

Jürgen Burkhart

Facharzt für Transfusionsmedizin
Institut für Transfusionsmedizin München
Blutspendedienst des BRK

Dr. med. Detlev Nagl

Institut für Transfusionsmedizin Augsburg
Blutspendedienst des BRK

In den letzten beiden Ausgaben (6 und 7) dieser Zeitschrift kommentierte Dr. med. Detlev Nagl ausgewählte Abschnitte der Hämotherapie-Richtlinien (Novelle 2005). Behandelt wurden die Ausführungen zur Anwendung von Blutprodukten, zu den blutgruppenserologischen Untersuchungen bei Patienten und zur Qualitätssicherung in der Hämotherapie. Im vorliegenden Beitrag fassen er und sein Kollege Jürgen Burkhart die wichtigsten Änderungen in allen Kapiteln der Richtlinien-Novelle im Vergleich zu den Richtlinien 2000 zusammen.

In a few words our commentators of new German guidelines for transfusion medicine in this journal give a review of the updated and most important aspects of these guidelines. A detailed annotation will you find in former editions of these journal (see issue 6/2006 and 7/2006).

(Eine Zusammenfassung ohne Anspruch auf Vollständigkeit)



Qualitätsmanagement /

Qualitätssicherung:

- Transfusionsverantwortlicher braucht nur noch eine **zweiwöchige Hospitation**
- **Qualitätsbeauftragter** braucht eine **Weiterbildung (mind. 40 Stunden) – 2 Jahre Übergangsfrist!** Aufgaben des QB sind jetzt genau dargelegt (im Anhang).

Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen:

- **Spende unentgeltlich** (nur der unmittelbare Aufwand kann je nach Spendeart entschädigt werden)

- **Zulassung von älteren Spendern** (> 68 Jahren) nach individueller ärztlicher Entscheidung möglich
- Spendedokumentation **30 Jahre** aufzubewahren
- Am **Ende der Thrombozytenspende** muss sichergestellt sein, dass der Spender noch **über 100.000/µl** Thrombozyten hat

Herstellung, Lagerung und Transport von Blutprodukten:

- **Restleukozyten** (bei EK und TK) der von der Spezifikation (1×10^6) abweichenden Präparate darf 1×10^7 nicht überschreiten



- **Thrombozytengehalt** (bei TK) über 2×10^{11} /Einheit. Bei abweichender Spezifikation darf der untere Grenzwert **nur um 5 % unterschritten** werden
- Gefrorenes Frischplasma: bei **Lagerung unter -30°C (Toleranz $+3^\circ\text{C}$) Haltbarkeit bis 36 Monate**

Anwendung von Blutprodukten

- **Aufklärung** des Patienten durch den Arzt zum **frühestmöglichen Zeitpunkt** – ausreichende Bedenkzeit; Aufklärung auch über **Nutzen und Risiko** der Entnahme und Anwendung von Eigenblut
- **Untersuchungsmaterial:** Originalröhrchen **mindestens 10 Tage** gekühlt ($+4^\circ\text{C}$ bis $+8^\circ\text{C}$) aufbewahren. Neben Serum kann auch **EDTA-Plasma** verwendet werden. **Anfordernder Arzt** ist für die Identität der Blutprobe **verantwortlich**.
- **Antikörpersuchtest** ist Bestandteil jeder Blutgruppenbestimmung, gültig 3 Tage (**Tag der Blutentnahme plus 3 Tage!**), **ausdehnbar auf 7 Tage**, wenn keine Transfusion oder Schwangerschaft in den letzten 3 Monaten war; **dasselbe gilt auch für die Kreuzprobe!**
- bei positivem Antikörpersuchtest ist die **Spezifität des Antikörpers vor** der Transfusion zu klären
- Serologische Verträglichkeitsprobe und Bedside-Test für Erythrozyten- und **Granulozytenkonzentrate**
- **Anwärmen** (maximal **42°C**) von Blutprodukten nur bei speziellen Indikationen (Massivtransfusionen, Neugeborene, Kälteantikörper)
- **Erythrozytenkonzentrate AB0-gleich transfundieren**. Nur in **Ausnahmefällen AB0-ungleich** „majorkompatibel“ transfundieren, wobei die **Ausnahmen zu dokumentieren** sind.
- Bei einer **Rh-inkompatiblen** (Rh-pos auf Rh-neg) Transfusion hat der weiterbehandelnde Arzt eine **Untersuchung (AK-Suchtest) nach 2 - 4 Monaten zu veranlassen**.
- **Kinder unter 25 kg** sollten möglichst **keine** Transfusion von **Plasma(minor)-incompatiblen Thrombozyten** (z. B. 0 auf A) erhalten
- Die **Wirkung der Transfusion** sollte durch geeignete Laborparameter (Blutbild) dokumentiert werden.
- In den **ersten vier Lebenswochen eines Kindes** nach dem errechneten Geburtstermin **kann auf**

