

Titelbild: Möglichkeiten zur zielgerichteten Therapie des Knochenmarkmikromilieus bei verschiedenen malignen hämatologischen Erkrankungen, die auch durch die autologe oder allogene hämatologische Stammzelltransplantation behandelt werden oder wurden.

TITELTHEMA

Das Knochenmark als neuer Spieler im Feld der hämatopoetischen Stammzelltransplantation

WEITERE THEMEN IN DIESER AUSGABE:

- Hochdurchsatz-Sequenzierung – Anwendung in der Thrombozytendiagnostik
- Basis-Schulung Hämotherapie
- Del – das weak D Ostasiens?
- Immunhämatologische Diagnostik
- 70 Jahre Blutspende in Deutschland
- Blutspende in pandemischen Zeiten
- Die Flutkatastrophe und ihre Auswirkungen

Impressum

Herausgeber:

Die DRK-Blutspendedienste:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –
Hessen, Mannheim

Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes,
München

DRK-Blutspendedienst Mecklenburg-Vorpommern,
Neubrandenburg

Blutspendedienst der Landesverbände des
DRK Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen,
Oldenburg und Bremen, Springe

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost, Dresden

DRK-Blutspendedienst West, Ratingen

(gemeinnützige GmbHs)

Redaktion (verantwortlich):

PD Dr. med. Thomas Zeiler, Breitscheid

Dr. med. Markus M. Müller, Kassel

Adresse der Redaktion:

DRK-Blutspendedienst West gGmbH

Feithstraße 182, 58097 Hagen

Tel.: 0 23 31 / 807-0

Fax: 0 23 31 / 88 13 26

E-Mail: redaktion@drk-haemotherapie.de

Redaktion:

Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul, Tübingen;
Claudia Müller, Münster;

Dr. med. Markus M. Müller, Kassel;

Dr. med. Andreas Opitz, Bad Kreuznach;

Dr. Ernst-Markus Quenzel, München;

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Ulm;

Priv.-Doz. Dr. med. Franz Wagner, Springe;

Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn, Dresden;

PD Dr. med. Thomas Zeiler, Breitscheid.

Mit Autorennamen gekennzeichnete Fachartikel
geben die Meinung des Autors wieder und müssen
nicht unbedingt die Meinung der Redaktion und der
Herausgeber widerspiegeln.

Der Herausgeber der „hämotherapie“ haftet nicht für
die Inhalte der Fachautoren.

Die Fachinformationen entbinden den behandelnden
Arzt nicht, sich weiterführend zu informieren.

Realisation:

deltacity.NET GmbH & Co. KG

SIGMA-DRUCK GmbH

www.deltacity.net

Auflagen:

Gesamtauflage: 17.000 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 39/2022, Seite ...

Inhalt

Editorial 39/2022	3
Hochdurchsatz-Sequenzierung – Anwendung in der Thrombozyten- diagnostik	4–13
Prof. (apl) Dr. rer. nat. Peter Bugert	
How do we ...? / Wie machen wir ...?	
Als Transfusionsverantwortlicher / Transfusionsbeauftragter: Basis-Schulung Hämotherapie für das ärztliche Kollegium	14–27
Dr. med. Markus M. Müller, PD Dr. med. Thomas Zeiler	
Das Knochenmark als neuer Spieler im Feld der hämatopoetischen Stammzelltransplantation	28–33
Prof. Dr. Daniela S. Krause, Alona Dehtiarova	
Del – das weak D Ostasiens?	34–41
Priv.-Doz. Dr. med. Franz F. Wagner	
Immunhämatologische Diagnostik bei einer Patientin mit bekannten multiplen Alloantikörpern	42–46
Nico Greger	
Vor 70 Jahren: Erster öffentlicher Blutspendetermin in Deutschland	47–49
Claudia Müller	
Es muss weiterlaufen: Blutspende in pandemischen Zeiten	50–52
Stephan David Küpper, PD Dr. med. Thomas Zeiler, Claudia Müller	
Die Flutkatastrophe und ihre Auswirkungen auf den DRK-Blutspendedienst	53–55
Benjamin Albrecht, Franz-Josef Schneider	
Leserfrage zum Thema: Immunhämatologische Aspekte „vertraulicher Geburten“ im Klinikalltag	56–58
Die Autoren	59–60



In eigener Sache ...

Im Interesse einer besseren Lesbarkeit wird davon abgesehen,
bei Fehlen einer geschlechtsneutralen Formulierung sowohl die
männliche als auch weitere Formen anzuführen. Die nachste-
hend gewählten männlichen Formulierungen gelten deshalb
selbstverständlich und uneingeschränkt auch für die weiteren
Geschlechter.



Prof. Dr. med. Gregor Bein

Direktor des Instituts für Klinische Immunologie, Transfusionsmedizin und Hämostaseologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen und Direktor des Zentrums für Transfusionsmedizin und Hämotherapie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH.

Seine Forschungsschwerpunkte sind die Immunhämatologie sowie die Regulation der Immunantwort.

SEHR GEEHRTE LESERINNEN, SEHR GEEHRTE LESER,

das vorliegende Heft 39 der hämotherapie ist eine Kongressausgabe anlässlich des 55. Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), der vom 21.–23. September wieder als Präsenzveranstaltung in Mannheim stattfinden wird. Kongressbesucher erhalten das Heft als Beilage in der Kongressmappe. Wenn wir den Verlauf der SARS-CoV-2 Pandemie der letzten beiden Jahre extrapolieren, dürfen wir davon ausgehen, dass der Kongress als Präsenzveranstaltung stattfinden kann. Die „Winterwelle“ begann in den letzten beiden Jahren erst im Oktober.

Wir freuen uns außerordentlich, viele Kolleginnen und Kollegen in Mannheim 2022 wieder persönlich begrüßen zu dürfen. Medizinische Fortbildung und wissenschaftlicher Austausch lebt von persönlichen Begegnungen.

Gastgeber der diesjährigen Jahrestagung ist das Institut für Klinische Immunologie, Transfusionsmedizin und Hämostaseologie der Justus-Liebig-Universität Gießen. Das Klinische Fach Transfusionsmedizin vertritt die vier Teildisziplinen Immunhämatologie, Hämotherapie, Transplantationsimmunologie sowie Zell- und Gewebetherapie.

Die Immunhämatologie ist eine der Kernkompetenzen der Transfusionsmedizin sowie ein langjähriger wissenschaftlicher Schwerpunkt des Gießener Instituts. Die Immunhämatologie – von der Grundlagenforschung über die Diagnostik bis zur Behandlung immunhämatologischer Krankheitsbilder – ist daher ein Schwerpunktthema des 55. Jahreskongresses. Gleichwohl werden neueste Entwicklungen in allen Teildisziplinen, z.T. gemeinsam mit benachbarten Fachgesellschaften, präsentiert.

Erstmals planen wir die Einrichtung eines „Neighbor Day“ mit unseren Fachkolleginnen und Fachkollegen aus Israel, worüber wir uns besonders freuen.

Wir sind überzeugt, dass der Jahreskongress die klinische und wissenschaftliche Leistungsfähigkeit unseres Fachgebietes beeindruckend widerspiegelt. Zahlreiche Beiträge zeigen Verbesserungen der Diagnose- und Behandlungsoptionen der uns anvertrauten Patientinnen und Patienten. Die Präsentation experimenteller Therapieverfahren gibt einen spannenden Ausblick in künftige klinische Entwicklungen.

Exzellente zum Themenschwerpunkt „Immunhämatologie“ des Kongresses passen zahlreiche Beiträge des vorliegen-

den Heftes der hämotherapie. Franz Wagner gibt eine Übersicht zur klinischen Bedeutung schwacher Varianten des RhD-Antigens in dem Beitrag „Del – das weak D Ostasiens?“ Nico Greger beschreibt die Herausforderungen der immunhämatologischen Diagnostik bei einer Patientin mit bekannten multiplen Alloantikörpern (u. a. anti-LW(a)). Peter Bugert schreibt über die Anwendung der Hochdurchsatz-Sequenzierung in der Diagnostik der Thrombozytopathien. Schließlich werden in der Antwort auf einen Leserbrief die immunhämatologischen Aspekte „vertraulicher Geburten“ im Klinikalltag diskutiert (Thomas Zeiler).

In den zurückliegenden Krisen haben insbesondere auch Blutspendedienste und klinische Einrichtungen der Transfusionsmedizin enorme Kräfte mobilisiert und eigenständig Verantwortung in der erfolgreichen Krisenbewältigung übernommen. Beispielhaft wird dies in den Beiträgen von Benjamin Albrecht und Franz-Josef Schneider „Die Flutkatastrophe und ihre Auswirkungen auf den DRK-Blutspendedienst“ sowie von Stephan David Küpper, Thomas Zeiler und Claudia Müller „Es muss weiterlaufen: Blutspende in pandemischen Zeiten“ illustriert. In dem Beitrag von Claudia Müller „Vor 70 Jahren: Erster öffentlicher Blutspendetermin in Deutschland“ wird ausgeführt, dass ebenfalls eine Krise, ein Grubenunglück, zur Gründung des ersten DRK-Blutspendedienstes in Deutschland führte.

Schließlich geben Alona Dehtiarova und Daniela S. Krause einen Überblick über die Rolle des Mikromilieus im Knochenmark im Rahmen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

Abschließend darf ich den besonders verdienstvollen Beitrag von Markus M. Müller und Thomas Zeiler „How do we ...? / Wie machen wir ...? Als Transfusionsverantwortlicher/Transfusionsbeauftragter: Basis-Schulung Hämotherapie für das ärztliche Kollegium.“ zum Lesen empfehlen. Die Folien zu diesem Beitrag werden zum Download angeboten. Wir wünschen weite Verbreitung des Schulungsmaterials im Rahmen der klinischen Fortbildungen zur Qualitätsverbesserung in der Hämotherapie.

Mit den besten Wünschen für eine gewinnbringende Lektüre

Gregor Bein,
Kongresspräsident

Hochdurchsatz-Sequenzierung – Anwendung in der Thrombozytendiagnostik

Zusammenfassung

Die neueren Verfahren der DNA-Sequenzierung (*Next Generation Sequencing*, NGS) beruhen auf der parallelen Analyse zahlreicher DNA-Abschnitte und werden auch als Hochdurchsatz-Sequenzierung bezeichnet. Die Anwendungsgebiete erstrecken sich zunehmend auf die Diagnostik von Erkrankungen mit komplexen Pathomechanismen. Sowohl genspezifische als auch ganz-genomische Analysen kommen dabei zum Einsatz. Erbliche Störungen der Thrombozytenfunktion oder Thrombozytenbildung werden durch zahlreiche verschiedene Gendefekte verursacht. In der Mehrzahl der Fälle können aufgrund des Phänotyps die beteiligten Gene eingegrenzt werden. Mittels NGS können sowohl bekannte als auch neue Genmutationen identifiziert werden. In diesem Übersichtsbeitrag werden die Möglichkeiten und Grenzen der NGS-Technologien in der Thrombozytendiagnostik zusammengefasst.

Summary

Next Generation Sequencing (NGS) is characterized by the parallel analysis of large numbers of DNA targets, also named 'massively parallel sequencing'. NGS started to be used in clinical diagnosis of diseases with complex pathomechanisms. Both, gene-specific and whole genome analyses are performed. Inherited disorders of platelet function and biosynthesis are caused by many different gene defects. In most of the cases the phenotype enables to focus on a limited number of involved genes and NGS enables the identification of known and novel gene mutations. In this review article the chances and limitations of NGS technologies in platelet diagnostics are summarized.

EINLEITUNG

Die DNA-Sequenzierung ist – neben der PCR – die wichtigste Methode in der Nukleinsäureanalytik. Mit diesem Laborverfahren wird die Abfolge (Sequenz) der Basen in einer DNA bestimmt. Die sogenannte Kettenabbruchmethode nach Sanger (Sanger-Sequenzierung) war das erste Sequenzierverfahren und ist bis heute ein Standard sowohl in der molekulargenetischen Forschung als auch in der klinischen Diagnostik. Es ist insbesondere geeignet, um zielgerichtet die Sequenz ausgewählter Genabschnitte bei einer begrenzten Anzahl von Proben zu analysieren. Für die Sequenzierung größerer Genomabschnitte oder ganzer Genome war die Sanger-Sequenzierung nur mit enormem personellem und apparativem Aufwand möglich. So hat die „Entschlüsselung“ des ersten Humangenoms mit ca. drei Milliarden Basenpaaren über 20 Jahre gedauert und war nur durch die internationale Zusammenarbeit im Humangenomprojekt möglich¹. Während die Sanger-Sequenzierung gekennzeichnet ist durch die Analyse einzelner DNA-Abschnitte in einzelnen Proben in separaten Reaktionen, sind die Verfahren der nächsten Generation (*Next Generation Sequencing*, NGS) auf die parallele Analyse vieler DNA-Abschnitte in vielen Proben ausgelegt. Man bezeichnet diese Verfahren deshalb auch als Hochdurchsatz-Sequenzierung (*Massive Parallel Sequencing*, MPS).

Aus der modernen molekulargenetischen Forschung ist NGS nicht mehr wegzudenken. Mit fortschreitender Vereinfachung der Verfahren und Senkung der Kosten ist davon auszugehen, dass NGS auch in der klinischen Diagnostik zunehmend an Bedeutung gewinnen wird. Nicht nur die Analyse der für eine Erkrankung ursächlichen genetischen Merkmale, sondern insbesondere auch die Merkmale, die einen Einfluss auf die individuelle Therapie haben, werden dabei im Vordergrund stehen. Erkenntnisse aus NGS-Analysen werden einen wichtigen Beitrag in der Entwicklung der personalisierten Medizin leisten. Die meisten Erkrankungen und klinischen Syndrome werden von mehreren genetischen und nicht-genetischen Faktoren verursacht und beeinflusst. NGS-Analysen sind bei solchen komplexen Fragestellungen die optimalen Methoden, um in kurzer Zeit umfangreiche Erkenntnisse über mögliche genetische Faktoren zu gewinnen. Dies gilt auch für die Thrombozytendiagnostik, in welcher Störungen der Thrombozytenbildung (Thrombozytopenie oder Thrombozytose) und der Thrombozytenfunktion (Thrombozytopathie) sowohl phänotypisch als auch molekulargenetisch untersucht werden.

In diesem Beitrag werden nach einem kurzen Überblick über die wichtigsten NGS-Technologien und Methoden die Erkenntnisse über die verschiedenen Thrombozytenstörungen zusammengefasst. Es folgt die Darstellung der NGS-basierten Strategien in der Thrombozytendiag-

nostik einschließlich der nach heutigem Kenntnisstand zu berücksichtigenden Gene.

TECHNOLOGIEN UND METHODEN DER HOCHDURCHSATZ-SEQUENZIERUNG

Im Vergleich zur ursprünglichen Kettenabbruchmethode unter Verwendung von Terminatorkleotiden sind die Verfahren der Hochdurchsatz-Sequenzierung durch spezielle chemische und physikalische Methoden gekennzeichnet, die beispielsweise eine Sequenzierung während der DNA-Synthese (*Sequencing-by-Synthesis*, SBS) oder durch Strukturanalyse der DNA-Moleküle (*Sequencing-without-Synthesis*, SWS) ermöglichen. Generell können die Technologien anhand der in der Sequenzierung erzeugten Sequenzlängen in *short read*- und *long read*-Verfahren eingeteilt werden (**Tabelle 1**)². Die beiden am häufigsten in Forschung und Diagnostik angewandten Technologien, Illumina- und Ion-Torrent, sind *short read* SBS-Verfahren mit unterschiedlichen Nachweisprinzipien. Während die Illumina-Technologie mit chemisch modifizierten, reversiblen Terminatorkleotiden arbeitet, handelt es sich bei der Ion-Torrent Technologie um den elektronischen Nachweis von Protonen (Halbleiter-Sequenzierung), die beim Einbau von Nukleotiden während der DNA-Synthese freigesetzt werden. Die *Single Molecule Real-Time* (SMRT)-Sequenzierung ist ein *long read* SBS-Verfahren, das mit Einzelmolekülen sehr lange Sequenzen erzeugen kann. Zurzeit ist die Nanoporen-Sequenzierung das einzige SWS-Verfahren. Dabei werden einzelne DNA-Moleküle durch Nanoporen transportiert und je nachdem, welche Basen sich in den Poren befinden, verändert sich die Leitfähigkeit. Die DNA-Sequenz wird aus der Echtzeitmessung der Leitfähigkeit mit Hilfe von Algorithmen bestimmt.

Die Fehlerrate und die Kapazität sind wichtige Qualitätsmerkmale der verschiedenen Technologien. Die Fehlerrate der *short read*-Technologien sind mit <0,1 % sehr niedrig. Auch für die *long read* SMRT-Sequenzierung wird mit dem neuesten System (Sequel IIe) eine niedrige Fehlerrate von 0,2 % erreicht. Hingegen ist bei der Nanoporen-Sequenzierung die Fehlerrate mit 2–15 % am höchsten. Durch kontinuierliche Anpassung und Optimierung der Algorithmen wird die Fehlerrate noch verbessert werden können. Die Kapazität bzw. Datenmenge pro Analyse ist größtenteils von der apparativen Ausstattung abhängig. Die kleinsten *short read*-Systeme (iSeq™, Illumina; Ion PGM™ Dx, Thermo Fisher Scientific) liefern etwa 1 Gigabasen (Gb; 10⁹ Basen) Sequenzinformation pro Analyse. Mit dem größten Illumina-System (NovaSeq 6000) können bis zu 6.000 Gb pro Analyse erreicht werden.

Unabhängig von der jeweils verwendeten Technologie lassen sich verschiedene Strategien bei der Sequenzierung unterscheiden. Die Sequenzierung ganzer Genome oder Exome (*Whole Genome Sequencing*, WGS; *Whole Exome Sequencing*, WES) kommt häufig dann zum Einsatz, wenn bei komplexen Erkrankungen neue Gene identifiziert werden sollen. Hingegen wird die zielgerichtete Sequenzierung bereits bekannter krankheitsrelevanter Gene (Panelsequenzierung) zur Identifizierung bekannter und neuer Varianten angewendet. Neue Gene oder Varianten im Zusammenhang mit Erkrankungen stellen eine besondere Herausforderung dar, da ihre Krankheitsrelevanz zunächst unklar ist und nur auf dem Ergebnis der Sequenzierung beruht. Sie werden deshalb als *Gene of Unknown Significance* (GUS) oder *Variant of Unknown Significance* (VUS) bezeichnet bis durch weitere laborexperimentelle Analysen oder im Rahmen von Familienanalysen bei erblichen Erkrankungen der Zusammenhang mit der Erkrankung belegt wird³.

Technologie (Hersteller)	Sequenzlängen	Prinzip ^a	Datenmenge pro Analyse ^b
Sequencing-by-Synthesis (Illumina)	150–300 Basen	SBS: Fluoreszenz-markierte, reversible Terminatorkleotide	1–3.000 Gb
Ion-Torrent-Halbleiter-Sequenzierung (Thermo Fisher Scientific)	200–600 Basen	SBS: H ⁺ Detektion bei Nukleotideinbau mittels Metalloxid-Halbleiter pH-Sensor	1–24 Gb
Single Molecule Real-Time (SMRT) Sequencing (Pacific Biosciences)	> 300.000 Basen	SBS: Echtzeitdetektion Fluoreszenz-markierter Nukleotide	75–600 Gb
Nanopore Single Molecule Sequencing (Oxford Nanopore Technology)	> 1.000.000 Basen	SWS: Echtzeitdetektion der Leitfähigkeit in Nanoporen	1–300 Gb

^a SBS, *Sequencing-by-Synthesis*; SWS: *Sequencing-without-Synthesis*; ^b abhängig vom System und der Methode

Tabelle 1: Prinzip und Eigenschaften von NGS-Technologien

Erkrankung	Gene	Thrombozyten-Phänotyp	weitere Phänotypen
Glanzmann Thrombastenie	ITGA2B, ITGB3	gestörte Agonisten-induzierte Aggregation; Zahl und Größe normal	
Bernard-Soulier-Syndrom	GP1BA, BP1BB, GP9	verminderte Adhäsion; Zahl vermindert; Größe erhöht	DiGeorge Syndrom (selten)
GP6-assoziierte Erkrankung	GP6	gestörte Collagen- und Convulxin-induzierte Aggregation; Zahl und Größe normal	
Hermansky-Pudlak-Syndrom	AP3B1, AP3D1, BLOC1S3, BLOC1S6, DTNBP1, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6	gestörte Collagen-induzierte Aggregation; Zahl und Größe normal; fehlende δ -Granula	Albinismus; Fibrose; Immundefekte
Chediak-Higashi-Syndrom	LYST	gestörte Collagen-induzierte Aggregation; Zahl und Größe normal; fehlende δ -Granula; große Einschlusskörper	verminderte Pigmentsynthese; Lymphohistiocytose
Gray Platelet-Syndrom	NBEAL2	fehlende α -Granula; Zahl vermindert; Größe erhöht; variable Aggregation	Myelofibrose
ARC-Syndrom	VPS33B	fehlende α -Granula; Zahl normal; Größe erhöht; variable Aggregation	Arthrogryposis; renale Dysfunktion; Cholestasis
Quebec Platelet	PLAU	fehlende α -Granula; Zahl moderat vermindert; Größe normal	
Wiskott-Aldrich-Syndrom	WAS	gestörte Aggregation und Sekretion; Zahl und Größe vermindert	Exzeme; Immundefizienz
MYH9-assoziierte Erkrankungen	MYH9	Zahl vermindert; Größe stark erhöht (Giant Platelets); Dohle-Körper in Leukozyten	Taubheit; Katarakt; renale Dysfunktion
P2Y12-assoziierte Erkrankung	P2Y12	gestörte ADP-induzierte Aggregation; Zahl und Größe normal	
Aspirin-like-Defekt	PLA2G4A, PTGS1, TBXAS1, TBXA2R	gestörte Arachidonsäure-induzierte Aggregation; Zahl und Größe normal	
Thrombocytopenia with absent radii (TAR)	RBM8A	Zahl vermindert; Größe normal	fehlender Radius im Unterarm; Daumen normal

Tabelle 2: Beispiele erblicher Thrombozytenstörungen mit unterschiedlichem Phänotyp und Genetik

ERBLICHE THROMBOZYTENSTÖRUNGEN

Thrombozyten können in ihrer Funktion und in ihrer Zahl im Blut pathologisch verändert sein. Erworbene Störungen sind häufig immunologisch bedingt, wie z. B. die Immuntrombozytopenie (ITP), und werden in diesem Beitrag nicht weiter berücksichtigt. Die erblichen Thrombozytenstörungen (*Inherited Platelet Disorders*, IPD) sind eher seltene Erkrankungen mit meist milden klinischen oder subklinischen Symptomen. Die Pathomechanismen sind sehr unterschiedlich, wodurch sich die IPD als sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen mit einer Vielzahl an beteiligten Genen darstellen (**Tabelle 2**). Die Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion (Thrombozytopathie) kann mit einer Veränderung der Größe der Thrombozyten (Makrothrombozyten) und der Zahl der Thrombozyten (Thrombozytopenie, Thrombozytose) einhergehen.

Gene, die im Zusammenhang stehen mit der Bildung (Megakaryopoese/Thrombopoese) und der Funktion der Thrombozyten, können in verschiedene funktionelle Kategorien eingeteilt werden (**Abbildung 1**)^{5,6}. Gene, die Transkriptionsfaktoren kodieren, haben in erster Linie Einfluss auf die frühe Megakaryopoese und Mutationen führen häufig zu erblichen Thrombozytopenien. Morphologische Veränderungen der Thrombozyten können auf das Fehlen von Granula oder auf Veränderungen des Zytoskeletts zurückzuführen sein. Mutationen in den ent-

sprechend beteiligten Genen wirken sich in der späten Megakaryopoese und der Proplättchenbildung aus. Glykoproteinkomplexe (GP) und G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR) mit den damit verbundenen Signalmolekülen sind von zentraler Bedeutung für die Thrombozytenfunktion, sind zum Teil aber auch an der Proplättchenbildung beteiligt.

Bei den IPD handelt es sich um seltene Erkrankungen mit einer Prävalenz von höchstens 1:2.000 (Definition in der Europäischen Union), also wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen betroffen sind. Die Prävalenz der Glanzmann-Thrombastenie (GT) oder des Bernard-Soulier-Syndroms (BSS) wird jeweils auf etwa 1:1.000.000 geschätzt. Bei vielen anderen IPD, wie z. B. dem Hermansky-Pudlak-Syndrom (HPS) ist die weltweite Prävalenz unbekannt. Die GT mit kausalen Mutationen im GPIIb/IIIa und das BSS mit Defekt im GPIb/IX sind Störungen der Thrombozytenfunktion, die sich in erster Linie durch fehlende oder verminderte Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten auszeichnen. Erkrankungen, die die Biogenese und den Transport von Granula betreffen, werden auch als *Storage Pool-Defekte* bezeichnet. Beim HPS sind die betroffenen Gene an der Biogenese der δ -Granula beteiligt, während sich das Chediak-Higashi-Syndrom (CHS) ähnlich darstellt, die kausalen Mutationen aber im *LYST*-Gen liegen. Beim CHS sind in den Thrombozyten und anderen Granula-haltigen Zellen große Einschlusskörper (*Giant*

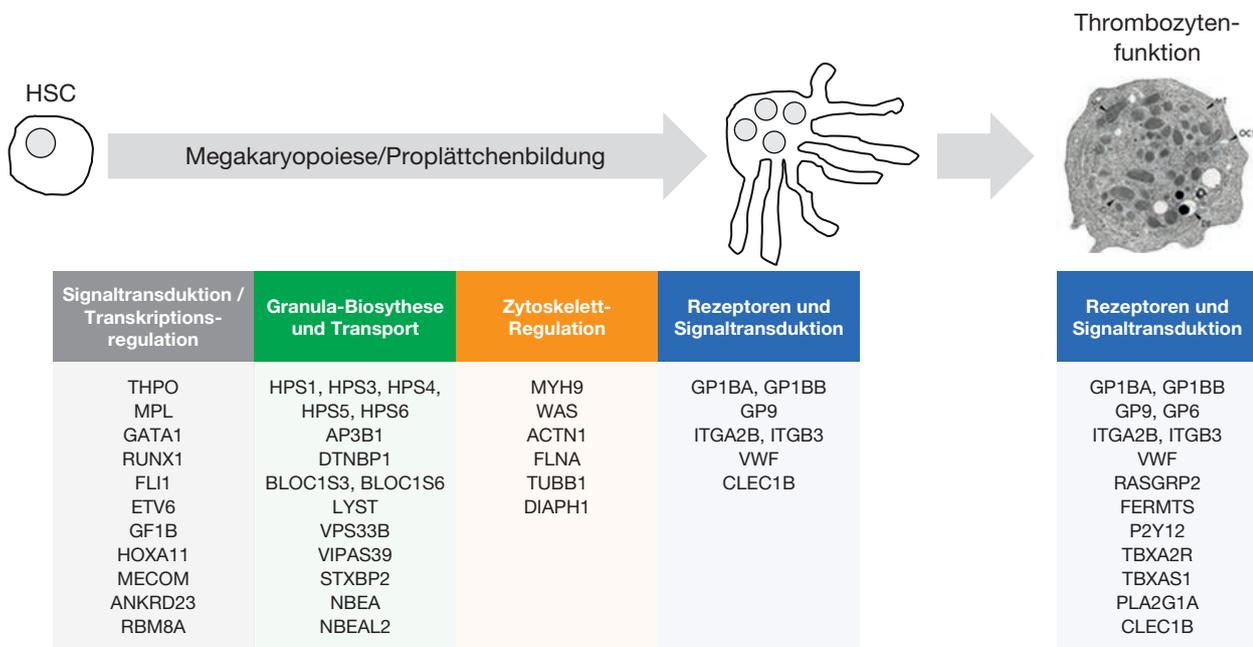


Abbildung 1: Gene der Megakaryopoese und der Thrombozytenfunktion. (Bild: aus 4).

In der Megakaryopoese im Knochenmark differenzieren hämatopoetische Stammzellen (HSC) zu Megakaryozyten, aus denen Proplättchen gebildet und als Thrombozyten in die Blutzirkulation abgegeben werden. Die an diesem komplexen Prozess beteiligten Gene können funktionellen Kategorien zugeordnet werden (nach Lentaigne et al.⁵). Mutationen können einen Phänotyp hervorrufen, der auf den Verlust der Genfunktion zurückzuführen ist.

Inclusion Bodies) zu beobachten. Sind die α -Granula betroffen, kann es sich um das *Gray Platelet-Syndrom* (GPS), das *Arthrogryposis-Renal-Dysfunction-Cholestasis* (ARC)-Syndrom oder die *Quebec Platelet Disorder* (QPD) handeln. Diesen Störungen gemein ist das Fehlen der α -Granula und eine damit verbundene Einschränkung der Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten. Die jeweils verantwortlichen Gene sind in unterschiedlicher Form an der α -Granula-Biogenese beteiligt. Bei einer anderen Gruppe von Störungen liegen die molekularen Veränderungen in Genen, die GPCR und wichtige Komponenten der Signalübertragungswege kodieren. Ist der Arachidonsäure-Stoffwechsel mit der Bildung von Thromboxan A_2 und dessen Signalweg betroffen, handelt es sich um den Aspirin-like-Defekt (ALD). Neben den genannten Erkrankungen treten auch erbliche Thrombozytopenien auf, bei denen ausschließlich die Zahl vermindert ist, bei normaler Größe, Morphologie und Funktion. Beispiel hierfür ist

das *Thrombocytopenia with absent radii* (TAR)-Syndrom mit zusätzlichen skelettalen Fehlbildungen bei den Betroffenen. Auch andere IPD sind mit zusätzlichen Phänotypen assoziiert, wie z. B. der Albinismus beim HPS (**Tabelle 2**).

DIAGNOSTIK VON THROMBOZYTENSTÖRUNGEN

Die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) hat mit der ThromKid-Studiengruppe eine Leitlinie für die Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen entwickelt^{7,8}. Der Diagnosealgorithmus besteht zunächst aus der anamnestischen Erfassung von Blutungsneigungen und Medikamenteneinnahmen sowie dem Vorliegen von Grund- und Begleiterkrankungen (**Abbildung 2**). Mit entsprechenden Laboranalysen werden plasmatische Gerinnungsstörungen als Ursache der

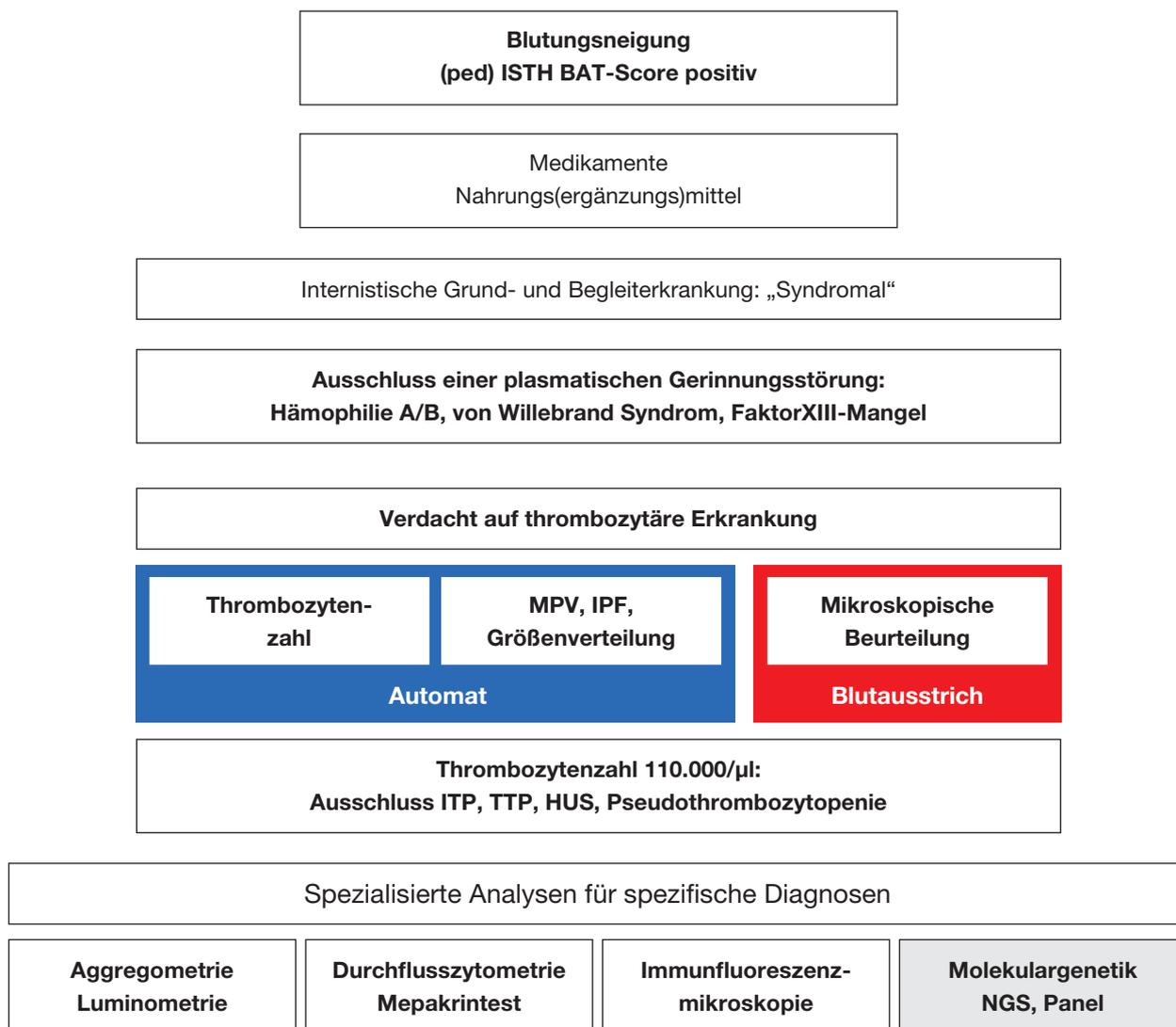


Abbildung 2: Algorithmus für die IPD-Diagnose aus den S2k-Leitlinien der GTH⁸

Neben anderen spezialisierten Untersuchungsmethoden ist die Molekulargenetik ein wichtiger Baustein in der spezifischen Krankheitsdiagnose.

