
Allgemein: Antigene, die diskrepant reagieren mit unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern	x	x		
Allg. Bestimmung von schwach agglutinierenden Antigenen aller Blutgruppen	x	x		
Speziell: RhD Kategorien und Partial	x	x		
Speziell: Bestimmung von *RHD*01W.01/.02/.03/09.04* (RHD*weak D type 1/2/3/4.1)	x	x	Empfohlen für Mädchen und Frauen unter 50 Jahren	7.1.3 7.1.5 8.1.2
Speziell: Bestimmung von RH:W1, andere als *RHD*01W.01/.02/.03/09.04* (RHD*weak D type 1/2/3/4.1)	x	x		
Bei Nachweis von Antikörpern				
Nachweis von Alloantikörpern	x	x		8.1.3.1
Nachweis von Autoantikörpern	x	x		
Bestimmung von Antigenen, die nur mittels Adsorption/Elution nachweisbar sind				
Nachweis von RH1 Antigenen, die nur mittels Adsorption/Elution nachweisbar sind (*RHD*01EL*, *DEL*)	-	x	Auch im Rahmen der Genotypisierung von RH:-1 Spendern	
Nachweis von Blutgruppenantigenen, die nur mittels Adsorption/Elution nachweisbar sind	-*	x		
Abklärung von Diskrepanzen zwischen Geno- und Phänotyp				
Phänotyp positiv, Genotyp negativ**	x	x		
Phänotyp negativ, Genotyp positiv	x	x	«Nullallele», tragen ein «N» im ISBT-Allelnamen oder z.B. *RHD*01EL.01*	
Nachweis von Blutgruppenantigenen, für die keine kommerziellen serologischen Reagenzien verfügbar sind				
Blutgruppensystem Dombrock (DO)	x	x	DO1(Do^{a}), DO2 (Do^{b}), weitere Do-Antigene	
Seltene Blutgruppenantigene/ Negativität für hochfrequente Antigene (HFA)	x	x	z.B. LU18/LU19, DI1(Di^{a})/DI2(Di^{b}), SC1(Sc1)/SC2(Sc2)	
Seltene Blutgruppenantigene bestimmter Ethnien	x	x	z.B. RH10 (V), RH20 (VS), IN1(In^{a}), IN2 (In^{b})	
Pränatale Blutgruppenbestimmung				
Pränatale Blutgruppenbestimmung aus fetaler Primärprobe	x	-	nach invasiver Probengewinnung	
Pränatale Blutgruppenbestimmung aus mütterlichem Blut	x	-	z.B. fetale *RHD* Bestimmung (Screening), fetale Blutgruppenbestimmung bei immunisierter Mutter (z.B. *RHD*, *RHCE*, *KEL*, *HPA*)	7.1.4
Spezielle klinische Situationen				
Molekulare Blutgruppen-Abklärung bei polytransfundiertenPatienten	x	-		
Molekulare Blutgruppen-Abklärung bei Patienten mit positivem DAT	x	-		
Monoklonale Hämatopoese mit Verlust von Blutgruppenantigenen	x	x	z.B: bei Doppelpopulation ABO/RHD/RHC	
Bei Stammzelltransplantation	x	-		9.10
Chronisch transfundierte Patienten (Sichelzellanämie, Thalassämie, MDS etc.)	x	-	z.B: RHD, RHCE-Varianten, breite Blutgruppengenotypisierung	8.1.3.3 9.6 9.7 9.11
Therapie mit monoklonalen AK	x	-		9.9

* Abklärung nur aus wissenschaftlicher Sicht notwendig.
**Phänotyp positiv, Genotyp negativ: folgende Allele können beispielsweise vorliegen:

- Bei Vorliegen von Allel *RHD*01N.06* (DCe^{s}) liegt serologisch ein Pseudo RH2(C) vor. Der Patient sollte RH:-2 (C negativ) transfundiert werden, der Spender sollte als RH:2 (C positiv) gelten.
- Allele mit Mutationen in der Primerbindungsstelle: technisches Versagen führt zu einem falsch negativen Resultat für den Genotyp. In diesem Fall ist der Phänotyp ausschlaggebend für die Transfusionsempfehlung.