die **Wiederholung der Kreuzprobe** (bei Verwendung sog. Baby-EK-Präparate) **verzichtet werden**, sofern im Serum der Mutter und des Kindes keine irregulären Antikörper nachweisbar sind und der direkte Antiglobulintest mit den Erythrozyten des Kindes negativ ausfällt.

- Erweiterung der **Indikationen für die Bestrahlung** (z. B. M. Hodgkin)
- Die wichtigsten **transfusionsbedingten Nebenwirkungen** werden aufgelistet und in einer Tabelle ausführlich beschrieben: **Art der NW; Ätiologie, Vorkommen; Risiko je transfundierter Einheit; Maßnahmen und Prophylaxe**

Die „Biobank der Blutspender“ – eine Initiative des BRK-Blutspendedienstes



Dr. Silke Martin

Abteilungsleitung Biobank beim
Blutspendedienst des BRK

Dr. Stephan Rapp

Leiter der Neuen Geschäftsfelder

Dr. med. Franz Weinauer

Ärztlicher Direktor und Geschäftsführer

Mit seiner „Biobank der Blutspender“ eröffnet der BRK-Blutspendedienst eine neue Möglichkeit, um die Prävention, Diagnostik und Therapie von Erkrankungen zu verbessern. Blutproben und Daten werden mit dem Einverständnis der teilnehmenden Blutspender für akademische und industrielle Forschungsprojekte nutzbar gemacht, um Krankheiten künftig früher zu erkennen und gezielter behandeln zu können.

The recently established „Blood Donor Biobank„ at the BRK Blood Bank offers a unique resource for biomarker researchers and may open new possibilities for disease prevention, diagnostic and therapy. By using blood samples collected and cold stored under standardised procedures before the onset of a certain disease the prognostic value of known biomarkers could be investigated or new biomarkers developed. With the informed consent of blood donors samples and data can be used for academic and pharmaceutical research projects which focus on biomarker development for an early diagnosis and more effective treatment of diseases.

Der Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes (BSD/BRK) gab im Juni 2006 im Rahmen einer Pressekonferenz den offiziellen Start seiner „**Biobank der Blutspender**“ bekannt.

Der Begriff Biobank umschreibt eine **Sammlung von biologischen Proben und damit verbundenen Daten**. In der **Genom- und Proteomforschung** gewinnen diese zunehmend an Bedeutung, wenn es darum geht, den **Einfluss der Genetik auf die Entstehung von Krankheiten, deren molekularbiologische Grundlage, sowie den Krankheitsverlauf und die klinische Ausprägung** zu verstehen.

Die „Biobank der Blutspender“ wurde vom BSD/BRK nach intensiver Vorbereitungszeit und ersten Pilotstudien mit dem Ziel gegründet, Blutproben und Daten mit dem Einverständnis der betreffenden Blutspender für die medizinische Forschung und Entwicklung zur Verfügung zu stellen.

Mit Hilfe des Zugangs zu großen Sammlungen von biologischen Proben und Daten und kosteneffizienter Hochdurchsatzmethoden eröffnen sich neue Möglichkeiten, um die Prävention, Diagnostik und

Therapie von Erkrankungen zu verbessern. Weltweit werden deshalb große Biobanken mit bis zu 500.000, vereinzelt auch noch mehr Teilnehmern geplant und befinden sich teilweise auch schon im Aufbau (**Tabelle Biobankaktivitäten, siehe Seite 32**). In Deutschland sind mit KORA-gen und POPGEN bisher nur zwei deutlich kleinere Biobanken etabliert.