Blutungsneigung ausgeschlossen. Bei Verdacht auf eine thrombozytäre Erkrankung folgt zunächst die Bestimmung grundlegender Parameter im Blutbildautomaten, wie die Thrombozytenzahl, das mittlere Plättchenvolumen (MPV) und die Größenverteilung. Zusätzlich wird die Morphologie der Thrombozyten im Blutaussstrich beurteilt. Hierdurch können bereits erste Hinweise auf die Art der Thrombozytenstörung gewonnen werden.

Für die spezifische Krankheitsdiagnose sind spezialisierte Analysen erforderlich, die mit unterschiedlichsten Methoden und Techniken durchgeführt werden. Die Aggregometrie ist eine wichtige Methode zur Beurteilung der Thrombozytenfunktion und die Verwendung verschiedener Agonisten ermöglicht die Eingrenzung von Defekten. Mit der Durchflusszytometrie kann die Expression von Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche analysiert werden. Auch funktionelle Analysen sind mit dieser Methode möglich, in dem z. B. die Agonisten-induzierte Aktivierung des Fibrinogenrezeptors (GP IIb/IIIa) gemessen wird. Auch Granula-Defekte lassen sich in der Durchflusszytometrie darstellen, wie z. B. mittels des für δ -Granula spezifischen Mepakrintests. In der Immunfluoreszenzmikroskopie werden mit Hilfe Fluoreszenz-markierter Antikörper bestimmte Proteine angefärbt. Sowohl das Vorliegen der Proteine als auch deren Lokalisation in den Thrombozyten wird damit untersucht. Veränderungen geben direkt Hinweise auf mögliche Mutationen in den entsprechenden Genen. Ein immer wichtiger werdender Beitrag zur spezifischen IPD-Diagnostik wird durch molekulargenetische Analysen geliefert. Liegt durch die genannten spezialisierten Analysen bereits eine Verdachtsdiagnose vor, kann die molekulargenetische Diagnostik nachgeordnet durch eine gezielte Sequenzierung der betreffenden Gene erfolgen. Ist keine klare Verdachtsdiagnose möglich oder handelt es sich um einen komplexen Phänotyp, ist die Panelsequenzierung unter Verwendung von NGS-Methoden sinnvoll.

GENPANELS FÜR DIE MOLEKULAR-GENETISCHE IPD-DIAGNOSE

Im Hinblick auf die Vielzahl der Gene im Zusammenhang mit IPD ist die Panelsequenzierung eine sinnvolle diagnostische Strategie. Das Britische ThromboGenomics-Konsortium hat 2016 ein erstes Panel mit 63 Genen entwickelt und dessen Anwendung in der IPD-Diagnostik veröffentlicht⁹. Das Panel wurde dann auf 74 Gene erweitert (IPD-TG) und umfasst auch Gene der plasmatischen Gerinnung¹⁰. Diese Gene wurden beim Genpanel der GTH-ThromKidPlus-Studiengruppe (IPD-GTH) nicht berücksichtigt, so dass dieses Panel 59 Gene umfasst¹¹. Das von einer spanischen Arbeitsgruppe veröffentlichte Genpanel (IPD-ES) beinhaltet insgesamt 68 Gene, wovon 39 auch im ThromboGenomics-Panel enthalten sind¹². Mit 90 Genen ist das an unserem Institut eingesetzte Panel (IPD-MA) das umfangreichste (**Tabelle 3**). Darin sind 18 Gene enthalten, die noch in keinem anderen publizierten Panel enthalten sind. Gene der plasmatischen Gerinnung sind nicht berücksichtigt.

Die *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) hat eine Liste veröffentlicht, die die sogenannten *TIER 1*-Gene für Gerinnungsstörungen (23), Thrombose- neigungen (11) und Thrombozytendefekte (66) umfasst¹³. Bei diesen Genen handelt es sich um eine von Experten geprüfte, sorgfältige Auswahl von Genen, die unter Berücksichtigung experimenteller und klinischer Daten als kausal für die betreffende Störung anzusehen sind. Bei 37 Genen besteht Einigkeit, d. h. diese sind in allen vier oben genannten Panels enthalten. Das IPD-MA-Panel enthält mit 60 der 66 Gene den höchsten Anteil (91 %) der *TIER 1*-Gene. Lediglich fünf Gene der ISTH-Liste sind in keinem der vier genannten Panels zu finden. Berücksichtigt man die vier Genpanels und die *TIER 1*-Gene für Thrombozytendefekte, umfasst die gesamte Liste derzeit 137 Gene (**Tabelle 3**).

Genliste für die IPD-Diagnose mittels Panelsequenzierung

Gen	IPD-TG	IPD-GTH	IPD-ES	IPD-MA	TIER 1 (ISTH)
A2M			✓		
ABCA1			✓		
ABCC4					✓
ABCG5			✓	✓	✓
ABCG8			✓	✓	✓
ACTB					✓
ACTN1	✓	✓	✓	✓	✓

Gen	IPD-TG	IPD-GTH	IPD-ES	IPD-MA	TIER 1 (ISTH)
ADRA2A			✓		
ANKRD26	✓	✓	✓	✓	✓
ANO6	✓	✓	✓	✓	✓
AP3B1	✓	✓	✓	✓	✓
AP3D1				✓	✓
ARPC1B				✓	✓
BLOC1S3	✓	✓	✓	✓	✓
BLOC1S6	✓	✓	✓	✓	✓
C6orf25				✓	
CD109				✓	
CD36		✓	✓	✓	
CDC42					✓
CHST14				✓	
CLEC1B		✓		✓	
COL13A1				✓	
COL1A1		✓		✓	
COL5A1				✓	
COL5A2				✓	
CYCS	✓	✓	✓	✓	✓
DHCR24			✓		
DIAPH1	✓	✓	✓	✓	✓
DPAGT1			✓		
DNM2		✓		✓	
DTNBP1		✓	✓	✓	✓
ETV6	✓			✓	✓
F10	✓				
F11	✓				
F13A1	✓				
F13B	✓				
F2	✓				
F5	✓				
F7	✓				
F8	✓				
F9	✓				
F2R		✓		✓	
FERMT3	✓	✓	✓	✓	✓
FGA	✓				
FGB	✓				
FGG	✓				
FLI1	✓	✓	✓	✓	✓
FLNA	✓	✓		✓	✓
FYB				✓	✓
GATA1	✓	✓	✓	✓	✓
GFI1B	✓	✓	✓	✓	✓
GGCX	✓			✓	
GNAI3			✓		

Gen	IPD-TG	IPD-GTH	IPD-ES	IPD-MA	TIER 1 (ISTH)
GNAQ			✓		
GNAS			✓		
GNE	✓			✓	✓
GP1BA	✓	✓		✓	✓
GP1BB	✓	✓	✓	✓	✓
GP5		✓	✓	✓	
GP6	✓	✓	✓	✓	✓
GP9	✓	✓	✓	✓	✓
HOXA11	✓	✓	✓	✓	✓
HPS1	✓	✓	✓	✓	✓
HPS3	✓	✓	✓	✓	✓
HPS4	✓	✓	✓	✓	✓
HPS5	✓	✓	✓	✓	✓
HPS6	✓	✓	✓	✓	✓
HRG	✓			✓	
IKZF5					✓
ITGA2			✓	✓	
ITGA2B	✓	✓		✓	✓
ITGB3	✓	✓	✓	✓	✓
JAK2		✓		✓	
KDSR				✓	✓
LMAN1	✓			✓	
LYST	✓	✓	✓	✓	✓
MASTL			✓		
MCFD2	✓			✓	
MECOM				✓	✓
MLPH			✓		
MPIG6B					✓
MPL	✓	✓	✓	✓	✓
MYH9	✓	✓	✓	✓	✓
MYO5A			✓		
NBEA	✓	✓		✓	✓
NBEAL2	✓	✓	✓	✓	✓
ORA1	✓	✓		✓	
P2RX1			✓		
P2RY1		✓	✓	✓	
P2RY12	✓	✓	✓	✓	✓
PFN1		✓		✓	
PLA2G4A	✓	✓	✓	✓	✓
PLAT	✓			✓	
PLAU	✓	✓	✓	✓	✓
PLAUR		✓		✓	
PLCB2			✓		
PLG	✓				
PRF1			✓		
PRKACG			✓		

Gen	IPD-TG	IPD-GTH	IPD-ES	IPD-MA	TIER 1 (ISTH)
PROC	✓				
PROS1	✓				
PTGIR				✓	
PTGS1				✓	✓
PTPN11				✓	
PTS			✓		
RAB27A			✓		
RASA3				✓	
RASGRP2	✓		✓	✓	✓
RBM8A	✓	✓	✓	✓	✓
RGS2			✓		
RNU4ATAC				✓	✓
ROCK1		✓		✓	
RUNX1	✓	✓	✓	✓	✓
SERPINC1	✓				
SERPIND1	✓				
SERPINE1	✓				
SERPINF2	✓				
SLC45A2				✓	
SLFN14				✓	✓
SRC		✓		✓	✓
STIM1	✓	✓	✓	✓	✓
STX11			✓		
STXBP2	✓	✓	✓	✓	✓
SYK		✓		✓	
TBXA2R	✓	✓	✓	✓	✓
TBXAS1	✓		✓	✓	✓
THBD	✓			✓	
THPO	✓	✓		✓	✓
TPM4		✓		✓	✓
TUBB1		✓	✓	✓	✓
UNC13D			✓		
USF1			✓		
VIPAS39	✓	✓	✓	✓	✓
VKORC1	✓				
VPS33B	✓	✓	✓	✓	✓
VWF	✓				✓
WAS	✓	✓	✓	✓	✓

Tabelle 3: Genliste für die IPD-Diagnose mittels Panelsequenzierung

IPD-TG, ThromboGenomics Panel; IPD-GTH, GHT-ThromKidPlus Panel; IPD-ES, Panel von Bastida et al.¹⁰; IPD-MA, Panel des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim; TIER 1, kuratierte Gene der ISTH.

AUSBLICK: NUTZEN UND GRENZEN DER HOCHDURCHSATZ-SEQUENZIERUNG IN DER THROMBOZYTENDIAGNOSTIK

Die Erkenntnisse über die molekularen Pathomechanismen der IPD nehmen kontinuierlich zu und ermöglichen eine ständige Erweiterung der Genpanels für die Sequenzierung. Dennoch kann für einen erheblichen Anteil an Betroffenen keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Mit dem ThromboGenomics-Genpanel war bei nur 894 von 2.396 (37,3 %) Indexpatienten eine eindeutige Diagnose möglich. Mit dem Genpanel der ThromKidPlus-Studiengruppe wurden sogar nur 26 % erreicht. Dadurch wird deutlich, dass die molekularen Mechanismen vieler Thrombozytenstörungen noch unbekannt sind. Neue Erkenntnisse können gewonnen werden, wenn man Familien mit mehreren Betroffenen in einer oder mehrere Generationen oder mehrere unverwandte Betroffene mit vergleichbarem Thrombozytenphänotyp mittels WGS oder WES untersucht^{14,15}. Die bioinformatische Verarbeitung der sehr großen Datenmengen stellt dabei eine besondere Herausforderung dar. Aus den vielen genetischen Variationen müssen die identifiziert werden, die möglicherweise kausal für den Phänotyp sind. Auf diesem Weg konnten bereits neue GUS identifiziert werden, deren Kausalität für die Thrombozytenstörung durch weitere Untersuchungen noch bestätigt werden muss. Es ist also davon auszugehen, dass bei Vorliegen der entsprechenden Daten die Liste der *TIER 1*-Gene erweitert wird und die Genpanels für die IPD-Diagnose angepasst werden. So sollte es möglich sein den Anteil der Patienten mit einer spezifischen Diagnose zu erhöhen.

Der Autor



Prof. (apl) Dr. rer. nat. Peter Bugert
Abteilungsleiter Molekulare Diagnostik und
Forschungsgruppe Thrombozytenimmunologie/
-funktion, Institut für Transfusionsmedizin und
Immunologie Mannheim
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –
Hessen gemeinnützige GmbH
p.bugert@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum
Download unter: www.drk-haemotherapie.de

How do we ...? / Wie machen wir ...?

Als Transfusionsverantwortlicher / Transfusionsbeauftragter: Basis-Schulung Hämotherapie für das ärztliche Kollegium

Zusammenfassung

Eine Basis-Schulung Hämotherapie sollte regelmäßig von den Transfusionsbeauftragten für neue ärztliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter angeboten werden. Darüber hinaus können auch von der Pflegedienstleitung Teile der Fortbildung für die Ausbildung im pflegerischen Bereich verwendet werden. Der folgende Beitrag umfasst wichtige Anteile der Basis-Schulung und enthält zusätzlich Abbildungen zum Herunterladen auf der Homepage unter <https://www.drk-haemotherapie.de>.

Anforderung von Blutpräparaten, transfusionsmedizinische Anamnese, Indikationsstellung, Herstellung und Testung der Blutpräparate, immunhämatologische Diagnostik, Überprüfung der Blutprodukte, Blutgruppen-Kompatibilität, ABO-Identitätstest, Vorbereitung und Durchführung der Transfusion sowie Überwachung, Nachsorge und Dokumentation sind in dieser Basis-Schulung enthalten.

Summary

A basic training course „haemotherapy“ should be provided for new and unexperienced physicians on a regular basis by the responsible personnel for blood transfusion. For nurses, parts of this training course can also be of value. This article comprises important parts of the abovementioned basic training course as well as figures, which can be downloaded from the homepage <https://www.drk-haemotherapie.de>.

Ordering of blood components, transfusion history, indication, production and testing of blood components, immunohaematological diagnostic, control of blood bags, blood group compatibility, bedside test, preparation and transfusion procedure as well as monitoring, follow-up care and documentation are parts of this basic training course.

EINLEITUNG

Als Transfusionsverantwortlicher eines Krankenhauses oder als Transfusionsbeauftragter einer Abteilung steht man oft vor der Herausforderung, neue Kolleginnen und Kollegen zu den Grundlagen der Hämotherapie schulen oder aber ein Schulungs-Update „Hämotherapie Basics“ für die Kolleginnen und Kollegen des Krankenhauses durchführen zu wollen. Und da neben den vielen Aufgaben der Klinik oft kaum Zeit für die Erstellung geeigneter Slides bleibt, haben sich die Redakteure der hämotherapie überlegt, einen solchen Slidesatz zu erstellen und kostenlos für Schulungen in den Krankenhäusern zur Verfügung zu stellen. Die Folien können auf der Homepage der hämotherapie heruntergeladen werden.

ÜBERSICHT

Mit den Bildern und Text-Abbildungen soll ein etwa 30–40-minütiger Vortrag unterstützt werden. Der Slidesatz „Basisschulung Hämotherapie“ deckt folgende Inhalte ab:

- Einführung: Schwerwiegende Fehlermöglichkeiten in der Hämotherapie und deren Vermeidung
- Anforderung von Blutprodukten
- Transfusionsmedizinische Anamnese
- Indikation für die Gabe von Erythrozyten-Konzentraten (EK) bei akuter Anämie
- Einschub: Herstellung und Testung der Blutpräparate
- Immunhämatologische Grundlagen, u. a.:
 - Warum muss die Kreuzprobe und der Antikörpersuchtest nach drei Tagen wiederholt werden?
 - Warum ist es wichtig, nach Notfall-Ausweisen und Mutterpässen zu fragen?
- Überprüfen der gelieferten Blutprodukte
- Blutgruppen-Kompatibilität
- ABO-Identitätstest
- Vorbereitung und Durchführung der Transfusion
- Überwachung und Nachsorge, Dokumentation

Diese Basis-Schulung ist in Jahren aufgrund von regelmäßigen Schulungen der (PJ-) Studenten und des ärztlichen Kollegiums entstanden, erhebt aber keinesfalls den Anspruch auf Vollständigkeit. Sie soll, darf und ja, sie muss durch eigene Bilder, Scans und Beispiele ergänzt und vervollständigt werden. Bitte berücksichtigen Sie bei Unterweisungen auch die jeweiligen Gegebenheiten an Ihrem Haus. Natürlich können bei Bedarf auch nur Teile aus dem gesamten Angebot verwendet und geschult werden.

In Großbritannien sammelt und analysiert SHOT seit 1996 Hämovigilanz-Daten und stellt sie anonymisiert in jährlichen SHOT-Reports der Öffentlichkeit zur Verfügung. SHOT steht für „serious hazards of transfusion“ oder schwerwiegende Transfusionsrisiken und damit für klinisch relevante, schwerwiegende Ereignisse im Zusammenhang mit Transfusionen¹.

Abbildung 1 zeigt, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Reaktionen im Zusammenhang mit Transfusionen von Blutpräparaten in über 80 % der Fälle durch Fehler verursacht wurden und damit hätten vermieden werden können. 2.569 von insgesamt 3.161 schwerwiegenden Ereignissen und Reaktionen waren in Großbritannien durch (vermeidbare) Fehler verursacht¹. Über die vergangenen Jahre lag der Prozentsatz an vermeidbaren Fehlern in UK im Zusammenhang mit schwerwiegenden Transfusionsereignissen konstant bei um und über 80 % (Quelle: Annual SHOT Report 2021; <https://www.shotuk.org>).

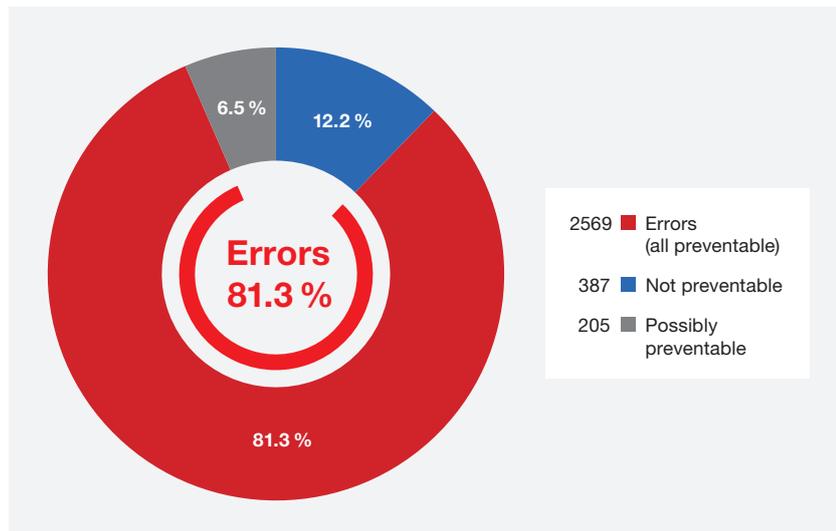


Abbildung 1: Schwerwiegende Transfusionszwischenfälle und Fehlerrate.

Copyright: S Narayan (Ed) D Poles et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2021 Annual SHOT Report (2022).

Auch in Deutschland stellen seit 2013 menschliche Fehler die Hauptursache der schwerwiegenden Transfusionszwischenfälle mit Todesfolge dar (Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2015, Langen)².

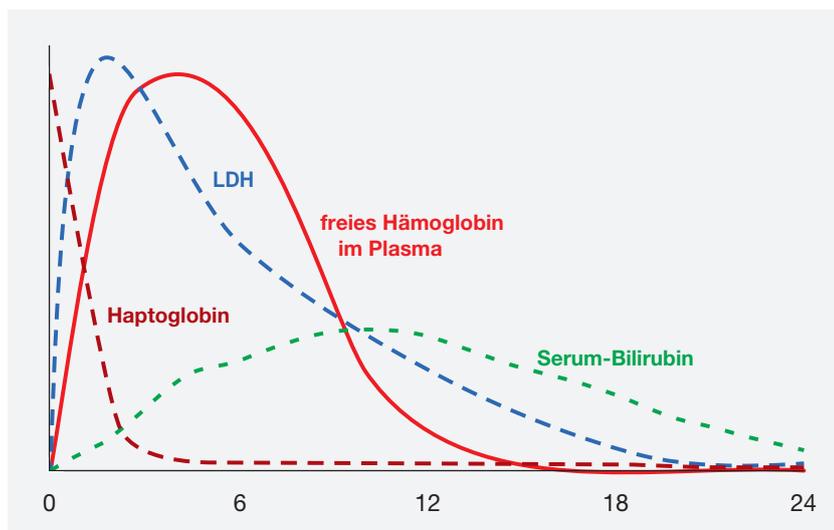


Abbildung 2: Hämolyseparameter im Verlauf. Modifiziert nach Dr. J. Hoch, Universitätsklinikum Bonn

ist hier immer differenzialdiagnostisch der Zerfall anderer Zellen zu beurteilen und eine Verlaufsbestimmung der LDH ratsam. Bei einer intravasalen Hämolyse findet sich schnell auch freies Hämoglobin im Serum sowie später dann nach Nierendurchgang auch im Urin: Hämoglobinurie mit bräunlichem Urin. Diese beiden letztgenannten Parameter unterschei-

Eine typische und schwerwiegende Folge eines Fehlers ist die ABO-unverträgliche Transfusionsreaktion mit Hämolyse. Auf den **Abbildungen 2** und **3** sind die zeitlichen Verläufe der Hämolyse-Parameter bei einem Hämolyse-Ereignis sowie die Unterschiede zwischen extra- und intravasaler Hämolyse dargestellt: Sehr schnell nach Eintritt der Hämolyse kommt es im Serum zu einem Abfall des Haptoglobins und zu einem Anstieg der Laktat-Dehydrogenase (LDH). Da letztere auch durch Zelluntergang in anderen Geweben und auch postoperativ durch den Gewebsschaden ansteigt,

Kriterium	Art der Hämolyse		Hämolyse-Nachweis <u>frühestens</u>
	Extravasal	Intravasal	
Freies Hämoglobin im Plasma	nein	ja	sofort
Hämoglobinurie	nein	ja	sofort
Haptoglobin-Abfall	ja	ja	sofort
LDH-Anstieg	ja	ja	sofort
Bilirubin-Anstieg	ja	ja	nach 4-6 Stunden
Retikulozyten-Anstieg	ja	ja	nach 5 Tagen

Abbildung 3: Differenzierung: intravasale v.s extravasale Hämolyse

den auch die intravasale Hämolyse mit Auftreten von freiem Hämoglobin im Serum und Hämoglobinurie von der extravasalen Hämolyse, beispielsweise in der Leber, bei der kein freies Hämoglobin im Serum und keine Hämoglobinurie auftritt. Im Labor lässt sich eine ausgeprägte intravasale Hämolyse durch ein einfaches Zentrifugieren des Patientenblutes bestätigen. Bei freiem Hämoglobin im Serum oder Plasma im Rahmen einer intravasalen Hämolyse bleibt der Überstand nach Zentrifugation rot-braun gefärbt.

Zeitlich verzögert mit mehreren Stunden Latenz folgt bei einer Hämolyse und guter Leberfunktion der Bilirubinanstieg, vor allem in Form des indirekten Bilirubins. Und noch später, in Tagen, reagiert ein gut funktionierendes Knochenmark auf den Erythrozytenverlust mit einer Steigerung der Erythropoese und einer vermehrten Ausschüttung von Retikulozyten aus dem Knochenmark.

Das Aktionsbündnis Patientensicherheit hat im Jahr 2021 in der Liste der „22 schwerwiegenden Ereignisse, die wir sicher verhindern wollen“ unter Punkt 10 die Fehltransfusion eines ABO-inkompatiblen Blutproduktes aufgeführt³.

Es ist daher von großer Wichtigkeit, dass alle in den Ablauf einer Transfusion involvierten Berufsgruppen regelmäßig geschult werden und damit über die Basisinformationen verfügen.

ANFORDERUNG VON BLUTPRODUKTEN

Mit der Anforderung von Blutprodukten beginnt der Prozess der technischen Bestellung. Die Indikation zur Bluttransfusion ist ärztliche Aufgabe, muss der Anforderung naturgemäß vorausgehen und wird im weiteren Verlauf dieses Beitrags erörtert.

Es ist erforderlich, den Anforderungsauftrag vollständig auszufüllen, das Datum der Blutentnahme zu vermerken sowie die Bestellung von Blutprodukten ärztlicherseits zu unterschreiben, da Blutpräparate verschreibungspflichtige Arzneimittel sind. Notfallregelungen müssen in jedem Krankenhaus getroffen werden, jedoch ist eine schriftliche Anforderung mit Arztunterschrift, ggf. auch zeitlich versetzt, notwendig. Heute werden in den meisten Krankenhäusern elektronische Anforderungsscheine verwendet, die je nach System auch vom verschreibenden Arzt elektronisch freigegeben („vidiert“) werden können. Die Frist der Kreuzproben- und der Antikörpersuchtest-Gültigkeit ist vom Zeitpunkt der Blutentnahme und nicht vom Zeitpunkt der Auftragserstellung abhängig und beträgt drei Tage nach dem Abnahmetag.

Ein sehr wichtiger Punkt ist die Etikettierung der Röhrcchen: Diese Etikettierung muss vor der Blutentnahme erfolgen. Röhrcchen-Etiketten müssen nach dem Wortlaut der Richtlinie⁴ „[...] stets – auch im Notfall – vor Entnahme eindeutig gekennzeichnet werden (Name, Vorname, Geburtsdatum) und bezüglich ihrer Herkunft gesichert sein [...]. Zusätzlich (!) können diese Daten auch in codierter Form angebracht werden.“ – soweit die Richtlinie⁴. Damit ist klar: In allen Fällen, Notfälle inklusive, muss eine eindeutige Kennzeichnung der Röhrcchen in Klarschrift vor Entnahme des Patientenblutes erfolgen. Das macht auch Sinn, denn im Labor müssen diese Röhrcchen ebenso eindeutig den Untersuchungen und die Untersuchungsergebnisse wiederum dem Patienten zugeordnet werden können. Welche eindeutige Kennzeichnung lokal bei unbekanntem Patienten, beispielsweise einem Unfallopfer, festgelegt wird, das sollte in Absprache vor Ort besprochen und in der Transfusionskommission verabschiedet werden.

Das beim Patienten blutabnehmende Personal sollte auch daraufhin überprüft und ggf. geschult werden, eine aktive Identifizierung des Patienten und den anschließenden Vergleich der Röhren-Beschriftung mit den Angaben des Patienten durchzuführen. Eine aktive Identifizierung ist beispielsweise die Aufforderung: „Sagen Sie mir doch bitte Ihren Namen, Vornamen und das Geburtsdatum.“

Die Blutprodukte anfordernde Station sollte – außer bei Routine-Anforderungen von Blutprodukten – telefonisch Kontakt mit der Blutbank bzw. dem immunhämatologischen Labor aufnehmen, damit die Mitarbeiter dort rechtzeitig über ggf. eintretende Besonderheiten informiert sind.

Spätestens bei der Anforderung von Blutprodukten sollte auch sichergestellt werden, dass eine schriftliche Aufklärung und die Einwilligung des Patienten in die Bluttransfusion vorliegen. Bei Notfall-Transfusionen oder bewusstlosen Patienten, bei denen eine Aufklärung vor der lebensrettenden Transfusion nicht möglich ist, sei auf die Pflicht zur nachträglichen Sicherungsaufklärung hingewiesen, d. h. der schriftlich dokumentierten Aufklärung des Patienten über die erhaltenen Blutprodukte, die potenziellen Infektions- und Immunisierungsrisiken, nachdem er aus Narkose oder Bewusstlosigkeit erwacht ist.

Betrachtet man die sehr wichtigen Punkte der Etikettierung der Röhren, der Identitätsüberprüfung und der korrekten Blutentnahme beim Patienten, so erscheint doch verwunderlich, was Paula Bolton-Maggs und Kolleginnen in ihrem Artikel „Wrong blood in tube – potential for serious outcomes: can it be prevented?“⁵ berichten: WBIT = wrong blood in tube, das Blut des falschen Patienten im Röhren kommt nach der tabellarischen Darstellung im genannten Artikel bei etwa jeder 2.000sten bis 3.000sten Blutentnahme vor, wobei in den berichteten Studien die Häufigkeiten von 1 in 1.303 bis 1 in 6.000 schwanken. Zu bedenken ist dabei auch, dass es sich ja nicht nur um WBIT für die transfusionsmedizinische Diagnostik, sondern auch für alle anderen Laboruntersuchungen handeln kann. Hier ist ein wichtiger Ansatzpunkt für Schulungen und praktischer Überprüfung gegeben. So können viele Fehlanwendungen von Blutkomponenten verhindert werden.

Der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit hat in einer 2019 im Bundesgesundheitsblatt veröffentlichten Stellungnahme⁶ zur Fehlanwendung von Blutkomponenten unter anderen wichtigen Punkten auch empfohlen, die Qualifikation der Blutkomponenten anwendenden Personen zu verbessern, die Umsetzung der bisherigen Meldepflichten zu optimieren und eine Sicherheits-Checkliste für die Anwendung von Erythrozytenkonzentraten zu verwenden, soweit die klinische Situation dies zulässt.

Wrong blood in tube – potential for serious outcomes: can it be prevented?

Paula H. B. Bolton-Maggs¹, Erica M. Wood² and Johanna C. Wiersum-Osselton³

Table 1. Rates of WBIT in selected studies.

Location	Rate of WBIT	Definition	Correction factor	References
UK, 27 hospitals	1 in 1303	Blood group not matching previous record	1-418	Murphy <i>et al</i> (2004)
International, 10 countries, 71 hospitals	1 in 1986	Blood group not matching previous record	1-6	Dzik <i>et al</i> (2003)
International, 122 institutions (95-1% USA)	1 in 2500	Blood group not matching previous record	None	Grimm <i>et al</i> (2010)
USA Single centre over 5 years	1 in 2283	Blood group not matching previous record, clinical service notification and others	None	Ansari and Scallasi (2011)
North East England, 15 hospitals over 12 months	1 in 2717	Blood group not matching previous record notifications from clinical areas	1-418	Varey <i>et al</i> (2013)
UK, national postal survey of 400 laboratories: 245 respondents	Estimated 1 in 6000 red cell units issued	Self reported by 20 respondents	None	McClelland and Phillips (1994)
France, 5-year study single blood bank for 35 hospitals	1 in 3448	Blood group not matching previous record	None	Chiaroni <i>et al</i> (2004)
Spain, single centre study over 6 months	1 in 2243	Detected by comparison with past samples	1-4388	Gonzalez-Porras <i>et al</i> (2008)

Rates have a correction factor applied to allow for undetectable WBITs where, by chance two samples have the same ABO and Rh groups. This varies in different populations dependent on the ABO and Rh blood group frequencies. WBIT, wrong blood in tube.

‘Wrong blood in tube’ (WBIT) errors, where the blood in the tube is not that of the patient identified on the label, may lead to catastrophic outcomes, such as death from ABO-incompatible red cell transfusion. Transfusion is a multistep, multidisciplinary process in which the human error rate has

Br J Haematol. 2015 Jan;168(1):3-13

Fazit: WBIT kommt bei ungefähr jeder 2.000sten Blutentnahme vor; aber nicht nur bei den Blutproben für die Transfusionsmedizin.

Abbildung 4: Wrong blood in tube – potential for serious outcomes: can it be prevented?

Quelle: British Journal of Haematology 2015; 168:3-13.