11.2 Gesetzliche Grundlagen

Gemäss der Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV, Art.64) [35] gelten für genetische Untersuchungen zur Typisierung von Blutgruppen im Zusammenhang mit Bluttransfusionen ausschliesslich folgende Artikel des Gesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG [36]): Art.16, Absatz 2 b, Art. 17 Absatz 1 c, Art.17 Absatz 2b, Art. 3 GUMG.

Gemäss GUMV Art.65 gelten für pränatale genetische Untersuchungen zur Abklärung von Blutgruppen die Artikel 3–12, 27 und 56–58 GUMG.

Insbesondere zu berücksichtigen sind die allgemeinen Bestimmungen betreffend Aufklärung und Zustimmung (Art. 5 und 6 GUMG), Recht auf Wissen und Nichtwissen (Art. 7 und 8 GUMG), Vermeidung von Überschussinformationen (Art. 9 GUMG), Umgang mit Proben und genetischen Daten (Art. 10–12 GUMG, Art. 3 GUMV) und die Vorgaben betreffend die Mitteilung von Überschussinformationen aus pränatalen genetischen Untersuchungen (Art. 27 Abs. 3 GUMG, vgl. Ziff. 4.5) [36].

11.3 Grundlegende Anforderungen an ein molekularbiologisches Labor

Labore, die molekularbiologische Analysen durchführen, müssen folgende Anforderungen erfüllen:

- Es müssen ausgewiesene Arbeitsplätze für molekularbiologische Arbeiten vorhanden sein, die nicht für andere Arbeiten verwendet werden.
- Um Kreuzkontaminationen zu vermeiden, müssen Einwegmaterialien wie z.B. gestopfte Spitzen verwendet und Handschuhe und Labormäntel getragen werden.
- Der Präamplifikationsbereich muss strikt vom Postamplifikationsbereich getrennt werden. Es darf nichts vom Postamplifikationsbereich (Zeitpunkt ab der Amplifikation, inklusive Thermocycler) zurück in den Präamplifikationsbereich gelangen (Arbeiten stets in einer Richtung), damit keine bereits amplifizierte DNA als Template eine ungewollte Amplifikationsreaktion verursachen kann und es dadurch zu Fehlbestimmungen oder falsch positiven Reaktionen kommt. Der Präamplifikationsbereich muss regelmässig mit geeigneten Mitteln dekontaminiert werden.

- Es muss schriftlich das Vorgehen festgehalten sein, wie eine mögliche Kontamination eliminiert werden kann und es müssen Massnahmen ergriffen werden, um Kontaminationen in Zukunft zu vermeiden. Im Falle einer Kontamination muss vor Wiederaufnahme der Analysen nachgewiesen werden, dass die Kontamination beseitigt wurde.
- Der Postamplifikationsbereich muss regelmässig mit geeigneten Mitteln dekontaminiert werden. Wenn amplifiziertes Produkt im Rahmen einer Kontaminationskontrolle («wipe test») detektiert wird, muss schriftlich das Vorgehen festgehalten sein, wie die Kontamination eliminiert werden kann und es müssen Massnahmen ergriffen werden, um Kontaminationen in Zukunft zu vermeiden. Vor Wiederaufnahme der Analysen muss nachgewiesen werden, dass die Kontamination beseitigt wurde.

11.4 Reagenzien, Geräte und Qualitätskontrollen

11.4.1 Geräte

Laborgeräte müssen entsprechend der geltenden Richtlinien (extern/ intern) qualifiziert werden. Die für die molekularbiologischen Analysen verwendete Geräte müssen regelmässig gewartet werden (extern/ intern). Zudem müssen die Laborgeräte gemäss er internen Qualitätssicherung überwacht werden, die Resultate protokolliert und nach den gültigen Anforderungen archiviert werden (s. § 2.3). Sämtliche Vorgaben zur Wartung müssen in entsprechenden QM-Dokumenten (SOP, MGD) geregelt sein.