Der BSD/BRK verfügt schon heute über mehr als **3 Millionen Blutproben**, die unter standardisierten Bedingungen gewonnen wurden und in einem vollautomatisierten Kältelager bei -40 °C lagern (**siehe Abbildungen**). Es handelt sich dabei um Plasmaproben, die im Zuge jeder Blutspende für eventuelle Nachuntersuchungen entnommen und für eine gesetzlich vorgeschriebene Zeit aufbewahrt werden.

Mit der neu gegründeten „Biobank der Blutspender“ soll nun ein kleiner Teil dieser Proben für Forschungszwecke verwendet werden. Plasmaproben, Labordaten und demographische Daten der teilnehmenden Blutspender werden hierzu in **pseudonymisierter** Form, d. h. ohne Nennung eines Namens, in einer separaten Datenbank verwaltet.



Nicht nur die Anzahl der bereits vorhanden Proben und die bestehende Infrastruktur, die in neu zu etablierenden Biobanken erst unter sehr großem finanziellen und zeitlichen Aufwand aufgebaut werden muss, unterscheidet die „Biobank der Blutspender“ von anderen Biobankaktivitäten. Ein wesentlicher Unterschied liegt auch in der Art der Proben: Während die meisten Biobanken lediglich eine, höchstens einige Blutproben von einem Biobankteilnehmer entnehmen und lagern, verfügt die „Biobank der Blutspender“ meist über **mehrere Blutproben eines Spenders, die innerhalb weniger Monate entnommen wurden**. Denn die Spender beim BSD zeichnen sich durch eine hohe Spenderteure aus: sie spenden im Durchschnitt 2,2 mal im Jahr.

Derartige **longitudinale** Probenreihen eignen sich besonders für die Biomarkerforschung, d. h. die

Erforschung von Merkmalen, die mit einer bestimmten Veränderung im Organismus assoziiert sind. Im Gegensatz zur klassischen Biomarkerforschung, bei der klinisches Probenmaterial mit gesunden Kontrollen verglichen wird, ermöglicht die Probensammlung beim BSD einen **intraindividuellen Forschungsansatz**, der die Unterschiede zwischen einzelnen Proben über einen zeitlichen Verlauf verfolgen kann.

Wissenschaftler haben somit die einzigartige Möglichkeit, zu testen, ob und wie lange vor dem Auftreten krankheitsspezifischer Symptome Veränderungen im Blut nachzuweisen sind.

Gelänge es, durch einen einfachen Bluttest über krankheitsassoziierte Biomarker schon Monate, vielleicht sogar auch Jahre vor dem Ausbruch einen Hinweis auf die Erkrankung zu erhalten, könnten auftretende Beschwerden

schneller einem Krankheitsbild zugeordnet werden. Somit könnte auch die Therapie zu einem früheren Zeitpunkt beginnen. Idealerweise ließe sich der Ausbruch der Erkrankung auch verhindern.

Durch immer weiterentwickelte Analysemethoden, die aus wenig Probenmaterial eine Fülle von Informationen generieren, könnten zusätzlich auch bisher noch nicht erkannte Biomarker gefunden werden.

Zwischen der Idee, die bereits vorhandenen Blutproben für die medizinische Forschung und Entwicklung verfügbar zu machen, und dem offiziellen Start der „Biobank der Blutspender“ liefen zahlreiche Aktivitäten, um das Vorhaben zu überprüfen.

Zunächst wurde zusammen mit dem Epidemiologischen Institut der GSF unter der Leitung von Professor Dr. Dr. Wichmann un-

tersucht, ob die Blutspender mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbar sind. Das hierzu benötigte Vergleichskollektiv wurde aus der sogenannten KORA-gen Studie gewonnen. Das Ergebnis zeigte, dass Blutspender als repräsentativ für die bayerische Bevölkerung angesehen werden können. Soziodemographisch sind keine Unterschiede zur ländlichen Bevölkerung Bayerns ersichtlich. Auch Krebserkrankungen und Diabetes treten in beiden Populationen vergleichbar häufig auf. Die Inzidenz für Herzinfarkt dagegen scheint bei Blutspendern niedriger zu sein (Publikation in Arbeit).

