DRK-Blutspendedienst Nord-Ost
gemeinnützige GmbH
Berlin | Brandenburg | Hamburg
Sachsen | Schleswig-Holstein

Deutsches Rotes Kreuz

Transfusionsmedizinische Relevanz von Autoantikörpern

Arbeitskreis Hämotherapie 26.09.2025

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost
gemeinnützige GmbH
Institut für Transfusionsmedizin Dresden
Blasewitzer Straße 68/70
01307 Dresden

Dr. med. Franziska Paul

Agenda

Kälte- vs. Wärmereaktive Autoantikörper

- Bedeutung von Autoantikörpern in der Transfusionsmedizin: AIHA
- Fallbeispiele
- Ziel: Unterschiede KAAK vs. WAAK praxisnah darstellen

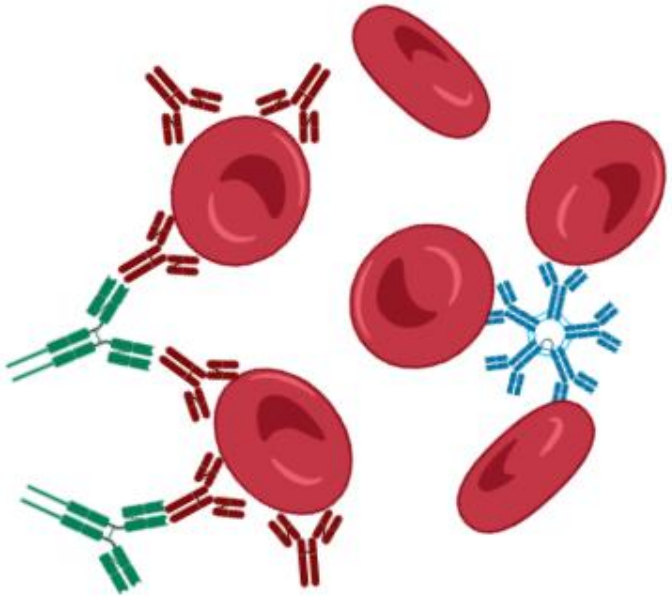
Einleitung

	Kälte**auto**antikörper (KAAK)	Wärme**auto**antikörper (WAAK)
Pathophysiologie	Primär vs. sekundär Infekte (Mykoplasmen, EBV) → akut idiopathisch, Lymphoproliferation → chronisch	primär: idiopathisch (50%), genetisch (HLA-DQ6) sekundär: Autoimmunerkrangungen (RA, SLE), Lymphoproliferation, **Medikamente!,** Virusinfekte
Temperaturbereich	reaktiv bei < 30 °C	reaktiv bei 37 °C
AIHA	Hämolyse mild, oft kompensiert (intravasal durch Komplement)	schwere Hämolyse möglich (extravasal)
Klinische Chemie	Bilirubin (↑), LDH ↑	Bili ↑, LDH ↑, Haptoglobin ↓, Hb ↓
Immunhämatologie	**DAT** meist **C3d +**, IgM-vermittelt	**DAT** meist **IgG +**, C3d + möglich
Transfusionsrelevanz	Störung serologischer Tests, Blutwärmer, Bedside-Material	Kreuzprobe schwierig, Allo-AK müssen ausgeschlossen werden, aufwendige immunhämatologische Diagnostik, Risikotransfusion

DAT

Direkter Antihumanglobulintest (DAT)/ Direkter Coombs (DCT)

… dient dem Nachweis von Antikörpern (Auto- und Allo-Ak) und Komplementfaktoren, die sich in vivo an die Patientenerythrozyten gebunden haben



Antihumanglobulin

IgM
- kältereaktiv
- ↑ Komplementaktivierung
- Pentamer
- komplette Antikörper

IgG
- wärmereaktiv (37°C)
- Kaum Komplementaktivierung
- Monomer
- inkompletter Antikörper

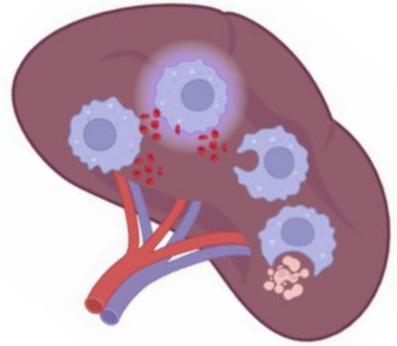
Hämolyse

Intravasal

Komplementaktivierende Antikörper (zB. AB0-Inkompatibilität, KAAK) führen zur Schädigung der Erythrozytenmembran → einer Permeabilitätsstörung mit Austritt zytoplasmatischer Bestandteile und konsekutivem Untergang der Zelle

Extravasal

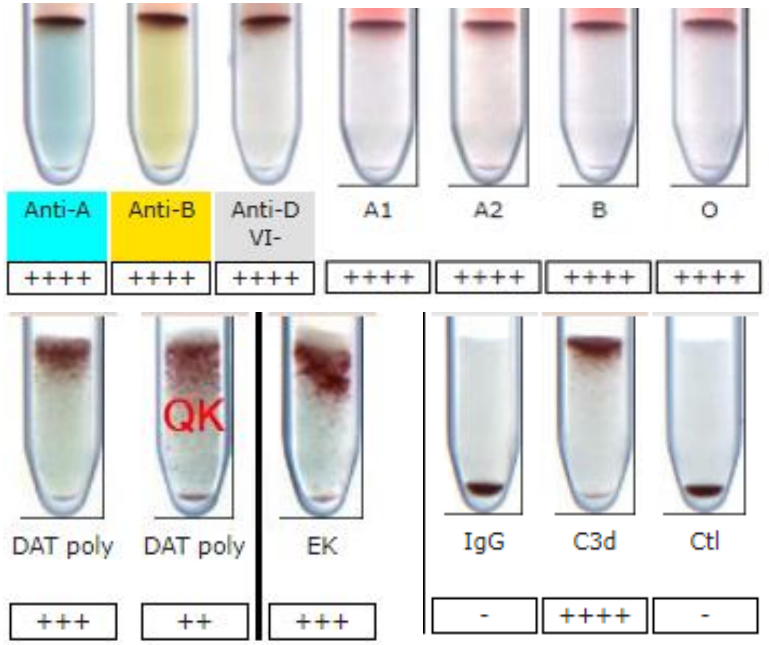
IgG1- und/oder IgG3-Antikörper vermitteln eine Opsonierung der Erythrozyten, mit oder ohne begleitende Komplementaktivierung, gefolgt vom Abbau durch intrahepatische Makrophagen oder splenische mononukleäre Zellen



