

# hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

26  
2016



**Deutsches Rotes Kreuz**   
DRK-Blutspendedienste

- BIOBANK der Blutspender
- Das Blutdepot in der Einrichtung der Krankenversorgung
- Rekombinante Blutgruppenproteine
- Immunhämatologische Besonderheiten bei Personen mit Migrationshintergrund
- Plättchenlysat aus Thrombozytenkonzentraten als pharmazeutischer Hilfsstoff
- Neues aus der Rubrik „Was tun wir bei ...?“
- Patient Blood Management

## 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):

Dr. med. Detlev Nagl, Augsburg  
Heinz Kapschak, Hagen  
Feithstraße 182, 58097 Hagen  
Tel.: 0 23 31/8 07 - 0  
Fax: 0 23 31/88 13 26  
Email: d.nagl@blutspendedienst.com

### Redaktion:

Dr. med. Robert Deitenbeck, Hagen;  
Dr. Jörgen Erler, Baden-Baden;  
Christian Kohl, München;  
Dr. med. Markus M. Müller, Frankfurt/M.;  
Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Ulm;  
Prof. Dr. med. Axel Seltsam, Springe;  
Dr. med. Wolfgang Stangenberg, Neubrandenburg;  
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: 22.300 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

### Zitierweise:

hämotherapie, 26/2016, Seite ...

**Titelbild:** © olly/Fotolia.com

## Inhalt

Editorial 26/2016	3
„BIOBANK der Blutspender“ – eine innovative Plattform für die Entwicklung neuer, frühzeitig einsetzbarer Diagnostika Dr. Silke Martin	4–9
Das Blutdepot in der Einrichtung der Krankenversorgung: Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität Dr. med. Gabriele Walther-Wenke, PD Dr. med. Thomas Zeiler	10–18
Rekombinante Blutgruppenproteine: Neue Möglichkeiten in der Antikörperdiagnostik Prof. Dr. med. Axel Seltsam	19–24
Immunhämatologische Besonderheiten bei Personen mit Migrationshintergrund PD Dr. med. Franz F. Wagner	25–31
Plättchenlysate (PL) aus Thrombozytenkonzentraten als pharma- zeutischer Hilfsstoff im Sinne einer optimierten Verwendung von Blutprodukten Prof. Dr. med. Ramin Lotfi, Dr. rer. medic. Markus Thomas Rojewski	32–34
Neues aus der Rubrik „Was tun wir bei ...?“: Prophylaxe einer Transfusions-assoziierten Graft-versus-Host-Erkrankung (ta-GvHD) durch Bestrahlung zellulärer Blutpräparate vor Transfusion Dr. med. Markus M. Müller, Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Erhard Seifried	35–40
Patient Blood Management – bluterhaltende Maßnahmen im Rahmen der stationären Versorgung Dr. Dania Fischer	41–42
Die Autoren	43–44



**Dr. Detlev Nagl**  
**Facharzt für Transfusionsmedizin**  
**Blutspendedienst des**  
**Bayerischen Roten Kreuzes**  
**gemeinnützige GmbH**

## LIEBE LESER,

dass die sogenannte Flüchtlingskrise unser Gemeinwesen vor große Herausforderungen stellt, muss nicht an dieser Stelle betont oder wiederholt werden. Dass der Zustrom vieler Menschen verschiedener ethnischer Herkunft auch der deutschen Transfusionsmedizin Probleme – insbesondere immunhämatologischer Natur – bereiten kann und wird, ist allerdings ein Thema, das in diesem Heft berechtigterweise behandelt werden kann.

Franz F. Wagner nimmt sich in seinem Beitrag „Immunhämatologische Besonderheiten bei Personen mit Migrationshintergrund“ dieser Thematik an und konstatiert u. a., dass chronischer Transfusionsbedarf bei Hämoglobinopathien, vorbestehende Alloimmunisierungen und abweichende Antigenmuster die transfusionsmedizinische Versorgung von Zuwanderern erschweren können. Er kommt aber auch zu einem Schluss, der sinngemäß einem in letzter Zeit viel zitierten und diskutierten Ausspruch entspricht, nämlich: „Wir schaffen das.“

Zuversicht schöpft er übrigens auch aus der mittlerweile steigenden Verfügbarkeit rekombinanter Blutgruppenproteine, die hier bei der Lösung immunhämatologischer Probleme hilfreich werden können.

Womit wir – eigentlich ein wunderbarer Übergang! – beim Beitrag von Axel Seltsam wären, der als einer der Pioniere des Gebietes über die neuen Möglichkeiten schreibt, die uns rekombinante Blutgruppenproteine in der Antikörperdiagnostik bieten.

Vielleicht ist es zu verwegen, von einer „Revolution“ oder einem „Quantensprung“ zu sprechen – in jedem Fall aber wird der zunehmende Einsatz von rekombinanten Blutgruppenproteinen zu tiefgreifenden Veränderungen in der Blutgruppenserologie führen. Mittelfristig wird die Immunhämatologie deutlich anders aussehen als jetzt. Aber lesen Sie selbst!

Patient Blood Management – diesem Thema haben wir uns hier schon mehrfach gewidmet. In dieser Ausgabe beschreibt Dania Fischer einen von vielen möglichen Ansätzen des PBM, nämlich die Reduzierung der Blutentnahmekantitäten für diagnostische Zwecke. Abgesehen von dem Benefit für den Patienten (nämlich, dass eine „iatrogene“ Anämisierung entschärft wird) sieht sie auch ökonomischen Gewinn durch die Reduzierung von poten-

tiell infektiösem Klinikabfall und der damit einhergehenden Entsorgungskosten.