Bestätigte Fehltransfusionen von Erythrozytenkonzentraten mit und ohne Transfusionsreaktion. Adaptiert aus dem Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2016/17

Stellungnahme Fehlanwendungen von Blutkomponenten

Bei der 87. Sitzung des Arbeitskreises Blut am 14.05.2019 wurde folgende Stellungnahme (S 19) verabschiedet

Bundesgesundheitsbl 2019 62:1140–1143
<https://doi.org/10.1007/s00103-019-02989-9>

Fehltransfusionen	2015	2016	2017	2015–2017
Fehltransfusionen mit Transfusionsreaktion (gesamt)	24	28	27	79
Fehltransfusionen mit tödlichem Verlauf	3	2	1	6
Fehltransfusionen ohne Transfusionsreaktion*	34	41	55	130
Summe der Fehltransfusionen	58	69	82	209
Verbrauch Erythrozytenkonzentrate	3.754.760	3.548.124	3.506.417	10.809.301

* Fehltransfusionen ohne Transfusionsreaktion sind nicht meldepflichtig. Entsprechend ist von einer Untererfassung auszugehen.

Abbildung 4b: Stellungnahme Fehlanwendungen von Blutkomponenten

TRANSFUSIONSMEDIZINISCHE ANAMNESE

Im Rahmen der Anforderung von Blutprodukten sei auf die transfusionsmedizinische Anamnese hingewiesen. Sie umfasst wichtige Fragen an den Patienten, die auf dem Anforderungsformular abgefragt werden und für das Labor zur optimalen Bereitstellung kompatibler und verträglicher Blutpräparate notwendig sind.

Neben der Diagnose des Patienten sind ganz besonders immunhämatologische Vorbefunde des Patienten für das Labor von Bedeutung: So ist die Frage nach Blutspende- und / oder Notfall-Ausweisen, Mutterpässen und Arztbriefen, in welchen auf vorangegangene Bluttransfusionen, Unverträglichkeiten, Alloantikörper oder Stammzell-Transplantationen eingegangen wird, für das Labor unbedingt notwendig. Viele Kliniken sind schon heute mittels Papier-Checkliste oder Listen auf der Homepage dazu übergegangen, alle diese Dokumente vom Patienten schon in der Vorbereitung seines Krankenhaus-Aufenthaltes abzufordern, so dass die Patienten spätestens bei der stationären Aufnahme alle diese Dokumente bereits mitbringen. Dann ist es wichtig, dass diese Dokumente geordnet den Weg ins Labor – zumindest als Kopie oder Scan – finden.

Da Schwangerschaften häufig neben der Bildung von HLA-Antikörpern bei der Mutter auch zu – oft Jahrzehnte lang persistierenden – erythrozytären Alloantikörpern führen, ist die Frage nach auch lange zurückliegenden Schwangerschaften und den dazugehörigen Mutterpässen von eminenter Bedeutung für das Labor. Ebenso wichtig ist die Information einer aktuell bestehenden Schwangerschaft, der Schwangerschaftswoche, dem CMV-Status der Mutter (so bekannt) und einer eventuellen Anti-D-Prophylaxe.

Falls vom Patienten erinnert oder im Arztbrief erwähnt, ist auch eine eventuelle Vortransfusion (Wann? Wo? Welche Produkte? Gab es Probleme oder Unverträglichkeiten?) eine wichtige Information für das Labor.

EMPFEHLUNGEN ZUR TRANSFUSION VON EK BEI AKUTER ANÄMIE BEIM NORMOVOLÄMISCHEN PATIENTEN: INDIKATIONSSTELLUNG

Die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer⁷ beschreiben, dass der therapeutische Grund der EK-Gabe die Vermeidung bzw. Therapie einer manifesten anämischen Hypoxie ist. Die klinische Anämie-Symptomatik ist jedoch nicht spezifisch und auch der gemessene Hämoglobin(Hb)-Wert oder der Hämatokrit (Hkt) allein genügen nicht, eine rationale Indikationsstellung zur EK-Gabe zu begründen.

Zusätzlich zur (Re-)Evaluierung des aktuellen klinischen Zustandes und der Diagnostik sowie eventuell der Ergänzung der Anamnese sind daher folgende Kriterien zu beachten⁷ (Kapitel 1.5.1.1 der Querschnitts-Leitlinien):

- Ursache, Dauer und Schweregrad der Anämie sowie die Dynamik der Ereignisse
- das Ausmaß und die Geschwindigkeit des Blutverlustes
- die individuelle Physiologie: Fähigkeit, den verminderten arteriellen Blutsauerstoffgehalt zu kompensieren
- vorbestehende Erkrankungen, die diese Kompensationsfähigkeit einschränken, z. B. kardiale, vaskuläre, pulmonale etc.
- der aktuelle klinische Zustand des Patienten: z. B. Fieber, akute Herz- oder Lungenerkrankung etc.
- intravasaler Volumenstatus (Normovolämie!)
- physiologische Transfusionstrigger = Symptome, die bei gesicherter Anämie und Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können (siehe unten!)⁷

Solche physiologischen Transfusionstrigger bei gesicherter Anämie und Normovolämie können sein (Tabelle 1.5.1.1 der Querschnitts-Leitlinien⁷):

- kardio-pulmonale Symptome wie
 - Tachykardie
 - Hypotension
 - Dyspnoe
 - Blutdruckabfall unklarer Genese
- Ischämietypische EKG-Veränderungen
 - Neu auftretende ST-Stecken-Senkungen/-Hebungen
 - Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen
- neu aufgetretene regionale myokardiale Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm
- globale Indizes einer unzureichenden Sauerstoff (O₂)-Versorgung
 - Abfall der gemischtvenösen O₂-Sättigung (SvO₂) < 50 % *
 - Abfall der zentralvenösen O₂-Sättigung (ScvO₂) < 65–70 % *
 - Laktatazidose: Laktat > 2 mmol/l und Azidose

* Eine anämische Hypoxie einzelner Organe oder Gewebe kann auch bei höheren SvO₂ oder ScvO₂-Werten nicht sicher ausgeschlossen werden, wenn die O₂-Extraktion aus dem arteriellen Blut gestört ist.

Berücksichtigt man die oben beschriebenen Kriterien und Trigger, so soll die Indikation zur Gabe von EK streng gestellt werden. **Abbildung 5**, entnommen aus den Querschnitts-Leitlinien⁷, zeigt die zusammengefassten Empfehlungen zur Transfusion von EK bei akuter Anämie unter Einbezug des aktuellen Hb-Wertes bei Normovolämie, dem Vorliegen von individuellen Risikofaktoren des Patienten sowie seiner Kompensationsfähigkeit und dem Vorhandensein physiologischer Transfusionstrigger (siehe oben).

Die Indikation zur Transfusion von EK bzw. dem Nicht-Vorliegen einer solchen Indikation wird in einer Klassifizierung der Empfehlungen bewertet (rechte Spalte). Dabei zeigt eine „1“ ein eindeutiges Nutzen-Risiko (N/R)-Verhältnis an, während „2“ ein unklares N/R-Verhältnis abbildet. Das Evidenz-Level ist von „A“ = höchstes Level (randomisierte, kontrollierte Studien ohne wesentliche methodische Einschränkungen + eindeutiges Ergebnis) über „C+“, „B“ bis „C“ (Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe, jedoch mit überzeugendem Ergebnis) eingeteilt.

Die Tabelle zeigt, dass eine klare Transfusionsindikation (1 A) für EK bei einem Hb-Wert < 7 g/dl / < 4,3 mmol/l besteht, obwohl Ausnahmen bei adäquater Kompensation davon möglich sind. Dann sind individuell auch niedrigere Hb-Werte tolerabel⁷.

Am anderen Ende der Tabelle bei einem Hb-Wert $> 10 \text{ g/dl}$ / $> 6,2 \text{ mmol/l}$ besteht mit ebenfalls klarer Bewertung (1 A) keine Indikation für die EK-Gabe mehr, obwohl auch hier in begründeten Einzelfällen eine Transfusion selbst bei höheren Werten indiziert sein kann⁷.

Zwischen einem Hb-Wert von größer gleich 7 g/dl und einem Hb-Wert von kleiner 8 g/dl ($\geq 4,3$ und $< 5,0 \text{ mmol/l}$) hängt die Transfusionsindikation vom Vorhandensein von Risikofaktoren, einer eingeschränkten Kompensation oder gar vom Hinweis auf eine anämische Hypoxie (= physiologische Transfusionstrigger) ab. Ist einer der drei genannten Faktoren vorhanden, so ist eine Transfusionsindikation gegeben, liegt keiner der drei Faktoren vor, dann nicht.

Zwischen einem Hb-Wert von größer gleich 8 g/dl und einem Hb-Wert von kleiner 10 g/dl ($\geq 5,0$ und $< 6,2 \text{ mmol/l}$) ist eine sehr schwache Transfusionsindikation (2 C) beim Vorhandensein von Hinweisen auf eine anämische Hypoxie (= physiologische Transfusionstrigger) gegeben⁷.

Hämoglobin-Bereich	Kompensation / Risikofaktoren	Transfusion: JA / NEIN	Bewertung
$< 7 \text{ g/dL}$ ($< 4,3 \text{ mmol/L}$)	–	ja*	1 A
$\geq 7 \text{ g/dL}$ und $< 8 \text{ g/dL}$ ($\geq 4,3$ und $< 5,0 \text{ mmol/L}$)	Kompensation adäquat / keine Risikofaktoren	nein	1 A
	Eingeschr. Kompens. / Risikofaktoren vorh.	ja	1 A
	Zeichen anämischer Hypoxie	ja	1 C+
$\geq 8 \text{ g/dL}$ und $< 10 \text{ g/dL}$ ($\geq 5,0$ und $< 6,2 \text{ mmol/L}$)	Zeichen anämischer Hypoxie	ja	2 C
$> 10 \text{ g/dL}$ ($> 6,2 \text{ mmol/L}$)	–	nein**	1 A

* in Einzelfällen auch niedrigere Hb-Werte tolerabel

** in begründeten Einzelfällen auch Transfusion bei Hb-Werten $> 10 \text{ g/dL}$

Abbildung 5: Empfehlung zur Transfusion von EK bei akuter Anämie (normovolämischer Patient!).

Modifiziert aus: Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; Herausgeber: BÄK; Gesamtnovelle 2020

KURZER EXKURS: HERSTELLUNG DER BLUTPRÄPARATE, BLUTSPENDER-SCREENING UND IMMUNHÄMATOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Abbildung 6 zeigt die Herstellung von Blutkomponenten aus Vollblutspenden. Hierbei sei auf Heft 33/2019 der hämotherapie verwiesen, in welchem ein ganzer Beitrag die aktuelle Herstellung beschreibt. Dadurch, dass die Blutverarbeitung im geschlossenen Beutelsystem erfolgt, werden nur bei der Blutentnahme vom Blutspender und bei der Transfusion „offene Prozesse“ in das Inline-Verfahren eingeführt. Die zellulären Blutpräparate werden darüber hinaus einer Leukozyten-Filtration und damit einer Abreicherung der Spenderleukozyten unter 1×10^6 pro Beutel unterzogen.

Durch die Auftrennung in die einzelnen Blutkomponenten EK, Thrombozytenkonzentrat (TK) und therapeutisches Plasma (TP) können den einzelnen Patienten jeweils genau die fehlenden Blutkomponenten zur Verfügung gestellt werden. Durch die Zugabe von Additivilösungen zu den zellulären Blutprodukten kann unter anderem auch deren Haltbarkeit und Lagerfähigkeit erhöht werden.

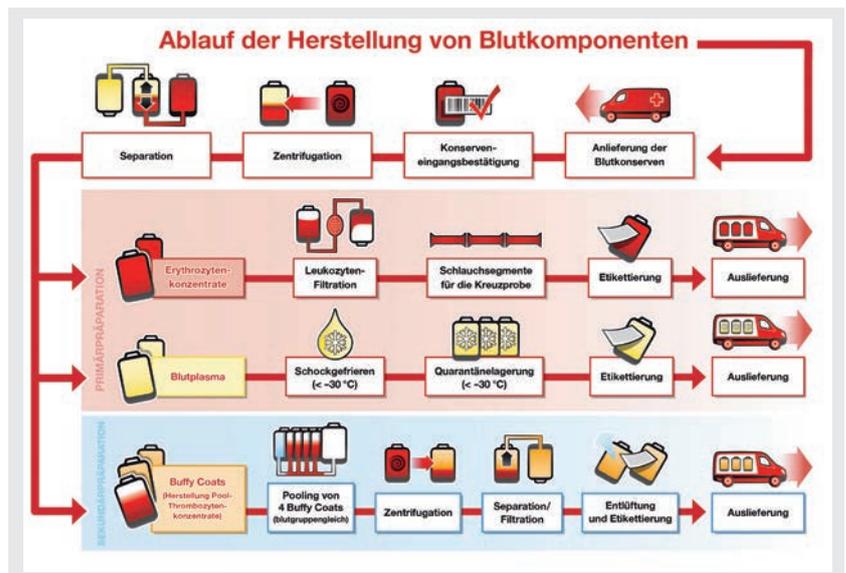


Abbildung 6: Ablauf der Herstellung von Blutkomponenten.

Bildnachweis: DRK-Blutspendedienst West

Das Blutspender-Screening in **Abbildung 7** stellt die durchgeführten Tests auf die transfusionsmedizinisch relevanten Pathogene wie HIV, HAV, HBV, HCV und Syphilis, aber auch auf „neuere Erreger“ wie HEV und WNV (in den Sommermonaten) dar. Wie Ihnen bereits bekannt ist, können auf Anforderung auch negativ auf CMV getestete EK und TK abgegeben werden.

Die **Abbildung 8** zeigt leicht verkürzt die Systematik der Antikörperterminologie beim Patienten auf. Unter den erythrozytenspezifischen Antikörpern wird zwischen Auto- und Allo(Fremd)-Antikörpern unterschieden. Während erstere vor allem bei Autoimmunprozessen zum Tragen kommen, gibt es bei den Alloantikörpern reguläre und irreguläre Antikörper. Regulär sind beispielsweise die Isoagglutinine „Anti-A“ und „Anti-B“ die bei der entsprechenden Blutgruppe (z. B. Blutgruppe 0) natürlich gebildet werden und deshalb ab dem vollendeten ersten Lebensjahr präformiert sind. Irreguläre Antikörper kommen nicht regelhaft, sondern im Regelfall nach Transfusion oder Schwangerschaft vor, aber auch hier kann es natürlich präformierte Antikörper ohne vorherige Schwangerschaft oder Transfusion geben (z. B. nur kältewirksamer IgM-Antikörper „Anti-Le“). Obwohl in den genannten Gruppen ebenfalls klinisch relevante Antikörper vorkommen können, sind die meisten der uns im Labor beschäftigenden Alloantikörper irreguläre Antikörper meist vom IgG-Typ, die als Immun-Antikörper bei 37 °C im indirekten Antihumaglobulin-Test wirksam und von klinischer Relevanz sind. Sie sind häufig durch Schwangerschaften oder Vortransfusionen gebildet worden.

Wird ein Patient, wie in **Abbildung 9** gezeigt, neu und erstmals gegenüber einem bei ihm selbst nicht vorhandenen Antigen (hier: Jk(a)) exponiert, so kann es in seltenen Fällen zu einer primären Immunantwort kommen: Das Immunsystem dieses Patienten kann sehr selten einen Antikörper gegen das für ihn fremde Jk(a)-Antigen bilden. Diese Antikörperbildung bei der Primärimmunantwort dauert wie jede primäre Immunreaktion Wochen. Die transfundierten EK sind bis zum Anstieg des Antikörpertiters längst abgebaut.

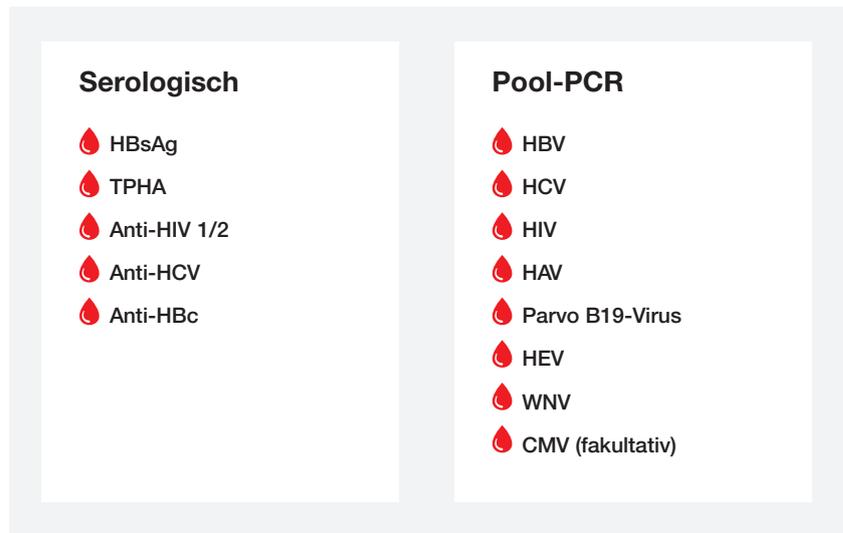


Abbildung 7: Blutspender-Screening

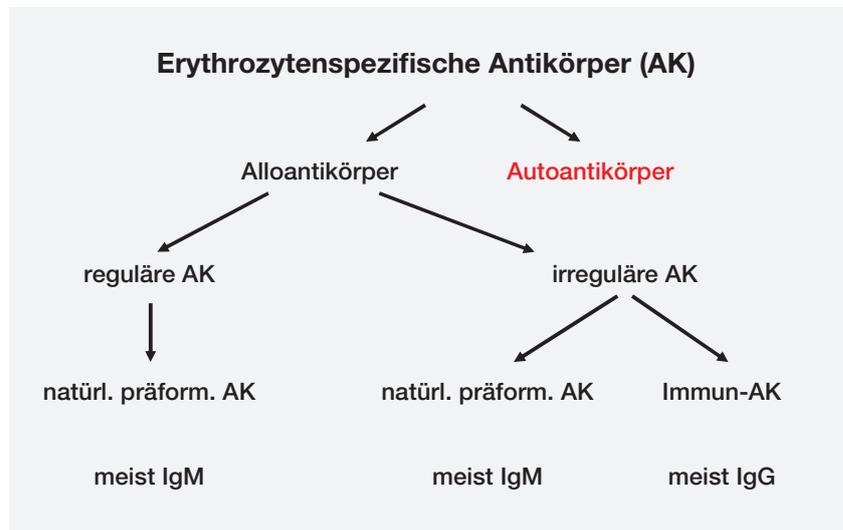


Abbildung 8: Systematik der Antikörperterminologie. Modifiziert nach Dr. J. Hoch, Universitätsklinikum Bonn

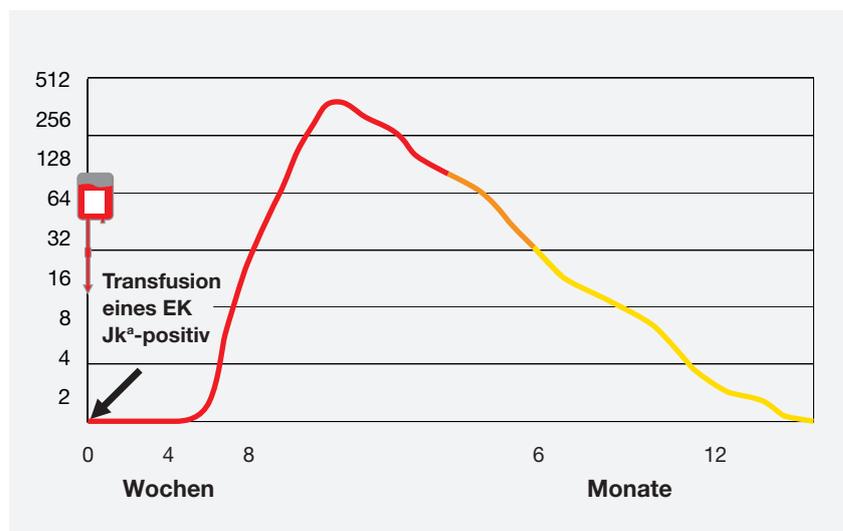


Abbildung 9 Primärimmunantwort und Titerverlauf (z. B. Anti-Jk^a). Modifiziert nach Dr. J. Hoch, Universitätsklinikum Bonn

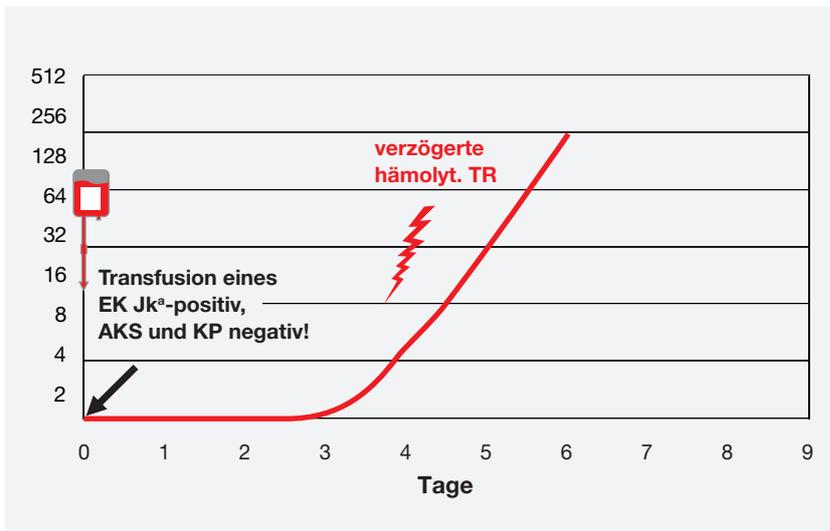


Abbildung 10: Sekundärimmunantwort bei nicht bekannter, lange zurückliegender Sensibilisierung (typ. Kidd-AK). Modifiziert nach Dr. J. Hoch, Universitätsklinikum Bonn

jedem Fall zum Verlust der transfundierten Erythrozyten. Oft wird diese Reaktion erst verspätet bemerkt oder komplett übersehen, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt, etwa 3–4 Tage nach Transfusion, häufig bereits aus der Klinik entlassen sind.

Aufgrund dieser verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion sind die Einhaltung der Gültigkeit der Kreuzprobe, ihre regelmäßige Wiederholung sowie die Weitergabe von Informationen zu vorbekannten Allo-Ak in Notfall-Pässen etc. von so großer Wichtigkeit und können nicht oft genug wiederholt werden.

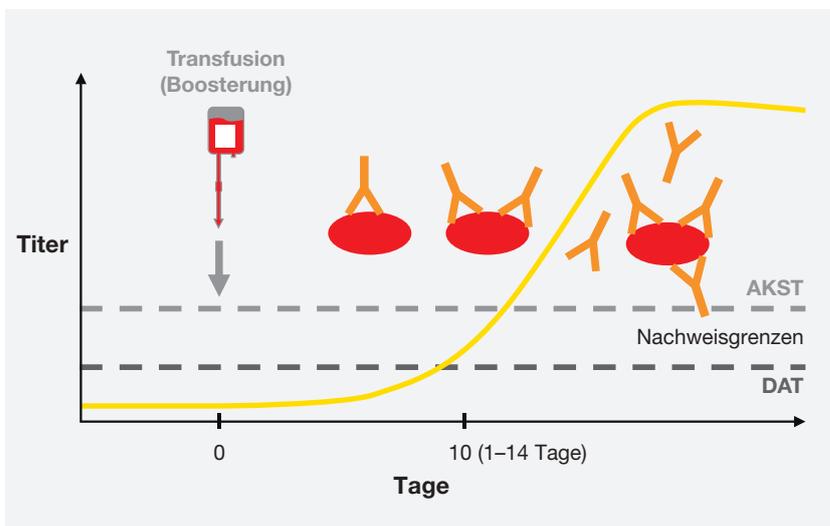


Abbildung 11: Verzögerte Transfusionsreaktion. Kritischer Zeitpunkt: DAT positiv, AKST noch negativ. Bildnachweis: Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH

DAT wird (zuerst schwach) positiv. Freie Anti-Jk(a)-Antikörper liegen im Serum noch nicht vor, da die ersten Antikörper rasch an die vorhandenen Jk(a)-Antigene binden. Der DAT ist positiv, der AKST ist (noch) negativ. Hier kann mittels eines aufwendigen Verfahrens der Antikörper von den Erythrozyten „abgesprengt“ werden (Elution) und dessen Spezifität im besten Falle ermittelt werden. In solchen Fällen (schwach positiver DAT innerhalb von drei Wochen nach Transfusion) kann mittels des beschriebenen Verfahrens der Elution evtl. ein Alloantikörper deutlich früher als im AKST nachgewiesen werden. Besonders wichtig ist der DAT und die Elution auch im Falle eines positiven DAT bei einem Neugeborenen zum Ausschluss eines *Morbus haemolyticus neonatorum* (MHN).

Wird derselbe Patient, bei dem zwischenzeitlich keine weiteren immunhämatologischen Untersuchungen mehr stattgefunden hatten und dessen Antikörpertiter zwischenzeitlich unter die Nachweisgrenze abgefallen ist (**Abbildung 10**), erneut dem Antigen (hier im Beispiel: Jk(a)) ausgesetzt, so steigen die Antikörper nach dieser „Boosterung“ innerhalb weniger Tage im Serum des Patienten an und die transfundierten Erythrozyten werden mit Antikörper beladen und in der Leber bzw. Milz aus der Zirkulation entfernt. Diese verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion kann mit Fieber und Ikterus einhergehen, führt aber in

Laborchemisch lässt sich bei Verdacht auf eine solche verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion mit dem direkten Antihumanoglobulin-Test (DAT) die Beladung der transfundierten Erythrozyten mit dem Alloantikörper frühzeitig erfassen, bevor der Antikörpertiter wieder so hoch angestiegen ist, dass er im Antikörpersuchtest (AKST) nachweisbar wird (**Abbildung 11**): Wenige Tage nach der zweiten Transfusion und „Boosterung“ (siehe Beispiel oben!) treten hier im Beispiel die ersten Anti-Jk(a)-Antikörper auf und beladen zuerst die transfundierten Erythrozyten, die ja das „fremde“ Antigen Jk(a) tragen: Der

Im Rahmen der Abklärung einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion (VHTR) finden sich nicht in allen Fällen spezifische Alloantikörper. Aus der SHOT-Datenbank in Großbritannien finden sich folgende Antikörperspezifitäten in abnehmender Reihenfolge (**Abbildung 12**): Antikörper gegen Antigene des Kidd-Blutgruppensystems, des Rhesus-Systems, des Kell-Systems, des Duffy-Systems sowie des MNSs-Systems¹.

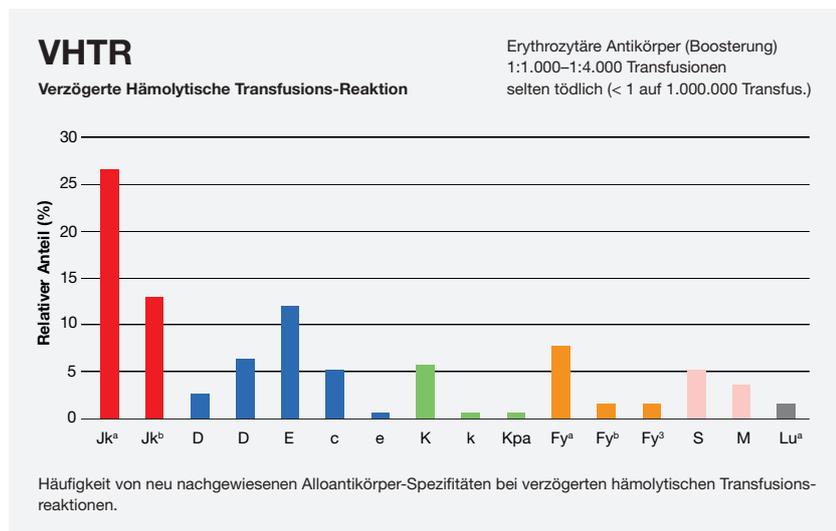


Abbildung 12: VHTR – Verzögerte Hämolytische Transfusions-Reaktion.
 Auswertung der Angaben in den Jahresberichten 2006–2009 „*Serious Hazards of Transfusion*“ (SHOT),
www.shotuk.org

ÜBERPRÜFEN DER GELIEFERTEN BLUTPRODUKTE VOR DER TRANSFUSION

Werden bestellte Blutpräparate auf Station oder in den OP geliefert oder aus der Blutbank bzw. dem Depot abgeholt, so ist besonderes Augenmerk auf die Beutelsysteme und den Inhalt sowie die Begleitpapiere zu legen. Die Beutelsysteme sind auf (Mikro-)Leckagen hin zu überprüfen, welche die Gefahr einer bakteriellen Kontamination des Blutproduktes bergen. Ein defektes Beutelsystem sollte umgehend als Reklamation in die Blutbank zurückgesandt und nicht transfundiert werden! Einen deutlichen Hinweis auf Leckagen geben Blutreste auf den Konserven.

Alle Blutbeutel sind auf größere Luftblasen hin zu untersuchen: Kleinste Bläschen sind vereinzelt vorkommend nicht auffällig. Bei größeren Luftblasen ist das Produkt jedoch zu reklamieren.

Steht ein EK länger aufrecht (z. B. im Blutpräparate-Kühlschrank), so kann auch der Überstand in den oberen Zentimetern des Beutels beurteilt werden: Eine Rotverfärbung spricht für eine Schädigung der Erythrozyten durch Hämolyse und sollte zur Zurückweisung führen.

Im Blutbeutel dürfen keine Koagel (Gerinnsel; EK), keine größeren Thrombozyten-Aggregate (TK) und keine Fremdkörper oder Gerinnsel (TP und TK) vorkommen. Das Thrombozytenkonzentrat sollte im Gegenlicht bewegt das typische Strudelphänomen (*Swirling*) zeigen. Es macht Sinn, sich dieses Phänomen an einem TK zeigen zu lassen, so dass im Zweifelsfall das „Normale“ sicher erkannt wird.

Mithilfe der Begleitpapiere und der Beutel wird überprüft:

- Ist das Blutprodukt für den Patienten bestimmt?
- Entspricht die Blutgruppe des EK oder TP derjenigen des Patienten bzw. ist sie kompatibel mit der Blutgruppe des Patienten (siehe unten!)?
- Entspricht die Chargennummer des Blutpräparates derjenigen auf dem Begleit-/Kreuz-/Lieferschein?
- Für EK: Ist die Kreuzprobe noch gültig und ist das EK verträglich getestet?
- Für alle Blutpräparate: Sind die Haltbarkeitsdaten nicht überschritten?



Abbildung 13: Swirling bei Thrombozytenkonzentraten

Abbildung 13 zeigt das Strudel-Phänomen (*Swirling*) bei Thrombozytenkonzentraten, welches ein Zeichen guter Qualität des TK ist.

Dagegen zeigen die Abbildungen 14–16 Beispiele beschädigter, nicht transfundierbarer Blutkomponenten.



Abbildung 14: Ablagerung im Plasmabeutel



Abbildung 15: Koagel im therapeutischen Plasma (TP), bedingt durch unsachgemäßes Erwärmen



Abbildung 16: Schwarzverfärbung des EK-Beutels und Hämolyse

BLUTGRUPPEN-KOMPATIBILITÄT

EK müssen ABO-gleich transfundiert werden. Ist dies, beispielsweise in Notfällen, nicht möglich, so können auch ABO-majorkompatible EK (Beispiel: EK Blutgruppe A oder 0 bei Patient mit der Blutgruppe A) transfundiert werden. Diese Ausnahmen sind zu dokumentieren⁷.

Abbildung 17 zeigt die Blutgruppenverträglichkeiten im ABO-System und die daraus resultierenden theoretischen Verträglichkeiten von EK, TP und TK.

Auch für therapeutisches Plasma gilt, dass es generell ABO-gleich transfundiert wird. Für Notfälle und medizinische Sonderfälle reserviert ist hier das AB-Plasma, das mit allen ABO-Blutgruppen kompatibel ist. Da nur 4 % der Blutspender die Blutgruppe AB besitzen, verbietet sich die Gabe von AB-FFP als einer Art „Universalplasma“.

Patient	EK	TP/FFP	Pool-TK* (nur bei Erwachsenen)
A	A oder 0	A, AB	A, AB, 0, B
B	B oder 0	B, AB	B, AB, 0, A
AB	AB, (A, B) oder 0	AB	AB, A, B, 0
0	0	0, A, B, AB	0, AB, B, A

Wichtig für den Notfall!

* Plasma zu > 2/3 ersetzt durch T-Sol
* BG-Wechsel (Major-inkompatibel) mit 20–30 % geringerem Inkrement; nicht bei Kindern < 25kg KG!; dort wie FFP!

Abbildung 17: Blutgruppenverträglichkeiten im ABO-System. TP: Therapeutisches Plasma; FFP: Fresh Frozen Plasma

Thrombozyten tragen nur ca. 10 % der ABO-Antigene der Erythrozyten. Die heute meist plasma-reduziert hergestellten Apherese- und Pool-TK – und nur solche – können erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht > 25 kg auch nicht ABO-gleich verabreicht werden, wobei auch hier versucht wird, eine ABO-gleiche Versorgung zu gewährleisten.

Patienten mit einem Körpergewicht unter 25 kg erhalten entweder ABO-gleiche TK oder im Notfall wie beim Plasma ABO-minorkompatible TK (am häufigsten TK der BG AB). Für nicht-plasmareduzierte Apherese-TK gelten die Blutgruppenzuordnungen des jeweiligen Herstellers.