Autoantikörper

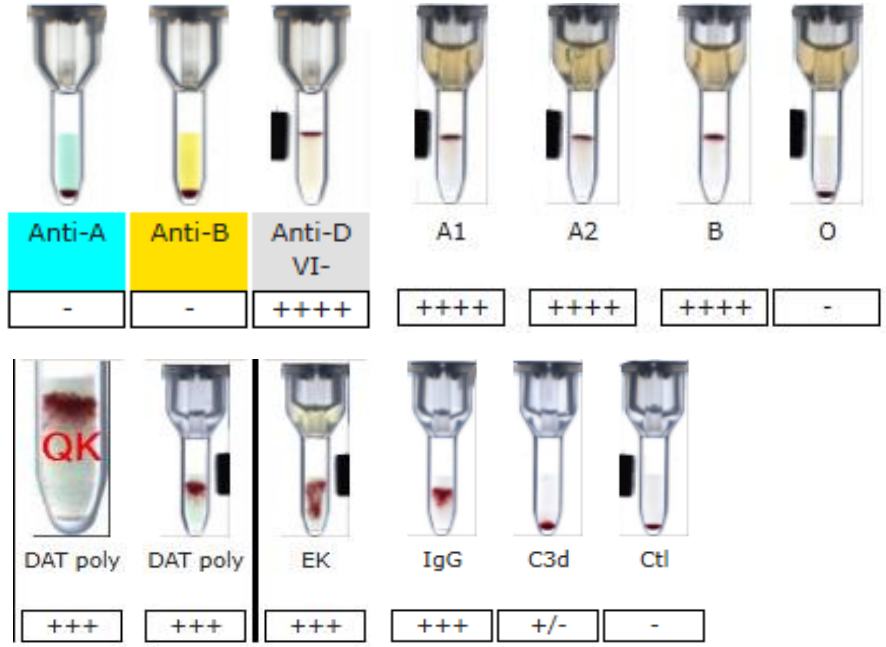
Kälteautoantikörper

- BG: oft nicht bestimmbar
- AKS +/-
- **DAT positiv**, **va. C3d**
- ELUAT: negativ



Wärmeautoantikörper

- BG: keine Probleme
- AKS, AKDIFF positiv
- **DAT positiv: va. IgG** → Titer → Hämolyserrisiko
- ELUAT: positiv



KAAK

1. Hinweis

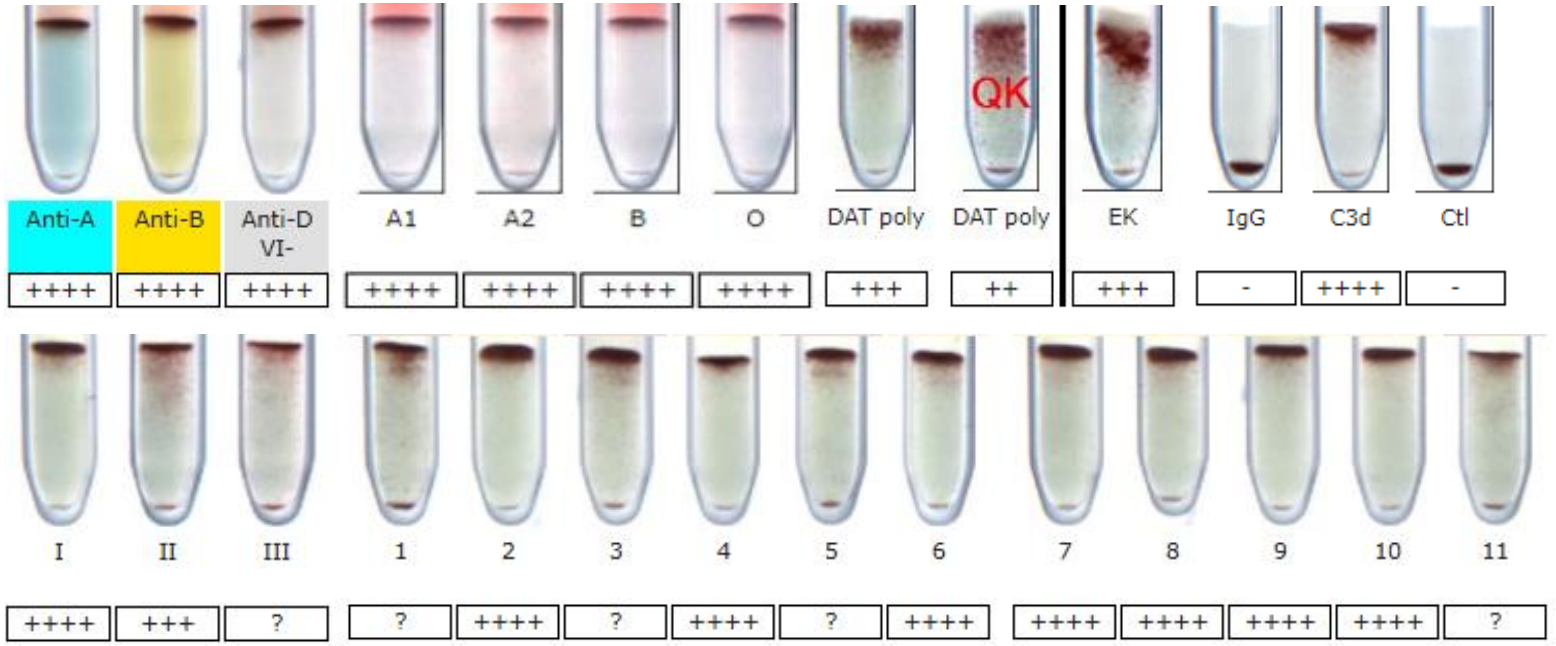
Fallbeispiel KAAK 1

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost
gemeinnützige GmbH
Berlin | Brandenburg | Hamburg
Sachsen | Schleswig-Holstein

Deutsches Rotes Kreuz

Patient: W, *18.03.1949, CAD

nativ



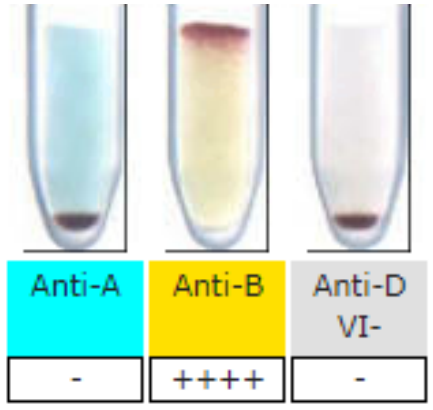
→Blutgruppenbestimmung und AKS IAT Gelkarte bei KAAK erschwert

ZIEL: Ablösen von Autoantikörpern, die bei Temperaturen < 30 °C an Ery‘s binden und die immunhämatologischen Ergebnisse stören, AKS ohne Autoantikörper zum Identifizieren von Allo-Ak

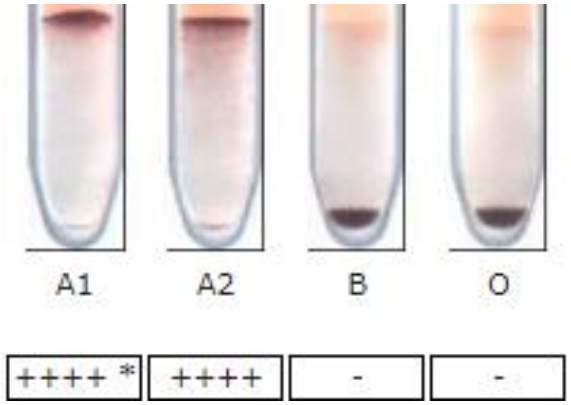
Fallbeispiel KAAK 1

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost
gemeinnützige GmbH
Berlin | Brandenburg | Hamburg
Sachsen | Schleswig-Holstein