Der schonende Umgang mit der wertvollen, aber auch limitierten Ressource Blut ist eine Triebfeder des PBM, die mit dem Wunsch der Blutspendedienste korreliert, Blutprodukte einer optimalen Verwendung zuzuführen. Ramin Lotfi und Markus T. Rojewski stellen in ihrem Beitrag vor, wie sogar bereits „verfallene“ Thrombozytenkonzentrate noch sinnvoll eingesetzt werden können. Man kann Plättchenlysat daraus herstellen, das etwa als Kulturmedium zur Entwicklung von Arzneimitteln für neuartige Therapien oder von innovativen Zelltherapeutika verwendet werden kann.

Im vorletzten Heft (hämotherapie 24/2015) hatten Gabriele Walther-Wenke und Thomas Zeiler sich mit den Blutdepots in Einrichtungen der Krankenversorgung beschäftigt und wertvolle Handreichungen zur rechtskonformen Organisation und zu einem qualitätsgesicherten Betrieb gegeben. In dieser Ausgabe ergänzen die beiden Autoren nun ihren ersten Blutdepot-Beitrag mit ihrem Artikel über Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität und leisten den Anwendern von Blutprodukten damit abermals – wie ich finde – hervorragende Hilfestellung.

Im Jahr 2006 (hämotherapie 8) stellte Silke Martin die damals frisch gestartete und von ihr geleitete „Biobank der Blutspender“ des BRK-Blutspendedienstes vor. Zehn Jahre später auf die Entwicklung der Biobank zurückblickend kann man ohne Übertreibung von einer Erfolgs-Story sprechen. Silke Martins Beitrag in diesem Heft ist Rückblende und Ausblick zugleich.

Zu den regelmäßig wiederkehrenden Abschnitten unserer Zeitschrift gehört die Rubrik „Was tun wir bei...?“ Diesmal berichten Markus M. Müller und Erhard Seifried, wie sie in Ihrem Zuständigkeitsbereich in Frankfurt die Empfehlungen der Bundesärztekammer in den Querschnittsleitlinien zur Bestrahlung von zellulären Blutpräparaten umsetzen bzw. handhaben.

Eine ebenfalls regelmäßige Rubrik stellen unsere Leserfragen (zusammen mit den hoffentlich zufrieden stellenden Antworten) dar. Als Aufhänger für diesen Part habe ich für mein wohl letztes Editorial in dieser Zeitschrift ganz tief in meinen Zettelkasten (Arno Schmidt zum Gedenken!) gegriffen und einen Satz von Ludwig Wittgenstein aus seinem Tractatus logico-philosophicus herausgeholt:

„Das Rätsel gibt es nicht. Wenn sich eine Frage überhaupt stellen lässt, so kann sie auch beantwortet werden.“

Leider zeigt sich jetzt, dass wir in diesem Heft ausnahmsweise keine Leserfragen haben. Trotzdem viel Spaß beim Lesen!

**Herzlichst Ihr**  
**Detlev Nagl**

## „BIOBANK der Blutspender“

Eine innovative Plattform für die Entwicklung neuer, frühzeitig einsetzbarer Diagnostika

### Zusammenfassung

Nach einer fünfjährigen Projektphase beendete die BIOBANK des Blutspendedienstes des Bayerischen Roten Kreuzes im September 2015 erfolgreich ihr Arbeitspaket innerhalb des Spitzenclusters m<sup>4</sup>, das mit über einer halben Million Euro vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wurde.

Das Ziel des Teilprojektes „Biobank der Blutspender“ – eine innovative Plattform für die Entwicklung neuer und früh einsetzbarer Diagnostika innerhalb des Spitzenclusters m<sup>4</sup> war die Neukonzeption der bestehenden Infrastruktur, um unseren Kunden Biobankproben zur Verfügung zu stellen, die den Qualitätsstandards und Spezifikationen der Biomarkerforscher genügen.

Mit Hilfe der Spitzenclusterförderung sollte ein indikationsselektiertes Biobank-Probenlager bei < -80 °C implementiert und eine größere Anzahl von Proben durch eine Aliquotierung in kleinere Volumina erzielt werden. Somit werden auch Qualitätsverluste durch mehrmalige Auftau-Einfrierzyklen vermieden. Um dieses Ziel zu erreichen wurden zunächst unter den über fünf Millionen Proben, die bei -40 °C im Tiefkühlager des Blutspendedienstes des Bayerischen Roten Kreuzes lagern, die Proben ausgewählt, die für die Biomarkerforschung von besonderem Interesse sind. Die Selektionskriterien, die dabei angewendet wurden, basierten auf den Erfahrungen bisher durchgeführter Kundenprojekte. In erster Linie wurden Proben von Spendern, die an Krebs, Herz-Kreislauferkrankungen oder Diabetes erkrankten und Proben von Spendern, die einen Schlaganfall erlitten, identifiziert. Zusammen mit den passenden Kontrollproben gesunder Spender wurden mit Ende des Clusterprogramms 25 000 Proben in das neue -86 °C Lager transferiert, wo sie nun in mehreren kleineren Aliquoten lagern.

Die Münchner Initiative „m<sup>4</sup> – Personalisierte Medizin und zielgerichtete Therapien“ wurde im Januar 2010 als einer der Gewinner des Spitzencluster-Wettbewerbs des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) ausgezeichnet. Im Konsortium „m<sup>4</sup> – eine neue Dimension in der Medikamentenentwicklung“ zur personalisierten Medizin haben sich Biotechnologie- und Pharmaunternehmen, Forschungseinrichtungen und -institute der beiden Münchner Universitäten LMU und TUM sowie ihrer Universitätskliniken und des Helmholtz Zentrums München zusammengeschlossen. Koordiniert wird die Initiative m<sup>4</sup> durch die Bio<sup>M</sup> Biotech Cluster Development GmbH.