11.4.2 Reagenzien

11.4.2.1 Allgemein

- Die verwendeten Laborreagenzien müssen CE-markiert sein
- Nicht CE-markierte Produkte oder selbst hergestellte Reagenzien müssen vor Gebrauch entsprechend den geltenden normativen Referenzen validiert werden.
- Bei Verwendung eines neuen Lots muss eine Eingangskontrolle in Anlehnung an interne Qualitätsanforderungen durchgeführt werden. Diese kann auch in Form des ersten Analyselaufs dokumentiert werden.
- Bei fehlenden Angaben betreffend Qualitätsnormen muss beim Hersteller ein Analysenzertifikat zu verlangen.
- Die Reagenzien sind entsprechend den Herstellervorschriften zu verwenden (Beipackzettel). Allfällige Abweichungen von diesen Vorschriften müssen validiert sein.
- Die Rückverfolgbarkeit der verwendeten Materialien (inkl. Lot-Nummer und Verfallsdatum) muss gegeben sein [6].
- Die Lagerbedingungen müssen dokumentiert sein, z.B. in einer Arbeitsvorschrift (SOP).

11.4.2.2 Primer

Bei der Verwendung von in-house Primern:

- Die Spezifität von Primerkombinationen und die Annealing-Positionen müssen definiert sein
- Qualitätsparameter müssen mittels QM-Dokumenten geregelt sein.
- Jedes Primerlot muss eine vom Labor definierte Qualitätskontrolle durchlaufen

Sequenz-spezifische Primer (SSP):

- Für kommerzielle Kits gilt, dass die Verantwortung der Spezifität der SSP beim Hersteller liegt.
- Jede Amplifikationsreaktion muss Kontrollen beinhalten, die technische Fehler aufdecken. Dies kann beispielsweise eine interne PCR-Kontrolle in einer Amplifikationsreaktion sein, die unabhängig vom untersuchten Allel immer ein positives Signal ergeben muss (z.B. «house keeping gene»).
- Für die Interpretation der Genotypisierung sind die Daten der Validierung und gegebenenfalls auch Daten vorangegangener Typisierungen zu berücksichtigen, die mit demselben Primerlot durchgeführt wurden. Alternativ müssen Positiv- und Negativkontrollen mitgeführt werden.

11.4.3 Qualitätskontrollen

11.4.3.1 Externe Qualitätskontrollen

- Das Labor muss an externen Qualitätssicherungsprogrammen («externe Ringversuche», EPT-Programme) teilnehmen., die alle akkreditierten Anwendungsbereiche abdecken. Für Anwendungsbereiche im akkreditierten Umfang, für die kein geeignetes externes Qualitätssicherungsprogramm verfügbar ist, ist – sofern möglich – ein alternatives Vorgehen zu prüfen, beispielsweise der organisierte Probenaustausch zwischen Laboratorien oder die Überprüfung mittels Referenzmaterial (s. ISO 15189). Für den Bereich der molekularen Blutgruppenbestimmung ist eine Teilnahme an Programmen wie denen von Instand e.V. oder UK NEQAS erforderlich.
- Das Labor hat die Teilnahme an relevanten EPT-Programmen oder Workshops im Voraus zu dokumentieren und eine vordefinierte Verfahrensweise zur Untersuchung von EPT-Proben festzulegen.
- Bei der Untersuchung von EPT-Proben sind dieselben Methoden einzusetzen, wie sie routinemässig bei klinischen Proben zur Anwendung kommen – entweder einzeln oder in Kombination. Ebenso muss die Befundung und Interpretation der EPT-Proben analog zur klinischen Routinediagnostik erfolgen.