Da TK eine geringe Menge an Erythrozyten enthalten, sollten speziell bei der Indikationsstellung für Mädchen und gebärfähige Frauen der RhD-Faktor berücksichtigt werden. Ist im Notfall die Transfusion eines RhD-positiven TK auf ein RhD-negatives Mädchen oder eine RhD-negative gebärfähige Frau unvermeidbar, so ist die Applikation einer Anti-D-Prophylaxe (150–300 µg Anti-D-IgG i. v.) indiziert⁷.

ABO-IDENTITÄTSTEST / BEDSIDE-TEST

Der ABO-Identitätstest oder – aufgrund seiner Durchführung am Bett des zu transfundierenden Patienten auch Bedside-Test genannt – gehört zu den wichtigen Sicherheitsmaßnahmen im Rahmen der Transfusion. Er kann eine ABO-Inkompatibilität aufdecken, falls das gelieferte EK nicht mit der Blutgruppe des Patienten übereinstimmt. Er ist vom transfundierenden Arzt oder unter seiner direkten Aufsicht unmittelbar vor der Transfusion mit einer frischen Blutprobe des Patienten durchzuführen und das Ergebnis ist schriftlich zu dokumentieren⁷.

Bedside-Test

Dokumentation (§ 14 Abs. 2 und Abs. 3 TFG)

Vor jeder Transfusion:
Auch (und besonders!) im Notfall!
Beim Patienten vorgeschrieben!
Für homologe Blutkomponenten optional,
ABER: Für autologe Blutkomponenten vorgeschrieben!



SHOT (Serious Hazards of Transfusion)-Studie (UK)
 Blut-Komponenten (1996 bis 2000) ≅ 14 Millionen
„Falsches Blut“: 509 Fälle; 1 in 28.000 Transfusionen (retrospektiv!)

Abbildung 18: Bedside-Test

Auch im Notfall ist der ABO-Identitätstest unverzichtbar. Bei Fremdblut genügt der ABO-Identitätstest am Patienten, beim Eigenblut muss ein zweiter ABO-Identitätstest zusätzlich auch mit der Eigenblut-Konserve durchgeführt und dokumentiert werden.

Immer wieder gibt es Diskussionen, wann und wie häufig der ABO-Identitätstest durchzuführen ist. Hier hat es sich bewährt, mit allen Beteiligten im Rahmen der Transfusionskommission eine klinikeinheitliche Regelung zu treffen und die Transfundierenden im Anschluss so zu schulen.

VORBEREITUNG UND DURCHFÜHRUNG DER TRANSFUSION

Müssen Blutprodukte vor der Transfusion erwärmt werden – immer bei TP/GFP (therapeutisches Plasma/gefrorenes Frischplasma), teilweise bei EK bei Vorliegen eines hochtrigen Kälteantikörpers oder einer Kälteagglutininkrankheit beim Empfänger – so dürfen dafür nur zertifizierte und für das jeweilige Blutprodukt zugelassene Blutwärmegeräte verwendet werden. Niemals dürfen zum Beispiel gefrorene Frischplasmen in einem Wasserbad aufgewärmt werden! Dabei ist die Kontaminationsgefahr viel zu groß!

Lagerungsbedingungen	Temperatur	Haltbarkeit
Erythrozytenkonzentrate (EK)	+ 4 °C	35 (-49) Tage*
Gefrorenes Frischplasma (FFP)	< -30 °C	2 Jahre
Thrombozytenkonzentrat (TK)	+ 22 °C	4 (5)Tage + ständige Agitation

Transportbedingungen	Temperatur	Haltbarkeit
Erythrozytenkonzentrate (EK)	+ 2 °C bis + 4 °C	
Gefrorenes Frischplasma (FFP)	tiefgefroren	aufgetaut: RT, sofort transfundieren!
Thrombozytenkonzentrat (TK)	Raumtemperatur (RT)	sofort transfundieren!

Abbildung 19: Lagerung & Transport (* je nach Hersteller)

Der Zeitpunkt der Erwärmung ist zu dokumentieren.

Blutprodukte sollten möglichst erst direkt vor der Transfusion „angestochen“ werden und sowohl EK, als auch TK und TP/GFP dürfen nur mittels zugelassener Transfusionssysteme mit Standard-Filter (Porengröße 170–230 µm) transfundiert werden.

Wichtig ist ein eigener venöser Zugang für die Transfusion bzw. bei einem zentralvenösen Zugang ein eigener Schenkel, über den über den Zeitraum der Transfusion keine anderen Flüssigkeiten verabreicht werden. Infusionslösungen enthalten zum Teil Calciumionen, die in den Blutprodukten den Gerinnungsablauf, der durch das enthaltene Citrat unterbunden ist, anstoßen können. Deshalb dürfen sie nicht über den identischen Zugang verabreicht werden. Ebenso sind viele Medikamente wie Zytostatika, Katecholamine oder Antibiotika etc. nicht isoton und haben auch nicht immer einen physiologischen pH-Wert. Daher gilt: Keine parallele Verabreichung von anderen Infusionslösungen über denselben Schenkel bzw. iv-Zugang!

ÜBERWACHUNG UND NACHSORGE, DOKUMENTATION

Während und nach der Transfusion muss der Patient überwacht werden. Diese Tätigkeit kann vom transfundierenden Arzt an das Pflegepersonal delegiert werden, jedoch muss der Arzt für Notfälle unmittelbar erreichbar sein. Auch hier bewährt es sich, für die verschiedenen Transfusions-Szenarien lokale Überwachungs-Protokolle festzulegen und in der Sitzung der Transfusionskommission zu verabschieden. Blutdruck, Puls und ggf. Körpertemperatur sollten regelmäßig während und nach der Transfusion gemessen und das körperliche Befinden des Transfusionsempfängers überprüft werden.



Abbildung 20: Krankenpflegerin betreut Patientin

Nach Abschluss der Transfusion wird der Blutbeutel mit anhängendem Transfusionssystem steril verschlossen (z. B.: mit einem „Rotkännchen“ im Transfusionssystem) und für 24 Stunden im Kühlschrank bei +1 °C bis +10 °C aufbewahrt. Danach kann der leere Blutbeutel mit dem infektiösen Müll entsorgt werden.

Nach der Transfusion muss die Dokumentation der Anwendung, soweit noch nicht erfolgt, vervollständigt werden: Aufklärung und Einwilligungserklärung, alle Laborergebnisse (u. a. Blutgruppenbestimmung,

Kreuzprobe, aber auch Laborwerte, die die Indikation begründen oder Wirkung und unerwünschte Ereignisse dokumentieren etc.), Indikation zur Anwendung und Verschreibung (= Anforderung), das Ergebnis des Bedside-Tests, der Zeitpunkt der Transfusion sowie Anzahl und Charge der verabreichten Blutprodukte, alle beobachteten oder durch Laborergebnisse dokumentierten Wirkungen des Blutproduktes und alle unerwünschten Ereignisse müssen so zusammengetragen werden⁴. Bei auftretenden unerwünschten Ereignissen sei neben der Dokumentation in der Patientenakte auch auf die Meldung innerhalb und je nach Schweregrad auch außerhalb des Krankenhauses an den pharmazeutischen Hersteller und gegebenenfalls die Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, erinnert.

DANKSAGUNG

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Franz Wagner, Springe, DRK-Blutspendedienst NSTOB, sei für seine Überarbeitung des Textes und der Abbildungen und für seine wertvollen Kommentare herzlich gedankt.

Die Autoren



Dr. med. Markus M. Müller
 Ärztlicher Direktor des Institutes für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (ITM) in Kassel, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH
 m.mueller@blutspende.de



PD Dr. med. Thomas Zeiler
 Ärztlicher Geschäftsführer
 DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
 Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid
 t.zeiler@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Das Knochenmark als neuer Spieler im Feld der hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Zusammenfassung

Beim Verständnis der Mikroumgebung des Knochenmarks (KMM) für die normale Hämatopoese und Leukämopoese wurden große Fortschritte erzielt. Die Wechselwirkungen zwischen dem KMM und den hämatopoetischen Zellen sind reziprok und involvieren auf Seiten des KMMs ossäre Zellen, Endothelzellen, mesenchymale Stromazellen, aber auch die extrazelluläre Matrix, Zytokine und chemische Faktoren. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT), die damit verbundene Chemotherapie und Bestrahlung sowie immunologische Aspekte der HSZT tragen in hohem Maße zur Komplexität des KMMs bei, welches die erfolgreiche Eradikation leukämischer Stammzellen nach HSZT beeinflusst und gleichzeitig das Einnisten, die Erhaltung und Differenzierung der transplantierten normalen hämatopoetischen Stammzellen ermöglicht. Dieser Artikel soll eine kurze Einführung in die Bedeutung des KMMs für die HSZT und neue Ansätze für ein mögliches Therapieren des KMMs bieten, um die klinischen Ergebnisse nach autologer und allogener HSZT zu verbessern.

Summary

Much progress has been made in the understanding of the bone marrow microenvironment (BMM) for normal haematopoiesis and leukaemopoiesis. These interactions between the BMM and the haematopoietic cells are reciprocal and on the side of the BMM may involve osteolineage cells, endothelial cells, mesenchymal stromal cells, but also the extracellular matrix, cytokines and chemical factors. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), its associated chemotherapy and irradiation and immunological aspects of HSCT greatly contribute to the complexity of the BMM, which influences the successful eradication of leukaemic stem cells, while allowing the engraftment, maintenance and differentiation of the transplanted normal haematopoietic stem cells. This review is aimed at providing a brief introduction to the implications of the BMM for HSCT and novel approaches for potential targeting of the BMM, in order to improve outcomes after autologous and allogeneic HSCT.

EINLEITUNG

Eine der häufigsten und wirksamsten Behandlungen für maligne hämatologische Erkrankungen ist die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT). In Europa allein wurden 2018 insgesamt fast 47.500 HSZT durchgeführt, wobei fast 20.000 auf die allogene HSZT und ca. 28.000 auf die autologe HSZT fielen (EBMT Annual Report 2019).

Bei der autologen HSZT (von Griechisch *auto* – selbst) erhält der Patient eigene hämatopoetische Stammzellen, während bei der allogenen (von griechisch *allo* – fremd) der Patient Stammzellen von einem kompatiblen Spender erhält. In beiden Fällen müssen die hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) ihren Weg zum Knochenmark finden. Die Knochenmarksnische oder das Knochenmarksmikromilieu (KMM), welches eine komplexe Entität aus verschiedenen zellulären und azellulären Elementen darstellt, nimmt damit eine zentrale, aber oft unterschätzte Rolle für die HSZT ein.

Der Prozess, bei denen die HSZ zur Nische des Knochenmarks migrieren (*Homing*) und sich in der Nische des Knochenmarks einnisten (*Engraftment*), erfolgt über mehrere Schritte: Die ersten Phasen des *Homing* der HSZ im Knochenmark sind das anfängliche Rollen (*Rolling*) und das durch *Stroma-derived factor* (SDF)-1 α (=CXCL12) vermittelte Anbinden (*Tethering*) am Endothel. Sowohl E- als auch P-Selektin vermitteln diese Aktivitäten. Die HSZ adhären dann an der Endothelwand durch die von SDF-1 α verursachte Integrinaktivierung. Fest adhärende HSZ können anschließend durch die Basallamina und die Endothelschicht wandern. Die Integrine $\alpha 4$ und $\beta 1$ sind an diesen Prozessen beteiligt. Nach der Durchquerung des Endothels gelangen die HSZ innerhalb weniger Stunden durch das Knochenmarksstroma in die Knochenmarksnische^{1,2}. Neue Forschungsergebnisse haben zahlreiche Faktoren aufgedeckt, die die Ansiedlung von HSZ in ihren Nischen des Knochenmarks beeinflussen³. Die Hoffnung ist groß, dass diese Prozesse im KMM und das KMM allgemein therapeutisch genutzt werden können, um die Ergebnisse nach HSZT weiter zu verbessern.

MIT DEM KMM ASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN DER HSZT

Neben der geringen Zahl der kompatiblen HSZ-Spender, der *Graft-versus-Host-Disease* und anderen Komplikationen, kann ein mit dem KMM assoziiertes Problem der autologen HSZT auftreten. Das Transplantat kann nämlich Resttumorzellen enthalten, die sich im Empfängerknochenmark nach Transplantation einnisten und vermehren können und damit aus dem KMM heraus zu einem Rückfall der ursprünglichen Erkrankung führen können. Eine große Herausforderung bei der allogenen HSZT besteht darin, dass möglicherweise nicht alle bösartigen Zellen durch die Chemotherapie (und/oder die Bestrahlung) beseitigt wurden. Diese können dann im KMM, welches sie ‚beschützt‘, persistieren und einen Krankheitsrückfall verursachen. Ein seltenes, aber nicht gut untersuchtes Problem ist die vom HSZ-Spender stammende Leukämie (*donor-derived leukaemia*; DDL), bei der sich nach allogener HSZT eine vom Spender ausgehende Leukämie entwickelt. Hierbei wird vermutet, dass ein durch multiple Therapien vorgeschädigtes KMM die Entstehung einer neuen Leukämie, ausgehend von Spender-HSZ, fördert⁴. Die Transplantation nicht diagnostizierter seltener bösartiger Klone in den HSZ des Spenders oder die verringerte Immunüberwachung im immungeschwächten Patienten nach der Transplantation stellen andere Ätiologien dar, die für die Leukämogenese der DDL im Empfänger in Frage kommen⁵. Zusammengefasst kommt dem KMM also eine übergeordnete Rolle bei der HSZT zu.

DAS KNOCHENMARKSMIKROMILIEU (KMM)

Die Mikroumgebung des Knochenmarks stellt eine komplexe Nische für HSZ dar, die die Interaktionen zwischen HSZ und anderen Strukturen im KMM reguliert, um damit verschiedene Prozesse der HSZ Homöostase wie Selbsterneuerung, Proliferation, Differenzierung und Mobilisierung aufrechtzuerhalten. Das KMM umfasst ossäre Zellen, mesenchymale Stammzellen, arterioläre und sinusoidale Endothelzellen, Neuronen, Makrophagen und Megakaryozyten etc. und wird durch Zytokine und chemische Elemente wie die Sauerstoffspannung oder mechanische Scherkräfte beeinflusst, die in ihrem konzertierten Zusammenspiel das Schicksal der HSZ bestimmen⁶.

EINFLUSS DER KOMPONENTEN DES KMM AUF DIE NORMALE UND LEUKÄMISCHE BLUTBILDUNG

Alle Blutzellen nach HSZT entstehen aus den transplantierten, sich selbst erneuernden HSZ, die einerseits für ihre eigene Selbsterneuerung und andererseits für ihre Differenzierung in erythroide, lymphatische oder myeloische Zellreihen verantwortlich sind. Bei den Leukämien ist dieser physiologische Reifungsprozess gestört. Es entstehen hierbei Zellen mit Stammzeleigenschaften, die die leukämische Stammzelle (LSZ) dazu befähigen, sich ebenfalls selbst zu erneuern. Es sind die LSZ, die weitere Mutationen akquirieren oder bestehende Klone dominant werden lassen und damit innerhalb des KMMs zur Resistenz gegenüber verschiedenen Therapien und Krankheitsrückfall führen. Die im Folgenden beispielhaft und ohne jeden Anspruch auf Vollständigkeit aufgelisteten Forschungsergebnisse zielen nun darauf ab, diese Interaktionen zwischen den Komponenten des KMMs einerseits mit HSZ, andererseits mit LSZ zu verstehen. Dadurch können gezielte, das KMM treffende Therapien entwickelt werden, die synergistisch mit Chemotherapien auch zur Verbesserung der HSZT eingesetzt werden. Bei der zell- und onkogen-spezifischen Abhängigkeit der Interaktionen zwischen KMM und LSZ⁷ gilt es nun im Zeitalter der ‚personalisierten Medizin‘, auch personalisierte, auf die Leukämieart des Patienten zugeschnittene Therapien zur Modulation des KMM, also *Personalized medicine of bone marrow-targeting drugs*, zu entwickeln. Im Folgenden werden Komponenten des KMMs und ihre Interaktionen mit HSZ sowie LSZ vorgestellt.

Ossäre Zellen

Bereits 1996 wurde gezeigt, dass humane Osteoblasten die Hämatopoese unterstützen⁸. Durch verschiedene Mausmodelle wurde bekannt, dass Osteoblasten die Anzahl der HSZ regulieren^{9,10} und Deletion von Osteoblasten zu abnormer Hämatopoese¹¹ führt. Seitdem wurden Daten generiert, die belegen, dass humane HSZ am Endosteum des trabekulären Endosteums lokalisiert sind. Hier werden regenerative Funktionen und die Selbsterneuerung der HSZ durch verschiedene, von den Osteoblasten stammende Faktoren verbessert¹². Allerdings wird heute die Rolle von Osteoblasten für die Hämatopoese kontrovers diskutiert.

Mutation im Gen des RNA-prozessierenden Enzyms *Dicer1* in Osteoprogenitoren¹³ oder eine aktivierende Mutation in *Ctnnb1* (β -catenin), einem Signaltransduktionsmolekül im Wnt Signaltransduktionsweg, in Osteoblasten¹⁴ führte in Mausmodellen zu Myelodysplasie

oder akuter myeloischer Leukämie (AML), welches für die Bedeutung des KMMs bei der Genese hämatologischer Erkrankungen sprechen könnte. Therapeutische Modulation des Knochenbaus im leukämischen KMM führte zu einer leukämie-spezifischen Reduktion von LSZ bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML)¹⁴.

Vaskuläre und perivaskuläre Zellen

Vaskuläre und perivaskuläre Zellen des KMMs sind weitere wichtige Akteure in der Hämatopoese. Dazu gehören die Endothelzellen und die perivaskulären mesenchymalen Stromazellen (MSZ), die in Osteoblasten, Adipozyten und Chondrozyten differenzieren¹⁵. Es wurde gezeigt, dass sich HSZ im Knochenmark in der Regel in der Nähe von MSZ, Nervenfasern und Arteriolen befinden¹⁶, die die Quieszenz der HSZ fördern¹⁷. Die höhere Durchlässigkeit von Sinusoiden im KMM und die hier erhöhte Konzentration an *reactive oxygen species* (ROS) wiederum führte zur Differenzierung und Migration von HSZ¹⁸.

MSZ, die positiv für Nestin (neuroepitheliales Stammzellprotein) sind, exprimieren Proteine, die für die Unterstützung der HSZ wichtig sind¹⁹. Auch Leptin-Rezeptor+ MSZ generieren Faktoren, wie z. B. *Stem cell factor* (SCF)^{20,21} oder das Chemokin CXCL12 (= *stroma-derived factor* (SDF)-1 α)¹⁶, welche die Funktion von HSZ und ihren Progenitoren unterstützen (**Abbildung 1**). CXCL12 wird hauptsächlich von perivaskulären MSZ und weniger von Endothelzellen oder Osteoblasten gebildet²². Die Deletion von CXCL12 aus perivaskulären MSZ führte bei Mäusen zu einer Verarmung und Mobilisierung von HSZ, während die Deletion des Gens in Endothelzellen nur mit einer Verarmung von HSZ assoziiert war. HSZ waren praktisch nicht betroffen, wenn CXCL12 in Osteoblasten deletiert wurde²².

Bei der CML ist bekannt, dass Cokultur mit MSZ die Apoptose der Leukämiezellen durch Tyrosinkinaseinhibitoren verhinderte und das Überleben der leukämischen Stamm- und Progenitorzellen durch Bildung eines N-Cadherin- β -catenin Komplexes förderte²³. In umgekehrter Richtung modulieren Leukämiezellen die sie umgebenden MSZ im KMM in einer Weise, die das Überleben der Leukämiezellen fördert²⁴. Von der akuten lymphoblastischen Leukämie (B-ALL) wird unter anderem Tumornekrosefaktor (TNF) α sezerniert, welches in MSZ die Produktion von Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 steigert, und damit über eine Erhöhung des Abbaus der extrazellulären Matrix im KMM die Progression der B-ALL vorantreibt²⁵. Weitere Mechanismen der Interaktionen zwischen HSZ und leukämischen Zellen sind hier zusammengefasst²⁶.

Durch inflammatorische Zytokine aktivierte Endothelzellen exprimieren E-Selektin, ein Adhäsionsmolekül, das z. B. an CD44 auf CML²⁷- oder akute myeloische Leukämie (AML)-Zellen²⁸ bindet und den Kontakt mit dem KMM vermittelt. E-Selektin fördert das Überleben und die Regeneration von AML-Zellen, insbesondere nach einer Chemotherapie²⁹. Bei der CML reguliert die Bindung der Leukämiezellen an E-Selektin ihren Zellzyklus und die Expression hämatopoetischer Transkriptionsfaktoren³⁰.

Andere Zellarten und für die Hämatopoese wichtige Faktoren des KMM

Viele andere zelluläre und azelluläre Komponenten des KMM sind an der Hämatopoese und Leukämopoese beteiligt. Einige Studien haben gezeigt, dass Makrophagen im KMM zu einer Erhöhung der HSZ-Anzahl führt³¹ oder durch Produktion von Proteinen der Matrix des KMMs die Selbsterneuerung von HSZ unterstützen³². Aber insgesamt ist die Rolle der Makrophagen für die Aufrechterhaltung der Hämatopoese nicht eindeutig³³. Die Rolle der Makrophagen im KMM für die Stammzellmobilisation^{34,35} und das *Engraftment* der HSZ³⁶ im murinen KMM sind jedoch recht etabliert.

Adipozyten, die z. B. nach Bestrahlung oder Chemotherapie im Vergleich zu den hämatopoetischen Zellen zunehmen, sezernieren ebenfalls SCF. Deletion von SCF in Adipozyten inhibierte die hämatopoetische Regeneration nach Chemotherapie oder Bestrahlung³⁷, aber ein Fehlen von Adipozyten im Mausmodell führte zu verbessertem *Engraftment* von HSZ nach Transplantation³⁸.

Auch das sympathische Nervensystem reguliert über Synapsen sympathischer Nervenfasern an perivaskulären Zellen durch eine Einflussnahme auf die zirkadiane CXCL12-Expression im KMM die Hämatopoese und damit insbesondere die Mobilisierung von HSZ sowie die oszillatorische Freisetzung von Neutrophilen aus dem Knochenmark³⁹.

Eine häufig übersehene Komponente des KMMs ist die extrazelluläre Matrix (EZM), welche nicht nur ein mechanisches Gerüst des KMMs darstellt, sondern auch Wachstumsfaktoren für alle Zellarten des KMMs bereitstellt. Es besteht aus Proteoglykanen, faserigen Proteinen wie Kollagen, Fibronectin etc., Glykosaminoglykanen und matrizellulären Proteinen wie Osteocalcin oder Periostin. Interaktionen zwischen der EZM und den hämatopoetischen Zellen regulieren die Zellmigration, Adhäsion, die Form und das Überleben der Zellen sowie ihre Differenzierung und sind hier zusammengefasst⁴⁰.

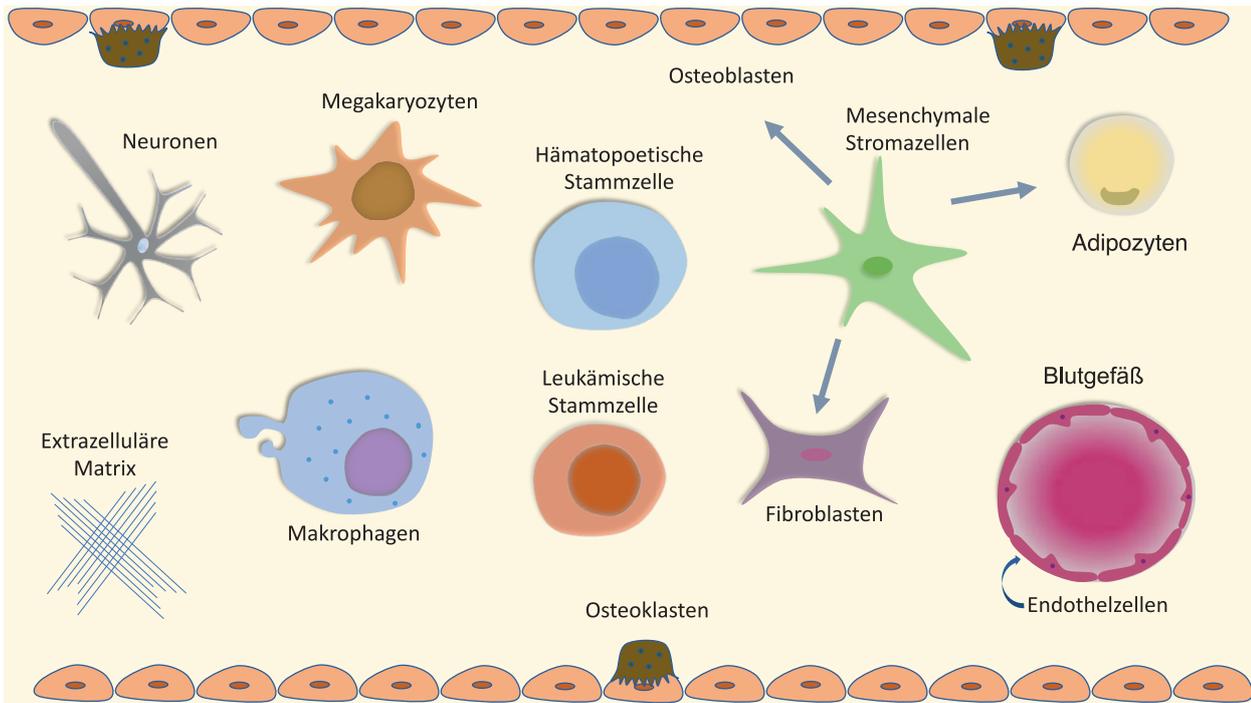


Abbildung 1: Schema der Komponenten des Knochenmarksmikromilieus, in dem normale hämatopoetische Stammzellen oder im Krankheitsfall leukämische Stammzellen lokalisiert sind.

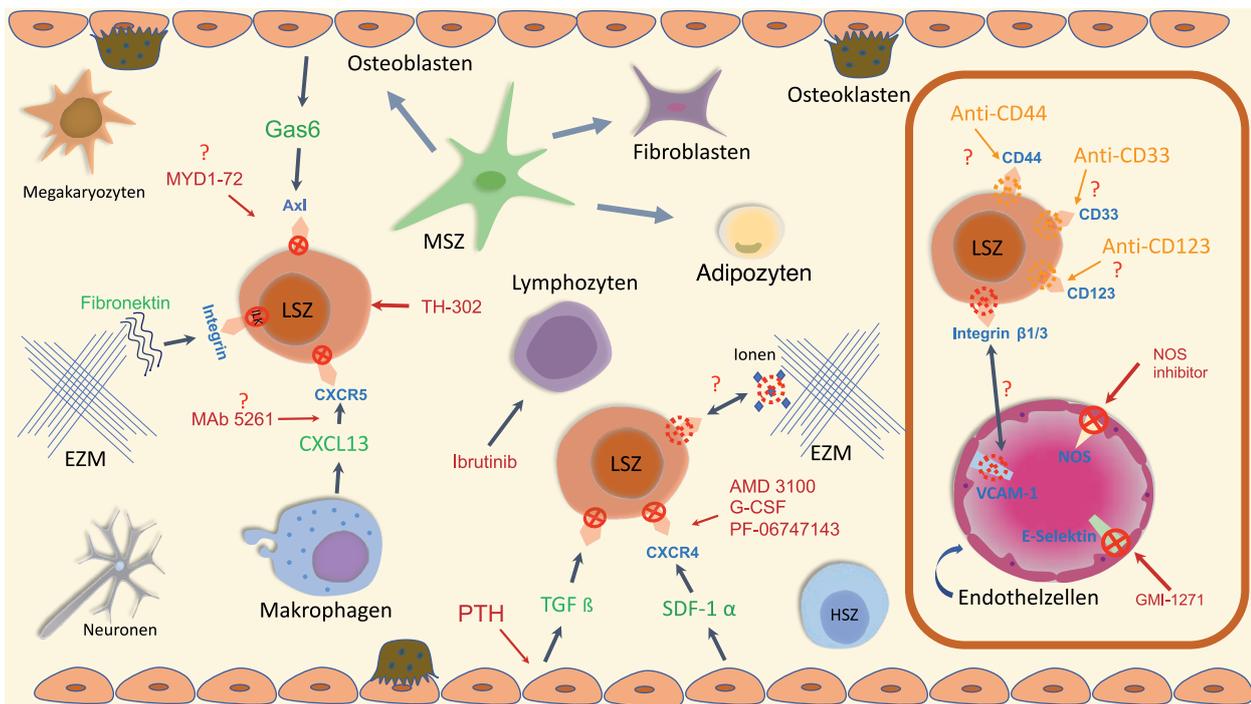


Abbildung 2: Möglichkeiten zur zielgerichteten Therapie des Knochenmarksmikromilieus bei verschiedenen malignen hämatologischen Erkrankungen, die auch durch die autologe oder allogene hämatologische Stammzelltransplantation behandelt werden oder wurden. Einzelheiten sind im Text formuliert. MSZ = mesenchymale Stromazelle, EZM = extrazelluläre Matrix, Gas6 = Growth arrest-specific 6, NOS=Nitric oxide synthetase, VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule-1, G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor, PTH=Parathormon, TGFβ = Transforming growth factor β, SDF1α = stromal-derived factor 1α, CXCR5 = C-X-C chemokine receptor type 5, Axl = Axl receptor tyrosine kinase, CXCL13 = Chemokine (C-X-C motif) ligand 13

Das KMM erfährt durch die Präsenz einer B-ALL eine enorme Remodellierung. Bei Diagnosestellung sind nicht-klassische Monozyten im KMM vermehrt und ihre Differenzierung ist verstärkt. Im B-ALL-Mausmodell führt ein Fehlen dieser Monozyten zu einer Überlebensverlängerung⁴¹. Ferner scheinen altersabhängige Veränderungen in Makrophagen die Leukämieart zu beeinflussen, denn – genau wie beim Menschen – war die B-ALL-Induktion bei jungen Mäusen effizienter als bei alten Mäusen. Bei der CML war hingegen die Krankheitsinduktion bei alten Mäusen effizienter. Die erhöhte Produktion des Zytokins CXCL13 durch Makrophagen von jungen Mäusen, welches an den CXCR5-Rezeptor auf Leukämiezellen bindet und die Migration und Proliferation von B-ALL-Zellen fördert, wurde hierfür verantwortlich gemacht⁴².

In Bezug auf das sympathische Nervensystem im malignen KMM wurde gezeigt, dass Zellen einer myeloproliferativen Neoplasie (MPN) sympathische Nervenfasern und Schwannzellen durch Sekretion von Interleukin-1 β reduzieren und damit Nestin+ MSZ schädigen. Dies führte zu akzelerierter Progression der MPN⁴³.

Inhibition der Adhäsion von B-ALL-Zellen an Osteopontin, einem Protein der EZM, führte über einen Einfluss auf die Quieszenz der B-ALL Zellen zu erhöhter Zellproliferation, akzelerierter Leukämieprogression, aber in Kombination mit Chemotherapie zur Verbesserung der *minimal residual disease*⁴⁴. Periostin, ein weiteres Protein der EZM, ist im KMM von Patienten mit B-ALL stärker exprimiert, und Transplantation von B-ALL-Zellen in Periostin-defiziente Mäuse verringerte die Leukämieprogression⁴⁵. In einem murinen Modell zur Imatinib-resistenten CML führte die Gabe des EZM-Proteins Fibronectin oder Inhibition von *Integrin-linked kinase* (ILK), einem Signaltransduktionsmolekül unterhalb der Adhäsionsmoleküle Integrin β 1 und β 3, welches an der Ablagerung von Fibronectin im KMM beteiligt ist, zu einer signifikanten Überlebensverlängerung⁴⁶.

THERAPEUTISCHE MODULATION DES KMM ZUR VERBESSERUNG DER HSZT

Basierend auf diesen Erkenntnissen erscheint es denkbar, die Interaktionen von HSZ mit dem KMM einerseits zu stärken und die der leukämischen Stammzellen mit dem KMM zu schwächen oder gar zu inhibieren. Solche therapeutischen Möglichkeiten könnten damit auch durch spezifische Ansätze für die autologe versus die allogene HSZT erfolversprechend sein.