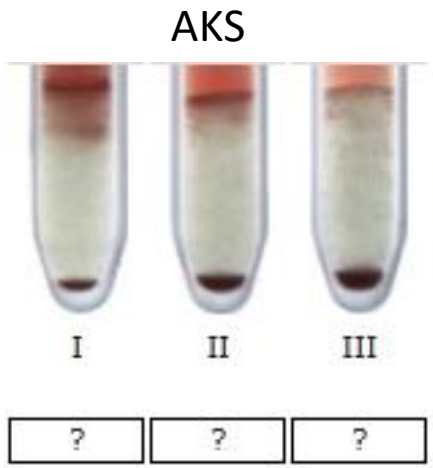
Deutsches Rotes Kreuz



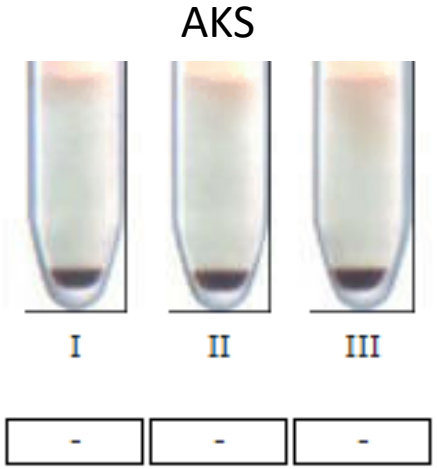
1. Methode



2. Methode



3. Methode



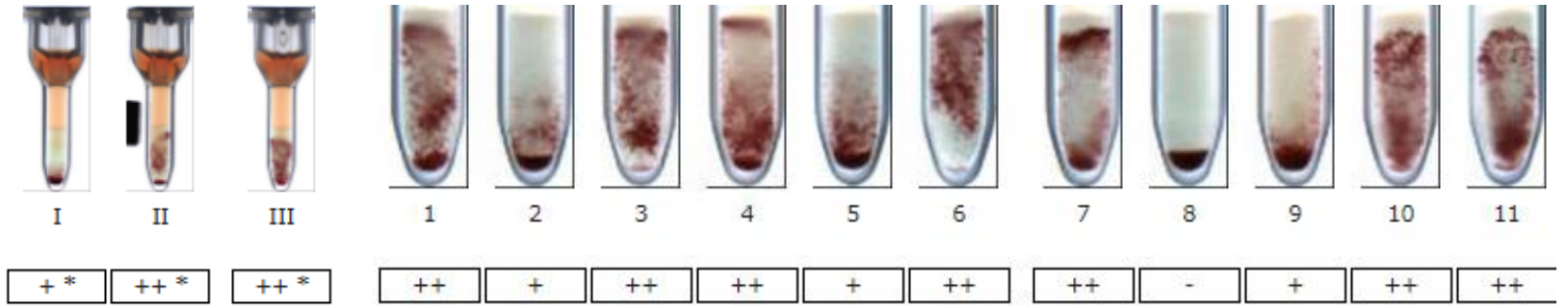
4. Methode

Endbefund:
Patient: W, *18.03.1949, CAD
B RhD negativ
→ starke Kälteautoantikörper nachweisbar (passend zur Diagnose CAD)
→ C3d weist Komplementaktivierung nach
→ Derzeit keine Allo-Ak nachweisbar

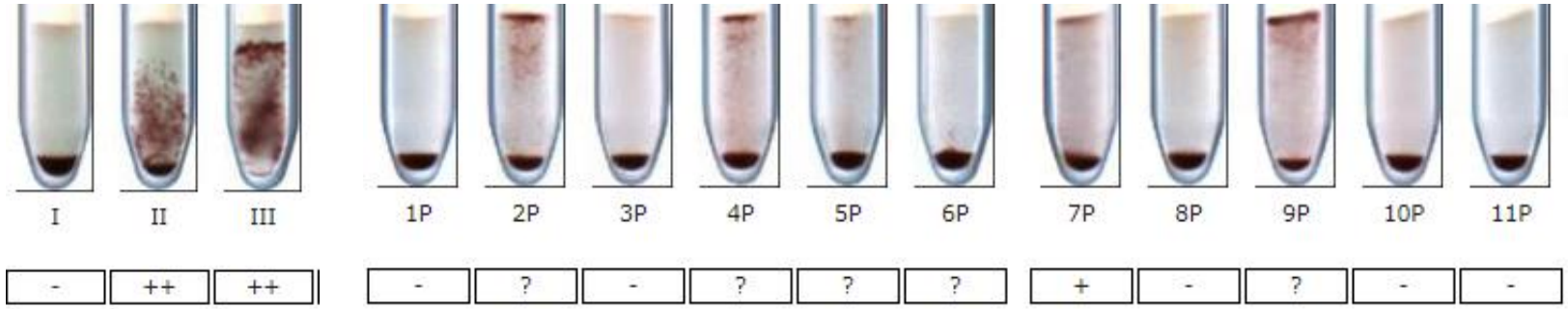
Fallbeispiel KAAK 2

Patient: M, *20.06.1951, gepl. Osteosynthese, bekannte KAAK

nativ



Nach Ablösung der KAAK



→ AKS u AKDIFF sieht nativ und nach Ablösung der KAAK spezifisch aus
→ In BioRad Standard 11er Panal Gelkarte kein eindeutiges Ergebnis

Fallbeispiel KAAK 2

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost
gemeinnützige GmbH
Berlin | Brandenburg | Hamburg
Sachsen | Schleswig-Holstein

Deutsches Rotes Kreuz

3-Stufen Röhrchentest

			Rh-hr						Kell						Duffy		Luth-eran		Kidd		MNS				Lewis		P	Xg	Colton		Diego		Special Type** Besonderheiten**		Test Results Ergebnisse				
	Donor-No.	Rh-Typ	D	C	E	c	e	C^w	K	k	Kp^a	Kp^b	Js^a	Js^b	Fy^a	Fy^b	Lu^a	Lu^b	Jk^a	Jk^b	M	N	S	s	Le^a	Le^b	P_1	Xg^a	Co^a	Co^b	Di^a	Di^b			RT	4°C	37°C	AT	CZ
1	904745	R_1R_1	+	+	o	o	+	o	+	+	o	+	nt	nt	o	+	o	+	+	o	+	o	+	o	o	+	+	+	nt	nt	nt	nt		1	–	4	–	–	3
2	904746	R_2R_2	+	o	+	+	o	o	o	+	o	+	nt	nt	o	+	o	+	+	o	+	o	+	+	o	o	o	o	nt	nt	nt	nt		2	1	4	–	–	3
3	904747	$R_1^wR_1$	+	+	o	o	+	+	o	+	o	+	nt	nt	+	+	o	+	+	+	+	+	o	+	+	o	o	o	nt	nt	nt	nt		3	1	4	–	2	/
4	904748	R_0r	+	o	o	+	+	o	o	+	o	+	nt	nt	+	o	+	+	+	o	o	+	o	+	o	+	+	o	nt	nt	nt	nt		4	2	4	–	3	/
5	904752	r'r	o	+	o	+	+	o	o	+	o	+	nt	nt	+	o	o	+	+	+	+	+	+	o	o	+	o	+	nt	nt	nt	nt		5	2	4	–	3	/
6	903637	r''r	o	o	+	+	+	o	o	+	o	+	nt	+	o	+	o	+	o	+	o	+	+	+	o	+	o	+	nt	nt	nt	nt		6	2	4	–	–	3
7	904751	rr	o	o	o	+	+	o	o	+	+	+	nt	nt	+	+	o	+	o	+	o	+	o	+	+	o	+	+	nt	nt	nt	nt		7	2	4	–	2	/
8	600302	rr	o	o	o	+	+	o	+	o	o	+	o	+	o	+	o	+	+	+	+	+	+	+	o	+	+	+	+	+	o	nt		8	3	4	–	–	3
	Autocontrol																																Autocontrol		2	4	–	2	/
																																	Fy(a) +		3	–	–	3	
																																	Fy(a) –		–	–	–	–	3

Shaded columns indicate antigens destroyed or diminished in reactivity by enzyme treatment.
Die farbig gekennzeichneten Antigene können im Enzymtest unterdrückt oder zerstört werden.