- Die Mindestanzahl an Proben gilt für alle Methoden, die zur Erstellung eines endgültigen Ergebnisses eingesetzt werden (s. QUALAB [12]).
- Im Bereich der Blutgruppen-Genotypisierung sind mind. zwei Teilnahmen pro Jahr empfohlen. Die Spezifitäten richten sich nach den aktuellen Anforderungen z. B. von Instand e.V. oder UK NEQAS.
- Teilnehmende Labore haben sicherzustellen, dass sämtliche EPT-bezogenen Unterlagen vollständig geführt und für eine Bewertung durch externe Prüfer (z.B. im Rahmen von Audits der Schweizerischen Akkreditierungsstelle) verfügbar gemacht werden.
- Bei Abweichungen müssen nachvollziehbare Massnahmen zur Korrektur oder Prävention getroffen werden und diese klar dokumentiert sein.

11.4.3.2 Interne Qualitätskontrollen

- Das Labor hat regelmässige interne Qualitätskontrollen (IQK) für alle relevanten Testsysteme, einschliesslich Genotypisierung durchzuführen, um die Zuverlässigkeit und Konsistenz aller diagnostischen Untersuchungen sicherzustellen. Dies kann z.B. durch definiertes Kontrollmaterial oder Kontrollprimer (s. auch § 11.3.2.2) erfolgen.
- Die Durchführung und Dokumentation der IQK muss gemäss den geltenden regulatorischen Vorgaben erfolgen.
- Abweichungen sind zeitnah zu bewerten, zu dokumentieren und gegebenenfalls durch geeignete Korrekturmassnahmen zu beheben. Die Verantwortlichkeiten sowie die Freigabeprozesse muss klar geregelt und regelmässig überprüft werden.

11.5 Methoden

11.5.1 Extraktion von Nukleinsäuren

Für die Extraktion von Nukleinsäuren müssen validierte Verfahren eingesetzt werden. Die Reinheit und Konzentration der extrahierten Nukleinsäuren sollten für jede Probe bestimmt werden. Wird dies nicht bestimmt oder ist dies logistisch nur bedingt durchführbar (z.B. bei Hochdurchsatzverfahren), muss das Labor dieses Vorgehen getestet und validiert haben. Wird die DNA nicht unmittelbar nach Extraktion verwendet, muss sie so gelagert werden, dass ihre Integrität gewahrt bleibt.

11.5.2 Elektropherese

Die Angaben zur Elektropherese müssen dokumentiert sein. Das Labor muss Kriterien für eine positive Gelbande oder einen positiven Peak in der Elektropherese festlegen. Wenn die Grösse des Amplikons einen entscheidenden Faktor für die Auswertung darstellt, müssen Grössenmarker, die den ganzen Bereich der Amplikongrössen abdecken, in der Elektropherese mitgeführt werden.

11.5.3 Sanger-Sequenzierung

Für Sanger-Sequenzierreaktionen gilt:

- Das Template, die Sequenzierprimer und Reagenzien müssen eine ausreichende Reinheit, Spezifität, Quantität und Qualität haben, um interpretierbare Resultate zu

erhalten.

- Amplifikate sollten vor der Sequenzierreaktion gereinigt werden, um dNTPs, Polymerase und Amplifikationsprimer zu eliminieren
- Die Grösse der zu erwartenden Fragmente muss dokumentiert sein
- Es müssen Qualitätsanforderungen für die Auswertung der Sequenzierungsresultate definiert sein.
- Bei der Darstellung und Befunderstellung sollten jeweils die entsprechenden Referenzsequenzen angegeben werden (z.B: MANE Select, ISBT Homepage)

11.5.4 Andere Methoden

Bei der Blutgruppengenotypisierung mittels anderer Methoden gilt:

- Alle relevanten obengenannten Punkte gelten auch für diese Methoden
- Die Methoden müssen validiert sein
- Bei der Durchführung müssen geeignete Kontrollen mitgeführt werden