### Summary

After a five years project phase the “Blood Donor BIOBANK” at the Bavarian Red Cross blood donation service successfully completed in September 2015 its work package within the cluster initiative m<sup>4</sup> that was funded by the BMBF with over half a million euros.

The goal of the project „Blood Donor BIOBANK” – an innovative platform for the development of new, early applicable diagnostics within the cluster m<sup>4</sup> was to redesign the original set-up of the existing BIOBANK in order to provide our customers with biobank samples that fulfill the highest quality standards and specifications of the biomarker researcher.

During the period of m<sup>4</sup> cluster initiative the project focused on the implementation of a disease specific sample storage at < -80 °C and an increased sample number by pipetting more and smaller sample aliquots of selected samples in order to avoid repeated freezing thawing processes. Therefore we selected from over five million samples stored at -40 °C in the storage facility at the Bavarian Red Cross Blood Donation Service samples of interest. The selection criteria that were applied were based on the experiences from former customers. Mainly samples from donors who developed cancer, heart disease, stroke or diabetes were identified. Together with the matching control samples from healthy donors we had 25 000 samples transferred into the new biobank storage facility by the end of the cluster program where they are stored in smaller sample volumes and at -86 °C.

Das Feld der personalisierten Medizin ist ein großer Zukunftsmarkt: Hier entstehen Diagnose- und Therapiekonzepte, die auf die individuellen Anlagen und das Krankheitsbild des Patienten zugeschnitten sind. Zentral ist dabei die Bewältigung von Herausforderungen der heutigen Medikamentenentwicklung, wie höhere Sicherheit und Wirksamkeit, kürzere Entwicklungszeiten sowie geringere Kosten.

Die Fokussierung auf eine individualisierte bzw. stratifizierte und Biomarker-basierte Medizin erfolgt im Munich Biotech Cluster m<sup>4</sup> durch strategisch ausgerichtete, interdisziplinäre Kooperationen verschiedener biomedizinischer Disziplinen. (Siehe auch <http://www.cluster-bayern.de/spitzencluster/spitzencluster-m4/>)

Im Verbund „Personalisierte Medizin“ wurden insgesamt 20 Vorhaben von zehn KMUs (kleine und mittelständische Unternehmen) aus dem biotechnologischen Bereich, vier Pharmaunternehmen und vier Universitätskliniken bearbeitet. Allen Teilprojekten gemeinsam war die Erarbeitung innovativer Therapieansätze in Kombination mit neuen Biomarkern zur Patientenstratifizierung bzw. zum Monitoring.

Eines der Teilprojekte, das über den 5-Jahres-Zeitraum mit insgesamt mehr als einer halben Million Euro gefördert wurde, war die „BIOBANK der Blutspender“ des Blutspendedienstes des Bayerischen Roten Kreuzes (BSD).

## WOZU BIOBANKEN?

In der therapeutischen Medizin vollzieht sich immer mehr ein Paradigmenwechsel vom Behandeln der Krankheitssymptome hin zur spezifischen und zielgerichteten Therapie und einer prädiktiven und auch präventiven Medizin. Hierbei spielen Biomarker eine bedeutende Rolle. Sie können Hinweise auf das Entstehen, das Fortschreiten oder den Behandlungserfolg bei einer Krankheit geben.

Je früher in der Entstehungsphase einer Erkrankung ein Biomarker auftritt, umso effizienter, erfolgsversprechender und kostengünstiger kann die Behandlung eingesetzt werden. Für die Erforschung derartiger früh auftretender Biomarker und die Entwicklung einer entspre-

chenden früh einsetzbaren Diagnostik bedarf es jedoch idealerweise humanen Probenmaterials von Patienten **vor der Diagnosestellung**. Um eine genügend große Anzahl von Patienten in einer definierten Ausgangspopulation zu identifizieren, wurden deshalb in den vergangenen Jahren weltweit prospektive Biobanken etabliert. Ziel dieser Biobanken ist es, eine gesunde Ausgangspopulation über viele Jahre zu verfolgen und in definierten zeitlichen Abständen eine Datenerhebung zum Gesundheitszustand durchzuführen so wie Blutproben von den Teilnehmern zu entnehmen und zu lagern. Da niemand vorhersagen kann, wann ein Biobankteilnehmer erkrankt, sind diese Biobankprojekte mit einem hohen Kostenaufwand verbunden und eine ausreichend große Anzahl an Erkrankungen ist erst in vielen Jahren zu erwarten. Derzeit ist auch nicht abzusehen, wie die „Compliance“ der Biobankteilnehmer über Jahrzehnte hinweg sein wird.

## DIE „BIOBANK DER BLUTSPENDER“ DES BSD

Die „BIOBANK der Blutspender“ des BSD (BIOBANK) verfolgt unter den Biobanken einen innovativen Ansatz. Sie macht mit dem Einverständnis der Blutspender Blutproben aus dem regulären Blutspendeprozess verfügbar. Bei diesen Blutproben handelt es sich um sogenannte Nachuntersuchungsproben von Blutspendern (ca. 2 ml EDTA-Plasma), die anlässlich jeder Spende schnellstmöglich bei  $< -30$  °C tiefgefroren aufbewahrt werden müssen. Sie dienen dem Nachvollziehen der zum Zeitpunkt der Spende vorgenommenen Untersuchungen auf



Infektionsmarker oder der Erhebung zusätzlicher Hinweise auf Infektiosität. Nach geltenden Richtlinien muss eine lückenlose Nachverfolgung der Blutspende und der daraus resultierenden Blutprodukte für den Zeitraum von mindestens einem Jahr über die Laufzeit der Blutkomponenten gewährleistet sein (in der Regel fünf Jahre).