** Donors are tested for HLA Class I antigens according to Bio-Rad test method using a monoclonal anti-HLA class I reagent. Positive reactions are reported accordingly. / Die Spender wurden mit einem monoklonalen Anti-HLA Class I Reagenz in einer Testmethode von Bio-Rad getestet. Positive Reaktionen sind entsprechend ausgewiesen.

+ = positive positiv 0 = negative negativ nt = not tested nicht getestet w = weak schwach s = strong stark

Bio-Rad Medical Diagnostics GmbH
Industriestr. 1, D-63303 Dreieich, Germany
Tel.: +49-6103-3130-0, Fax: +49-6103-3130-724
www.bio-rad.com, techsupport.bmd@bio-rad.com

BIO-RAD

CE 0123

Fy(a) + vorgetestet → KP 385 | 3 | – | – | 3
KP 195 | 3 | – | – | – | 3
KP 401 | 3 | – | – | – | 3

Fallbeispiel KAAK 2

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost
gemeinnützige GmbH
Berlin | Brandenburg | Hamburg
Sachsen | Schleswig-Holstein

Deutsches Rotes Kreuz

Endbefund:
Patient: M, *20.06.1951, gepl. Osteosynthese, bekannte KAAK
→ NEU! **Anti-Fy(a)** im IAT → zeitlebens beachten (Nothilfepass)
→ zusätzlich (bekannte) **Kälteautoantikörper** (passager)
→ Transfusion über Blutwärmer, Bedside-Test Material vorwärmen
→ Verlängerte Bearbeitungszeit für Konservenbereitstellung beachten

Konservenauswahl: B Rh D negativ ccddee, Kell negativ, Fy(a) negativ

(Kaukasische Bevölkerung)

B ccddee	Häufigkeit ca. 2 %
Kell neg.	Häufigkeit ca. 91 %
Fy(a) negativ	Häufigkeit ca. 34 %

Ca. 5 von 1000 EK‘s

Labor:

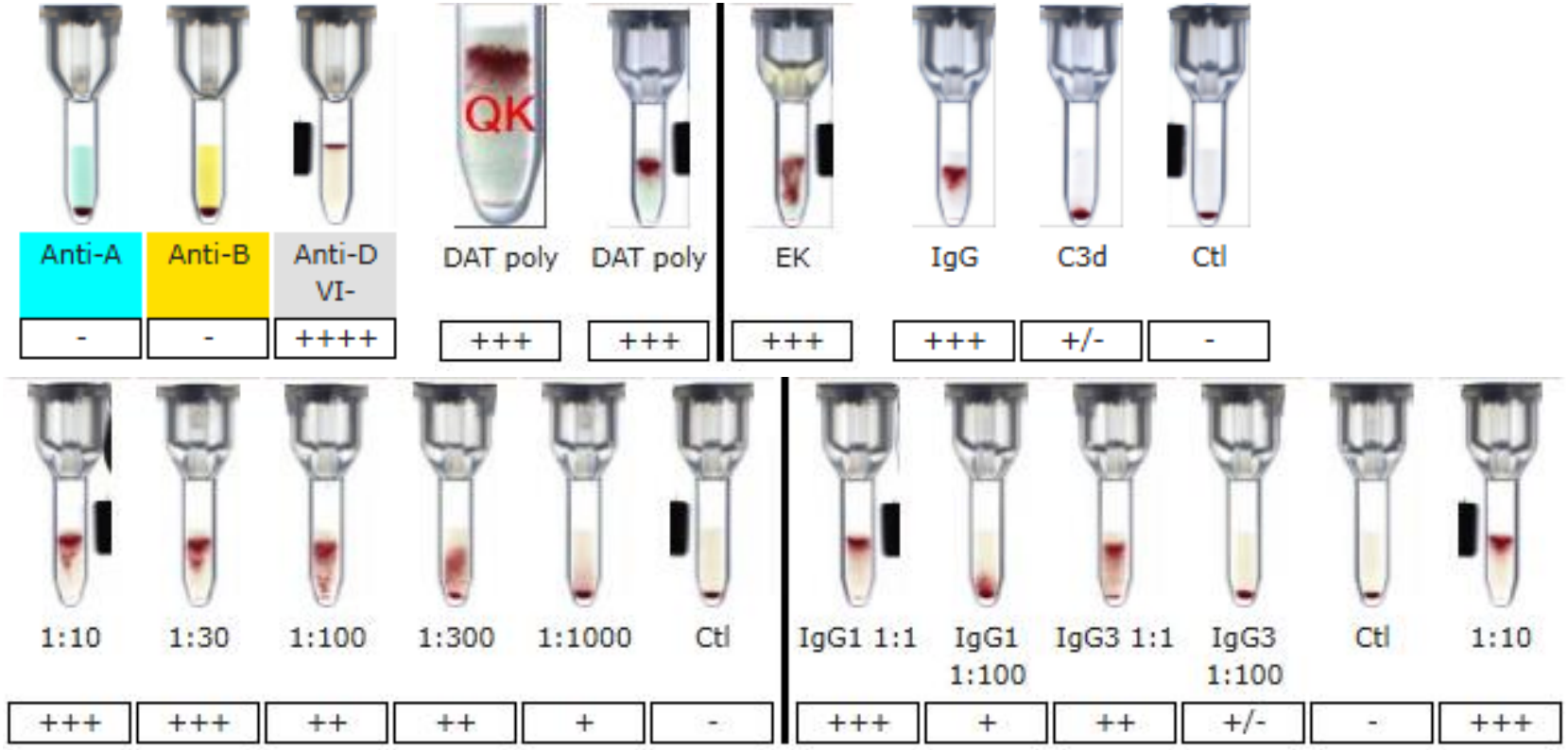
→ Längere Bearbeitungszeit im Labor nötig
→ Blutgruppenserologie erschwert
→ Kreuzproben meist auch positiv wenn AKS stark positiv

Klinik/Praxis:

→ Bedside Test Materialien vorwärmen
→ Transfusion über Blutwärmer empfohlen (zert. Medizinprodukt!)
→ Patient vor Kälteexposition bewahren
→ OP Temperatur individuell anpassen

Fallbeispiel WAAK

Pat: M, 25.04.1946, CLL, Urothel-Ca



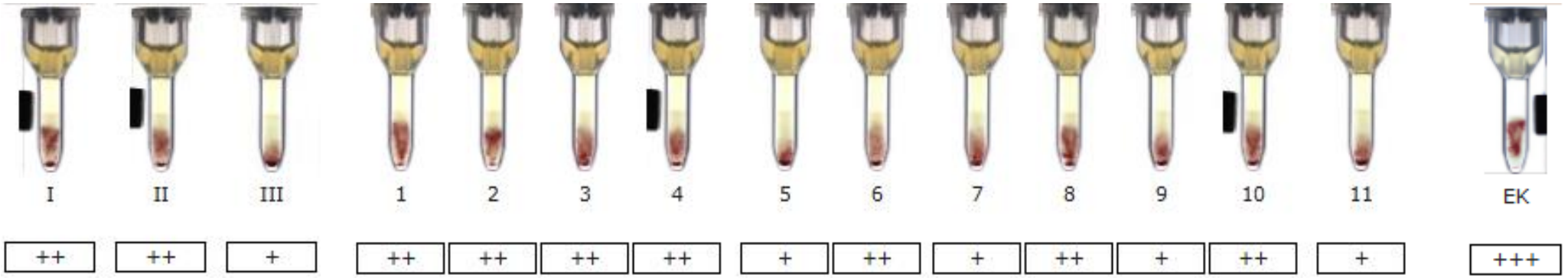
Titer 1:1000, IgG1 und IgG3 → hohes Hämolyserisiko (abhängig von Anzahl gebundene IgG/Ery, va. IgG1 und IgG3)