11.6 Verarbeitung molekulargenetischer Daten zur Blutgruppenbestimmung

- Die molekulare Blutgruppentypisierung kann auf unterschiedlichen Rohdaten basieren, wie etwa SNV-Typisierung, Sequenzierung mittels verschiedener Verfahren oder anderen Methoden unter Verwendung von DNA oder RNA. Diese Rohdaten müssen in sogenannte Haplotyp-Allele überführt werden, die im Folgenden als „Allele“ bezeichnet werden.
- Für die Benennung der Allele ist die Terminologie der International Society of Blood Transfusion (ISBT) zu verwenden. Die jeweils aktuellsten Versionen der ISBT-Blutgruppen-Alleltabellen (einschliesslich Versionsnummer) sind unter folgendem Link verfügbar:
  http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/
- Bei neu entdeckten Allelen ohne bestehende ISBT-Nomenklatur ist eine Benennung mit <Trivialnamen> erforderlich. Diese muss eine Rückschliessbarkeit auf die genetische Variante ermöglichen und eine Verwechslung mit bestehenden ISBT-Bezeichnungen ausschliessen. Darüber hinaus wird empfohlen, neue Allele in wissenschaftlichen Fachzeitschriften zu veröffentlichen, die entsprechenden Sequenzen in öffentliche Nukleotiddatenbanken einzureichen (möglichst als kompletter Haplotyp) und die Entdeckung den zuständigen Ansprechpartnern des ISBT-Terminologiekomitees zu melden.
- Die molekulargenetisch definierten Allele sind als Genotyp anzugeben. Bei homozygoten Konstellationen reicht es in der Regel aus, das betreffende Allel einmal zu nennen. Ist eine Homozygotie nachgewiesen, z.B. durch RH-Box-Analysen oder quantitative Verfahren im Fall von RHD, kann sie durch doppelte Nennung des betreffenden Allels dokumentiert werden. Liegt keine Zygositätsbestimmung vor, kann – analog zur serologischen Notation – ein Punkt zur Kennzeichnung verwendet werden (z. B. RHD |.).

In Fällen von Genverdopplungen auf einem Haplotyp (z. B. GYP*401) kann ein drittes Allel pro Genlokus angegeben werden.

11.7 Externe Befundübermittlung

- Bei molekulargenetischen Untersuchungen zur Blutgruppenbestimmung müssen die verwendeten Methoden (z. B. SNV-Typisierung, Sequenzierung) und je nach Relevanz die verwendeten Kits explizit angegeben werden.
- Resultate der SNV-Genotypisierung sind mit Angabe der genetischen Positionen gemäss der Terminologie der ISBT zu dokumentieren. Es sind die jeweils aktuellen Allelbezeichnungen zu verwenden (https://www.isbtweb.org/, s. § 11.5). Bei Bedarf, z.B. bei Sequenzierungsresultaten sollte die entsprechende Referenzsequenz angegeben werden (z.B. Terminologie der ISBT oder MANE Select).
- Bei neu entdeckten Allelen ohne bestehende ISBT-Nomenklatur ist eine Benennung mit <Trivialnamen> erforderlich (s. § 11.5).
- Aus den Ergebnissen sind nach Möglichkeit die beiden elterlichen Allele als Genotyp zu bestimmen und daraus die entsprechenden Blutgruppenphänotypen abzuleiten. Eine Zusammenschau mit vorhandenen serologischen Vorwerten ist empfohlen.
- Die Dokumentation kann durch erläuternde Kommentare ergänzt werden, insbesondere bei seltenen Allelen oder ungewöhnlichen Genotypkonstellationen. Zudem ist -wenn möglich- eine transfusionsmedizinische Empfehlung zu geben, um die klinische Relevanz für die Patientenversorgung sicherzustellen.