Im nächsten Schritt wurde die Akzeptanz der Blutspender, ihre Proben für Forschungsprojekte zur Verfügung zu stellen, und die Qualität der Proben für die erforderlichen Analysen überprüft: Im Auftrag eines internationalen Pharmaunternehmens wurde ein **Biomarker** für Herzerkrankungen und in einer vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für Biochemie ein Biomarker für Dickdarmkrebs untersucht. Hierzu wurde nach Blutspendern gesucht, die regelmäßig Blut gespendet hatten und aufgrund einer Herzerkrankung bzw. Dickdarmkrebs nun

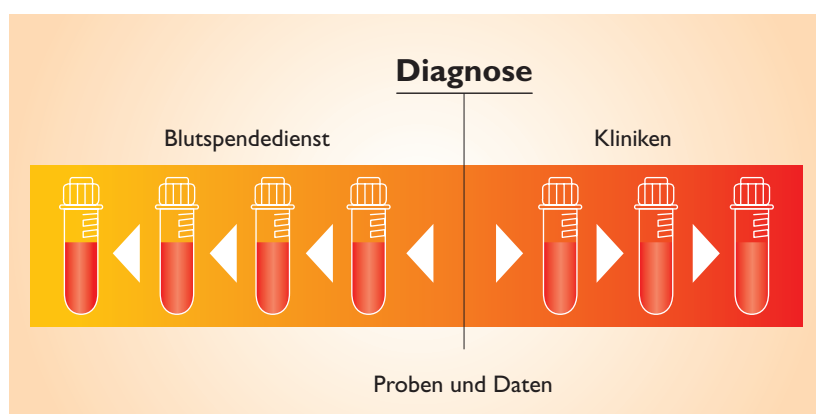
kein Blut mehr spenden dürfen. Sehr viele betroffene Blutspender kamen einem Aufruf zur Studienteilnahme nach.

Abschließend wurden die **ethischen rechtlichen Aspekte** und die Fragen des Datenschutzes intensiv geprüft. Für das Biobank-Vorhaben wurde hierzu ein Rechtsgutachten eingeholt und zusammen mit dem Bayerischen Landesdatenschutzbeauftragten ein Datenschutzkonzept entwickelt. Auch die zuständige Ethikkommission prüfte das geplante neue Tätigkeitsfeld des Blutspendedienstes.

Zu Beginn sollen nun **10.000 Blutspender** (5.000 ehemalige Spender, die aufgrund einer Erkrankung nicht mehr Blut spenden dürfen und 5.000 gesunde aktive Spender zur Kontrolle) in die „Biobank der Blutspender“ eingeschlossen werden. Je nach Bedarf und Interesse kann die Biobank

danach auch weiter ausgebaut werden. Beim BSD / BRK spenden pro Jahr 250.000 Menschen regelmäßig Blut; in Bayern allein könnte somit eine Biobank etabliert werden, die zu den weltweit größten zählt. Vorerst gilt es jedoch, die Blutspender, die Bevölkerung und auch die Allgemein- und Fachärzte in Bayern für das Projekt zu gewinnen. Auf ihre Unterstützung ist der BSD / BRK angewiesen.

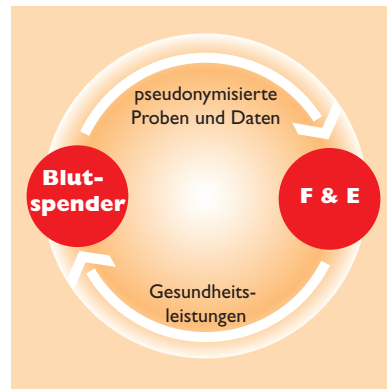
Die Stärken des BSD / BRK liegen in der über Jahrzehnte hinweg optimierten Infrastruktur und der standardisierten Probenverarbeitung und Lagerung. Damit auch Umfang und Qualität der medizinischen Daten in der „Biobank der Blutspender“ mit denen anderer Biobanken vergleichbar sind, benötigt der BSD / BRK die Mitarbeit der Ärzte. Mit der Teilnahme an der Biobank erklärt der Blutspender auch sein Einverständnis





nis, seinen behandelnden Arzt zu kontaktieren und erforderliche medizinische Daten erheben zu lassen. Die so erhobenen Daten werden zusammen mit den entsprechenden Probanden pseudonymisiert in der Biobank-Datenbank verwaltet. Nur wenige ausgewählte Mitarbeiter des BSD haben Einblick in die Datenbank. An Forscher werden ausschließlich Daten in zweifach pseudony- mierter Form weitergegeben.