Fallbeispiel WAAK

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost
gemeinnützige GmbH
Berlin | Brandenburg | Hamburg
Sachsen | Schleswig-Holstein

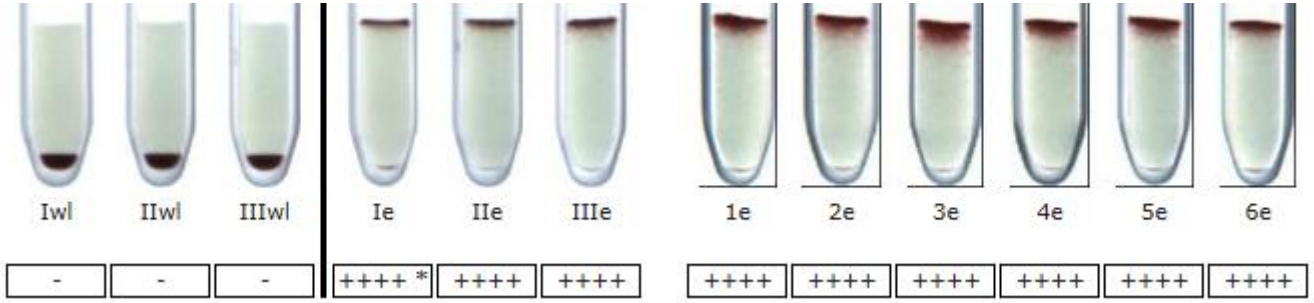
Deutsches Rotes Kreuz

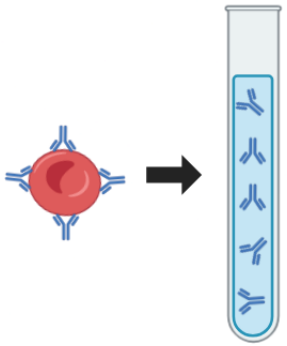
AKS und AKDIFF nativ IAT



→ Kein Ausschluss von Allo-Ak möglich!!

DAT Abklärung - Säureelution



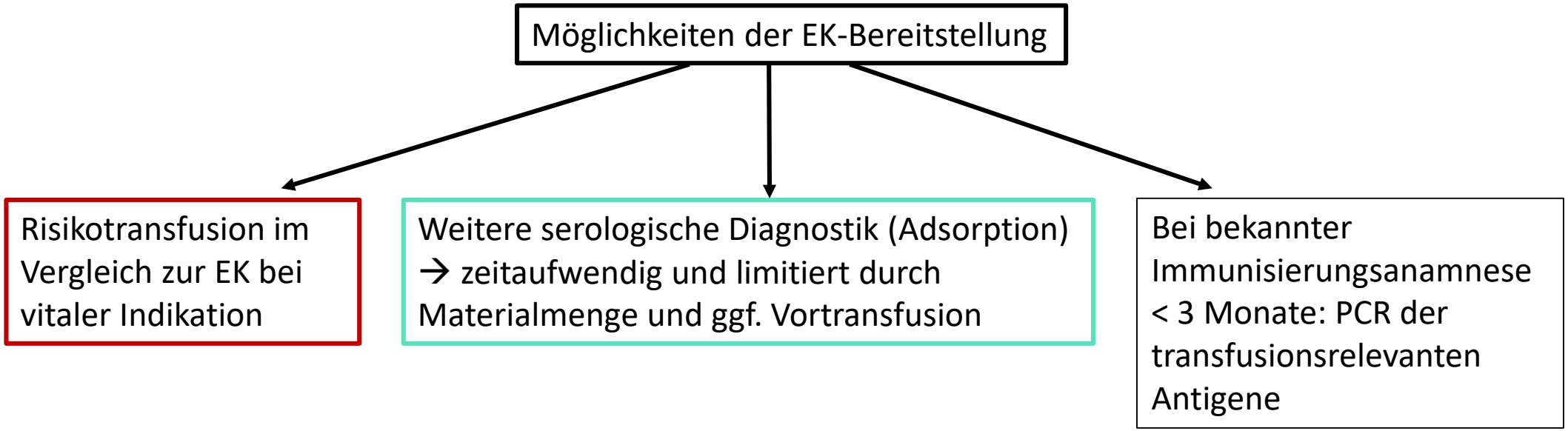


→ WAAK gebunden (ELUAT) und frei (IAT nativ) nachweisbar

Fallbeispiel WAAK

Kontakt mit Klinik:

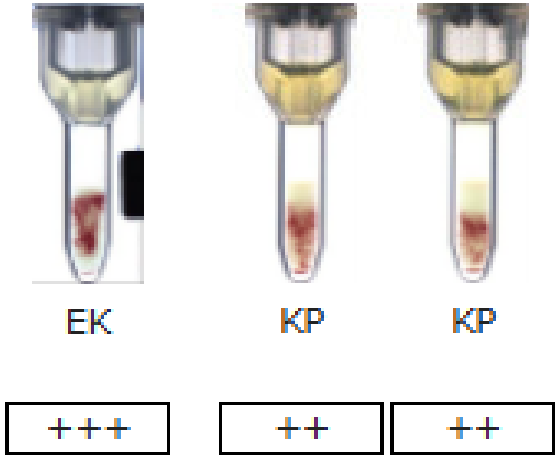
- Nachweis freier und gebundener Autoantikörper vom Wärmetyp!
- Aktuell kein Ausschluss von Allo-Ak möglich
- **Anamnese**: Grunderkrankung, Medikamente, Transfusion, Hämolyseparameter



DRK-Blutspendedienst Nord-Ost
gemeinnützige GmbH
Berlin | Brandenburg | Hamburg
Sachsen | Schleswig-Holstein

Deutsches Rotes Kreuz

Risikotransfusion im Vergleich zur EK bei vitaler Indikation



Vorteil:

- EK‘s schnell verfügbar

Nachteil:

- Transfusion langsam unter ärztlicher Aufsicht
- Kontrolle der Hämolyseparameter, Risiko für (verzögerte) hämolytische Transfusionsreaktion, da Allo-Ak nicht vorher ausgeschlossen wurden

Endbefund:

→ Risikotransfusion, Kreuzproben positiv bei eingeschränkter Beurteilbarkeit aufgrund von WAAK, verträglich im Vergleich zur Eigenkontrolle

→ Notwendige Transfusionen sollten Patienten nicht vorenthalten werden, aber langsam unter klinischer Kontrolle und Hämolysekontrolle durchgeführt werden

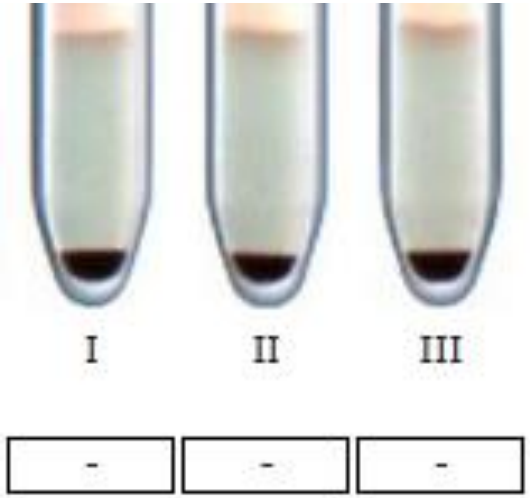
→ Bei anhaltendem Transfusionsbedarf PCR transfusionsrelevanter Ag empfohlen