Referenzen

[1] *Verordnung über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, VAM SR 812.212.21)*. [Online]. Available: http://www.fedlex.admin.ch
[2] SULM, "KBMAL Kriterien zum Betreiben von medizinischen Laboratorien." QUALAB Swiss, Nov. 10, 2016.
[3] Schweizerische Arbeitsgruppe Qualitätssicherung in der Anwendung von Blutprodukten, "Leitfaden für die Qualitätssicherung in der Transfusionspraxis".
[4] Marion E. Reid, Christine Lomas-Francis and Martin L. Olsson, "The Blood Group Antigen Facts Book," *Acad. Press*, 2012.
[5] "International Society of Blood Transfusion (ISBT)", [Online]. Available: https://www.isbtweb.org/
[6] Swissmedic, "Leitlinien Inspektionen von Blutlagern," Jan. 2020.
[7] *Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV SR 812.212.1*. [Online]. Available: http://www.fedlex.admin.ch
[8] *Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG SR 812.21)*. [Online]. Available: http://www.fedlex.admin.ch
[9] B-CH, "Vorschriften B-CH Artikel 15 «Dokumentation und Datenmanagement»," *Atlas B-CH*.
[10] Milkins C, Berryman J, Cantwel C et al., "Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories," *Br. Comm. Stand. Haematol.*, p. 23:3-35, Apr. 2013.
[11] "Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components.," *Publ. Eur. Dir. Qual. Med. Healthc. Counc. Eur.*, Actual version.
[12] QUALAB Swiss, "QUALAB Schweizerischer Verein für Qualitätssicherung im mediznischen Laboratorium." Dec. 03, 2020. [Online]. Available: https://www.qualab.swiss/QUALAB_d.htm
[13] White J, "Pre-transfusion testing," *Vox Sang.*, 2009.
[14] White J, Qureshi H, Massey E, Needs M, Byrne G, Daniels G, Allard S, "Guidelines for blood grouping and antibody testing in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology.," *Transfus Med 2604*, pp. 246–63, Aug. 2016.
[15] AABB American Association of Blood Bank, "Technichal Manual 2023 (21st edition)," *AABB*, 2023, [Online]. Available: https://www.aabb.org/aabb-store/product/technical-manual-21st-edition---print-16919010
[16] Flegel W A, "Experience with RHD*weak D type 4.0 in the USA," *Transfusion (Paris)*, p. 60(4):855-859, Mar. 2020, doi: doi: 10.1111/trf.15741.
[17] Willy A Flegel, Gregory A Denomme, John T Queenan, Susan T Johnson, Margaret A Keller, Connie M Westhoff, Louis M Katz, Meghan Delaney, Ralph R Vassallo, Clayton D Simon, S Gerald Sandler, "It's time to phase out 'serologic weak D phenotype' and resolve D types with RHD genotyping including weak D type 4," *Transfusion (Paris)*, vol. 60(4), pp. 855–859, Mar. 2020, doi: 10.1111.
[18] M. Hodel, S. Lejon Crottet, L. Raio, R. Zimmermann, O. Lapaire, G. Canellini, C. Henny, C. Niederhauser, S. Waldvogel, S. Fontana, "Expertenprief Nr. 68. Empfehlungen zur Anti-D-Immunglobulin-Gabe in der Schwangerschaft (= Anti-D-Prophylaxe).".
[19] Helen V New, Jennifer Berryman, Paula H B Bolton-Maggs, Carol Cantwell, Elizabeth A Chalmers, Tony Davies, Ruth Gottstein, Andrea Kelleher, Sailesh Kumar, Sarah L Morley, Simon J Stanworth, "Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. Addendum 2020," *Br. Comm. Stand. Haematol. Br J Haematol*, p. 175:784-828, 2016.
[20] Helen V New, Simon J Stanworth, Ruth Gottstein, Carol Cantwell, Jennifer Berryman, Elizabeth A Chalmers, Paula H B Bolton-Maggs; BSH Guidelines Transfusion Task Force, "British Society for Haematology Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children," *Br J Haematol 2016*, p. 175:784-828, 2016.
[21] Andréanne Villeneuve, Valérie Arsenault, Jacques Lacroix, Marisa, "Neonatal red blood cell transfusion".
[22] "Transfusion in neonates and older children: Principles and updates.," *Transfus Clin Biol 2019*, p. 26:195-196, 2019.
[23] New HV, Stanworth SJ, Engelfriet CP et al., "Neonatal transfusions – International Forum," *Vox Sang*, p. 96: 62–85, 2009.