Die Blutspender des BSD zeichnen sich durch eine hohe Spendertreue aus. Durchschnittlich kommt jeder Spender zweimal im Jahr zum Blutspenden und das in der Regel über viele Jahre hinweg. Die Lagerbedingungen (vollautomatisiertes  $-40\text{ °C}$  Kältelager; EDV gestützte Probenverwaltung) beim BSD sind deutschlandweit einzigartig und erlauben einen schnellen Zugriff auf die gelagerten Plasmaproben.

Um diese einzigartige Probenressource auch für Forschungszwecke zu nutzen, wurde 2006 die „BIOBANK der Blutspender“ gegründet. Damit wurden die regulatorischen Rahmenbedingungen (Voten der zuständigen Ethikkommission und des Datenschutzbeauftragten) geschaffen, um mit dem Einverständnis teilnehmender Blutspender Blutproben, die von Interesse für die medizinische Forschung sind, zur Verfügung zu stellen. Das heißt: Nach Ablauf der 5-Jahres-Frist für die Nachuntersuchungspflicht werden Plasmaproben, die von Blutspendern stammen, die ihr Einverständnis zur Teilnahme an der BIOBANK erteilt haben, nicht verworfen, sondern auf unbestimmte Zeit gelagert und können im Bedarfsfall für Forschungszwecke freigegeben werden.

Bereits zu Beginn verfügte somit die BIOBANK über eine vollständige Sammlung aller Plasmaproben, die von den Blutspendern in den vergangenen fünf Jahren gewonnen wurden und genutzt werden konnten. Schnell stieg auch die Anzahl an Blutspendern, die ihr Einverständnis zur Biobankteilnahme erklärten, auf 70 000. Von diesen Biobankteilnehmern lagerten zum damaligen Zeitpunkt ca. 750 000 Plasmaproben, die nun retrospektiv genutzt werden konnten. Die BIOBANK war damit zum damaligen Zeitpunkt nicht nur einer der größten Probensammlungen, sondern durch die Nutzung der vorhandenen Infrastruktur des BSD (Transport- und Lagerlogistik) eine Biobank, die mit wenigen Zusatzkosten kontinuierlich betrieben werden konnte und eine hohe Compliance der teilnehmenden Spender aufwies.

Von besonderem Interesse für die Erforschung von früh auftretenden Biomarkern sind die Blutproben von Blut-

spendern, die aufgrund einer diagnostizierten Erkrankung nicht mehr Blut spenden dürfen. Unter den registrierten 400 000 Blutspendern beim BSD betrifft dies jährlich ca. 2000 Spender. Da der durchschnittliche Spender über mehrere Jahre hinweg zweimal pro Jahr Blut spendet, lagert auch von diesen erkrankten Spendern eine Serie von Nachuntersuchungsproben, die zu einem Zeitpunkt entnommen und gelagert wurden, als der Spender offensichtlich noch gesund war. Weltweit zählte die „BIOBANK der Blutspender“ damit nicht nur von Beginn an zu den größten Biobanken, einzigartig war und ist heute auch noch, dass Forscher Zugriff auf serielle Blutproben haben, die aufgrund der regelmäßigen Blutspenden im Abstand von einigen Monaten und über mehrere Jahre hinweg von den Biobankteilnehmern gewonnen wurden. Die Entnahme, Weiterverarbeitung und Lagerung erfolgt dabei unter standardisierten Rahmenbedingungen, die auch Anwendung auf ein pharmazeutisches Produkt (Arzneimittel Blut) finden. Die BIOBANK war zudem auch die erste Biobank in Deutschland, die 2008 nach ISO 9001 zertifiziert wurde.

## DIE BIOBANK ALS TEILPROJEKT DES SPITZENCLUSTERS M4

Zahlreiche Kundenanfragen bestätigten das Konzept der BIOBANK. Proben aus der BIOBANK wurden in der Vergangenheit bereits für Forschungsprojekte zur Früherkennung von onkologischen Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes eingesetzt. Bei den Kunden handelte es sich um namhafte Diagnostik-Unternehmen, kleinere Biotech-Firmen, aber auch Forschungsgruppen an universitären Einrichtungen, sowohl national als auch international. Das Leistungsspektrum der BIOBANK wurde demnach von Beginn an gut angenommen.

Andererseits konnten auch zahlreiche Kundenanfragen aufgrund bestehender Limitationen nicht bedient werden. Im Rahmen des fünfjährigen Förderzeitraums des Spitzenclusters m<sup>4</sup> sollte deshalb das initiale Modell der BIOBANK unter Berücksichtigung der bisherigen Erfahrungen in der operativen Umsetzung von Kundenprojekten neu konzeptioniert werden, um einen bedarfsgerechten Zugang zu den Proben und Daten, die die BIOBANK zur Verfügung stellt, zu gewährleisten und damit die BIOBANK wirtschaftlicher und auch nachhaltiger aufzustellen.

**Dabei sollten insbesondere nachfolgende Einschränkungen überwunden werden:**

**Begrenzte Anzahl und Menge an Probenmaterial, das nach den Vorgaben des Blutspendewesens entnommen und gelagert wird.**

Dadurch, dass sich die Prozesse der Probenentnahme und Probenlagerung strikt nach den Vorgaben des Blutspendewesens richten, sind Probenvolumina und Aliquotanzahl limitiert. Die Lagerlogistik des Blutspendewesens ist zudem auf Datum und Ort der Spende ausgerichtet.

Die Biobankproben waren deshalb zunächst physisch nicht getrennt von dem gesamten Probenpool der Nachuntersuchungsproben gelagert. Eine Kennung im Lagerinformationssystem gab Auskunft darüber, ob es sich um eine Plasmaprobe eines Biobankteilnehmers handelte oder nicht. Plasmaproben von Biobankteilnehmern, die zwischenzeitlich aufgrund einer Erkrankung nicht mehr Blut spenden durften, waren an unterschiedlichen Lagerplätzen im Tiefkühlager des BRK Blutspendedienstes eingelagert.