Autologe HSZT

Eine mögliche Strategie zur Verbesserung der autologen HSZT ist die Reinigung des Transplantats von kontaminierenden malignen Zellen (*ex vivo-purging*) oder das Verhindern des *Engraftments* der malignen Zellen im Patienten (*in vivo-purging*). Mehrere Strategien sind in der Vergangenheit verfolgt worden: Eine Anreicherung von CD34+ HSZ führte allerdings durch die mechanische Manipulation zu einem Verlust an HSZ und an T-Zellen, welches wiederum das Einnisten der HSZ verlangsamt⁴⁷. Mit chemischen Stoffen wie 4-Hydroperoxycyclophosphamid⁴² oder Mafosphamid⁴³ wurde versucht, die Tumorzellen im Transplantat zu eradizieren, jedoch schädigte diese Behandlung auch die normalen Stamm- und Progenitorzellen und führte daher zur verlangsamt Knochmarksregeneration. Bei der autologen HSZT für Patienten mit CML wurde versucht, mit *antisense oligodeoxynucleotides* gegen *BCR-ABL1*, das ursächliche Onkogen, das Transplantat zu „reinigen“⁴⁸. Insgesamt waren diese Ansätze zum *in vitro-purging* allerdings wenig erfolgreich⁴⁷. Es bleibt zu hoffen, dass (neue) Erkenntnisse zu Antigenstrukturen auf LSZ, wie z. B. CD44, CD93⁴⁹, CD33, CD123, CLL1, TIM3, CD244 und CD7⁵⁰ und die Verbesserung der Antikörpertechnologien neue Strategien zum *in vivo-* und *in vitro-purging* für die autologe HSZT hervorbringen werden.

Allogene HSZT

Für die Modulation des KMMs zur Eradikation der LSZ bei allogener HSZT sind die folgenden Strategien in Erwägung zu ziehen, wobei man zwischen das KMM indirekt und direkt angreifende Methoden unterscheiden sollte:

Indirekte Methoden zum Targeting des KMM

Durch Gabe von *Granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) oder Antagonisten von CXCR4, dem Rezeptor für CXCL12/SDF-1 α , wie AMD3100 (Plerixafor) oder neuerer Antikörper wie PF-06747143 kann auch bei Patienten mit einer Leukämie die Mobilisierung der LSZ erreicht werden. Diese Nicht-Adhäsion am KMM, so wird vermutet, führt zu einer besseren Eradikation der LSZ durch gleichzeitig gegebene Chemotherapie. Dieses Konzept hat bei der AML zu leichter Verbesserung der Remissionsraten geführt⁵¹.

Ein ähnlicher Ansatz, nämlich die Dislokation von Leukämiezellen aus der Knochenmarksnische, wird durch die Administration eines Antagonisten von E-Selektin, welches auf Endothel exprimiert ist, verfolgt. Ein solcher Antagonist ist GMI-1271, welcher in klinischen Studien bei der AML und beim multiplen Myelom getestet wird²⁶.

Ferner könnten Prodrugs wie TH-302, die durch die im KMM herrschende Hypoxie aktiviert werden, chemotherapeutische Effekte verstärken²⁶.

Direkte Methoden zum Targeting des KMM

Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton Tyrosinkinase (BTK), welcher für die Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) zugelassen ist. Neben der Inhibition von BTK moduliert Ibrutinib auch das immunsuppressive Mikromilieu bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen und beeinflusst über Inhibition der CXCR4-CXCL12-Achse auch die Migration von malignen hämatopoetischen Zellen. Ibrutinib blockiert auch trophische Stimuli des KMMs²⁶.

Die im KMM von AML-Patienten gefundene und durch Stickoxid (NO) bedingte erhöhte Durchlässigkeit von Gefäßen und die Hypoxie können durch Inhibitoren der NO-Synthase gesenkt werden und führen gleichzeitig zu verbessertem Therapieansprechen im Mausmodell sowie verbesserter HSZ-Funktion⁵².

In Bezug auf den Knochen wurde im murinen Modell gezeigt, dass durch Parathormon (PTH) gesteigerter Knochenumbau über die Freisetzung von *Transforming growth factor* (TGF) β zu einer Reduktion von CML-Stammzellen – aber nicht AML-Stammzellen – führte, was zumindest teilweise an der verminderten Expression von TGF β Rezeptor I auf AML-Zellen lag⁷. Auch mit dieser Therapie könnte die Effizienz der allogenen HSZT bei der CML gesteigert werden, wobei die Häufigkeit der allogenen HSZT bei der CML durch gute Wirksamkeit von Tyrosinkinaseinhibitoren deutlich zurückgegangen ist.

TYRO3, AXL und MER gehören zur TAM-Subgruppe der Tyrosinkinasen. Sie binden an *Growth arrest-specific 6* (GAS6), welches durch AML- und Myelomzellen zu seiner Produktion durch MSZ im KMM angeregt wird. Die TYRO3/AXL/MER-GAS6-Achse fördert das Überleben, die Proliferation und die Therapieresistenz maligner hämatopoetischer Zellen^{53,54}. Therapeutische Modulation der AXL-GAS6-Achse, z. B. durch MYDI-72, wird derzeit in klinischen Studien bei der CLL, AML und dem myelodysplastischen Syndrom untersucht²⁶.

Im Mausmodell wurde ferner gezeigt, dass das Zytokin CXCL13 die Migration und Proliferation von B-ALL-Zellen im KMM fördert und Expression von CXCR5, dem Rezeptor für CXCL13, auf B-ALL-Zellen beim Menschen möglicherweise mit einem Rezidiv im zentralen Nervensystem korreliert⁴². Daher stellen ein Antikörper gegen CXCL13, z. B. MA5261, oder *chimeric antigen receptor* (CAR) T

cells gegen CXCR5⁵⁵ weitere mögliche therapeutische Ansätze dar.

SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend, obwohl nicht alle Studienergebnisse genannt werden konnten, wird ersichtlich, wie komplex das KMM ist und wie differenziell seine Effekte sowohl auf die normale, als auch auf die maligne Hämatopoese sind. Bei den malignen hämatologischen Erkrankungen scheinen die reziproken Interaktionen mit dem KMM abhängig vom Onkogen und der Differenzierung, also im Sinne einer lymphatischen oder myeloischen Neoplasie, zu sein. Zur bestehenden Komplexität kommen die Auswirkungen von Chemotherapien, der Bestrahlung und immunologischen Veränderungen bei malignen hämatologischen Erkrankungen, die mit HSZT therapiert werden, auf das KMM hinzu. Unser Verständnis dieser Wechselwirkungen steht noch am Anfang, aber die Hoffnung besteht, dass unsere Kenntnis des KMMs zu innovativen, auf das KMM abzielenden Therapieformen führen wird, mit denen wir die Behandlung hämatologischer Erkrankungen im Allgemeinen sowie spezifisch die autologe und allogene HSZT verbessern können.

Die Autoren



Prof. Dr. Daniela S. Krause

Professorin, Forschungsgruppenleiterin und
Fachärztin für Labor- und Transfusionsmedizin
Goethe Universität, Frankfurt am Main
c/o Georg-Speyer-Haus
Institut für Tumorbologie und Experimentelle
Therapie
krause@gsh.uni-frankfurt.de



Alona Dehtiarova

Fachärztin für Innere Medizin
Georg-Speyer-Haus
Institut für Tumorbologie und Experimentelle
Therapie
a.dehtiarova@georg-speyer-haus.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum
Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Del – das weak D Ostasiens?

Zusammenfassung

Die Bezeichnung Del beschreibt einen RhD-positiven Phänotyp der Erythrozyten, bei denen sich das Antigen D nur mittels Adsorption/Elution nachweisen lässt. Die molekularen Ursachen sind mannigfaltig, wobei Missense-Mutationen und Spleiß-Mutationen im Vordergrund stehen. Die ISBT unterscheidet derzeit 48 Del-Typen. In Ostasien besitzt ein erheblicher Teil der in der Routine-Serologie RhD-negativ erscheinenden Personen einen Del-Phänotyp. Im ganz überwiegenden Fall ist das Folge des „asiatischen DEL-Allels“ *RHD*01EL.01*. Anti-D-Immunsierungen wurden bei diesem DEL-Typ bisher nicht beschrieben. Es ergibt sich somit in ostasiatischen Ländern bei *RHD*01EL.01* eine ähnliche Situation wie in den deutschsprachigen Ländern bei *weak D Typ 1 bis 3*.

Summary

The designation Del indicates an RhD positive phenotype of red blood cells, in which the presence of antigen D can only be demonstrated by adsorption and elution. The molecular causes are diverse, missense mutations and splice site mutations are the most frequently observed mechanisms. Currently, ISBT list 48 different Del types. In East Asia, a relevant part of individuals RhD negative in routine serology display a Del phenotype. In the vast majority of these individuals, the Del phenotype is caused by the “Asian type DEL allele” *RHD*01EL.01*. Anti-D-immunization has not been reported in patients with this DEL alleles. Therefore, the relevance of *RHD*01EL.01* in East Asian countries is analogue to that of *weak D type 1 to type 3* in the German-speaking countries.

EINLEITUNG

Seit der Überarbeitung der Hämotherapie-Richtlinie 2017 wird in Deutschland empfohlen, bei weak D Typ 1, Typ 2 und Typ 3 die Patienten RhD-positiv zu transfundieren und keine Anti-D-Prophylaxe zu geben. In einigen Fällen, beispielweise weak D Typ 2 in der Rhesusformel CcD.Ee, kann die RhD-Expression der Patienten sehr schwach sein, so dass sich die Frage stellt, wie stark Antigen D ausgeprägt sein muss, um Immunsierungen gegen RhD zu vermeiden. Auch wenn es keine direkte Antwort auf diese Frage ist, hilft hier doch der Blick nach Ostasien weiter: Dort spielt der asiatische Del-Typ eine ähnliche Rolle wie bei uns weak D Typ 1 bis 3, obwohl die Antigendichte so niedrig ist, dass sich RhD mit konventionellen Methoden nicht nachweisen lässt.

DER DEL-PHÄNOTYP

Die Bezeichnung Del beschreibt einen RhD-positiven Phänotyp, bei dem der Nachweis von Antigen D auf den Erythrozyten nur mittels Adsorption/Elution gelingt und die konventionellen Nachweismethoden wie direkte Agglutination durch Anti-D und Nachweis von Antigen D im indirekten Coombstest negativ bleiben.

Der Del-Phänotyp wurde erstmals 1984 von Okubo et al.¹ beschrieben. Sie fanden, dass bei etwa 10 % ihrer (japanischen) „RhD-negativen“ Probanden der Coombstest nach Inkubation der Erythrozyten mit Anti-D negativ blieb, sich jedoch anschließend nach Chloroform-Elution Anti-D im Eluat nachweisen ließ. Anfangs vermuteten sie eine Anti-G-Nebenreaktivität der eingesetzten Antiseren, aber sie selbst konnten das Phänomen mit drei Anti-D, darunter einem monoklonalen Anti-D, nachvollziehen, und es erfolgte eine unabhängige Bestätigung in den USA mit sechs Anti-D-Seren.

D-Antigene	Phänotyp	Direktansatz	Indirekter Coombstest	Adsorption/Elution
7.000 – 40.000 Antigene	RhD-pos	3+ bis 4+	Pos	Pos
80 – 4.000 Antigene	Weak D	Neg bis 2+	Pos	Pos
<20 – 50 Antigene	Del	Neg	Neg	Pos
0 Antigene	RhD-neg	Neg	Neg	Neg

Tabelle 1: Antigendichte und Nachweisbarkeit von Antigen D

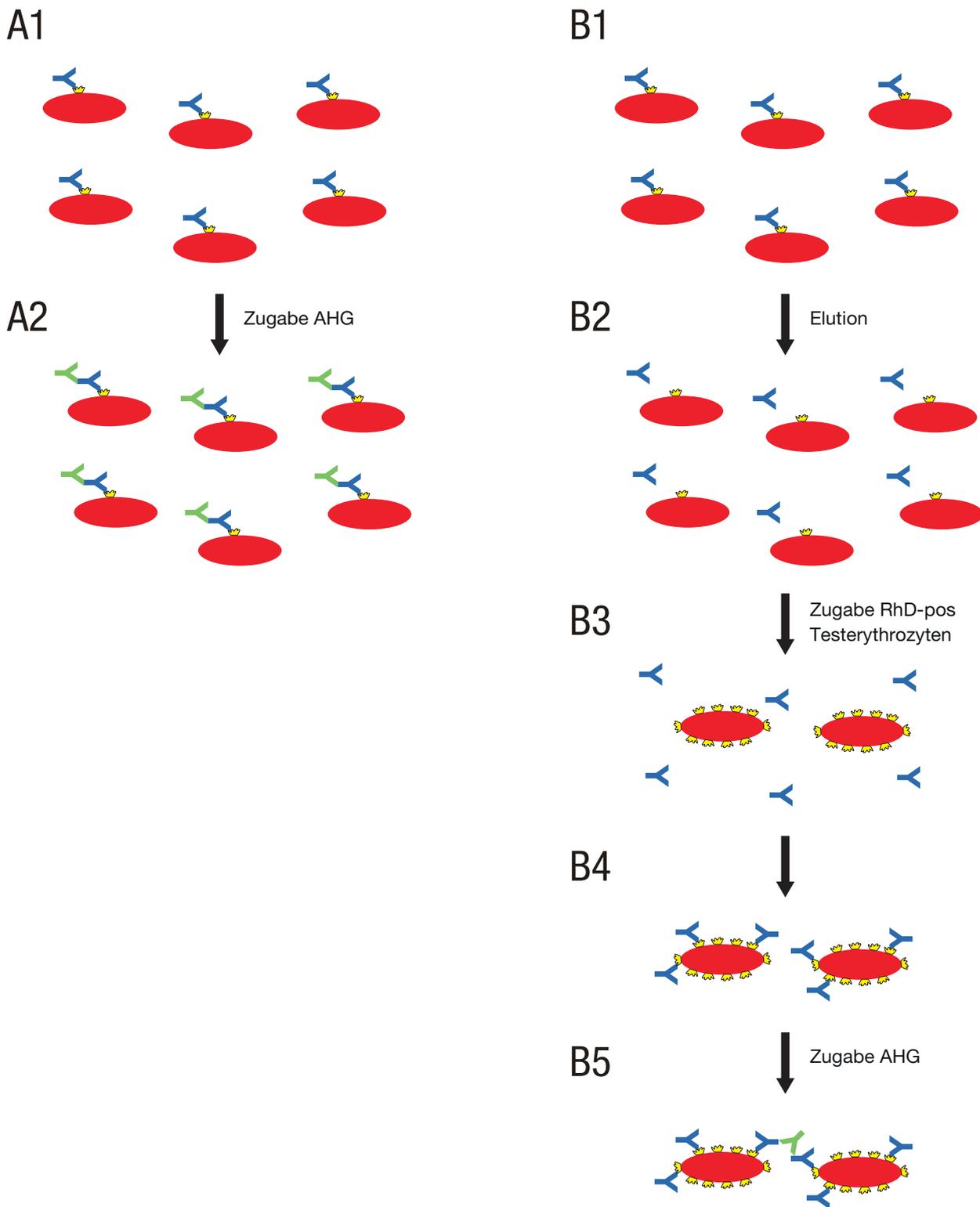


Abbildung 1: Das Prinzip der Adsorption/Elution

Panel A: A1: Erythrozyten mit Del-Phänotyp (symbolisiert durch rote Ellipsen) tragen nur Spuren von RhD-Protein (gelb), an die sich Anti-D-Antikörper (blau) binden können. A2: Im anschließenden indirekten Coombstest bindet das Anti-Human-Globulin (grün) zwar an die gebundenen Anti-D-Antikörper, die Dichte ist aber zu gering, um eine effiziente Agglutination auszulösen.

Panel B: B1: Auch bei Adsorption/Elution inkubiert man die Erythrozyten zunächst mit Anti-D, das an die RhD-Proteine bindet. B2: Das gebundene Anti-D wird mittels eines Elutionsverfahrens von den Erythrozyten abgetrennt. B3: Anschließend werden Test-Erythrozyten mit normaler Antigendichte für RhD zum Eluat gegeben. B4: Das Anti-D im Eluat bindet an die Testerythrozyten (B4) und hier ist die Dichte des Anti-D ausreichend, um einen Nachweis im indirekten Coombstest zu ermöglichen.

Tatsächlich ist es ein altbekanntes Phänomen, dass eine schwache Beladung von Erythrozyten mit Antikörpern mittels Elution sensitiver nachgewiesen werden kann als im Coombstest². Es ist somit nicht überraschend, dass sich Antigen D bei Phänotypen mit extrem schwacher Ausprägung des Antigens D nur mittels Elution nachweisen lässt (**Abbildung 1**). Insgesamt lassen sich daher entsprechend der Nachweisbarkeit des RhD-Antigens verschiedene Stufen unterscheiden (**Tabelle 1**): (i) „Normale“ Antigenstärke: RhD im Direktansatz, indirekten Coombstest und Adsorption/Elution nachweisbar. (ii) „Weak D“: RhD im Direktansatz deutlich abgeschwächt oder negativ, im indirekten Coombstest nachweisbar, ebenso mittels Adsorption/Elution. (iii) Del: RhD im Direktansatz und im indirekten Coombstest negativ, in Adsorption/Elution positiv und (iv) RhD-neg: RhD weder in direkter Agglutination, noch im indirekten Coombstest noch mit Adsorption/Elution nachweisbar.

ERSTE IDENTIFIZIERUNG DER MOLEKULAREN BASIS DES DEL-PHÄNOTYPS

Schon kurz nach der Entdeckung der beiden Rh-Gene wurde 1997 klar, dass Personen mit Del-Phänotyp ähnlich wie RhD-positive Personen neben dem *RHCE*-Gen ein *RHD*-Gen oder zumindest große Teile davon besitzen³. Die eigentliche molekulare Basis der starken Abschwächung der RhD-Expression blieb jedoch mehrere Jahre unklar, die Annahme, dass Del typischerweise auf einer genomischen Deletion von *RHD* Exon 9 beruht⁴ stellte sich später als fehlerhaft heraus.

Tatsächlich wurden die ersten korrekten Daten zur molekularen Ursache von Del paradoxerweise nicht in Ostasien, sondern in Südwestdeutschland beim DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gefunden: Bei einer Studie zur Charakterisierung von RhD-negativen Phänotypen mit *RHD*-Gen wurde der Phänotyp bei den identifizierten Allelen mittels Adsorption/Elution kontrolliert. Drei Allele kodierten seinerzeit überraschenderweise einen Del-Phänotyp: Das zuvor bereits bei einer weak D-Probe beobachtete „*RHD*(M295)“ (aktuelle Bezeichnung: *RHD**11), *RHD*(IVS3+1G>A) (aktuell *RHD**01EL.08) mit einer Spleißstellen-Mutation im Intron 3 und *RHD*(K409K) (aktuell *RHD**01EL.01) mit einer „stillen“ c.1227G>A Mutation in Exon 9 direkt an der Grenze zu Intron 9⁵. Im Folgejahr wurde die c.1227G>A-Mutation auch in ostasiatischen Proben mit Del-Phänotyp nachgewiesen; mittlerweile ist unstrittig, dass die große Mehrzahl der Del-Phänotypen in Ostasien auf diesem Allel beruht⁶.

AKTUELLER STAND DER AUFKLÄRUNG DER MOLEKULAREN BASIS DES DEL-PHÄNOTYPS

Wie sich schon bei der ersten Aufklärung der molekularen Basis der Del-Phänotypen andeutete⁵, können unterschiedliche Mechanismen zu *DEL*-Allelen führen. Dabei waren die ersten identifizierten Allele paradigmatisch: Nach wie vor sind die häufigsten Ursachen eines Del-Phänotyps Missense-Mutationen, die zu Aminosäureaustauschen im RhD-Protein führen, und Mutationen, die das korrekte Spleißen der RNA beeinträchtigen (**Abbildung 2**).

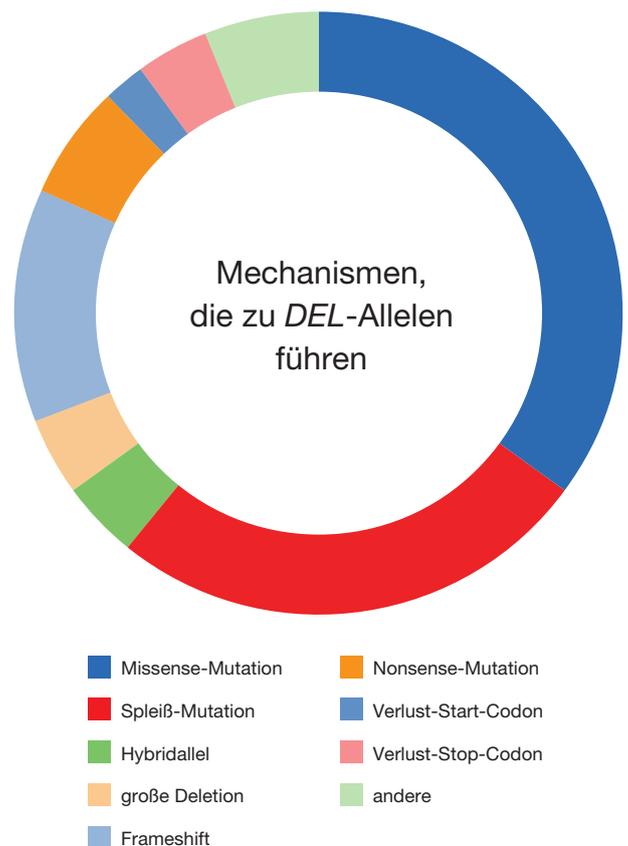


Abbildung 2: Mechanismen, die zu *DEL*-Allelen führen

Mittlerweile unterscheidet die ISBT 48 *DEL*-Allele, die von *RHD**01EL.01 (dem „asiatischen Del“ mit der c.1227G>A-Mutation) bis zu *RHD**01EL.50 nummeriert sind (die Nummern 27 und 34 werden nicht genutzt). Weitere 19 *RHD*-Allele wurden ebenfalls mit einem Del-Phänotyp in Verbindung gebracht, jedoch von der ISBT nicht oder noch nicht in die Auflistung der *DEL*-Allele aufgenommen. Da die Frage, welche dieser Allele einen Del-Phänotyp kodieren, z. T. kontrovers diskutiert wird, beschränkt sich diese Darstellung auf die von der ISBT gelisteten *DEL*-Allele.

DEL DURCH MISSENSE-MUTATIONEN

Bei 17 der 48 *DEL*-Allele liegt eine Missense-Mutation vor. Wie bei weak D befinden sich die betroffenen Aminosäurepositionen bei Del in intrazellulären oder transmembranären Anteilen des RhD-Proteins (**Abbildung 3**); die bei weak D und bei Del betroffenen Regionen sind nahezu deckungsgleich.

Die starke Verminderung der RhD-Expression bei *DEL*-Allelen mit Missense-Mutationen kann durch zwei unterschiedliche, sich nicht ausschließende Mechanismen zustande kommen: (i) Der induzierte Austausch einer Aminosäure kann die Proteinstruktur beeinträchtigen und den Einbau des RhD-Proteins in den RhD-/RhAG-Komplex und später in die Membran behindern und (ii) die Nukleotid-Substitution selbst kann das korrekte Spleißen der RNA beeinträchtigen. Algorithmen zur Vorhersage des

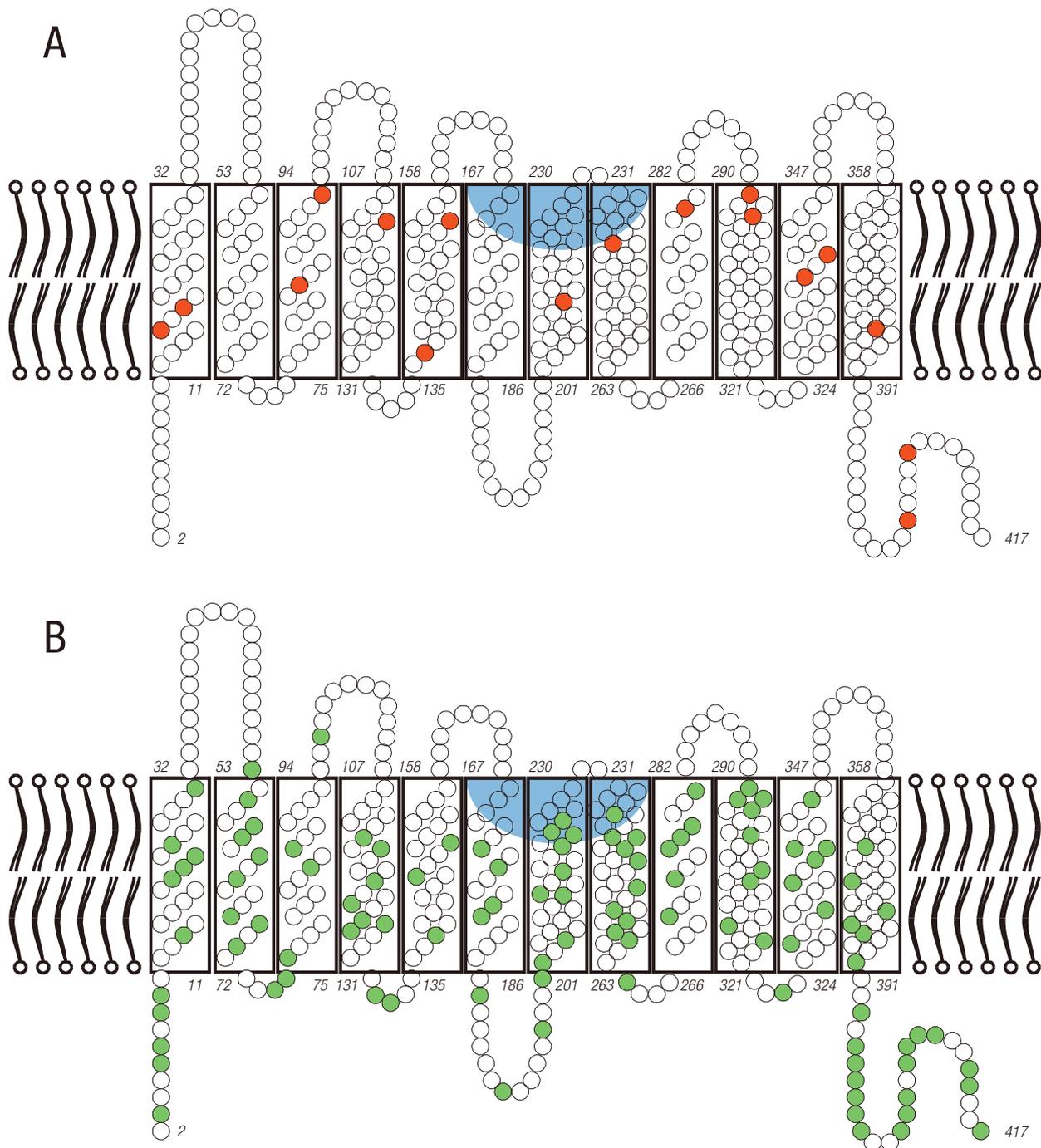


Abbildung 3: Aminosäurepositionen, die bei Del von Missense-Mutationen betroffen sind.

Das Bild zeigt ein zweidimensionales Schema des RhD-Proteins. RhD besitzt zwölf transmembranäre Segmente, amino- und carboxyterminales Ende des RhD-Proteins sind beide intrazellulär.

Panel A: Positionen, die von einer einzelnen Missense-Mutation bei Del betroffen sind, sind rot markiert.

Panel B: Positionen, die von einer einzelnen Missense-Mutation bei weak D (entsprechend der ISBT-Tabelle) betroffen sind, sind grün markiert.

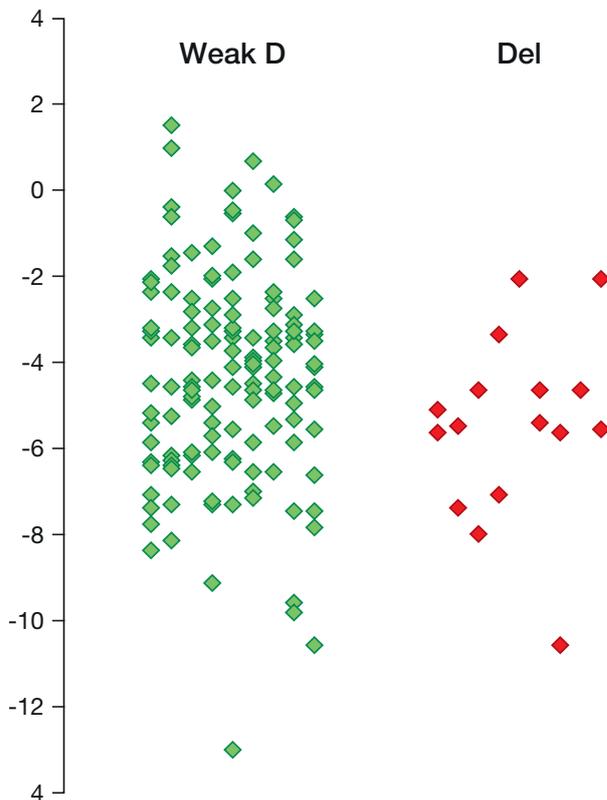


Abbildung 4: Mittels des Provean-Algorithmus berechneter Einfluss von Aminosäuresubstitutionen bei weak D und Del. Die Ergebnisse bei weak D und Del überlappen sich.

Einfluss einer Aminosäuresubstitution auf die Proteinstruktur erkennen die Missense-Mutationen im Regelfall als „schädlich“. Falls bei weak D und Del die gleiche Position betroffen ist, lässt sich auch relativ gut nachvollziehen, dass der Austausch bei weak D weniger „schädlich“ ist als bei Del. Beispielsweise ist das Tryptophan an Position 408 bei dem *DEL*-Allele *RHD*01EL.10* durch Arginin ersetzt, bei weak D Typ 22 durch Cystein. Provean⁷ berechnet einen Score (je negativer, desto größer der Effekt der Substitution) von -10,563 bei *RHD*01EL.10* und -9,747 bei weak D Typ 22. Insgesamt ist die Überlappung der für weak D und Del berechneten Scores allerdings so groß, dass eine Vorhersage des Phänotyps eines unbekanntes Allels alleine aufgrund von Modellberechnungen noch nicht zuverlässig möglich ist (**Abbildung 4**).

DEL DURCH SPLEISSSTELLENMUTATIONEN

Zwölf der 48 *DEL*-Allele beruhen auf Mutationen, die „nur“ die Spleißstelle betreffen. Hier können zwei Mechanismen zur Reduktion des RhD in der Membran führen: (i) Bei manchen *DEL*-Allelen ist die Produktion von normal gespleißter mRNA zwar vermindert, aber nach wie vor möglich. Bei diesen Typen wird vermutlich normales RhD-

Protein in verminderter Menge exprimiert. Das bekannteste Beispiel ist das „asiatische“ *RHD*01EL.01*. (ii) Andere Mutationen verhindern die Produktion korrekt gespleißter mRNA vollständig. Bei diesen kann somit auch kein normales RhD-Protein in die Membran eingebaut werden. In der Regel vereinen diese Allele die Eigenschaften eines Del mit denen eines Partial D, man spricht von partial Del, bei dem eine Immunisierung gegen normales D-Antigen möglich ist und der Nachweis der D-Expression nur mittels Adsorption/Elution mit bestimmten monoklonalen Antikörpern gelingt.

Der Effekt auf den Phänotyp ist ohne experimentelle Studien schwer vorhersagbar, da sowohl Transkripte mit fehlenden Exons als auch solche, in denen Intronstücke zusätzlich oder an Stelle des Exons vorhanden sind, auftreten können. Beispielsweise ist bei dem (in Deutschland relativem häufigen) *RHD*01EL.08* an der Exon 3-/Intron 3-Verbindung das erste Nukleotid des Intron 3 von G zu A verändert. Dies zerstört die Spleißstelle nahezu vollständig. *RHD*-Transkripte ohne *RHD* Exon 3 würden für ein nur 116 statt 417 Aminosäuren langes Protein kodieren, bei dem man kaum eine D-Expression erwarten würde. Vermutlich wird bei diesem Allel aber eine Spleißstelle 57 Nukleotide 3' von der normalen Spleißstelle genutzt, was zu einem RhD-Protein mit einer Insertion von 19 Aminosäuren und einer ansonsten normalen Struktur führt⁸. Dies würde gut zu dem beobachteten „partiellen“ Del-Phänotyp passen.

ANDERE URSACHEN VON DEL

Sechzehn der verbleibenden 19 *DEL*-Allele werden durch sechs verschiedenen Mechanismen verursacht: (i) Hybridallele, (ii) Deletionen ganzer Exons, (iii) Verlust des Start-Codons, (iv) Verlust des Stop-Codons, (v) kurze Deletionen oder Insertionen mit Frameshift (Verlust des Leserahmens) und (vi) Mutationen, die zu Stop-Codons führen. Bei einigen Veränderungen ist es überraschend, dass überhaupt noch Antigen D exprimiert wird. Oft liegen die Veränderungen in Exon 1 oder Exon 8 bis 10; möglicherweise sind diese „Randbereiche“ des RhD-Proteins keine unabdingbare Voraussetzung für den Einbau von RhD in die Erythrozytenmembran. In einigen Fällen ist auch nicht auszuschließen, dass bei den betreffenden Allelen gar kein Del-Phänotyp vorliegt, sondern dieser nur durch falsch-positive Elutionsergebnisse vorgetäuscht wurde.