Adsorption WAAK

Weitere serologische Diagnostik (Adsorption):

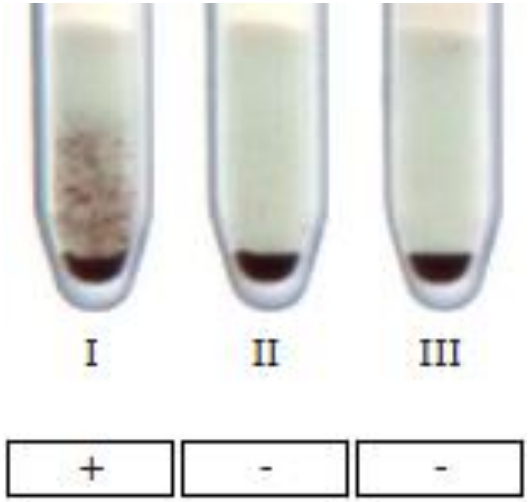
→ zeitaufwendig und limitiert durch Materialmenge und ggf. Vortransfusion
(Voraussetzung: leere Immunisierungsanamnese < 3 Mo)

AKS nach Adsorption IAT 01/2025



→ Keine Allo-Ak im IAT nachweisbar
→ KP mit Adsorbat verträglich

AKS nach Adsorption IAT 09/2025



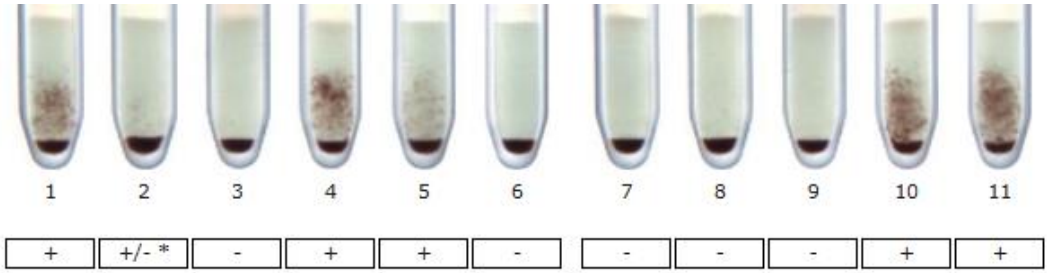
→ AKDIFF IAT mit Adsorbat

Adsorption WAAK

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost
gemeinnützige GmbH
Berlin | Brandenburg | Hamburg
Sachsen | Schleswig-Holstein

Deutsches Rotes Kreuz

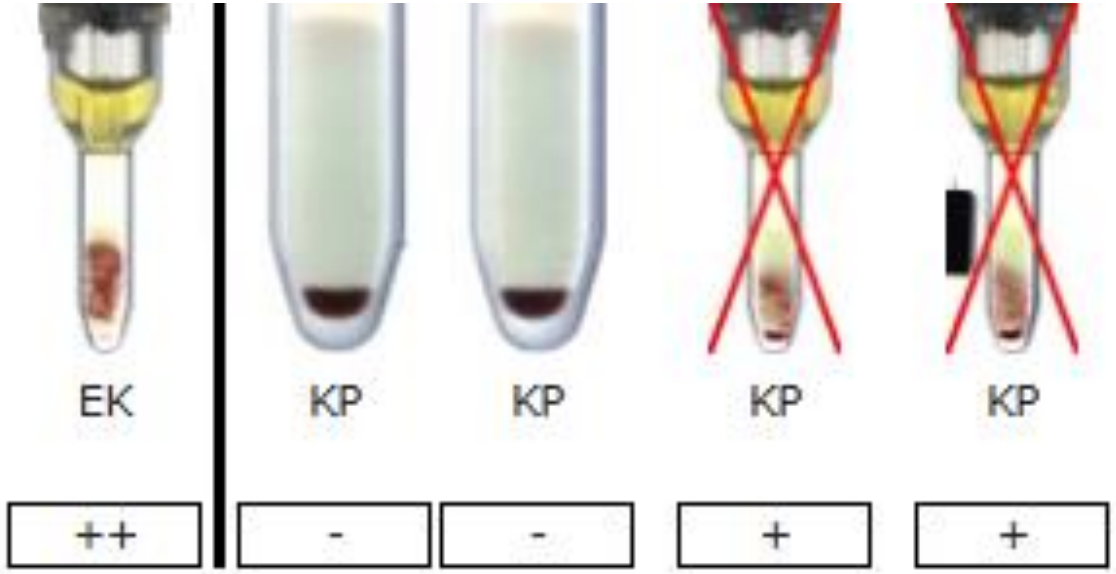
AKDIFF IAT mit Adsorbat



	Rh-hr	Möglicher Genotyp / Probable Genotype / Genotype probable / Probable genotipo / Genotipo probable / Genótipo provável	Spender / Donor / Donneur / Donatore / Donante / Dador	Rh-hr: D	C	E	c	e	C^w	Kell: K	k	Kp^a	Kp^b	Js^a	Js^b	Duffy: Fy^a	Fy^b	Kidd: Jk^a	Jk^b	Lewis: Le^a	Le^b	P: P$_1$	MNS: M	N	S	s	Luth.: Lu^a	Lu^b	Xg: Xg^a	♀+♂	Spez. Antigene / Special types / Antigènes part. / Antigeni particolari / Otros Antigenos / Tipos especiais		Adsorbat
1	CCC^{w}D.ee	$R_1{}^wR_1$	692962	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	nt	nt	+	0	+	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	N/A		1	1
2	CCD.ee	R_1R_1	854897	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	nt	nt	0	+	+	+	+	0	0	+	+	+	0	0	+	+	N/A		2	(+)
3	ccD.EE	R_2R_2	014109	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	nt	nt	0	+	0	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	+	N/A		3	-
4	Ccddee	r′r	710975	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	0	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	N/A	HLA+*	4	1
5	ccddEe	r″r	501474	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	nt	N/A	HLA+*	5	1
6	ccddee	rr	961562	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	nt	nt	+	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	0	+	nt	N/A		6	-
7	ccddee	rr	879977	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	nt	nt	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	nt	N/A		7	-
8	ccD.ee	R_or	646079	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	0	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	0	N/A		8	-
9	ccddee	rr	461788	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	N/A		9	-
10	ccddee	rr	916834	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	+	0	+	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	nt	N/A		10	1
11	ccddee	rr	252075	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	nt	N/A		11	1
																																	Ads

Allo-Anti-Jk(a) nach Adsorption der Auto-Ak nachweisbar!