Gerade die Proben von erkrankten Blutspendern waren und sind auch heute noch die besonders wertvollen Proben, um früh auftretende Biomarker zu erforschen. Begehrte Probenaliquote, wie zum Beispiel Proben von Blutspendern, die später an Darmkrebs erkrankten, wurden von Beginn an häufig angefragt. Da beim BSD kein Auftau-Einfrier-Prozess erfolgt, sondern bei Anfrage immer das komplette Probenaliquot ausgelagert wird, waren solche Proben schnell vergeben. Der Einsatz von High-Throughput-Technologien in der Forschung erlaubt es jedoch, deutlich weniger Probenmaterial einzusetzen.

Zudem benötigte die Auslagerung mehrerer Proben eines Biobankteilnehmers aufgrund der bestehenden Lagerlogistik einen erheblichen Zeitaufwand, da die Lagerlogistik beim BSD darauf ausgerichtet ist, auf eine einzelne Probe schnell zugreifen zu können.

Mit Hilfe der Spitzenclusterförderung sollte deshalb die bestehende Infrastruktur der BIOBANK neukonzipiert, mehr nach den Bedürfnissen der Kunden ausgerichtet und ein indikationsselektiertes Biobank-Probenlager implementiert werden.

**Der BRK Blutspendedienst erhält Kenntnis über die Erkrankung eines Spenders nach dem Zufallsprinzip und die gespeicherten Daten genügen oft den Ansprüchen der anfordernden Biomarkerforscher nicht**

Die Aufgabe des Blutspendedienstes ist es, die Versorgung der Kliniken und Praxen in Bayern mit Blutprodukten sicherzustellen. Die Öffentlichkeitsarbeit des BSD ist darauf ausgerichtet, ausreichend gesunde Spender und vor allem auch jüngere Spender zu gewinnen und an sich zu binden. Das Ziel der Spenderselektion wirkt demnach dem Ziel der BIOBANK, unter den Spendern diejenigen zu identifizieren, bei denen eine für die Biomarkerforschung relevante Erkrankung eintrat, entgegen. Kenntnis über eine Erkrankung des Spenders erhält der Blutspendedienst entweder, wenn ein Spender zum nächsten Spendettermin eingeladen wird und dieser aktiv darüber informiert, dass er aufgrund einer Erkrankung nicht mehr Blut spenden kann, oder wenn ein Spender beim Spendettermin im Zuge der ärztlichen Eignungsuntersuchung, die vor jeder Spende stattfindet, als nicht spendefähig eingestuft wird aufgrund einer aktuellen oder zurückliegenden Krankheit. Die Information der „Nichtspendefähigkeit“ wird beim Blutspendedienst elektronisch erfasst, um die Sicherheit des Spenders und auch des Blutproduktes zu gewährleisten. Die Art der Erkrankung wird jedoch aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht näher spezifiziert.

In einem weiteren Arbeitspaket der Projektförderung sollten deshalb Spender gezielt über die BIOBANK informiert werden, um eine aktive Rückmeldung bei Eintritt einer



**Abbildung 1: –86 °C Biobank-Probenlager**

Erkrankung zu geben. Insbesondere bei Spendern, die entweder die zugelassenen Spenderaltersgrenze von 69 Jahren überschritten haben, oder ehemals regelmäßige Blutspender, die seit geraumer Zeit nicht mehr zum Spenden erschienen sind, konnte davon ausgegangen werden, dass durch diese Kontaktaufnahme und Information über die BIOBANK die Anzahl der erkrankten Spender unter den Biobankteilnehmern gesteigert werden kann.

Zudem sollten im Zuge oder zeitnah nach Erhalt der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der BIOBANK relevante soziodemographische Daten des Biobankteilnehmers und auch medizinische Daten zur angegebenen Erkrankung erfasst und in der BIOBANK Datenbank gespeichert werden.

## ERGEBNISSE

### a. Implementierung eines indikationsselektierten Probenlagers

Unter den mehreren Millionen Proben, die im Zentrallager des BSD lagern, werden Proben von Biobankteilnehmern mit spezifischen Erkrankungen (z. B. Krebs, Diabetes etc.) identifiziert und für eine schnellere Zugänglichkeit in einem für die BIOBANK separaten Bereich gelagert.

Während der ersten Förderphase wurden die strukturellen Voraussetzungen geschaffen, um relevante Plasmaproben zu charakterisieren und in geeignete Aliquots

zu verteilen. Speziell wurde ein neues  $-86\text{ °C}$  Kühllager für die „BIOBANK der Blutspender“ fertiggestellt und im Januar 2013 in Betrieb genommen. Die Fertigstellung des Kühllagers (siehe **Abbildung 1**) beinhaltete die Installation und Testung der Gefriersysteme, 2D-Code Lagerungsgefäße und Computer/Scanner-Hardware. In der ersten Förderperiode wurden diese Systeme, insbesondere die Lagerverwaltungssoftware ausführlich validiert und in Betrieb genommen. Um eine hohe Qualität der Proben und der Daten für die forschende Industrie zu gewährleisten, wurde zudem eine neue Qualitätsmanagement Prozedur implementiert. Die Form der Lagerung ermöglicht eine schnellere Zugriffsmöglichkeit, ist raumsparend, energieeffizient und damit eine wirtschaftlich günstige und nachhaltige Lagerlösung. Die Einrichtung des Lagers erwies sich als essentiell, um Kunden Proben schneller, in besserer Qualität und in verschiedenen Volumina anbieten zu können.

Im operativen Betrieb der Biobank werden nun Biobankteilnehmer mit relevanter Erkrankung identifiziert und deren vorhandene Proben aus dem Zentrallager ausgelagert, in mehrere Aliquots pipettiert und in das Biobank-Lager eingelagert – dazu alters- und geschlechtsgemachte Proben von gesunden Biobankteilnehmern.