Damit auch die Blutspender einen Nutzen aus der „Biobank der Blutspender“ erfahren, verfolgt der BSD ein besonderes Konzept: erzielte Überschüsse aus dem



Biobank-Projekt sollen der Gemeinschaft der Blutspender in Form von Gesundheitsleistungen zurückgegeben werden.

Auch dies wurde bereits anhand eines Pilotprojektes überprüft, in dem in zwei Aktionswochen allen Blutspendern die Testung ihres Diabetesrisikos angeboten wurde. Bei den teilnehmenden 8.500 Spendern bestimmte der Blutspende-

dienst den HbA1c-Wert, der eine Aussage über den Blutzuckerspiegel der vergangenen drei Monate erlaubt. Mit Hilfe eines Fragebo- gens wurde zusätzlich das persön- liche Diabetesrisiko ausgewertet.

Mit der Biobank leistet der BSD / BRK einen wichtigen Beitrag in der Gesundheitsvorsorge heute und vor allem in der Zukunft. Durch das Konzept, Proben und Daten für die medizinische Forschung und Gesundheitsleistung für die Blutspender bereitzustellen, unter- streicht der BSD einmal mehr seine Rolle als aktiver Partner im Gesundheitswesen.

Beispiele laufender und geplanter Biobanken

(Quelle: „P3G Observatory Study Catalog“, www.p3gconsortium.org)

Name	Target Number of Participants	Current Number of Participants	Current Number of Collected DNA Samples	Country of Residence	Website(s)
Decode (Icelandic Biobank)	280.000	80.000	80.000	Iceland	www.decode.com
POPGEN	25.000	k.A.	k.A.	Germany	www.popgen.de
UK biobank	500.000	3.000 *	k.A.	United Kingdom	www.ukbiobank.ac.uk
Estonian Genome Project	100.000	10.317	10.317	Estonia	www.geenivaramu.ee
KORA-gen	18.000	18.000	18.000	Germany	www.gsf.de/kora-gen/
Atherosclerosis Risk in Communities Studies (ARIC)	15.792	15.792	15.264	United States	www.csc.unc.edu/aric/

**Beispiele laufender und geplanter Biobanken**(Quelle: „P3G Observatory Study Catalog“, www.p3gconsortium.org)

Name	Target Number of Participants	Current Number of Participants	Current Number of Collected DNA Samples	Country of Residence	Website(s)
CARTaGENE	50.000	0	k.A.	Canada	www.cartagene.qc.ca/
LifeGene	500.000	0	k.A.	Sweden	http://jrb.typepad.com/personalgenome/2005/03/swedish_lifegen.html
MORGAM	143.000	143.000	69.000	Australia; Finland; France; Italy; Lithuania; Poland; Russia; Sweden; United Kingdom	www.ktl.fi/morgam/
National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)	15.128	15.128	15.128	United States	www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm
Singapore Consortium of Cohort Studies	250.000	3.000	k.A.	Singapore	www.biomed-singapore.com/bms/sg/en_uk/index/research_resources/research_highlights/year_2006/bms_iac_-_singapore.html
The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)	520.000	520.000	420.000	Denmark; France; Greece; Germany; Italy; Netherlands; Norway; Spain; Sweden; United Kingdom	www.iarc.fr/epic
The Western Australian Genome Health Project (WAGHP)	2.000.000	0	k.A.	Australia	www.genepi.com.au/waghp
Münster Heart Study (PROCAM)	23.616	23.616	k.A.	Germany	www.chd-taskforce.com/index_d.htm
Nurses' Health Study II	116.686	116.686	30.000	United States	www.channing.harvard.edu/nhs/history/index.shtml

* Quelle: Artikel „Britten starten Biodatenbank“ Handelsblatt vom 28.03.06