Adsorption WAAK



→ Kreuzprobe mit Autoadsorbat verträglich, EK Jk(a)-negativ

Adsorption WAAK

Endbefund:

→ WAAK gebunden (ELUAT) und frei (IAT nativ) nachweisbar
  → transfusionsrelevant wenn auch frei nachweisbar, da AKS und KP positiv
  → Kein Nothilfepass, da passager
→ DAT: hohes Hämolyserisiko für Patienten-/Fremderythrozyten → Kontrolle Hämolyseparameter
→ Zusätzlich transfusionsrelevanter Allo-Ak Anti-Jk(a) nachweisbar → Nothilfepass erforderlich!
→ PCR bei langfristigem Transfusionsbedarf empfohlen
→ Kreuzprobe mit Autoadsorbat verträglich, EK Jk(a)-negativ

Vorteil:

- Ausschluss/Nachweis transfusionsrelevanter Allo-Ak möglich

Nachteil:

- zeitaufwendig (6-8 h nach Probeneingang im Labor)
- Untersuchungsmaterial: 20 ML EDTA und 10 ML NATIV, bei ausgeprägten AIHA bereits niedriger Hb
- meist neue Blutabnahme erforderlich → Zeit!?

PCR WAAK

Bei bekannter Immunisierungsanamnese < 3 Monate PCR der transfusionsrelevanten Antigene / zusätzlich nach Risikotransfusion im Vgl. zur EK / bei langfristigem Transfusionsbedarf

Vorteil:

- Falls Allo-Ak vorhanden keine Boosterung/Bindung an transfundierte Ery‘s, wenn antigengerechte EK‘s bereitgestellt werden
- beugt Alloimmunisierung vor, Ergänzung bei anhaltendem Transfusionsbedarf

Nachteil:

- Keine Cito Methode, Mo-Fr Ansatz bis 11:00, PCR Ergebnis ca. 4 h

Befund:
Methode: PCR-SSP
Antigene negativ: K, Jk(a), Fy(b), M
Antigene positiv: k, Jk(b), Fy(a), N, S, s

→ EK‘s antigengerecht ausgewählt

Zusammenfassung WAAK

- ✓ Im Notfall ist eine Kombination mehrerer Methoden die beste Lösung
- ✓ Bei Risikotransfusion sollte im besten Fall **vor Dieser** noch das Blut für die Adsorption abgenommen werden → Folgebefund nach Adsorption (Adsorption nicht möglich nach Trafu < 3 Mo)
- ✓ PCR ist immer mit EDTA möglich (wenn genug kernhaltige Zellen in Vollblut für DNA)
- ✓ WAAK kommen nicht in den Nothilfepass (passager, frei u/o gebunden)

Hinweis: WAAK die nur gebunden nachweisbar sind erschweren die EK-Bereitstellung nicht, keine Absorptionsuntersuchung nötig, Ag müssen dann auch nicht berücksichtigt werden, da im IAT transfusionsrelevante AK ausgeschlossen werden können

Take Home

- ✓ Autoantikörper können zu schweren hämolytischen Anämien führen
- ✓ **Anamnese**
- ✓ Autoantikörper erschweren die Labordiagnostik: **Bearbeitungszeit ↑**(Ausschluss von Alloantikörpern notwendig, aufwendige Zusatzdiagnostik: Absorption (ca. 6 h), Elution, Spezialpanels, PCR)
  - ✓ WAAK meist Hb ↓ und dringende Transfusionsindikation
    → Risikotransfusion vs. Ag-gerecht bzw. negativer AKS nach Adsorption
  - ✓ KAAK va. im Labor und im prätransfusionellem Setting ein Problem
    → Blutwärmer und Bedside-Material vorwärmen
  - ✓ Ag-gerechte Versorgung beugt Alloimmunisierung vor und verhindert hämolytische TFR
- ✓ Rücksprache mit der Transfusionsmedizin

→ Evaluation spezifischer Therapie der AIHA → Verlaufskontrolle Hämolsyeparameter, DAT, Kältetiter

Dankeschön

Begleitschein für Bluteinsendungen

Immunhämatologisches Labor

Deutsches Rotes Kreuz

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost
gemeinnützige GmbH
Berlin | Brandenburg | Hamburg
Sachsen | Schleswig-Holstein

☐ MVZ Ulm gGmbH
Zweigpraxis Dresden
Univ.-Prof. Dr. med.
Torsten Tonn
FA für Transfusionsmedizin
Blasewitzer Straße 68/70
01307 Dresden
Tel.: 0351 44508-118
Fax: 0351 44508-119

☐ Institut Dresden
Blasewitzer Straße 68/70
01307 Dresden
Tel.: 0351 44508-830
Fax: 0351 44508-835
Institutsleiterin:
PD Dr. med. Kristina Hölig
Laborleiterin:
Dr. med. Elisabeth Urban

☐ Blutspendezentrum Görlitz
Zeppelinstraße 43
02828 Görlitz
Tel.: 03581 3211-40
Fax: 03581 3211-45
Institutsleiterin:
PD Dr. med. Kristina Hölig
Laborleiterin:
Dr. med. Elisabeth Urban

!Y27670400300387

Auftragsnummer / Probenerfassung

Für Patient: (Name, Vorname, Geburtsdatum)

Geschlecht:

☐ männlich

☐ weiblich

Einsender (Stempel der Einrichtung)

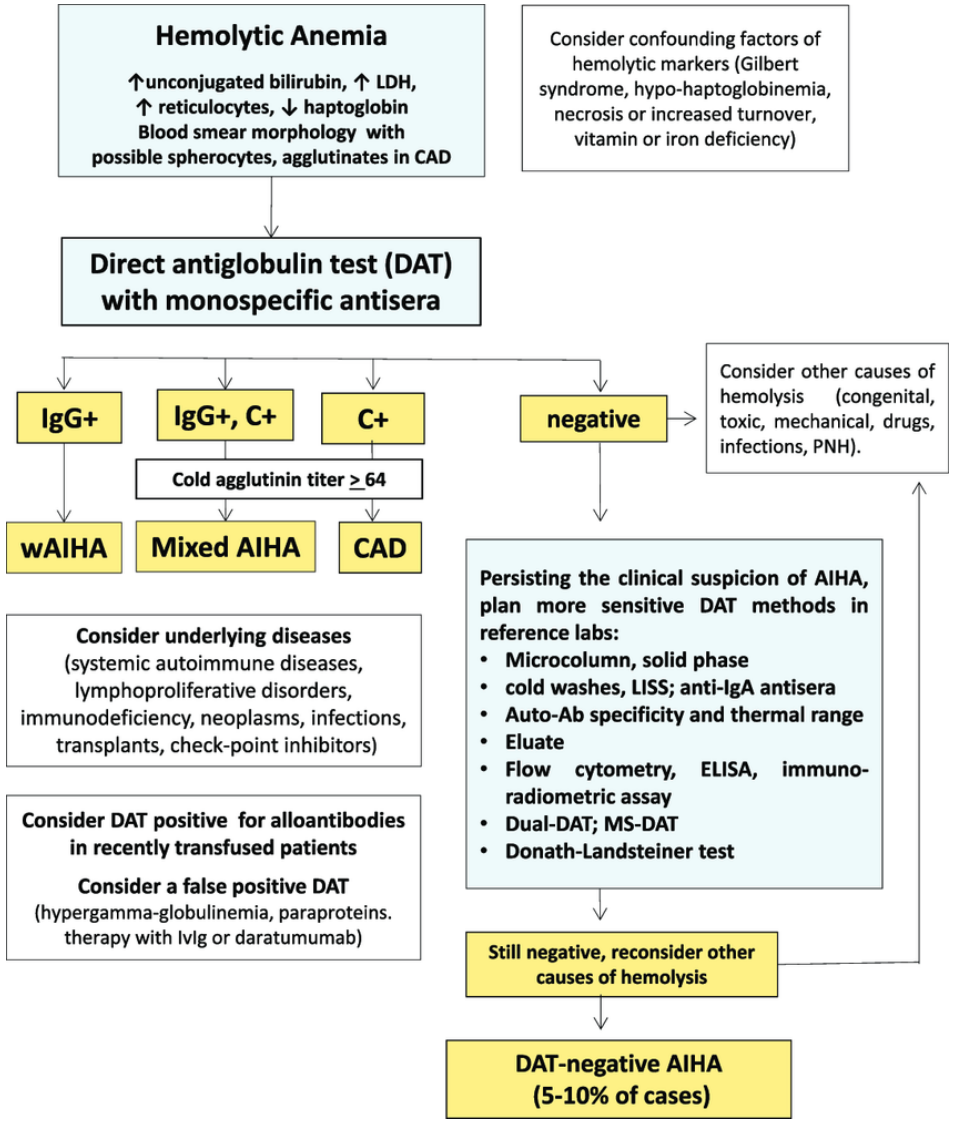
		ja	nein
Diagnose	Vortransfusion:	☐	☐
	wenn ja, zuletzt:		
Blutgruppe	Schwangerschaft:	☐	☐
	wenn ja, zuletzt:		
Bekannte Antikörper	Gerinnungshemmer:	☐	☐
	allogene Stammzelltransplantation:	☐	☐
Medikamente			