Zum Ende der Förderperiode waren bereits über 6500 erkrankte Spender registriert und ca. 25 000 Proben umgelagert.

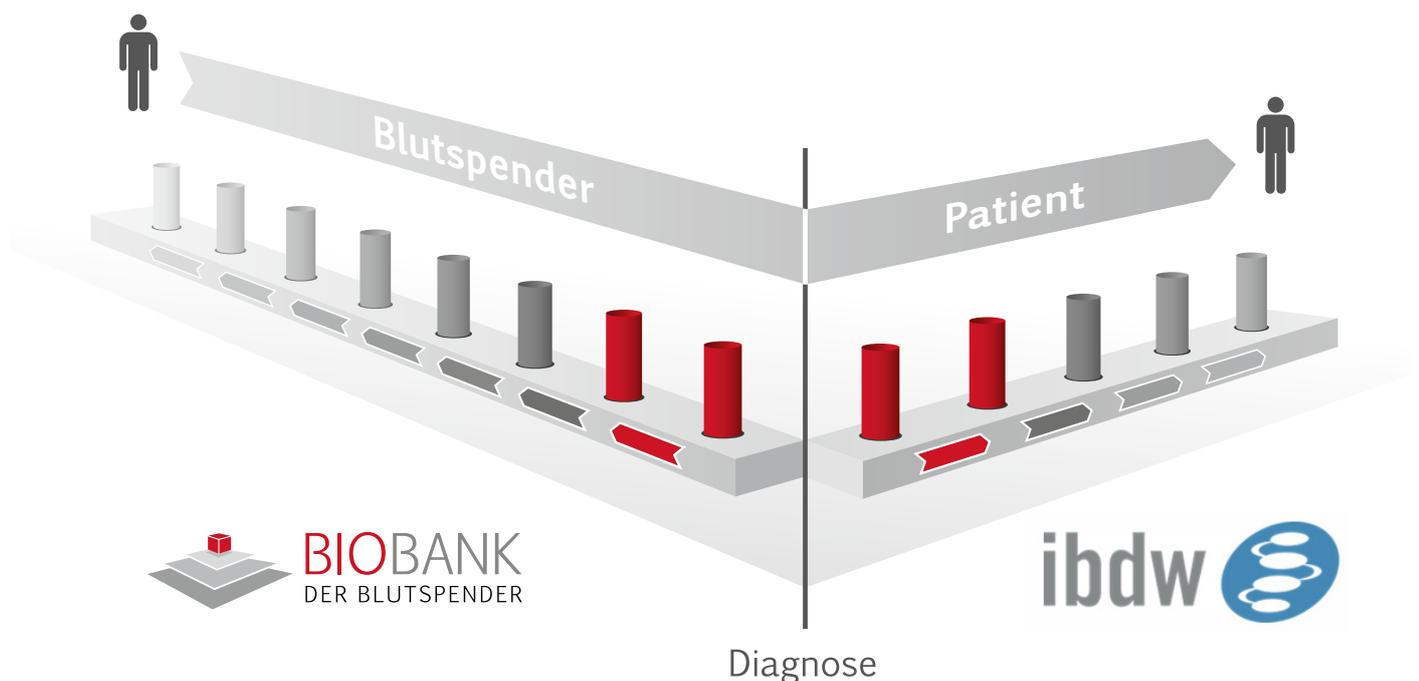


Abbildung 2: Komplettierung der Proben- und Datensammlung bei ibdw und BIOBANK der Blutspender

## b. Medizinische Validierung der indikationsselektierten Proben und gezieltes Follow-Up von gesunden Biobankteilnehmern

Die Validierung der medizinischen Daten von erkrankten BIOBANK-Teilnehmern ist essentiell um die assoziierten Proben sinnvoll nutzen zu können. Die Validierung erfolgt gewöhnlich durch Kontaktaufnahme mit den auf der Einverständniserklärung angegebenen behandelnden Ärzten. Über standardisierte Fragebögen oder Befundberichte werden die für ein Forschungsprojekt erforderlichen medizinischen Parameter erhoben. Im Förderzeitraum wurden primär Fälle von spezifischen Krebserkrankungen und Fälle von Multipler Sklerose, entzündlichen Darmerkrankungen und Diabetes validiert, da für diese Proben ein besonders hohes Interesse von Seiten der Biomarkerforschung besteht. Die Erfahrung aus diesen Arbeiten zeigte, dass die beteiligten Ärzte i. d. R. mit der BIOBANK zusammenarbeiten. Dieser Prozess ist nun standardisiert und erfolgt fortlaufend.

Zur Validierung eines potentiellen Prädiabetes wurden 835 Blutspender angeschrieben. Diese Spender waren zuvor aufgrund einer in einem Fragebogen einer Gesundheitsstudie von 2008 (Diabetes-Studie des BSD/BRK) angegebenen Diabeteserkrankung als Fallgruppe kategorisiert. Diabeteserkrankungen sind für die „BIOBANK der Blutspender“ von besonderem Interesse, da eine hohe Nachfrage in der pharmazeutischen Industrie an Proben dieser Erkrankungsgruppe besteht. Weitere 800 Blutspender aus der Diabetes-Studie, bestehend aus gesunden und an Typ-2 Diabetes erkrankten Spendern sowie Spendern mit einer Prädisposition für diese Erkrankung, wurden mit Hilfe eines Fragebogens nach ihren Gesundheitsverlauf, Lifestyle-Faktoren, Ernährungsgewohnheiten und Raucherstatus befragt. Zusätzlich angeschrieben wurden u. a. 2837 Blutspender, die früher regelmäßig zum Blutspenden kamen und nun auffällig lange nicht mehr beim Blutspenden waren und mehr als 5000 Blutspender, die aufgrund einer schwerwiegenden Erkrankung vom Blutspenden ausgeschlossen wurden. Ein Großteil der über 70 000 bei der BIOBANK registrierten Blutspender wurde zudem bei neuen Blutspendeterminen über Ihren Gesundheitszustand erneut persönlich

befragt. Zusammen führten die Aktionen zu dem Ergebnis, dass aktuell in der Biobank knapp 1700 Biobankteilnehmer mit ärztlich validierten medizinische Datensätzen registriert sind und von über 500 weiteren soziodemographische Daten vorliegen.