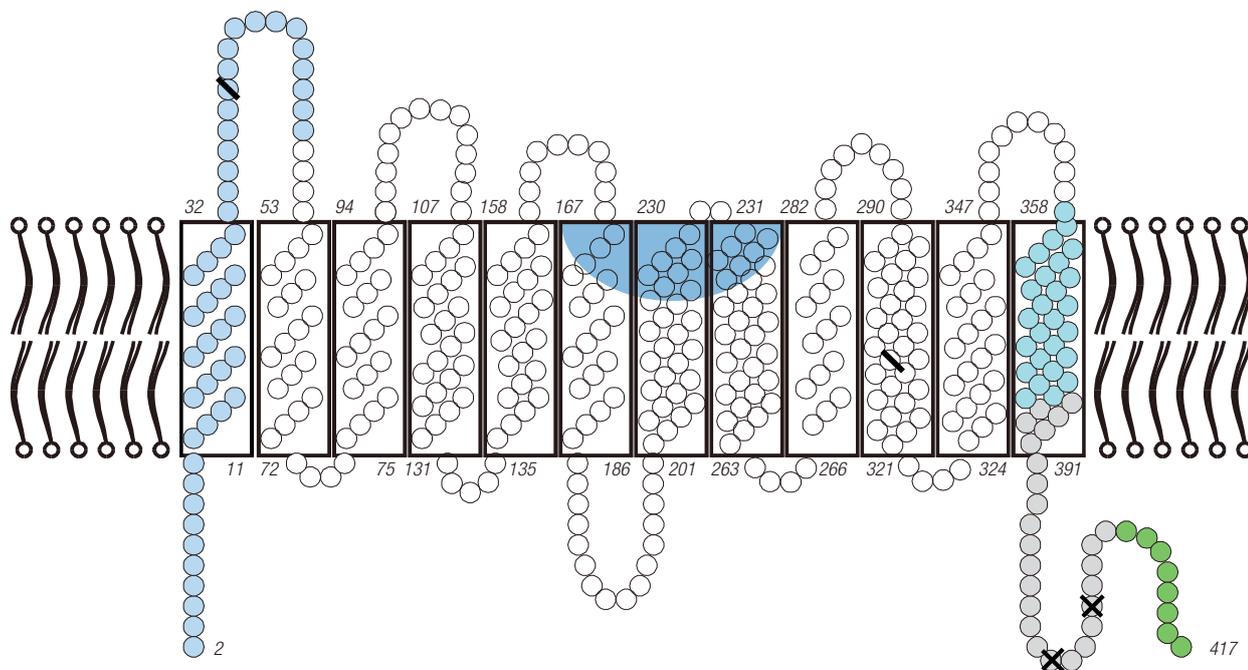


Abbildung 5: Weitere Mechanismen, die zu *DEL*-Allelen führen.

Die Position der von Exon 1 (graublau), Exon 8 (hellblau), Exon 9 (grau) und Exon 10 (grün) kodierten Aminosäuren ist dargestellt, Deletion jeweils eines dieser Exons kann zu einem *DEL*-Allel führen. Die durchgekreuzten Positionen geben Positionen an, die bei *DEL*-Allelen mit vorzeitigen Stop-Codons beobachtet werden. Einfach durchgestrichene Positionen sind ebenfalls von Stop-Codons betroffen, hier beruht die experimentelle Evidenz für einen Del-Phänotyp allerdings lediglich auf einzelnen Abstrakts und wurde nie bestätigt.

NOCH UNGEKLÄRTE *DEL*-ALLELE

Bei drei *DEL*-Allelen sind die beschriebenen Veränderungen häufige Polymorphismen im Intron-Bereich, wie sie auch im zweistelligen Prozentbereich bei normaler Expression von RhD auftreten. Eine ursächliche Beziehung dieser Varianten zu dem Del-Phänotyp kann daher ausgeschlossen werden, vielmehr wurde bei diesen Allelen die eigentliche Ursache noch nicht charakterisiert. Diese Beobachtung passt gut zu wiederholten Berichten von Del-Phänotypen, bei denen sich kein Unterschied zu „normalem“ *RHD* feststellen ließ. Es deutet somit einiges darauf hin, dass es weitere Mechanismen gibt, die zu einem Del-Phänotyp führen können, aber mit den derzeit üblichen Methoden nicht sicher erfasst werden.

DEL UND WEAK D

Abgesehen von dem unterschiedlichen Reaktionsverhalten im indirekten Coombstest bestehen deutliche Ähnlichkeiten zwischen Del und weak D (**Tabelle 2**):

- In beiden Phänotypen ist die Antigendichte von Antigen D auf den Erythrozyten deutlich reduziert
- Beide Phänotypen repräsentieren in gewissen Populationen einen merklichen Anteil der „nicht normal

RhD-positiven Proben“: In Deutschland sind etwa 5 % dieser Proben weak D, in Ostasien 10–30 % Del.

- Für beide Phänotypen stellt sich daher die Frage, unter welchen Vorbedingungen man sie gefahrlos RhD-positiv transfundieren kann bzw. ob eine Rhesusprophylaxe erforderlich ist.
- Umgekehrt stellt sich in beiden Fällen die Frage, ob man die entsprechenden Präparate RhD-negativen Patienten transfundieren darf.

Auf Grund dieser Parallelen ist die Charakterisierung der Eigenschaften von Del nicht nur für den ostasiatischen Bereich interessant, sondern auch ein interessantes Modell für den Umgang mit weak D.

Geographische Verbreitung von Del

Del wurde nicht nur zuerst in Ostasien (Japan, China, Korea, Thailand) entdeckt, sondern es ist auch in diesen Regionen von größter Bedeutung. Beispielsweise ist in China nur etwa 1 % der Bevölkerung RhD-negativ, und etwa 24 % der scheinbar RhD-negativen Probanden sind Del, wenn man sie mit Adsorption/Elution oder molekularen Methoden untersucht. Die Situation ist in Thailand (20 % Del), Korea (15 % Del) und Japan (9 % Del) ähnlich. In all diesen Ländern beruhen 97 % bis 99 % der Del-Phänotypen auf dem asiatischen *DEL*-Allel

*RHD*01EL.01*). Insgesamt hat sich der molekulare Nachweis von *RHD*01EL.01*, gegebenenfalls nach vorheriger Bestimmung der Rhesusformel (*RHD*01EL.01* steht fast immer mit Antigen C) gegenüber der serologischen Testung durchgesetzt.

In Europa ist Del dagegen eine Rarität, nur 0,03 % bis 0,3 % der scheinbar RhD-negativen Proben zeigen einen Del-Phänotyp. Außerdem wird hier nur eine Minderzahl der Del-Phänotypen durch *RHD*01EL.01* verursacht, beispielsweise in Deutschland nur 9 %. Die häufigsten *DEL*-Allele schwanken von Land zu Land.

Eine Zwischenstellung nehmen Länder mit deutlicher Minderheit ostasiatischer Abstammung ein, beispielsweise die USA. Hier ist der Del-Phänotyp zwar selten (0,1 % der scheinbar RhD-negativen Probanden), wenn er vorliegt, ist er aber meist durch *RHD*01EL.01* verursacht (67 % in den USA).

Können Patienten mit asiatischem Del ein Anti-D bilden?

Auf Grund der enormen Bedeutung des asiatischen Del *RHD*01EL.01* für die Versorgung wurde die Frage, ob Patienten mit asiatischem Del sich gegen normales RhD immunisieren, intensiv untersucht. Bereits bei der Entdeckung von Del war aufgefallen, dass in dieser Studie kein Proband mit Anti-D einen Del-Phänotyp zeigte¹.

Eine definitive Klärung der Frage wurde jedoch erst möglich, nachdem sich Del mit molekularen Methoden in verschiedene Typen unterscheiden ließ. In zwei Studien in China^{9,10} wurde die Häufigkeit Anti-D immunisierter RhD-negativer Patienten mit Anti-D immunisierter Del-Patienten verglichen. Von 483 RhD-negativen Schwangeren besaßen 99 (20 %) ein Anti-D, ebenso 11 von 160 transfundierten RhD-negativen Patienten (7 %). Dagegen fand sich kein Anti-D bei 132 Schwangeren und 65 transfun-

dierten Patienten mit Del-Phänotyp. Vier Studien erlauben einen Vergleich unterschiedlicher Del-artiger Allele⁹⁻¹², hier besaß von 358 Schwangeren mit *RHD*01EL.01* keine einzige ein Anti-D, dagegen vier von 16 Schwangeren mit einem anderen von der ISBT gelisteten *DEL*-Allel (tatsächlich besaß von acht Schwangeren mit *RHD*01EL.44* die Hälfte ein Anti-D). Derzeit läuft eine Studie zur prospektiven RhD-positiven Transfusion von Patienten mit *RHD*01EL.01* (Clinical trial NCT03727230); bisher wurde keine Anti-D-Immunisierung berichtet. Zusammenfassend deutet alle Evidenz darauf hin, dass sich Patienten mit *RHD*01EL.01* nicht gegen „normales“ RhD immunisieren können, derartige Immunisierungsereignisse aber bei einigen anderen Del-Typen vorkommen können.

Kann eine Transfusion mit asiatischem Del eine Anti-D-Immunisierung auslösen?

Auch hier gibt es in erheblichem Umfang Daten, die zuletzt von Ito et al.¹³ zusammengefasst wurden: Insgesamt wurden 17 Fälle einer Anti-D-Immunisierung durch Präparate mit asiatischem Del bei RhD-negativen Patienten ausgelöst, davon in sechs Fällen möglicherweise eine Primärimmunisierung. Es empfiehlt sich also nicht, ein als Del bekanntes Präparat einem RhD-negativen Patienten zu transfundieren. Dies gilt auch für „seltene“ Del-Typen, hier sind fünf Fälle einer Anti-D-Immunisierung dokumentiert.

Ist Del bei Blutspendern eine wichtige Quelle der Anti-D-Immunisierung?

Unabhängig davon, dass es zweifellos Anti-D-Immunisierungen durch für RhD-negativ gehaltene Blutpräparate mit Del-Phänotyp gibt, stellt sich natürlich die Frage, ob dies eine wichtige Quelle der Anti-D-Immunisierung ist. Aussagekräftig sind hierzu am ehesten Look-Back-Studien, bei denen die Empfänger von Blutpräparaten, die sich im Nachhinein als Del herausstellten, nachuntersucht wurden. Auf Grund der geringen Zahl von Del-Präparaten und dem typischen Auftreten zusammen mit Antigen C gibt es

Eigenschaft	Weak D	Del
Antigen D im indirekten Coombstest	Positiv	Negativ
Anzahl molekularer Typen	>150	48
Maximaler Anteil „nicht normal positiver“ Proben	Etwa 6 % (Europa)	Bis 30 % (China)
Anti-D-Immunisierung bei Patienten	Bei einigen Typen möglich	Bei einigen Typen möglich
Allele mit sehr geringem Anti-D-Immunisierungsrisiko	<i>RHD*01W.01</i> , <i>RHD*01W.02</i> , <i>RHD*01W.03</i>	<i>RHD*01EL.01</i>
Immunisierung RhD-negativer Patienten durch entsprechende Präparate	Dokumentiert	Dokumentiert

Tabelle 2: Vergleich von weak D und Del

nur vergleichsweise wenige RhD-negative Patienten, die mit Del-Präparaten transfundiert und ausreichend lange nachbeobachtet wurden. Daten mit abgeklärten Allelen liegen aus sechs Studien vor^{10, 14-18}, Anti-D-Immunsierungen durch *RHD*01EL.01* traten bei einem von 21 Patienten, durch *RHD*01EL.18* bei drei von 31, durch *RHD*01EL.33* bei zwei von 29 Patienten auf. Dagegen fanden sich keine Anti-D-Immunsierungen bei 13 Empfängern von *RHD*01EL.08*-Präparaten und einem Empfänger eines *RHD*01EL.11*-Präparats auf. Häufiger waren allerdings als alternative Immunisierungsquelle RhD-positive Thrombozytenpräparate angegeben worden.

Angesichts dieser geringen Anzahl nachverfolgter Patienten ist es nicht überraschend, dass kein Konsens bei der Beurteilung besteht: Einige Experten folgerten, dass das Immunisierungsrisiko so gering ist, dass weitere Maßnahmen nicht notwendig sind¹⁵, einige Länder^{19,20} und Blutspendedienste^{20,21} begannen dagegen auf Grund dieser Daten, ihre Blutspender mit molekularbiologischen Methoden auf Del zu screenen.

Welche Lehren lassen sich aus der Untersuchung von Del ziehen?

Wenn wir den Vergleich von weak D und Del wieder aufnehmen, ergeben sich einige überraschende Antworten:

- Auch wenn bei beiden Phänotypen die Antigendichte von Antigen D auf den Erythrozyten deutlich reduziert ist, ist eine Testung der Spender technisch machbar und verbreitet.
- Die Identifizierung von Allelen, die „sicher“ RhD-positiv transfundiert werden können, kann den Verbrauch RhD-negativer Präparate reduzieren. Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt in Ostasien, wo theoretisch bis zu einem Drittel der dort sehr raren RhD-negativen Präparate eingespart werden kann.
- Schon sehr geringe Mengen Antigen D auf den Erythrozyten können eine Anti-D-Immunsierung auslösen.
- Ganz offensichtlich hängt das Risiko der Anti-D-Immunsierung eines Patienten mit einer *RHD*-Variante nicht von der Antigendichte, sondern vom molekularen Typ ab.

Gerade diese letzte Beobachtung hat auch erhebliche Bedeutung für den deutschsprachigen Raum: Bekanntlich supprimiert ein *Cde in trans* durch den Ceppellini-Effekt die Expression von Antigen D. Dieser Effekt ist bei weak D besonders ausgeprägt²³. Das führt dazu, dass Patienten mit weak D Typ 1 und CCD.ee-Phänotyp ein

besonders schwaches Antigen D besitzen, das den Anwender verunsichern kann. Instinktiv fragt man sich, ob es nicht gefährlich ist, einen Patienten mit derart schwachem Antigen D RhD-positiv zu transfundieren. Betrachtet man die analoge Situation bei *RHD*01EL.01*, ist die Antwort eindeutig: Selbst Spuren von RhD, die sich im indirekten Coombsstest nicht mehr nachweisen lassen, können eine Anti-D-Immunsierung verhindern. Somit gibt es keinen rationalen Grund gegen eine RhD-positive Transfusion von Personen mit sehr schwacher RhD-Expression bei weak D Typ 1 (und Typ 3) im CCD.ee-Phänotyp oder weak D Typ 2 im CcD.Ee-Phänotyp. Denkbare Ausnahmen wären lediglich das Vorliegen eines Subtyps (d. h. zusätzlicher Mutationen) oder eines (Auto-)Anti-D.

Und noch ein abschließender Hinweis:

Auch wenn im vorliegenden Artikel argumentiert wird, dass eine RhD-positive Transfusion bei *RHD*01EL.01* gefahrlos möglich ist, muss in der Praxis natürlich beachtet werden, dass in Deutschland in der aktuellen Richtlinie eine RhD-negative Versorgung dieses Genotyps vorgesehen ist. Angesichts der Seltenheit des Genotyps und des Aufwands, ihn zu identifizieren, ist diese Regelung eine sehr nachvollziehbare Entscheidung. Es ist daher unwahrscheinlich, dass hier in nächster Zeit eine Änderung stattfinden wird.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Nico Greger für kritische Durchsicht des Manuskripts.

Der Autor



Priv.-Doz. Dr. med. Franz F. Wagner
Hauptabteilungsleiter Spenden- und Spenderdiagnostik,
Institut Springe, DRK-Blutspendedienst NSTOB
gemeinnützige GmbH
fwagner@bsd-nstob.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Immunhämatologische Diagnostik bei einer Patientin mit bekannten multiplen Alloantikörpern

Zusammenfassung

Bei einer Patientin mit bekannten erythrozytären Antikörpern (Anti-Jk(a), Anti-K und Anti-E) erfolgte in unserem Labor eine Abklärung des aktuellen Antikörperbefundes. Mit kommerziell erhältlichen Testmethoden konnte in der Antikörperdifferenzierung nur ein panreaktives Ergebnis ermittelt werden. Erst unter Verwendung von speziellen Untersuchungsansätzen (Adsorptions-Elutions-Techniken, neutralisierende Proteine und Spezialtestzellen mit fehlenden hochfrequenten Antigenen) konnte die zusätzliche Spezifität eruiert werden. Dabei handelte es sich um einen Antikörper mit der Allospezifität Anti-LW(a), der einen Titer von über 64.000 aufwies. Die molekulargenetische Sequenzierung des zugehörigen Gens *LW* (= *ICAM4*) mit dem Nachweis des Allels *LW*07* in homozygoter Ausprägung unterstützte unsere Annahme eines zusätzlich gebildeten Alloantikörpers.

Summary

In a patient with known red blood cell antibodies (anti-Jk(a), anti-K and anti-E), an investigation of the current antibody findings should be performed in our laboratory. With commercially available test methods for antibody identification, only a panreactive result could be determined. By using special assay approaches, i.e. a combination of adsorption-elution techniques and both neutralizing proteins and special test cells lacking high frequency antigens, an additional allospecificity could be elicited: anti-LW(a) with a titer > 64,000. Genotyping of the corresponding gene *LW* (= *ICAM4*) revealed *LW*07* in homozygous expression. This finding supported our assumption of an additionally formed alloantibody.

EINLEITUNG

Die Abklärung eines Antikörperbefundes bei Patienten mit multiplen Antikörpern oder Antikörpern gegen hochfrequente Antigene stellt immer wieder eine hohe Herausforderung für das immunhämatologische Labor dar. Kommerzielle Testmethoden kommen in dieser Situation schnell an ihre Grenzen. Dieses betrifft vor allem die Abklärung von Antikörpern, die gegen Strukturen gerichtet sind, welche nicht die polymorphen Antigene aus dem Duffy-, Kidd- oder MNS-Blutgruppensystem betreffen. Dennoch ist in den meisten Fällen die Bestimmung der Antikörperspezifität wichtig, um eine Aussage zur klinischen Relevanz vornehmen zu können. Nur so kann die Versorgung mit kompatiblen Erythrozytenkonzentraten sichergestellt werden.

FALLVORSTELLUNG

Hier berichten wir über eine 84-jährige Patientin, die aufgrund einer iatrogenen Koronararterien-dissektion bei bekannter koronarer Herzkrankheit in einem für kardiovaskuläre Erkrankungen spezialisierten Krankenhaus aufgenommen wurde. Die Patientin habe bereits in der zuvor behandelnden Einrichtung eine Vielzahl an Blutprodukten

erhalten; die genaue Anzahl an Erythrozytenkonzentraten konnte jedoch nicht mehr eruiert werden. Aufgrund des nun stark positiven Antikörpersuchtests leitete das zu diesem Zeitpunkt zuständige immunhämatologische Labor entsprechende Blutproben der Patientin zu unserem Labor zur weiteren Abklärung. Die Blutgruppe der Patientin war aus Altdaten (aus dem Jahr 2018) mit 0 Rh CCD.ee, K- bekannt. Ebenfalls waren irreguläre erythrozytäre Antikörper vorbeschrieben, diese wiesen die Allospezifitäten Anti-Jk(a), Anti-K und Anti-E auf. Eine erweiterte Typisierung ergab bereits zum damaligen Zeitpunkt den Phänotyp Fy(a+b+), Jk(a-b+) und S-neg., s-pos. Unter Verwendung von In-House-Methoden konnte beim aktuellen stationären Aufenthalt ein zusätzlicher Antikörper bestimmt werden (siehe unten). Antigen-negative Präparate lagen zu dem Zeitpunkt nicht vor und bevor eine Entscheidung zum weiteren möglichen Transfusionsvorgehen besprochen werden konnte, verstarb die Patientin an den Komplikationen der Grunderkrankung.

METHODEN

Eine ausführliche Darstellung sämtlicher Untersuchungsansätze finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de. Für manuelle Ansätze wur-

den Reagenzien der Fa. BioRad verwendet, für Neutralisationsversuche nutzen wir rekombinante Blutgruppenantigene (rBGA) der Fa. Imusyn. Adsorptions-Elutions-Ansätze wurden nach der Empfehlung des AABB Technical Manual durchgeführt. Für die Sequenzierung von LW (= ICAM) wurde ein Taq-Cycle-Verfahren unter Verwendung von vier fluoreszenzmarkierten Amplifikationssternen verwendet.

ERGEBNISSE

Die ABD-Kurzbestimmung bestätigte die aus Altdaten bekannte Blutgruppe mit 0 RhD positiv. Die Erythrozyten der Patienten waren stark vermehrt mit IgG beladen (3+). Das nach Säure-Elution gewonnene Eluat reagierte mit allen Testzellen, wobei stärkere Reaktionen mit Jk^a-positiven Erythrozyten auszumachen waren. Daraufhin wurde von uns der Verdacht auf eine – zumindest serologische – verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion durch den bekannten Alloantikörper Anti-Jk(a) geäußert.

Das Plasma der Patientin reagierte im AHG-Milieu mit allen Testzellen gleichstark (3+). Mit jeweils Ficin- und DTT-vorbehandelten Testzellen zeigten sich jedoch schwächere Reaktionen für jene Testzellen, die als D-negativ deklariert waren. Unter Verwendung von Spezialtestzellen, denen hochfrequente Antigene wie zum Beispiel k, Kp(b), Lu(b), Lu8, Au(a), Yt(a), Co(a), Vel, Sd(a), Kn(a) oder Yk(a) fehlen,

konnte keine zusätzliche Allospezifität ausgemacht werden. Die Titerbestimmung ergab, dass es sich um einen sehr hochtitrigen Antikörper (Titer > 64.000) handelte. Neutralisationsansätze mit rekombinanten Blutgruppenantigenen, die z. B. für Ch(a), Rd(a), Kn(a)/DACY, Sc1, JMH, LW(a), Lu(b), Do(a), Do(b), In(b) oder Xg(a) exprimieren, waren trotz angepasster Verdünnungsstufe des Patientenplasmas nicht eindeutig, so dass wir uns für einen Adsorptions-Elutions-Ansatz entschieden. Hiermit sollten die bei der Patientin bekannten Alloantikörper bei der Diagnostik ausgeschlossen werden. Das auf diese Weise gewonnene Säure-Eluat, welches aufgrund des ausgewählten Erythrozytensediments als frei von Anti-Jk(a), Anti-K und Anti-E betrachtet wurde, konnte nun mit dem LW-Protein eindeutig neutralisiert werden (siehe **Abb. 1**).

Auch unter Verwendung von kryokonservierten Spezialtestzellen reagierte das Adsorptions-Eluat zwar sowohl mit solchen, die als K-Null, Ge:-2,-3, I-neg. und Kx-negativ typisiert waren, jedoch nicht mit LW(a)-negativen und Rh-Null-Erythrozyten (siehe **Abbildung 2**). Aufgrund dieser Befunde wurde die Diagnose eines zusätzlichen Antikörpers mit der Allospezifität Anti-LW(a) gestellt.

Die molekulargenetische Untersuchung ergab im MALDI-ToF den abgeleiteten Phänotyp LW(a-b+). Die Sequenzierung des zugehörigen Gens LW (= ICAM4) bestätigte diesen Befund mit dem Nachweis des Allels LW*07 in homozygoter Ausprägung: An Basenposition 299 konnte dabei

Neutralisation mit rekombinanten Antiseren										
genutzter Titer:						Testzelle/EK:				
Eluat - 8						KPA				
Rg(a)	Ch(a)	Kn(a) / Dacy	Sc1	JMH	Lu(b)	Crom / DAF	Do(a)	Do(b)	Yt(a)	In(b)
A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
LW	Xg(a)	Cell / Kp(b) / Js(a)	YCAD	Fy(a)	Fy(b)	Lu(a) / Au(a)				Kontrolle
0	A	A	/	/	/	/				A

Abbildung 1: Neutralisation mit verschiedenen rekombinanten Blutgruppenantigenen (rBGA) Abgesehen vom LW-Protein war eine Neutralisation mit den rBGA nicht erfolgreich. Nur das die Antigene LW(a) und LW(ab) exprimierende LW-Protein bewirkte eine Aufhebung der Agglutination der Testzellen durch das Adsorptions-Eluat.

		SVP		Konserveninfo	Coombs-Rö		Ausstattung						
		1 Abt	2 Abt		1 + 2 Abt	CK							
1	W4	Rh null	0	0	Ø Typ. behaut								
2	668	-D.-	/		Häm.								
3	785	LW ^a -	0	0	(+Dekolok: M+N-S+S-; CoD. 22, Jk (A+B), K-, Kp(a-)								
4	622	Ge- (2,3)	+++	+++									
5	231	Cs ^a -	+++	+++									
6	304	I-neg.	+++	+++									
7	344	Ke	+++	+++									
8	252	KX neg.	+++	+++									

Abbildung 2: Probekreuzungen mit kryokonservierten Spezialtestzellen

Unter Verwendung von Spezial-Erythrozyten (Zeile 1–8) reagierte das Adsorptions-Eluat nicht mit jenen, die als Rh-Null (Zeile 1) oder LW(a-) (Zeile 3) typisiert waren. Die erste Spalte gibt die ID der Spezialzellen an, die zweite den speziellen Phänotyp und Spalte 3 und 4 die Agglutinationsstärke in Erst- und Zweitablesung (Gelkartentechnik, ID-System BioRad); Spezialtestzelle 2 konnte aufgrund des hämolytischen Verhaltens nicht ausgewertet werden.



Abbildung 3: Sequenzierung von LW (= ICAM4)

Wie im oberen Teil der Abbildung zu sehen, konnte an Basenposition 299 bei der Patientin im Vergleich zum Referenzallel (LW*05) Guanosin (G) statt Adenosin (A) nachgewiesen werden (grauer Balken). Dieses entspricht dem Allel LW*07, welches für den Phänotyp LW(a-b+) kodiert. Im unteren Bereich ist die Verschiebung der Basenposition technisch bedingt.

nur das Nukleotid mit der Base Guanin gefunden werden (siehe **Abbildung 3**), welches auf Proteinebene an Position 100 zum Aminosäureaustausch Arginin statt Glutamin und damit zum LW(a)-negativen Phänotyp führt. Bei dem im Plasma der Patientin gefundenen Anti-LW(a) handelt es sich somit mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit um einen Alloantikörper. Die rein hypothetische Möglichkeit eines Autoantikörpers mit Alloantikörper-Charakter und auch die weitere Spezifizierung des im Eluats gefundenen Antikörpermischs konnte aufgrund des Versterbens der Patientin leider nicht weiter abgeklärt werden.

DAS LW-BLUTGRUPPENSYSTEM

Das Landsteiner-Wiener-Blutgruppensystem (abgekürzt LW, ISBT-Nummer: 016) beschäftigt die Transfusionsmediziner bereits seit den 40er-Jahren des letzten Jahrhunderts: Landsteiner und Wiener immunisierten zu der Zeit Kaninchen (und später Meerschweinchen) mit den Erythrozyten von Rhesusaffen und konnten so einen Antikörper gewinnen, den sie zunächst Anti-Rhesus nannten¹. Dieser schien die gleiche Spezifität wie ein humaner Antikörper aufzuweisen, den zuvor Levine und Stetson beschrieben, aber nicht benannt hatten. Fortan wurden

beide Antikörper unter der Bezeichnung Anti-Rh zusammengefasst. Ein paar Jahre später konnten Fisk und Foord jedoch zeigen, dass es Unterschiede zwischen diesen beiden Antikörpern gab², das „humane Anti-Rh“ wurde nun Anti-D genannt. Da zu diesem Zeitpunkt bereits eine Vielzahl an Publikationen erschienen war, die neben D auch die Antigene C, E und c und korrespondierende Antikörper beschrieben, hatte man sich dazu entschieden, das zugehörige Blutgruppensystem nicht neu zu benennen, man blieb bei der Bezeichnung Rh-Blutgruppensystem (ISBT-Nummer: 004). Der Begriff Rhesus wurde jedoch verlassen und sollte in diesem Zusammenhang nicht mehr verwendet werden. Dennoch werden Ausdrücke wie *Rhesusformel*, *Rhesusmerkmal* oder auch *Rhesusprophylaxe* wohl auch in Zukunft in unserem Sprachgebrauch verankert bleiben.

Es brauchte nochmals zwei Jahrzehnte, bis man die eigentliche Antigenstruktur des tierischen Anti-Rh herausgefunden hatte³. Im Laufe der Zeit ist auch der genetische Hintergrund aufgeklärt worden: Das zugehörige Gen *LW* (auch *ICAM4* genannt) auf dem kurzen Arm von Chromosom 19 kodiert für ein Glykoprotein namens ICAM-4, welches als interzelluläres Adhäsionsmolekül die Antigene des LW-Blutgruppensystems trägt. Zum aktuellen Zeitpunkt umfasst es vier Antigene: das hochfrequente Antigen LW(a) (= LW5) und das antithetische, niederfrequente Antigen LW(b) (= LW7) und darüber hinaus die sehr hochfrequenten Antigene LW(ab) (= LW6) und das erst vor kurzem beschriebene LWEM (= LW8)^{4,5}. Nullphänotypen, bei denen keines dieser Antigene exprimiert werden, sind ebenfalls beschrieben worden, jedoch extrem selten. Um Verwechslungen mit historischen und heutzutage nicht mehr korrekten Bezeichnungen der LW-Antigene zu vermeiden, werden die Namen LW1 bis LW4 nicht mehr verwendet, die Nomenklatur beginnt folglich mit LW5.

Es besteht darüber hinaus ein enger räumlicher Zusammenhang zwischen dem RhD-Protein und ICAM-4, welche beide zum Bande-3-Makrokomplex gezählt werden. Durch immunochemische Untersuchungen konnte man zeigen, dass D-negative Erythrozyten deutlich weniger ICAM-4 besitzen und damit auch deutlich weniger LW-Antigene exprimieren als D-positive. Dieser Umstand führt dazu, dass auch heute noch Antikörper gegen LW-Antigene oft als Anti-D fehlinterpretiert werden. Eine Unterscheidung zwischen Anti-D und z. B. Anti-LW(a) ist zum Beispiel durch die Verwendung von speziellen vorbehandelten Testzellen möglich: Das Enzym Pronase zerstört die Antigene aus dem LW-System, jedoch nicht das Antigen D aus dem Rh-System⁶. Außerdem führt auch Dithiothreitol (DTT) zu einer deutlichen Reduktion der LW-

Antigenstärke. Königshaus konnte mit seiner im Jahre 1984 erschienenen Publikation jedoch zeigen, dass dieser Effekt bei höherwertigen LW-Antikörpern deutlich geringer ausfällt⁷. Dieses könnte erklären, warum in unserem Fallbeispiel das Anti-LW(a) mit einem Titer von größer 64.000 noch mit DTT-behandelten Testzellen reagierte. Rh-Null-Zellen, also Erythrozyten, die kein einziges Antigen aus dem Rh-System exprimieren, besitzen kein ICAM-4 auf der Zellmembran und exprimieren somit auch keine LW-Antigene^{3,6}.

Bis zum heutigen Tage wurde kein einziger Fall einer hämolytischen Transfusionsreaktion oder eines *Morbus haemolyticus neonatorum* (MHN) durch LW-Alloantikörper beschrieben. Viele Patienten mit Anti-LW(a) oder Anti-LW(ab) wurden erfolgreich mit RhD-negativen Präparaten transfundiert, obwohl die serologischen Verträglichkeitsproben in diesen Fällen oft positiv waren. Gegen LW-gerichtete Autoantikörper können hingegen bei vielen Patienten mit einer autoimmunhämolytischen Anämie vom Wärmetyp nachgewiesen werden⁸. Es wurde in der Literatur auch bereits ein Fall eines durch ein Autoanti-LW(a) verursachten MHN beschrieben, der erfolgreich mit Fototherapie behandelt wurde⁹.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Unser Fall konnte eindrucksvoll zeigen, dass die immunhämatologische Abklärung von Antikörpern bei Patienten mit einem Antikörpergemisch und zusätzlichem Antikörper gegen ein hochfrequentes Antigen eine große Herausforderung darstellt. Der mit Hilfe von Adsorption-Elutionsverfahren „aufgereinigte“ Antikörper konnte im Anschluss durch die Verwendung von rekombinanten Blutgruppenantigenen und kryokonservierten Spezialtestzellen identifiziert werden. Das so gefundene Anti-LW(a) wird in der Literatur als klinisch nicht relevant angegeben, eine Versorgung mit RhD-negativen Präparaten wird empfohlen, da diese nur eine geringe Antigendichte von LW(a) aufweisen. Darunter sind bis zum heutigen Tage keine hämolytischen Transfusionsreaktionen beschrieben worden. Bei einer Titerhöhe von über 64.000 und positiven serologischen Verträglichkeitsproben mit RhD-negativen Präparaten ist es rein spekulativ, ob in unserem Falle auch eine gute Verträglichkeit vorgelegen hätte. Erschwerend kam hinzu, dass aufgrund des Blutgruppenbefundes der Patientin prinzipiell nur Rhc-negative Präparate (Rh-Formel CCddee) in Frage gekommen wären, um eine zusätzliche Immunisierung gegen das Antigen c zu vermeiden. Da die hierfür nötige Haplotypen-Kombination Cde/Cde in Deutschland eine Frequenz von etwa 0,01 % aufweist,

sind passende Präparate selten¹⁰. Die Berücksichtigung der anderen Alloantikörperspezifitäten reduzierte die Auswahl an kompatiblen Erythrozytenkonzentraten nochmals. Aufgrund der doch sehr eingeschränkten Präparateauswahl war in dem hier vorgestellten Fall geplant, mit Hilfe eines Monozyten-Monolayer-Assays eine Aussage zur klinischen Relevanz des hochtitrigen Anti-LW(a) zu erzielen. Aufgrund des plötzlichen Ablebens der Patientin konnte diese Untersuchung jedoch nicht mehr durchgeführt werden.