[24] Christoph Rüegger, Romaine Arlettaz Mieth, Laureline Barrielle, Inga Hegemann, and Gabriel Konetzny, “Red Blood Cell Transfusions in the Newborn.” Sep. 2021. [Online]. Available: https://www.neonet.ch/application/files/1516/3801/8209/Guidelines_Red_Blood_Cell_Transfusions.pdf
[25] “EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines,” vol. 4, [Online]. Available: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
[26] “Empfehlung Umgang mit Blutprodukten der Gruppe RH1 (RhD) negativ.”
[27] Sandler S. G., Eder A. F., Goldman M., and Winters J.L, “The entity of immunoglobulin A-related anaphylactic transfusion reactions is not evidence based,” *Transfusion (Paris)*, p. 55:199-204, 2015.
[28] Anani W., Triulizi D., Yazer M.H., and Qu L, “Relative IgA-deficient recipients have an increased risk of severe allergic transfusion reactions,” *Vox Sang.*, p. 107:389-392, 2014.
[29] Hustinx H., Scholl N., Gowland P., Krieg R., Stolz M., Fontana S., Niederhauser C, “Screening of Swiss blood donors for IgA deficiency and its significance for the investigation of anaphylactic transfusion reactions,” *Swiss Med. Forum*, p. 9 (Suppl. 46), 2009.
[30] Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al., “American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support,” *Blood Adv*, p. 4:327-55, 2020.
[31] Linder GE, Chou ST, “Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease,” *Haematologica*, p. 106:1805–15, 2021.
[32] Narbey D, Habibi A, Chadebech P et al., “Incidence and predictive score for delayed hemolytic transfusion reaction in adult patients with sickle cell disease,” *Am. J. Hematol.*, p. 92:1340-1348, 2017.
[33] Habibi A, Mekontso-Dessap A, Guillaud C, et al., “Delayed hemolytic transfusion reaction in adult sickle-cell disease: presentations, outcomes, and treatments of 99 referral center episodes,” *Am J Hematol*, p. 91:989-94, 2016.
[34] “BV-HV-protocol-current.pdf.” Accessed: Jul. 01, 2025. [Online]. Available: https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/Biovigilance/BV-HV-protocol-current.pdf
[35] *Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV, 810.122.1)*. [Online]. Available: https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/585/de
[36] *Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG, SR 810.12)*. [Online]. Available: https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/537/de

Für weitere Auskünfte stehen Ihnen die Blutspende des Schweizerischen Roten Kreuzes (B-CH SRK) mit ihren Regionalen Blutspendediensten SRK und der Vorstand SVTM gerne zur Verfügung:

Blutspende SRK Schweiz AG
Waldeggstrasse 51
3097 Liebefeld
www.blutspende.ch
bsd@blutspende.ch

Sekretariat SVTM
c/o Blutspende SRK Schweiz AG
Stefanie Mast
Waldeggstrasse 51
3097 Liebefeld
www.svtm-asmt.ch
svtm-asmt@blutspende.ch

Verantwortliche Fachgruppe

- Soraya Amar, Mitglied FG (Vertreterin B-CH)
- Adrian Bachofner, Mitglied FG (Vertreter Universitätsspital Zürich)
- Daniel Bolliger, Mitglied FG (Vertreter Anästhesie)
- Giorgia Canellini, Mitglied FG (Interregionale Blutspende)
- Michael Daskalakis, Mitglied FG (Inselspital)
- Charlotte Engström, Co-Leiterin FG (RBSD ZH)
- Sofia Lejon Crottet, Leiterin FG (Interregionale Blutspende)
- Antoinette Monn, Mitglied FG (Vertreterin Stadtspital Waid und Triemli)
- Tanja Rüfli, Mitglied FG (RBSD BS-BL)
- Belinda Ryser, Mitglied FG (RBSD SI)
- Sophie Waldvogel, Mitglied FG (SRTS GE) (Vertreterin SVTM)