### Netzwerke

Es gab mehrere Initiativen, die „BIOBANK der Blutspender“ strategisch und logistisch mit Dritten zu verknüpfen, um eine bessere Struktur und einen größeren Pool an erkrankten Spendern zu gewährleisten.

Als Leuchtturmprojekt gilt hier insbesondere die Zusammenarbeit zwischen der „BIOBANK der Blutspender“ und der Interdisziplinären Biomaterial- und Datenbank der Würzburger Universitätsklinik (ibdw). Die Zusammenarbeit mit der ibdw soll die Probensammlung in der BIOBANK komplettieren: Erkrankt ein Spender, der in der „BIOBANK der Blutspender“ registriert ist, an einer komplexen Erkrankung (z. B. Diabetes, Herzschwäche oder Krebs) und kommt deshalb an die Universitätsklinik, stehen den Forschern dort aus der „BIOBANK der Blutspender“ im Idealfall Plasma-Probenserien aus mehreren Jahren zu Verfügung, bevor der Patient erkrankt war (**Abbildung 2**). Umgekehrt bekommt die „BIOBANK der Blutspender“ neue Patientenkollektive und kann dadurch größere Studienanfragen aus der Industrie besser nachverfolgen.

Dieses Projekt wurde besonders auch deswegen initiiert weil mit der ibdw ein zentrales Element der "Nationalen Biomaterialbanken Initiative" des BMBF als ein starker Partner zur Verfügung steht. Ähnliche Zusammenarbeiten sind jedoch auch mit anderen Einrichtungen, z. B. weiteren Unikliniken und/oder geriatrischen Einrichtungen geplant.

Das von der TMF (Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V.) geförderte Kooperationsprojekt sieht vor, generische Konzepte zu entwickeln, die auf andere Biobankmodelle übertragen werden können.

### Die Autorin



**Dr. Silke Martin**

Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes  
gemeinnützige GmbH  
s.martin@blutspendedienst.com

# Das Blutdepot in der Einrichtung der Krankenversorgung: Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität

## Zusammenfassung

Qualitätssicherung in einem Krankenhaus-Blutdepot ist ein umfassendes Vorhaben, das an qualifiziertes Personal, geeignete Ausstattung und gut strukturierte und kontrollierte Arbeitsprozesse geknüpft ist. Im Vordergrund stehen dabei der Erhalt der Arzneimittelqualität und der sachgerechte Umgang mit der wertvollen Ressource Blut.

## Summary

Quality assurance in a hospital blood depot is a comprehensive project, which requires qualified personnel, adequate equipment and facilities and particularly well-structured and controlled work processes. The focus has to be set on the proper handling of blood components to guarantee the quality of this valuable resource.

## EINLEITUNG

Das Blutdepot ist als zentraler Lagerort und Ausgabestelle zur Anwendung von Blutkomponenten im Krankenhaus eine Drehscheibe mit internen Dienstleistungsaufgaben für alle transfundierenden Abteilungen. Die Anforderungen an die Qualität der Depotführung sind erheblich und deren Erfüllung wird zunehmend im Rahmen behördlicher Inspektionen überprüft.

Nachdem in einer früheren Publikation<sup>1</sup> die rechtlichen Vorgaben aus den verschiedenen Regelwerken ausführlich dargestellt wurden, fokussiert diese Arbeit auf die praktische Umsetzung in den Routinebetrieb im Rahmen des Qualitätsmanagements. Die für den Kliniker eher ungewohnten Begriffe aus dem pharmazeutischen Qualitätsmanagement werden dabei erläutert und die Umsetzung in die Praxis wird dargestellt. Thema ist ausdrücklich der Umgang mit Blutkomponenten, also Erythrozytenkonzentraten (EK), Thrombozytenkonzentraten (TK) und therapeutischen Plasmen. Plasmaderivate erfordern besondere Regelungen, die in einer Publikation in einer späteren Ausgabe dieser Zeitschrift dargestellt werden.

## STRUKTURQUALITÄT

Der Krankenhausträger ist verpflichtet in allen Bereichen – so auch im Blutdepot – einen Rahmen zu schaffen, der den ordnungsgemäßen Betriebsablauf ermöglicht. Er muss also für die Bereitstellung der erforderlichen Ressourcen sorgen. Der Begriff Strukturqualität bezieht sich

auf die personelle, räumliche, technische und materielle Ausstattung.