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Franz F. Wagner für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und Fr. Dr. Döscher für die molekulargenetischen Untersuchungen.

Der Autor



Nico Greger

Facharzt für Transfusionsmedizin
Patientendiagnostik – Erythrozytenserologie
Institut Springe, DRK-Blutspendedienst NSTOB
gemeinnützige GmbH
nico.greger@bsd-nstob.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Vor 70 Jahren: Erster öffentlicher Blutspendetermin in Deutschland

Vor 70 Jahren war es ein mutiges Experiment, heute ist es Routine: Viele Millionen Menschen haben in den vergangenen sieben Jahrzehnten beim Roten Kreuz Blut gespendet. Millionen verdanken ihre Genesung einer Bluttransfusion. Rund 2,8 Millionen Blutspenderinnen und Blutspender begrüßen die Blutspendedienste des Roten Kreuzes derzeit in Deutschland pro Jahr. Damit decken sie rund 75 Prozent des Blutbedarfs der Kliniken und Arztpraxen.

Nach einem Grubenunglück auf der Zeche Dahlbusch in Gelsenkirchen-Rotthausen mussten im Jahr 1950 zahlreiche Blutkonserven aus Frankreich geholt werden, um die Verletzten zu behandeln. In Deutschland standen ausreichende Mengen an gespendetem Blut nicht zur Verfügung. Das war ein deutlicher Impuls, die Gründung eines Blutspendedienstes in Deutschland voranzutreiben. Am 9. März 1951 gründeten die DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen-Lippe den ersten DRK-Blutspendedienst in Deutschland. Zuvor hatte es einzelne Blutspenden in Krankenhäusern gegeben, aber am 29. Februar 1952 fand der erste öffentliche, krankenhaunabhängige Blutspendetermin statt. Diese Premiere gab es in Gelsenkirchen an einem Tag an drei Standorten. In Buer wurden 65 Blutspender begrüßt, in „Alt-Gelsenkirchen“ 12 und in Horst 18.



Ein Grubenunglück gab den Impuls zur Gründung des DRK-Blutspendedienstes. Viele Bergleute wurden überzeugte Blutspender.

Fotonachweis: DRK-Blutspendedienst West



Bis in die siebziger Jahre bewegten ehrenamtliche Helferinnen die Glasflaschen während der Blutspende, damit das Blut nicht gerinnen konnte.

Fotonachweis: DRK-Blutspendedienst NSTOB

In den nächsten Jahren gründeten die DRK-Landesverbände in allen Bundesländern der Bundesrepublik weitere Blutspendedienste. Der Vorteil des Roten Kreuzes: Dank der DRK-Ortsvereine gab es vor Ort Ansprechpartner, die sich auskannten und sich persönlich um eine Blutspendeaktion kümmern konnten. Die Mund-zu-Mund-Propaganda führt auch heute – in Social-Media-Zeiten – dazu, dass „Blutspenderwerben-Blutspender“-Aktionen erfolgreich sind und in ländlichen Regionen im Verhältnis zur Bevölkerung mehr Menschen Blut spenden als in den großen Städten, in denen mehr Anonymität herrscht.



Fotonachweis: DRK-Blutspendedienst West

Zurück zum Anfang: In enger Zusammenarbeit mit den ehrenamtlichen Helferinnen und Helfern der DRK-Ortsvereine organisierten die Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen der DRK-Blutspendedienste immer zahlreichere Blutspendeaktionen. Oft zunächst an einem Ort nur einmal im Jahr, später zwei-, drei-, viermal oder sogar monatlich. Viele Mitbürgerinnen und Mitbürger machten mit. Manchmal kam auch Prominenz. In Hessen begrüßte man am 16. Januar 1959 den „berühmtesten Blutspender der Welt“: Elvis Presley spendete in der US-Kaserne in Friedberg Blut.

In der DDR gründete der staatliche Gesundheitsdienst „Bezirksinstitute für Blutspende und Transfusionswesen“ (BIBT), das erste 1954 in Dresden. Die BIBTs führten die Blutspendeaktionen durch. In jedem großen Kreis war ein Bezirksinstitut regional zuständig. Im Unterschied zur Entwicklung des Blutspendewesens in der Bundesrepublik organisierte man in der DDR kaum öffentliche Blutspendetermine. Die Blutspendeaktionen fanden hier vorzugsweise in Firmen, in zentralen Dienststellen und bei der NVA (Nationale Volksarmee) statt. Die Blutspenderinnen und Blutspender, die ja in der Regel an ihrem Arbeitsplatz zur guten Tat schritten, wurden während der Arbeitszeit freigestellt. Häufig bekam man den ganzen Tag frei, wenn man morgens Blut gespendet hatte. Das Rote Kreuz organisierte die Blutspendeaktionen nicht selbstständig, sondern unterstützte den staatlichen Gesundheitsdienst. DRK-Mitglieder kümmerten sich darum, in den Betrieben für die Blutspende zu werben und die Kolleginnen und Kollegen zur Blutspende zu motivieren. Mit der deutschen Einheit entstanden DRK-Blutspendedienste auch in der ehemaligen DDR.

Im Laufe der Jahrzehnte gab es zunächst viele Neugründungen, später zahlreiche Fusionen. Derzeit kümmern sich sechs Blutspendedienste des Roten Kreuzes um die Blutversorgung in Deutschland:

- der **DRK-Blutspendedienst NSTOB** (Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Oldenburg und Bremen),
- der **DRK-Blutspendedienst Mecklenburg-Vorpommern**,
- der **DRK-Blutspendedienst West** (Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz und Saarland),
- der **DRK-Blutspendedienst Nord-Ost** (Berlin, Brandenburg, Hamburg, Sachsen, Schleswig-Holstein),
- der **DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen** und
- der **Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes**.

Das weltberühmteste Hollywoodstar in einem deutschen Krankenhaus kommt nicht alle Tage vor. „Nebenbei interessiert betreiben ihn die Schwestern. Mindestens genauso interessiert in sich Elvis erklären, was mit seinem Blut geschieht. Das will man doch unbedingt wissen.“

Elvis Presley spendet Blut

„Wie viele Freunde sind stets auf ihn: Elvis Presley hat für das Deutsche Rote Kreuz Blut gespendet. Seit Elvis als amerikanischer Soldat in Deutschland ist, weiß man, daß er ein netter, fast schüchtern Junge ist, weit entfernt von jeder Ungehörigkeit und Arroganz. Einer der vielen Fotografierten, die ihn bei seiner Ankunft in Friedberg gekippt und mit ihm gesprochen hatten, sagte nachher: „Voll Verehrung! Ich bin gekommen, unterhalten, ihn wiederlich zu finden. Aber seine freundliche, zurückhaltende Art hat mich bekehrt. Er ist wirklich ein netter Kerl!“ BRVO hat wieder einmal recht behalten. BRVO war immer schon Elvis' Freund.“

„Elvis ist ein Soldat wie jeder andere“, versichern vieler Vorgesetzten immer wieder. Er will gar nicht anderes sein, seine schüchtern-einzigartige Kameradschaft und Hilfsbereitschaft wird von allen Kameraden geschätzt.“

Das große BRVO-Fernsehprogramm für die Woche vom 7. bis 13. 1. 1959

Es gibt Männer, die beim Anblick von Blut ohnmächtig werden. Elvis gerät nicht dazu. Gelassen beobachtet er, was es bei einer Blutentnahme alles vorzubereiten ist.

Der „berühmteste Blutspender der Welt“: Elvis Presley
Fotonachweis: DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

Einer der prominentesten Blutspender der Welt, Elvis Presley, spendete am 16.01.1959, anlässlich eines DRK-Blutspendetermins in der US-Kaserne in Friedberg, sein Blut.

Hannover Anzeiger

17. Jan. 59

Elvis Presley spendet Blut
Friedberg (H) — Das Rock'n-Roll-Idol Elvis Presley war am Freitag der prominenteste Freiwillige bei einer Blutspendeaktion des Roten Kreuzes in einer amerikanischen Kaserne in Hessen. In der Friedberger Warturmkaserne gaben über 200 amerikanische Soldaten Blut für deutsche Krankenhäuser. Der Kreisvorsitzende des Roten Kreuzes in Friedberg, Bürgermeister Geißler (Bad Nauheim), dankte den Amerikanern für ihre uneigennütige Hilfe, die man um so dankbarer begrüße, als die Blutkonserven in Hessen noch immer nicht ausreichen. Geißler sprach die Hoffnung aus, daß das Friedberger Beispiel in den übrigen amerikanischen Garnisonen in Hessen Schule machen wird.

Offenbach Post

VOM

Blutspender „Heulboje“

Friedberg (up) — Elvis Presley hat gestern Blut gespendet. Der gegenwärtig als Soldat in Friedberg dienende amerikanische Rock'n'Roll-Sänger — als „Heulboje“ bekannt — war einer von 180 Angehörigen der III. US-Panzerdivision, die sich dem Deutschen Roten Kreuz als Blutspender zur Verfügung stellen.

ETHISCHER KODEX

Die Blutspende beim Roten Kreuz ist nach wie vor freiwillig und unentgeltlich. Die 24. Internationale Konferenz vom Roten Kreuz im Jahre 1981 in Manila hat sich zum Ethischen Kodex für Blutspende und Bluttransfusion bekannt: „Finanzieller Nutzen darf weder für den Spender noch für denjenigen Beweggrund sein, der für die Blutentnahme zuständig ist. Die freiwillige, unentgeltliche Blutspende soll stets gefördert werden.“

BLUTSPENDE IM WANDEL

Natürlich sah die Blutspende 1952 anders aus als heute. Bis in die siebziger Jahre lief das Spenderblut in Glasflaschen und wurde zunächst als Vollblut transfundiert. Statt der mittlerweile unverzichtbaren Blutmischwaagen, die das Blut während der Blutspende bewegen und damit die Gerinnung verhindern, bewegten Helferinnen die Glasflaschen manuell hin und her. Der Einsatz von Kunststoffbeuteln erleichterte die „Hämotherapie nach Maß“: Aus einer Blutspende konnten unterschiedliche Arzneimittel (Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat, Plasma, Plasmapräparate wie Albumin und Faktor VIII) hergestellt werden. Seitdem bekommt ein Patient nur die Blutbestandteile, die er wirklich braucht.



Gespendetes Blut in einer Glasflasche

Fotonachweis: DRK-Blutspendedienst NSTOB



Blutspende heute mit Blutmischwaage und Kunststoffbeutel

Fotonachweis: Zentralhallen GmbH | Jessica Schulze

DIE GEGENWART

In sieben Jahrzehnten haben sich viele Abläufe und Prozesse verändert – eines ist jedoch gleichgeblieben: Blut ist nach wie vor ein wichtiger Baustein in der medizinischen Grundversorgung. Nach wie vor engagieren sich neben vielen hauptamtlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern tausende ehrenamtliche Helferinnen und Helfer für die Blutspende. Nach wie vor spenden Millionen Menschen jedes Jahr Blut und leisten damit einen entscheidenden Beitrag zur Sicherung der Krankenversorgung.

Die Autorin



Claudia Müller

Referentin Unternehmenskommunikation
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige
GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster
c.mueller@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Es muss weiterlaufen: Blutspende in pandemischen Zeiten

Nach zweieinhalb Jahren Corona-Pandemie lässt sich aus Sicht der Blutspendeorganisationen eines sofort unterschreiben: Alle Institutionen waren und sind von den Auswirkungen der Pandemie massiv betroffen. Die Gründe für einen immer wieder deutlichen Rückgang der Blutspendebereitschaft waren bei den stationären Blutspende-einrichtungen in den Kliniken und den mobilen Blutspendeterminen der DRK-Blutspendedienste unterschiedlicher Natur, im Ergebnis jedoch gleich: Es fehlte immer wieder an Blutspenderinnen und Blutspendern.

Eine wilde Achterbahnfahrt, so haben wir die Herausforderungen im Blutspendewesen in Corona-Zeiten beschrieben. Es war und ist alles dabei – ein stetes Auf und Ab, das Gefühl, aus der Kurve getragen zu werden, schnelle Wechsel zwischen Abbremsen und Durchstarten sowie am Ende die Tatsache, dass niemand den Aus-

Knopf betätigt. Wir befinden uns immer noch mitten in der Krise.

Alle Bereiche des privaten und öffentlichen Lebens waren und sind durch COVID-19 betroffen. Eine Krise, die auch das Blutspendewesen über alle Institutionen mit Wucht traf und weiterhin beeinflusst.

Als im Februar 2020 die Blutspendezahlen hinter den Erwartungen zurückblieben, sprachen die Fachleute noch von einem saisontypischen Rückgang. Es war Winter, Erkältungs- und Grippewellen gingen durchs Land. Das Coronavirus war in Europa ein Thema am Rande. Reiserückkehrer aus China wurden jedoch bereits von der Blutspende zurückgestellt. Dann ging alles sehr schnell – SARS-CoV-2 erreichte Europa und auch in Deutschland wurden die ersten COVID-19-Fälle gemeldet. Danach

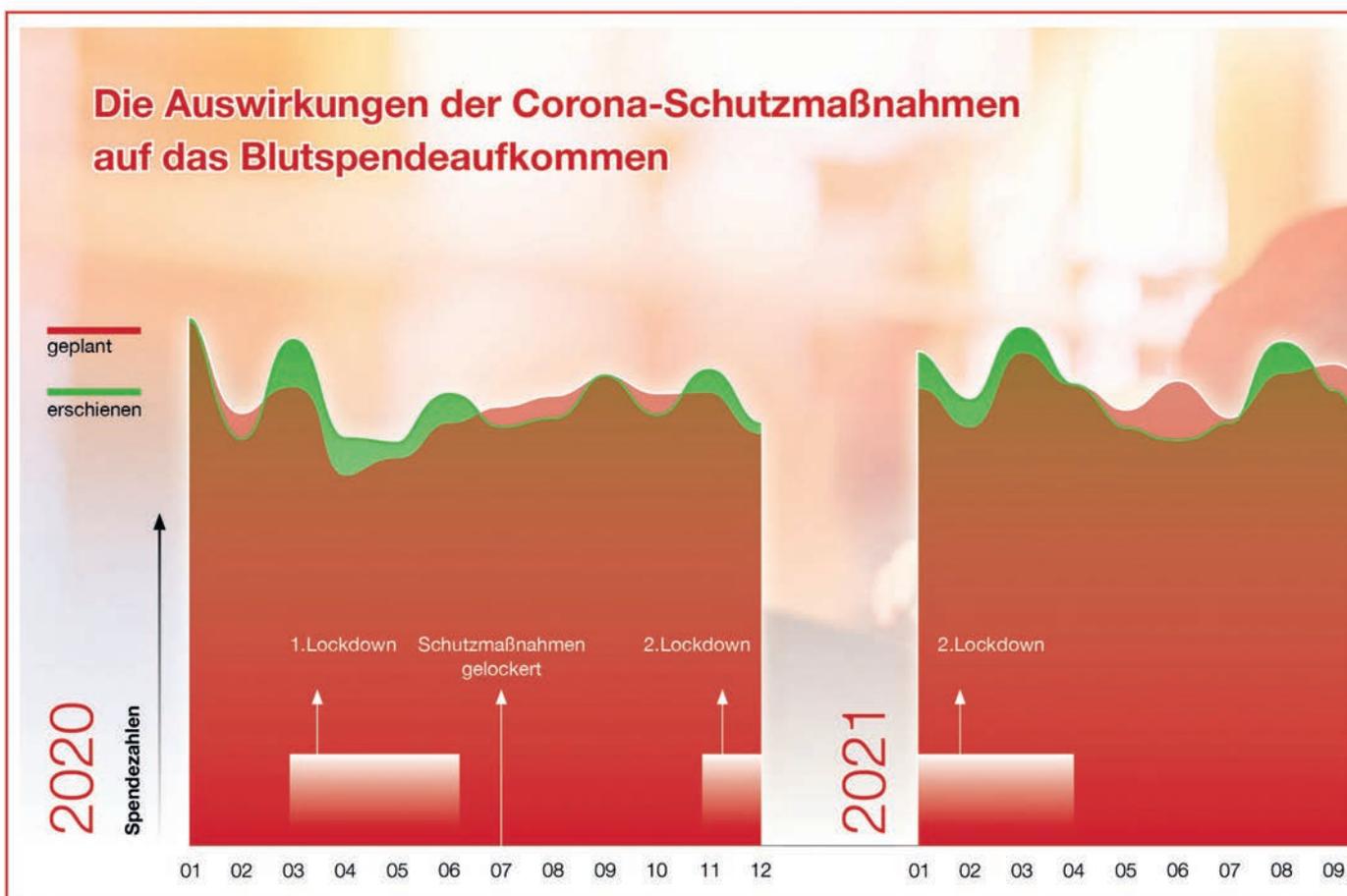


Abbildung 1: Das Spendeaufkommen in Abhängigkeit der Corona-Schutzmaßnahmen. Grafik: DRK-Blutspendedienst West

sollte auch bei der Blutspende nichts mehr so sein wie vor Corona.

Innerhalb kürzester Zeit standen alle Beteiligten beinahe täglich vor neuen Herausforderungen. Sind Blutspendetermine vom Versammlungs- und Kontaktverbot ausgenommen? Welche Maßnahmen müssen ergriffen werden, um Blutspende auch in Zeiten des Coronavirus sicher zu halten?

Noch im März 2020 sollten alle Kontakte so weit wie möglich heruntergefahren werden. Der damalige Bundesgesundheitsminister Jens Spahn rief die Kliniken dazu auf, Notfallkapazitäten zur Behandlung von Coronapatienten aufzubauen. Der Bedarf an Blut sank in dieser Zeit um mehr als 20 Prozent und lag in der Spitze fast ein Drittel unter der üblichen Menge.

Der erste Corona-Lockdown trat am 22. März 2020 in Kraft. Er war mit zahlreichen Einschränkungen im öffentlichen Leben verbunden. Sieben Wochen sollte er andauern.

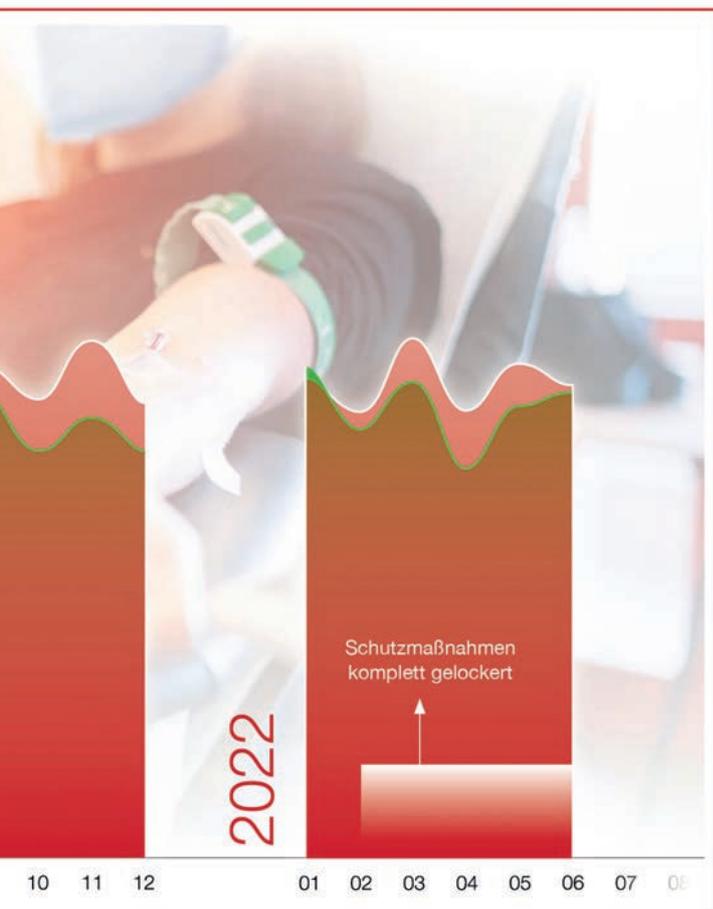
Für die Blutspendedienste gab es in dieser Phase bereits viel zu tun. Alle Abläufe auf den Blutspendeterminen wur-

den quasi auf den Kopf gestellt. Eine große Herausforderung, denn beinahe wöchentlich wurden Änderungen notwendig, um die Blutspende für alle Beteiligten sicher zu halten. Die Gemeinschaft des Roten Kreuzes funktionierte in dieser angespannten Lage und zeigte, was in ihr steckt. Dort, wo ehrenamtliche Helferinnen und Helfer nicht mehr aktiv sein konnten, weil sie zum Beispiel aufgrund ihres Alters zur Risikogruppe gehörten, sprangen andere DRK-Bereitschaften ein und halfen, das System Blutspende am Laufen zu halten. Alte Strukturen funktionierten nicht mehr. In vielen Orten mussten von jetzt auf gleich neue Blutspendelokale gesucht werden, weil in den bisherigen Räumlichkeiten der geforderte Mindestabstand von 1,5 bis zwei Metern zwischen zwei Personen – und damit auch zwischen zwei Blutspendeliegen – nicht umsetzbar gewesen wäre. Daher hieß es häufig: Raus aus dem Pfarrzentrum und rein in die Turnhalle, raus aus der Grundschule und rein in den Festsaal. Manchmal mussten Blutspendeaktionen ausfallen, weil es nicht möglich war, auf die Schnelle einen passenden Raum zu finden. Verunsicherung war auf allen Ebenen zu spüren. So mussten in den ersten zehn Wochen der Pandemie allein beim DRK-Blutspendedienst West mehr als 500 Spendedetermine abgesagt, verlegt oder umorganisiert werden.

Ende April 2020 rief Jens Spahn die Krankenhäuser auf, verschobene Operationen wieder einzuplanen. Der Bedarf an Blutpräparaten stieg über Nacht wieder an. Die Blutspendebereitschaft aber ließ nach. So ging es weiter – ein Auf und Ab, zermürbende Debatten über eine Impfpflicht, Coronavarianten, die Frage, in welcher Welle wir uns gerade befinden und welche Restriktionen ergriffen werden sollen.

Viel Bewegung war auch in den Maßnahmen der Blutspendedienste notwendig: Zeitweise haben neu eingeführte Blutspende-Lotsen vor Betreten eines Blutspendelokals die Temperatur gemessen, phasenweise galt auch bei der Blutspende die 3G-Pflicht, Maskenpflicht, Lunchpakete – und vieles mehr.

Manche Maßnahmen galten nur vorübergehend, andere werden bleiben: Nach mehreren Tests im Jahr 2020 führte der DRK-Blutspendedienst West im Januar 2021 für alle Blutspendetermine ein Terminreservierungssystem ein. Auch in anderen Blutspendediensten wurden Terminreservierungssysteme erfolgreich eingeführt. Wer Blut spenden möchte, reserviert sich nun vorab eine Terminzeit. Lange Warteschlangen, in denen die Menschen eng beieinander stehen, werden so vermieden. Der gesamte Ablauf des Blutspendetermins wird fließender und entspannter.



In diesen unruhigen Zeiten bleibt das Informationsbedürfnis der Menschen auch in Bezug auf die Durchführung von Blutspendeterminen groß. Mit fortlaufender Dauer der Pandemie hatten die Blutspendedienste allerdings immer wieder Schwierigkeiten, sich in der gesamten Informationsflut durchzusetzen. Corona blieb nicht das einzige Krisen-Thema. Neben der andauernden Pandemie schockierte uns im Sommer 2021 die Flut in Nordrhein-Westfalen und in Rheinland-Pfalz. Im Februar 2022 begann der Krieg in der Ukraine mit all seinen auch in Deutschland spürbaren Auswirkungen, mit Inflation, mit drohender Energieknappheit und dem Gefühl, dass jahrzehntelange Gewissheiten sich plötzlich in Luft auflösen können. Dazu dann noch der immer deutlicher werdende Klimawandel. Im Umfeld dieser negativen Themen, die die Nachrichten beherrschen, brauchten wir im Sommer 2021 und im Frühjahr 2022 bundesweite Alarmrufe der Blutspendedienste, um dem andauernden Blutspendemangel entgegenzutreten.

In der gesamten Pandemiezeit konnte man zudem ein besonderes Phänomen beobachten. In den Phasen, in denen es viele Restriktionen in Bezug auf Veranstaltungen und Freizeitangebote gab, haben viele Menschen Blut gespendet. Die Blutspende war immer von Versammlungsverboten ausgenommen. Die Blutspendetermine waren beim DRK-Blutspendedienst West und auch bei anderen Blutspendediensten gut bis sehr gut besucht. Mit wegfallenden Corona-Schutzmaßnahmen brach die Blutspendebereitschaft ein. Besonders negativ konnte man dies im Frühjahr 2022 beobachten – die Menschen hatten viel nachzuholen, absolute Mobilität war ange-



Blutspendemarathon in Hamm unter Corona-Bedingungen

Fotonachweis: Zentralhallen GmbH | Jessica Schulze

sagt. Urlaube wurden geplant, Konzertbesuche nachgeholt, das gute Wetter gemeinsam genutzt. Je mobiler die Menschen, desto schwieriger wird es für die Blutspende. Diese Erkenntnis, die üblicherweise in den klassischen Blutspende-Problemzeiten wie den Sommerferien gilt, zeigte sich in diesem Jahr sehr früh und sehr schmerzhaft.

Die Autoren



Stephan David Küpper

Leiter Unternehmenskommunikation,
Pressesprecher
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
s.kuepper@bsdwest.de



PD Dr. med. Thomas Zeiler

Ärztlicher Geschäftsführer
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid
t.zeiler@bsdwest.de



Claudia Müller

Referentin Unternehmenskommunikation
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH,
Zentrum für Transfusionsmedizin Münster
c.mueller@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Die Flutkatastrophe und ihre Auswirkungen auf den DRK-Blutspendedienst

Nach dem 14. Juli 2021 waren ganze Landstriche im Ahr-tal und der Eifel nicht mehr wiederzuerkennen. Die Jahr-hundert-Flutkatastrophe hatte eine Spur der Verwüstung über eine Strecke von mehr als 40 Kilometern hinterlas-sen. Mit beträchtlichen Auswirkungen auf die Arbeit des DRK-Blutspendedienstes in Bad Kreuznach.

Die Flutkatastrophe des Sommers 2021 forderte allein in Rheinland-Pfalz 135 Todesopfer (134 Tote im Kreis Ahr-weiler und ein Toter im Eifelkreis Bitburg-Prüm). 766 Men-schen wurden zum Teil schwer verletzt, tausende obdach-los. Unzählige Häuser wurden erheblich beschädigt oder gar von den Fluten mitgerissen. Menschliches Leid und tragische Schicksale trieben die Bevölkerung in der getroffenen Region an den Rand der Verzweiflung und der Hoffnungslosigkeit. Der Verlust von nahen Angehöri-gen und die Zerstörung der eigenen Wohn- und Lebens-situation sowie annähernd der kompletten Infrastruktur hatten tragische Ausmaße angenommen.

VON DER ERSTEN LAGEMELDUNG ZUR STREICHUNG VON SPENDETERMINEN

Für den DRK-Blutspendedienst war unmittelbar nach der Flutkatastrophe rasches Handeln notwendig. Am Morgen nach der Flut, dem 15. Juli, fanden sich die für die Pla-nung und Organisation der Blutspendetermine zustän-digen Gebietsreferentinnen und -referenten sowie die Abteilungsleitung der Abteilung Spendeorganisation zu einer Krisen-Videokonferenz zusammen. Hier wurde ein erster Versuch unternommen, sich ein Bild von der Lage im Katastrophengebiet zu machen und abzuschätzen, wie mit den geplanten Blutspendeterminen zu verfahren ist, die von der Unwettersituation betroffen waren. Dies gestaltete sich auch deshalb schwierig, weil der für die Region verantwortliche Gebietsreferent – und Co-Autor dieses Artikels – selbst in der Nähe des Katastrophen-gebietes lebt und am Morgen nach der Flut weder über Mobilfunk- noch Internetempfang verfügte. Erst auf den Höhen der Eifel fand sich eine einigermaßen stabile Ver-bindung, die ihm eine Schilderung der ersten Eindrücke von der Lage im Ahrtal ermöglichte.



Abbildung 1: Blick auf das von der Flut stark getroffene Altenahr-Altenburg am 15. Juli 2021, einen Tag nach der Katastrophe.

Die im Katastrophengebiet geplanten und unmittelbar bevorstehenden Blutspendetermine mussten aufgrund der zerstörten Infrastruktur kurzfristig abgesagt werden. Grund hierfür waren einerseits zerstörte oder stark beschädigte Gebäude, in denen die Spendetermine hätten stattfinden sollen (Schulen, Gemeindehäuser, Sport-hallen etc.), aber auch die zerstörten Straßen und Brü-cken im Katastrophengebiet, die ein Erreichen der Ter-minorte schwer bis unmöglich gestalteten. Erschwerend hinzu kam, dass sich nahezu alle verfügbaren Kräfte des Rotkreuz-Ehrenamts im Katastrophenschutz Einsatz befanden und dass sie somit nicht für die Durchführung von Blutspendeterminen in der Region eingesetzt werden konnten. In den Flutgebieten in Rheinland-Pfalz und Nord-rhein-Westfalen mussten in den Monaten Juli bis Dezem-ber 2021 insgesamt 25 Blutspendetermine mit geplan-ten 2.035 Spenderinnen und Spendern bedingt durch die Folgen der Katastrophe abgesagt werden.

Selbst die Absage der Blutspendetermine – eigentlich ein klar geregelter Routinevorgang – gestaltete sich für die Abteilung Spendeorganisation im Zentrum für Transfusi-onsmedizin Bad Kreuznach schwierig. Spenderinnen und Spender, die zuvor per E-Mail oder postalisch zu ihrem nächsten Blutspendetermin eingeladen wurden, waren aufgrund der zerstörten Infrastruktur und der abgebro-chenen Telefon- und Internetanbindung für den Blutspen-dedienst nur schwer bzw. gar nicht zu erreichen. Auch die Kommunikation über die sozialen Netzwerke, deren



Abbildung 2: Das zerstörte Ufer der Ahr in Bad Neuenahr-Ahrweiler ein Jahr nach der Flut.

Bedeutung im Rahmen der Werbung und Bindung von Spenderinnen und Spendern in den vergangenen Jahren immer mehr zugenommen hat, war nicht möglich. Die Menschen, die über die gängigen Wege erreicht werden konnten, wurden über die Terminabsagen informiert und dabei gebeten, auch in ihrem Freundes- und Bekanntenkreis darüber zu informieren. Ferner wurden die örtlichen Rotkreuz-Gliederungen als Multiplikatoren genutzt, um im Rahmen der „Mundpropaganda“ Informationen zu verbreiten.

ERSTE BLUTSPENDETERMINE NACH DER FLUT

Im übrigen Rheinland-Pfalz und Saarland fanden alle Blutspendetermine so statt, wie geplant. Mancherorts konnten kurzfristig Ersatztermine durchgeführt werden, die mit dem Personal durchgeführt wurden, das eigentlich für Blutspendetermine im Ahrtal vorgesehen war. So fand beispielsweise ein außerplanmäßiger Blutspendetermin in Nastätten im Rhein-Lahn-Kreis statt, der auch gezielt mit dem Hinweis beworben wurde, dass es sich dabei um einen Termin handelt, der ausfallende Blutspendetermine im Ahrtal kompensieren soll. Die Resonanz der Bevölkerung in Nastätten und Umgebung war enorm.

Einen ähnlich großen Zuspruch erfuhren in diesen Tagen und Wochen die Blutspendetermine, die in geografischer Nähe zum Krisengebiet stattfanden, selbst aber nicht von der Flut betroffen waren, hier sei als Beispiel die Gemeinde Grafschaft im Landkreis Ahrweiler genannt. Der Ansturm auf diese Blutspendeaktionen wenige Tage nach der Katastrophe war so nicht abzusehen. Viele Menschen, die selbst nicht bei der Flut zu Schaden gekommen waren, zeigten auf diese Weise ihre Solidarität mit

den Flutopfern und den DRK-Einsatzkräften. Die Situation war in gewisser Weise mit dem Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie im Frühjahr 2020 vergleichbar, als die Blutspendetermine des Deutschen Roten Kreuzes im Zuge der gesamtgesellschaftlichen Solidarität so gut frequentiert waren, wie selten zuvor.