Ehemalige Fachgruppenmitglieder

- Beat M. Frey
- Hein Hustinx
- Behrouz Mansouri
- Inga Hegemann
- Christoph Niederhauser

Addendum 1

ISBT-Nr.	System	Antigen-Nummer												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total
001	ABO$	A	B	A,B	A1	…								4
002	MNS	M	N	S	s	U	He	Mi^a	M^c	Vw	Mur	M^g	Vr	50
003	P1PK	P1	---	p^k	NOR									3
004	RH	D	C	E	c	e	f	Ce	C^w	C^x	V	E^w	G	56
005	LU (Lutheran)	Lu^a	Lu^b	Lu3	Lu4	Lu5	Lu6	Lu7	Lu8	Lu9	…	Lu11	Lu12	29
006	KEL (Kell)	K	k	Kp^a	Kp^b	Ku	Js^a	Js^b	…	…	Ul^a	K11	K12	38
007	LE (Lewis)	Le^a	Le^b	Le^{ab}	Le^{bH}	ALe^b	BLe^b							6
008	FY (Duffy)	Fy^a	Fy^b	Fy3	…	Fy5	Fy6							5
009	JK (Kidd)	Jk^a	Jk^b	Jk3										3
010	DI (Diego)	Di^a	Di^b	Wr^a	Wr^b	Wd^a	Rb^a	WARR	ELO	Wu	Bp^a	Mo^a	Hg^a	23

$ Die ISBT-Terminologie für das ABO-Blutgruppensystem wird in den Empfehlungen nicht angewendet. Jedes Blutgruppensystem ist einerseits durch die jeweilige ISBT-Nummer und andererseits durch eine Kombination von 2 bis 4 Grossbuchstaben (ISBT-Symbol) definiert. Das Kidd- System, zum Beispiel, besitzt das ISBT-Symbol JK und die ISBT-Nummer 009. Das Antigen Jk^b wird gemäss der ISBT-Nomenklatur als JK2 bezeichnet.

Blau: polymorph

Rot: hochfrequent (high prevelence)

Grün: niedrigfrequent (low prvelence)

Beispiel 1

	Traditionell	ISBT
Antigen	Fy^a	FY1
Phänotyp	Fy(a+b-)	FY:1,-2$$
Allel	*Fy^a*	*FY*01*
Genotyp	*Fy^a Fy^a*	*FY*01/FY*01*
Antikörper	Anti-Fy^a	Anti-FY1

Beispiel 2

	Traditionell	ISBT
Antigen	K	KEL1
Phänotyp	K+k-	KEL:1,-2$$
Allel	*K*	*KEL*01.01*
Genotyp	*KK*	*KEL*01.01/KEL*01.01*
Antikörper	Anti-K	Anti-KEL1

Beispiel 3

	Traditionell	**ISBT**
Antigene	D, C, E, c, e	RH1, RH2, RH3, RH4, RH5
Phänotyp	D+C+E+c+e+ (R1R2)	RH:1,2,3,4,5$^{\$\$}$
Allel	*D, CE*	*RHD*01/RHCE*02/ RHCE*03*$^{\$\$\$}$
Genotyp	*CDe/cDE*$^{\$\$\$}$	*RHD*01/RHD*01, RHCE*02/RHCE*03*$^{\$\$\$}$
Antikörper	Anti-D, -C, -E, -c, -e	Anti-RH1, -RH2, -RH3, -RH4, -RH5

$^{\$\$}$ Gemäss ISBT werden serologisch abgeschwächte Antigene (weak oder partial) im Phänotyp mit W respektive mit P vor der Antigennummer gekennzeichnet, z.B. FY:W2 = Phänotyp Fy(b+w), RH:P1 = Phänotyp RhD partial.

$^{\$\$\$}$ Höchstwahrscheinlicher Genotyp.