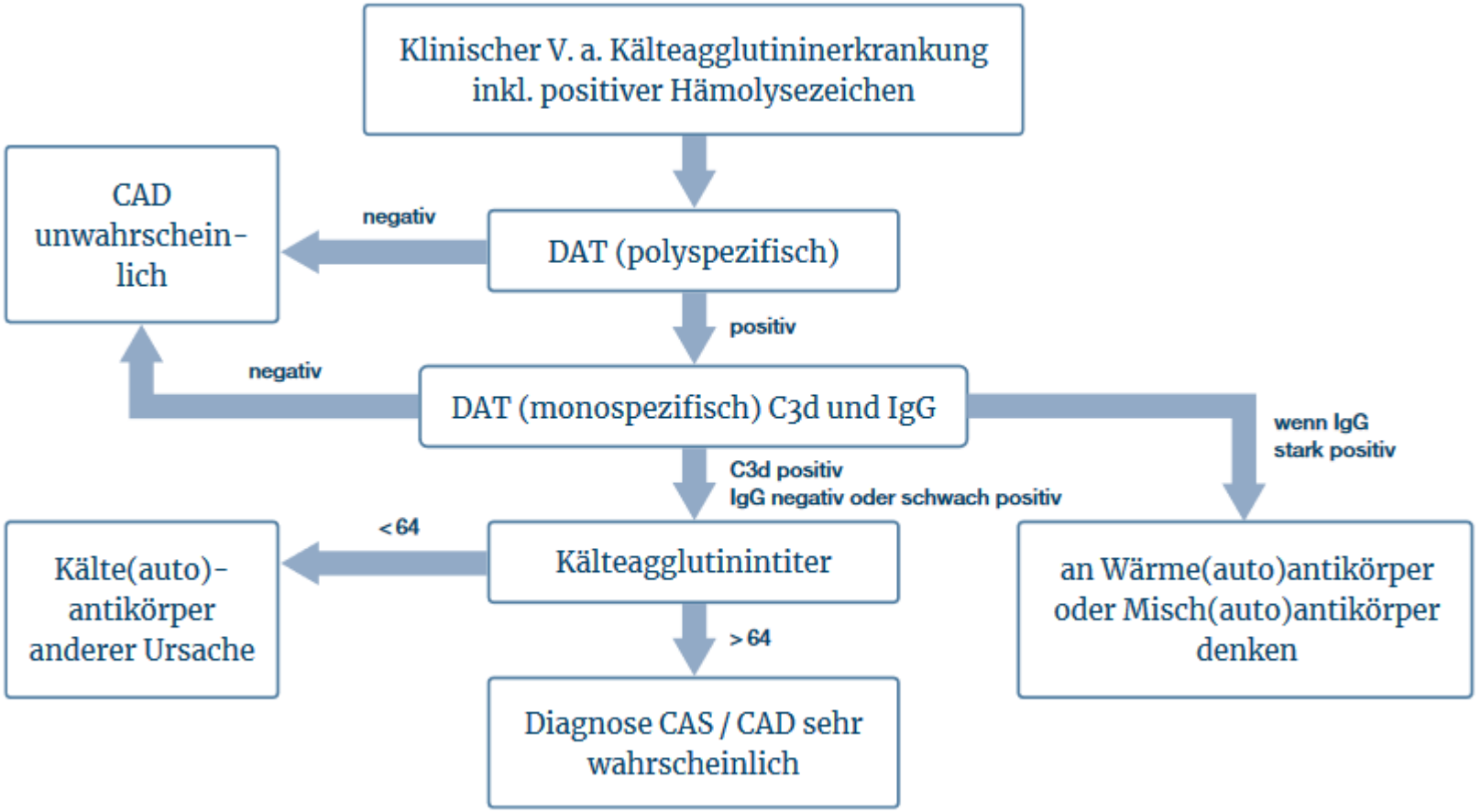
Material: ☐ EDTA-Blut ☐ Nativ-Blut ☐ Nabelvenenblut

Falls nicht anders angegeben bitte 8 ml EDTA-Blut einsenden!

Dringlichkeit der Anforderung: ☐ Routine ☐ CITO/Notfall*

* (bitte telefonische Anmeldung)


Hemolytic Anemia
↑unconjugated bilirubin, ↑ LDH,
↑ reticulocytes, ↓ haptoglobin
Blood smear morphology with
possible spherocytes, agglutinates in CAD
Consider confounding factors of hemolytic markers (Gilbert syndrome, hypo-haptoglobinemia, necrosis or increased turnover, vitamin or iron deficiency)
Direct antiglobulin test (DAT) with monospecific antisera
IgG+
IgG+, C+
C+
negative
Consider other causes of hemolysis (congenital, toxic, mechanical, drugs, infections, PNH).
Cold agglutinin titer ≥ 64
wAIHA
Mixed AIHA
CAD
Consider underlying diseases
(systemic autoimmune diseases, lymphoproliferative disorders, immunodeficiency, neoplasms, infections, transplants, check-point inhibitors)
Consider DAT positive for alloantibodies in recently transfused patients
Consider a false positive DAT
(hypergamma-globulinemia, paraproteins. therapy with Ivlg or daratumumab)
Persisting the clinical suspicion of AIHA, plan more sensitive DAT methods in reference labs:
• Microcolumn, solid phase
• cold washes, LISS; anti-IgA antisera
• Auto-Ab specificity and thermal range
• Eluate
• Flow cytometry, ELISA, immuno-radiometric assay
• Dual-DAT; MS-DAT
• Donath-Landsteiner test
Still negative, reconsider other causes of hemolysis
DAT-negative AIHA
(5-10% of cases)


Klinischer V. a. Kälteagglutininerkrankung inkl. positiver Hämolysezeichen
DAT (polyspezifisch)
negativ
CAD unwahrschein-lich
positiv
DAT (monospezifisch) C3d und IgG
negativ
wenn IgG stark positiv
C3d positiv
IgG negativ oder schwach positiv
Kälteagglutinintiter
< 64
Kälte(auto)-antikörper anderer Ursache
> 64
Diagnose CAS / CAD sehr wahrscheinlich
an Wärme(auto)antikörper oder Misch(auto)antikörper denken