Einige Wochen nach der Katastrophe begann für den Blutspendedienst die Suche nach längerfristigen Ausweichmöglichkeiten als Ersatz für die beschädigten oder zerstörten Räumlichkeiten im Ahrtal. Dies mit dem Ziel, sowohl der Bevölkerung durch die Blutspendetermine ein Stück Normalität und Gewohnheit zurückzugeben als auch die dringend benötigten Blutspenden zu generieren. Allein im Ahrtal waren acht Orte, in denen sonst regelmäßig Blutspendetermine stattfinden, von der Flut unmittelbar betroffen. Die telefonische und schriftliche Ansprache der Bevölkerung in der Region mit der Bitte, weiterhin Blut zu spenden, wurde insgesamt sehr positiv aufgenommen. Viele Menschen freuten sich darüber, dass sie vom Blutspendedienst nicht vergessen wurden. In der Folge konnten derzeit wieder regelmäßig Blutspendetermine in fast allen Orten im Ahrtal stattfinden, wobei auch die Anzahl der Spenderinnen und Spender keine gravierenden Einbußen im Vergleich zu der Zeit vor der Flutkatastrophe erfahren hat.



Abbildung 3: Die Ahrtalschule im Jahr 2022, ein Jahr nach der Flut. Bis zum Juli 2021 fanden hier regelmäßig die Blutspendetermine des DRK-Blutspendedienstes für die Gemeinde Altenahr statt.

AUSBLICK

Wie beschrieben, konnten in nahezu allen betroffenen Ortschaften inzwischen neue Räumlichkeiten für die Durchführung von Blutspendeterminen gefunden werden. War dies nicht möglich, konnten Blutspendeaktionen zumeist in Nachbarorte verlegt werden. Das vom DRK-Blutspendedienst West im Jahr 2022 neu beschaffte Blutspen-

demobil („BLUMO“) wird es darüber hinaus in Zukunft erheblich einfacher machen, Blutspendetermine in Orten mit aktuell noch eingeschränkter Infrastruktur durchzuführen. Das Fahrzeug verfügt über eine eigenständige Energieversorgung und ist somit nicht von der öffentlichen Stromversorgung abhängig. Ein Einsatz des neuen Spende-Trucks in einzelnen Ortschaften des Ahrtals, wo bislang die Blutspendetätigkeit nicht wieder aufgenommen werden konnte, ist bereits vorgesehen.

Durch die sich verschärfende Energiekrise im Zuge des russischen Angriffskriegs auf die Ukraine stehen die DRK-Blutspendedienste gegenwärtig vor der Herausforderung, abermals die Krisenfestigkeit ihrer regionalen Spenderäumlichkeiten zu hinterfragen und zu stärken – nachdem diese Räumlichkeiten im Zuge der Corona-Pandemie schon mehrmals gewechselt werden mussten, weil sie wahlweise zu klein waren und somit keinen ausreichenden Abstand zuließen oder anschließend zu Test- oder Impfzentren umfunktioniert wurden. Dieser Fokus gilt umso mehr in einer Region, wie dem Ahrtal, in der auch mehr als ein Jahr nach der Katastrophe noch nicht von einem Normalzustand der Infrastruktur gesprochen werden kann. Hier gilt eine frühzeitige Abstimmung der Abteilung Spendeorganisation mit Behörden, regionalen Partnern und dem Ehrenamt als zuverlässige Grundlage dafür, auch im Herbst/Winter 2022/2023 Blutspendetermine an der Ahr anbieten zu können.



Abbildung 4: Auch ein Jahr nach der Flutkatastrophe sind einige Brücken im Ahrtal zerstört und nicht passierbar.

Die weiterhin sehr hohe Bereitschaft der Menschen im Ahrtal zur Blutspende – trotz oder gerade wegen des Durchlebten – ist für den Blutspendedienst in Bad Kreuznach Ansporn und Verpflichtung, weiterhin alles zu unternehmen, um die Blutspendetermine in der von der Flutkatastrophe betroffenen Region aufrechtzuerhalten und weiter auszubauen.

Die Autoren



Benjamin Albrecht

Leitung Spendeorganisation
DRK-Blutspendedienst Rheinland-Pfalz und
Saarland gemeinnützige GmbH, Bad Kreuznach
b.albrecht@bsdwest.de



Franz-Josef Schneider

Spendeorganisation
DRK-Blutspendedienst Rheinland-Pfalz und
Saarland gemeinnützige GmbH, Bad Kreuznach
f.schneider@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Immunhämatologische Aspekte „vertraulicher Geburten“ im Klinikalltag

LESERFRAGE:

„Wir haben in unserem Klinikverbund jährlich über 1.000 Entbindungen und Sectiones. In diesem Jahr haben wir bis Mai schon drei „anonyme Geburten“ durchgeführt, bei denen Namen und Geburtsdaten für das Labor nicht ersichtlich sind. Dabei handelt es sich um verschiedenste Konstellationen von jungen Müttern, Freigaben zu Adoption etc., die für das Labor nicht nachvollziehbar sind. Oft werden Fantasienamen mit Fantasie-Geburtsdaten auf die Röhrchen geschrieben.

Meine Frage lautet daher: Sind wir gesetzlich verpflichtet, bei Auftreten beispielsweise eines positiven DAT in einer

solchen „unklaren Situation“ den korrekten Namen von Mutter und ggf. des Säuglings zu „erzwingen“, um Schaden vom Kind abzuwenden oder genügt es, den Einsender zu informieren, der dann die Verantwortung für die weitere Veranlassung besitzt? Die Etikettierung mit zwar eindeutigen, aber nicht zurückverfolgbaren Patientendaten verhindert auch die ggf. Rücksprache mit dem Kreißsaal oder der Station, um anamnestiche Details der Patientin oder ihres Kindes genauer abzuklären. Könnten Sie aus juristischer Sicht bitte ein Statement dazu abgeben?

Vielen Dank!“

ANTWORT:

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

vermutlich handelt es sich bei den von Ihnen angesprochenen „anonymen Geburten“ um sogenannte „vertrauliche Geburten“. Das Vorgehen bei vertraulichen Geburten ist in Deutschland durch das seit dem Jahr 2014 geltende Gesetz zum Ausbau der Hilfen für Schwangere und zur Regelung der vertraulichen Geburt gesetzlich geregelt. In diesem Fall nimmt eine Beraterin, die an die Schweigepflicht gebunden ist, die persönlichen Daten der Mutter auf. Mutter und Kind werden im Krankenhaus unter einem Pseudonym geführt und auch die Geburt des Kindes wird beim Standesamt unter dem Pseudonym der Mutter angezeigt, damit die Anonymität der Mutter geschützt bleibt.

Eine rechtliche Verpflichtung für das Labor, den korrekten Namen von Mutter und ggf. des Säuglings zu „erzwingen“, gibt es damit aufgrund fehlender rechtlicher Grundlage nicht, vielmehr genießt die Mutter den gesetzlichen Schutz ihrer Anonymität. Für die Durchführung der erforderlichen Diagnostik und die Übermittlung der Befunde reichen für das Labor pseudonymisierte Daten. Die Verantwortung für die korrekte Zuordnung der Befunde zu Mutter und Kind trägt die Organisation (die Einrichtung der Krankenversorgung) sowie der behandelnde Arzt.

Andererseits sehe ich aus ärztlicher/transfusionsmedizinischer Sicht einige Fragestellungen mit dieser Problematik verbunden, auf die ich gerne näher eingehen würde.

Zunächst muss man seitens des Labors davon ausgehen, dass der einsendende Arzt die Befunde, die ihm laborseitig zu den pseudonymisierten Proben übermittelt werden, einem für ihn damit identifizierbaren Kind oder einer Kindsmutter zuordnen kann. Ansonsten wäre die angeforderte Diagnostik unsinnig. Damit sollte der einsendende Arzt auch in der Lage sein, die aus auffälligen Befunden resultierenden Maßnahmen zu ergreifen. Dies kann auch darin bestehen, die vom Labor ggf. nachgefragten anamnestischen Details zu erheben oder aber erneute Blutprobenentnahmen vom Neonaten oder – so noch erreichbar – von der Kindsmutter zu entnehmen. Für das Labor werden diese Daten dann nur mittelbar zuzuordnen sein.

Damit ergibt sich für mich aus der Sicht des Transfusionsmediziners die – eher klinische und nicht juristische – Frage nach dem Erfordernis der Kenntnis der tatsächlichen Patientendaten und der Rückverfolgbarkeit.

Dazu sehen wir uns zunächst an, welche Routineuntersuchungen üblicherweise bei Neonaten durchgeführt werden und welche Probleme aus transfusionsmedizinischer Sicht typischerweise bei Neonaten auftreten.

Gemäß Richtlinie Hämotherapie (4.12.1.3) ist bei jedem Kind einer RhD-negativen Mutter unmittelbar nach der Geburt das Merkmal RhD, vorzugsweise aus Nabelschnurblut, zu bestimmen. Weiterhin ist ein direkter AHG-Test mit den Erythrozyten des Kindes durchzuführen, wenn sich der Verdacht auf einen **Morbus haemolyticus neonatorum** (MHN) ergibt (z. B. aus den blutgruppenserologischen Untersuchungen vor der Geburt) oder wenn die nach den „Mutterschafts-Richtlinien“ des Gemeinsamen Bundesausschusses vorgeschriebenen Antikörpersuchtests nicht durchgeführt wurden.

Die hier genannten Vorinformationen zur Mutter dürften bei einer anonymen Geburt vermutlich nicht vorliegen, weshalb es sich empfiehlt, beide Untersuchungen sicherheitshalber beim Kind durchzuführen. Die Rückmeldung des Befundes sollte dann an den behandelnden Arzt erfolgen. Bei einem **negativen AHG-Test**, unauffälliger Klinik und unauffälligem Blutbild des Kindes dürfte das Thema für das immunhämatologische Labor in Bezug auf das Kind damit erledigt sein.

Schwieriger gestaltet sich die ggf. erforderliche Durchführung einer **Rhesusprophylaxe bei der Mutter**, wenn das Kind das Rhesusmerkmal D aufweist. Mutterpass und Befunde aus der Vorgeschichte liegen vermutlich nicht vor. Hier empfiehlt es sich, auch der Mutter Blut für die Blutgruppenbestimmung abzunehmen und (ebenfalls pseudonymisiert) an das Labor zu schicken. Damit kann (rasche Laboruntersuchung und Befundung vorausgesetzt) der behandelnde Arzt ggf. auch bei einem möglicherweise sehr kurzen Krankenhausaufenthalt der Mutter eine Rhesusprophylaxe durchführen. Das Labor benötigt hierfür keine Kenntnis der tatsächlichen Daten von Mutter und Kind. Wichtig ist, dass dem behandelnden Arzt rasch die Befunde zugestellt werden und diese für den Arzt eine eindeutige Identifizierung zulassen.

Etwas schwieriger wird es bei einem positiven direkten AGH-Test beim Kind. Ein positiver direkter AHG-Test spricht für einen **Morbus haemolyticus neonatorum** und erfordert – insbesondere dann, wenn die Klinik und Laboruntersuchungen beim Kind einen Anhalt für einen klinisch relevanten MHN geben – umgehend weitere Untersuchungen im immunhämatologischen Labor. Diese Untersuchungen sollen (entsprechend den Richtlinien) auch aus dem Blut der Mutter erfolgen und umfassen die Bestimmung der ABO-Blutgruppe und ggf. weiterer Blutgruppenmerkmale des Kindes. Auch hier wäre es hilfreich, wenn Blut der Mutter im Labor vorliegen würde. Zumindest die Diagnostik der üblicherweise für einen MHN verantwortlichen anti-erythrozytären Antikörper sowie die

Durchführung von zwei bis drei Kreuzproben sollte aus einem gut gefüllten EDTA-Röhrchen (7,5 ml) mit mütterlichem Blut gelingen. Damit wäre die Blutversorgung des Kindes auch im Falle einer ggf. erforderlichen Austauschtransfusion sichergestellt. Schlimmstenfalls kann man die erforderliche Diagnostik auch aus kindlichem Blut durchführen, was aber möglichst zu vermeiden ist, um die Blutentnahmen beim Kind auf ein Minimum zu beschränken.

Lediglich beim Vorliegen eines mütterlichen Antikörpers gegen ein hochfrequent vorliegendes Antigen reicht eine geringe Menge mütterlichen Blutes oft nicht aus, um die komplexe Diagnostik durchzuführen.

Noch komplexer gestaltet sich die Situation, wenn beim Kind eine **fetale/neonatale Alloimmunthrombozytopenie** vorliegt. Hier wird mangels vorhandener Vorbefunde eine gezielte Therapie mit ausgewählten Thrombozyten nicht möglich sein und auch die Gewinnung ausreichender Mengen an Blut der Mutter (geschweige denn des Vaters) zur Diagnostik dürfte vermutlich nicht möglich sein. Andererseits sehen wir uns auch in Routinesituationen bei vorhandenem Rückgriff auf die korrekten Daten der Mutter und des Vaters aufgrund der erforderlichen Zeit für die Diagnostik anti-thrombozytärer Antikörper und der Beschaffung entsprechend ausgetesteter Thrombozytenkonzentrate oft gezwungen, eine Thrombozytentransfusion mit unausgewählten Thrombozytenkonzentrat durchzuführen. Die erforderliche Labor-Diagnostik sowie HPA angepasste Thrombozytenkonzentrate stehen nicht jederzeit und kurzfristig zur Verfügung. Die klinische Versorgung des Kindes ist also auch ohne Nachforderung von Blut der Mutter zufriedenstellend möglich.

Was allerdings nicht möglich ist, das ist das Informieren der Mutter darüber, dass bei ihr anti-thrombozytäre Antikörper vorliegen, die bei einer folgenden (möglicherweise nicht anonymen Schwangerschaft und Geburt) eine erhebliche Gefährdung des Kindes zur Folge haben können.

Letztendlich sehen wir, dass uns in der oben beschriebenen Situation zwar die ansonsten vorliegenden Daten und Vorbefunde der Mutter, welche für die immunhämatologische Abklärung üblicherweise herangezogen werden, fehlen – zwingend erforderlich sind sie jedoch nicht, um die wesentliche und akute Versorgung des Kindes sicherzustellen. Vereinfacht wird die Situation, wenn rechtzeitig daran gedacht wird, Blut der Mutter zu entnehmen und für ggf. erforderliche Diagnostik zur Verfügung zu stellen. Es empfiehlt sich, diese organisatorische Regelung in Ihrem Haus für anonyme/vertrauliche Geburten zu treffen,

um die ggf. erforderliche Versorgung des Kindes abzusichern. Anzumerken ist noch, dass es sich bei sehr jungen Müttern vermutlich um Erstschwangerschaften handeln dürfte, bei denen zumindest das Vorliegen von Antikörpern gegen Erythrozyten nicht zu erwarten ist, wohingegen Antikörper gegen Thrombozyten bereits in der ersten Schwangerschaft auftreten können.

Zu guter Letzt sei noch darauf hingewiesen, dass natürlich die Mutter vor einer Blutentnahme entsprechend aufgeklärt werden muss und diese Aufklärung unter Wahrung der Anonymität der Mutter dokumentiert werden muss. Auch die Tatsache sollte dokumentiert werden, dass die Mutter beim Vorliegen von anti-erythrozytären oder anti-thrombozytären Antikörpern über deren Bedeutung für eine spätere Schwangerschaft oder bei Transfusionsbedarf der Mutter aufgeklärt wurde oder aber, dass eine derartige Aufklärung nicht durchgeführt werden konnte.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Thomas Zeiler

Der Autor



PD Dr. med. Thomas Zeiler
Ärztlicher Geschäftsführer
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige
GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin
Breitscheid
t.zeiler@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Die Autoren



Benjamin Albrecht

Benjamin Albrecht ist seit 2021 Leiter der Spendeorganisation im Zentrum für Transfusionsmedizin des DRK-Blutspendedienstes Rheinland-Pfalz und Saarland. Er ist mit seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern verantwortlich für die Planung und Organisation der Blutspendetermine in Rheinland-Pfalz und dem Saarland sowie die Spenderwerbung und die Öffentlichkeitsarbeit. Zuvor war er ab 2014 zunächst als Gebietsreferent und später als Stellvertretender Abteilungsleiter tätig. Nach dem Abschluss einer kaufmännischen Ausbildung verantwortete er ab 2009 die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit des Fürstenhauses Sayn-Wittgenstein auf Schloss Sayn bei Koblenz. Als ehrenamtlicher Rotkreuz-Helfer war er am 15. Juli 2021 selbst als Teil einer Katastrophenschutz-Einheit im Ahrtal im Einsatz.

*DRK-Blutspendedienst Rheinland-Pfalz und Saarland gemeinnützige GmbH,
Bad Kreuznach
b.albrecht@bsdwest.de*



Prof. (apl) Dr. rer. nat. Peter Bugert

Jahrgang 1964, ist Molekularbiologe und leitet seit März 2000 das molekularbiologische Labor am Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH. Nach seinem Biologie-Studium in Würzburg und Heidelberg war er zunächst am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung in Heidelberg tätig, um seine Promotion im Bereich molekulare Bakteriologie anzufertigen. Es folgten fünf Jahre als Postdoc in Heidelberg mit Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der molekularen Onkologie. Seit seinem Wechsel in die Transfusionsmedizin im Jahr 2000 sind die Thrombozyten-Immunologie und -Funktion sowie die Molekulargenetik der Blutgruppen die Forschungsschwerpunkte von Prof. Bugert. Im Jahr 2004 habilitierte er im Fach Klinische Molekularbiologie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und lehrt seitdem die Fächer Biochemie und Molekularbiologie im Mannheimer Reformstudiengang für Medizin (MaReCuM). Seit Oktober 2007 ist er akademischer Oberrat an der Medizinischen Fakultät Mannheim und führt seit Dezember 2008 die Bezeichnung außerplanmäßiger Professor. Seit 2019 ist Prof. Bugert Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Abstammungsbegutachtung (DGAB). Im gleichen Jahr wurde er in die Gendiagnostik-Kommission (GeKo) am Robert-Koch-Institut berufen und vertritt dort die forensische Genetik und Abstammungsbegutachtung.

Prof. Bugert ist Autor und Koautor von über 200 wissenschaftlichen Originalarbeiten, Übersichtsartikeln und Buchbeiträgen. Er ist Gutachter zahlreicher internationaler Fachzeitschriften und Mitherausgeber der Zeitschrift *Transfusion Medicine and Hemotherapy*.

*DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH,
Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim
p.bugert@blutspende.de*



Alona Dehtiarova

Alona Dehtiarova studierte Humanmedizin an der Nationalen Medizinischen Universität Bogomolez in Kiew, Ukraine, und schloß ihr Studium dort 2019 ab. Anschließend durchlief sie ihre Facharzt Ausbildung in Innerer Medizin an der Shupyk Nationalen Gesundheitsuniversität der Ukraine. Danach arbeitete sie als Ärztin im Nationalen Kinderkrankenhaus "Ohmatdyt" beim Blutspendedienst. Im März 2022 wurde sie Stipendiatin am

Georg-Speyer-Haus in Frankfurt. Ab September 2022 ist sie PhD-Studentin in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Daniela S. Krause. Alona Dehtiarova befasst sich mit der Biologie der leukämischen Stammzellnische und der Rolle der Mikroumgebung des Knochenmarks für die normale und bösartige Blutbildung.

*Georg-Speyer-Haus
Institut für Tumorbiologie und Experimentelle Therapie
a.dehtiarova@georg-speyer-haus.de*



Nico Greger

Nico Greger ist Facharzt für Transfusionsmedizin (2017). Nach dem Studium der Humanmedizin in Rostock und Nancy (2000-2008) arbeitete Herr Greger zunächst bei der Haema AG an den Standorten Schwerin und Rostock. Für die Fortführung seiner Facharztweiterbildung wechselte er anschließend an die Universitätsmedizin Rostock und war dort in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin (2012–2014, Prof. Junghanß) und am Institut für Transfusionsmedizin (2014–2020, Prof. Kiefel) tätig. Seit 2020 leitet er im Bereich der erythrozytären Immunhämatologie die Patientendiagnostik am Zentralinstitut Springe des DRK-Blutspendedienstes NSTOB.

*DRK-Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige GmbH, Institut Springe
nico.greger@bsd-nstob.de*



Prof. Dr. Daniela S. Krause

Daniela S. Krause studierte Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Nach ihrer Zeit als Ärztin im Praktikum in der Hämatologie/Onkologie an der Charité in Berlin arbeitete sie 14 Jahre lang in Forschung und Klinik an der Harvard Medical School in Boston, USA, wo sie auch ihre Facharzt Ausbildung in der Labor- und Transfusionsmedizin durchlief. 2014 eröffnete Prof. Krause ihr eigenes Forschungslabor an der Goethe Universität / dem Georg-Speyer-Haus, Institut für Tumorbiologie und Experimentelle Therapie, in Frankfurt am Main, wo sie sich der Rolle des Knochenmarkmikromilieus für die normale und maligne Hämatopoese widmet. Als Fachärztin für Transfusions- und Labormedizin arbeitet sie auch am DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen und als Oberärztin in der Labormedizin am Universitätsklinikum Marburg.

*Goethe Universität, Frankfurt am Main
c/o Georg-Speyer-Haus
Institut für Tumorbiologie und Experimentelle Therapie
krause@gsh.uni-frankfurt.de*



Stephan David Küpper

Stephan David Küpper ist seit 2012 in verschiedenen Positionen der Medien- und Öffentlichkeitsarbeit für den DRK-Blutspendedienst West tätig und verantwortet seit Juni 2018 die Unternehmenskommunikation des Blutspendedienstes. Nach dem Studium der Politikwissenschaften durchlief er ein journalistisches Volontariat. Nach verschiedenen redaktionellen Stationen wechselte er die Schreibtischseite, so war er u. a. fünf Jahre als stellv. Pressesprecher für den Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller tätig.

*DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
s.kuepper@bsdwest.de*

**Claudia Müller**

Claudia Müller ist seit 2019 Referentin Unternehmenskommunikation beim DRK-Blutspendedienst West. Zuvor war sie seit 1993 Pressereferentin im Zentrum für Transfusionsmedizin Münster des DRK-Blutspendedienstes West. Sie hat in Münster Publizistik, Neuere Geschichte und Psychologie studiert (Magisterabschluss 1991). 2013/2014 hat sie das Fernstudium „PR/Öffentlichkeitsarbeit“ an der depak (Deutsche Presse-Akademie) in Berlin erfolgreich absolviert.

*DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
c.mueller@bsdwest.de*

**Dr. med. Markus M. Müller**

Dr. med. Markus M. Müller ist Facharzt für Transfusionsmedizin mit der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie und als Ärztlicher Direktor und Institutsdirektor am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Kassel beschäftigt.

Nach dem Studium der Humanmedizin und Promotion an der Universität Ulm im Fachbereich Innere Medizin – Hämostaseologie/Hämatologie und internistische Onkologie begann er seine klinische Ausbildung in der Inneren Medizin mit den Schwerpunkten Hämostaseologie und Hämatologie an der Universitätsklinik Ulm unter Prof. Dr. med. Hermann Heimpel. Er wechselte dann als Projektleiter für klinische Forschung zu einem global tätigen forschenden Arzneimittelunternehmen und leitete dort zwei Forschungsbereiche.

Von 2001 bis Ende 2019 war er am Institut in Frankfurt beschäftigt. Von 2011 bis 2020 leitete er als Oberarzt die Abteilung Blutentnahme am Institut Frankfurt. Das Fortbildungs- und Schulungsangebot „Transfusionsmedizin“ für externe Kliniken wurde von ihm aufgebaut und geleitet. Als leitender Arzt war er auch für die immunhämatologische Diagnostik und die Blutdepots an externen Kliniken verantwortlich und betreut weiterhin Krankenhäuser als Qualitätsbeauftragter Hämotherapie. Er war darüber hinaus Studienleiter einer Langzeitstudie zur Sicherheit freiwilliger gesunder Stammzellspender, beschäftigt sich wissenschaftlich mit Methoden zur Pathogeninaktivierung von Blutpräparaten und publizierte zusammen mit Kollegen Buchbeiträge und wissenschaftliche Übersichtsarbeiten auf den Gebieten der Hämostaseologie und der Transfusionsmedizin. In den letzten Jahren sind die klinische Transfusionsmedizin und das Patient Blood Management (PBM) Forschungsschwerpunkte von Dr. Müller.

Seit Januar 2020 leitet Dr. Müller als Ärztlicher Direktor und Institutsdirektor das Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (ITM) in Kassel des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen.

*DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH,
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (ITM) Kassel,
m.mueller@blutspende.de*

**Franz-Josef Schneider**

Seit 1988 ist Franz-Josef Schneider für den DRK-Blutspendedienst Rheinland-Pfalz und Saarland als Gebietsreferent tätig. In seinen Zuständigkeitsbereich fällt auch der von der Flutkatastrophe besonders hart getroffene Landkreis Ahrweiler. Parallel zu seiner Ausbildung zum Verwaltungsbeamten erfolgte auch die Ausbildung zum Rettungsassistenten, einhergehend mit langjähriger Praxiserfahrung im DRK-Rettungsdienst. Als ehrenamtlicher Helfer beim Deutschen Roten Kreuz ist Franz-Josef Schneider heute noch aktiv.

*DRK-Blutspendedienst Rheinland-Pfalz und Saarland gemeinnützige GmbH,
Bad Kreuznach
f.schneider@bsdwest.de*

**Priv.-Doz. Dr. med. Franz F. Wagner**

PD Dr. med. Franz F. Wagner ist als Hauptabteilungsleiter am Institut Springe des DRK-Blutspendedienstes NSTOB verantwortlich für die Labordiagnostik am Institut Springe, einschließlich der Labordiagnostik aller Blutspenden im Bereich des DRK-Blutspendedienstes NSTOB, zugleich ist er Stufenplanbeauftragter und stellvertretende sachkundige Person für das Institut Springe. Herr Dr. Wagner ist seit mehr als 15 Jahren im Fach der Transfusionsmedizin tätig, er ist derzeit Leiter der Sektion Immunhämatologie und -genetik der DGTI und wissenschaftlicher Leiter von immunhämatologischen Ringversuchen bei INSTAND. Während seiner Zeit in Ulm hat er sich intensiv mit der molekularen Grundlage der Rhesus-Blutgruppe beschäftigt und unter anderem die Ursache des „weak D“-Phänotyps und die Struktur des Rhesus-Lokus aufgeklärt. Seit 2003 beschäftigt er sich wissenschaftlich schwerpunktmäßig mit der Entwicklung von Genotypisierungsmethoden im Bereich der Blutgruppendiagnostik.

*DRK-Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige GmbH, Institut Springe
franz.wagner@bsd-nstob.de*

**PD Dr. med. Thomas Zeiler**

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Zeiler ist seit 1.8.2013 Ärztlicher Geschäftsführer der DRK-Blutspendedienst West gGmbH und leitet seit dem 1.1.2007 als Ärztlicher Direktor das Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid des DRK-Blutspendedienstes West.

Nach dem Studium der Humanmedizin an der LMU München begann er seine klinische Ausbildung in der Inneren Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie an der Freien Universität Berlin unter Prof. Dr. Dieter Huhn. Er war gleichzeitig stets auf dem Gebiet der Transfusionsmedizin tätig und promovierte 1989 unter Prof. Dr. R. Eckstein. 1994 wechselte er als Oberarzt an das Institut für Transfusionsmedizin der Universität Marburg, wo er sich unter Prof. Dr. V. Kretschmer im Jahr 2003 habilitierte. T. Zeiler ist Facharzt für Transfusionsmedizin und führt die Zusatzbezeichnung Hämostaseologie.

*DRK-Blutspendedienst West gGmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin
Breitscheid
t.zeiler@bsdwest.de*

Leser fragen –
Experten antworten!

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

Ihre Fragen leitet das Redaktionsteam an die Experten weiter.
Veröffentlichte Anfragen werden anonymisiert.

● Ihre Frage: _____

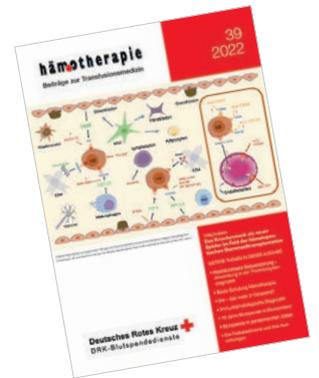
Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

hämotherapie-
Abonnement/
Adressänderung

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

Ich möchte die Zeitschrift „hämotherapie“ abonnieren!
Bitte senden Sie zukünftig ein Exemplar kostenlos
an die folgende Adresse:



Name: _____
Vorname: _____
Straße, Hausnummer: _____
PLZ/Ort: _____
Telefon: _____
Fax: _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

Themenvorschläge

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

● Dieses Thema/diese Themen würde(n) mich interessieren. Bitte berichten Sie darüber!*

● Der Artikel _____ in Ausgabe _____
hat mir sehr gut gefallen, bitte mehr zu diesem Thema!

● Platz für Verbesserungsvorschläge!

**Bitte haben Sie Verständnis, dass bei der Fülle an Rückmeldungen die geäußerten Wünsche kanalisiert werden müssen! Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.*

Meine Adresse:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

58097 Hagen

Nehmen Sie Kontakt mit uns auf

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

**Leser fragen –
Experten antworten!**

Bitte streichen Sie folgende Adresse aus Ihrem Verteiler:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

und ersetzen Sie diese durch:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

58097 Hagen

**hämotherapie-
Abonnement/
Adressänderung**

Meine Adresse:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

58097 Hagen

Themenvorschläge

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken



Abo- und Redaktionservice

Die Zeitschrift „hämotherapie – Beiträge zur Transfusionsmedizin“ ist das Fachmagazin der DRK-Blutspendedienste mit aktuellen Fachbeiträgen rund um die Themen Blut, Blutpräparate und deren Anwendung.

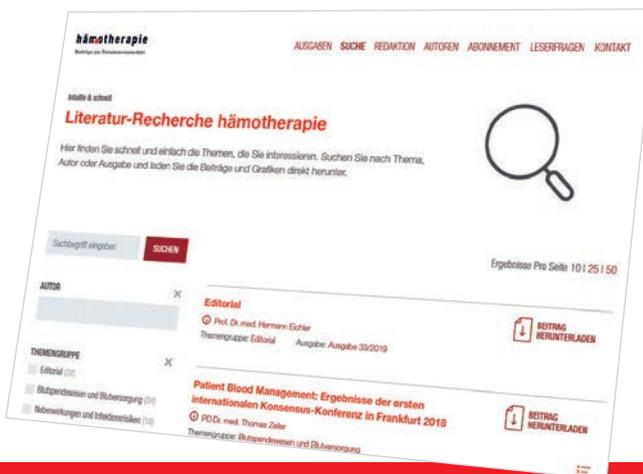


Service-Postkarten

Nutzen Sie unsere heraustrennbaren Service-Postkarten für Ihre Fragen oder Themenvorschläge an unser Experten-Team, für ein **kostenloses Abo** der Zeitschrift „hämotherapie“ oder für eine Änderung Ihrer Adresse, an die wir die „hämotherapie“ versenden.

Die „hämotherapie“ im Internet

Sie finden alle bisher erschienenen Ausgaben der „hämotherapie“ und weitere wichtige Informationen rund um die Fachzeitschrift online unter www.drk-haemotherapie.de



Redaktionservice

Auf die Fragen, die sich in Ihrer alltäglichen Arbeit ergeben, erhalten Sie von uns eine Antwort!

Wir legen jede Frage unseren transfusionsmedizinischen Experten vor

und räumen Ihnen – je nach Bedarf – in einer der nächsten Ausgaben der „hämotherapie“ ausreichend Platz für die Beantwortung ein. Vorab erhalten Sie persönlich eine schriftliche Antwort unserer Experten.

Senden Sie uns Ihre Fragen mit der Service-Postkarte oder über unser Leserservice-Formular im Internet:

www.drk-haemotherapie.de/leserservice

ISSN 1612-5592	(Ausz. Baden-Württemberg, Hessen)
ISSN 1612-5584	(Ausz. Bayern)
ISSN 1612-5614	(Ausz. Bremen, Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen)
ISSN 1612-5622	(Ausz. Hamburg, Schleswig-Holstein)
ISSN 1612-5630	(Ausz. Mecklenburg-Vorpommern)
ISSN 1612-5606	(Ausz. Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland)
ISSN 1612-5657	(Ausz. Berlin, Brandenburg, Sachsen)

Abonnieren Sie die hämotherapie als digitale Ausgabe!

So verpassen Sie keine Ausgabe mehr!

Und so geht's: Einfach auf www.drk-haemotherapie.de Ihre E-Mail-Adresse für das digitale Abonnement eintragen und Sie erhalten direkt und kostenlos die neue Ausgabe der hämotherapie per E-Mail!



www.drk-haemotherapie.de

Alle Ausgaben auch online als PDF