## Personelle Ausstattung

### Leiter Blutdepot

Der Leiter des Blutdepots ist von der Krankenhausleitung zu bestellen und muss gemäß den Vorgaben der Hämotherapie-Richtlinien qualifiziert sein. Für die Erfüllung der Aufgaben ist die erforderliche Arbeitszeit vorzusehen. Die Leitung der Einrichtung der Krankenversorgung muss dafür sorgen, dass der betreffende Funktionsträger die erforderliche Qualifikation hat bzw. erwirbt und auch die erforderliche Zeit zur Erfüllung seiner Aufgaben zugestanden erhält. Verantwortungsbereich und Aufgaben sind schriftlich festzulegen. Dies kann in Form einer individuellen Stellenbeschreibung oder auch im Qualitätsmanagement-Handbuch für die Hämotherapie im Kapitel Organisation und Verantwortlichkeiten erfolgen. Konkrete Aufgaben des Leiters Blutdepot sind:

- Sicherstellen der zeitgerechten Beschaffung der Blutkomponenten in der erforderlichen Anzahl. Dies wird im Regelfall in Absprache mit den transfundierenden Abteilungen geschehen.
- Kontrollierte Lagerung und Abgabe von Blutkomponenten zur Transfusion einschließlich des Transportes zum Anwender
- Sicherstellen der angemessenen personellen, räumlichen und technischen Ausstattung des Blutdepots im Benehmen mit der Krankenhausleitung

- Sicherstellen der produkt- und patientenbezogenen Dokumentation und deren Archivierung gemäß den einschlägigen Vorgaben
- Erstellung und Aktualisierung der Standardarbeitsanweisungen (SOPs) für die Bestellung, Warenannahme, Lagerung, Ausgabe, den innerbetrieblichen Transport sowie die Rücknahme, die Vernichtung nicht angewandeter Blutkomponenten und die Dokumentation
- Kontrolle der Beachtung und adäquaten Umsetzung der SOPs
- Mitwirkung bei der Bearbeitung von unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Reaktionen gemäß § 16 Transfusionsgesetz (TFG) durch den Transfusionsverantwortlichen
- Mitwirkung bei der Bearbeitung von Rückverfolgungsverfahren bei Verdachtsfällen transfusionsassoziierter Infektionen gemäß § 19 TFG durch den Transfusionsverantwortlichen
- Bereitstellung der Daten zum Verbrauch und Verfall von Blutkomponenten für die jährliche Meldung an das Paul-Ehrlich-Institut gemäß § 21 TFG durch den Transfusionsverantwortlichen
- Schulung und Fortbildung der Mitarbeiter des Blutdepots einschließlich Erfolgskontrolle der Maßnahmen und deren Dokumentation
- Planung und Durchführung interner Audits und Mitwirkung bei externen Audits
- Systematische Bearbeitung von Mängeln und Abweichungen, Risikomanagement
- Kooperation mit dem Transfusionsverantwortlichen, dem Leiter des immunhämatologischen Labors und Mitwirkung in der Transfusionskommission. In vielen Einrichtungen der Krankenversorgung sind der Transfusionsverantwortliche, der Leiter des immunhämatologischen Labors und des Blutdepots personeneinheitlich, was durchaus vorteilhaft sein kann.

### **Leitende(r) MTA**

Die Lagerung von Blutkomponenten erfolgt im Regelfall im Labor, da immunhämatologische Untersuchungen für deren Anwendung erforderlich sind. Der/die leitende MTA stellt mit den Labormitarbeitern den Routinebetrieb sicher. Die Stellenbeschreibung der/des leitenden MTA sollte die Aufgaben im Blutdepot umfassen.

Der/die leitende MTA stellt sicher, dass die SOPs eingehalten werden, kontrolliert die produkt- und patientenbezogene Dokumentation und unterrichtet den Leiter des

Blutdepots über alle wesentlichen Vorgänge, insbesondere über Abweichungen.

### **Leiter Medizintechnik**

Die Lagereinrichtungen für Blutkomponenten müssen zur Erhaltung der Qualität und Wirksamkeit der temperatursensiblen Arzneimittel hohen technischen Anforderungen genügen. Die Leitung des technischen Dienstes hat gemäß Stellenbeschreibung die Verantwortung für die

- Aufstellung und Inbetriebnahme sowie Wartung und Reparatur der Lagerungseinrichtungen
- einwandfreie Funktion der Temperaturüberwachungs- und Alarminrichtungen
- gerätebezogene Dokumentation der Wartungs- und Reparaturarbeiten in Gerätebüchern über den gesamten Lebenszyklus der Lagerungseinrichtungen

### **Hygienebeauftragter**

Die Erstellung von Hygieneplänen für das Blutdepot obliegt dem Hygienebeauftragten. Dieser überwacht die Umsetzung der Hygienepläne in die tägliche Praxis, kontrolliert die Durchführung und deren Dokumentation auf Reinigungsprotokollen.

Die eindeutige Zuordnung von Kompetenzen und Verantwortung in Stellen- bzw. Funktionsbeschreibungen trägt wesentlich dazu bei, dass bei allen an den Aufgaben Beteiligten Klarheit über die Zuständigkeiten besteht und dass die jeweilige Kompetenz akzeptiert wird. Das Organigramm der Einrichtung sollte die Personen in verantwortlicher Stellung abbilden.

### **Räumliche Ausstattung**

Größe und Ausstattung der Räume müssen dem Aufgabenumfang angepasst sein. Sauberkeit, geeignete Beleuchtung und Temperatur sowie genügend große Arbeitsflächen zur Vermeidung von Verwechslungen bei der Annahme und Ausgabe der Arzneimittel sind wesentliche Aspekte. Die Räume sind sorgfältig zu reinigen und instand zu halten. Sie sind gemäß ihrem Zweck eindeutig zu kennzeichnen. Der Zutritt ist auf Befugte zu beschränken und der Zutritt Unbefugter ist zu verhindern.

### **Technische und materielle Ausstattung**

Geräte und Anlagen, die zur Lagerung von Blutkomponenten verwendet werden, müssen während ihrer gesamten Lebensdauer die technischen Anforderungen erfüllen, die sie bei ihrer Inbetriebnahme besitzen, damit die Qualität der Blutkomponenten nicht beeinträchtigt wird und Patienten nicht gefährdet werden.

Die hierfür zu ergreifenden Maßnahmen sind in einem Gerätebuch zu dokumentieren, das Informationen über den gesamten Lebenslauf des Gerätes gibt.

#### Im Gerätebuch sind aufzuführen:

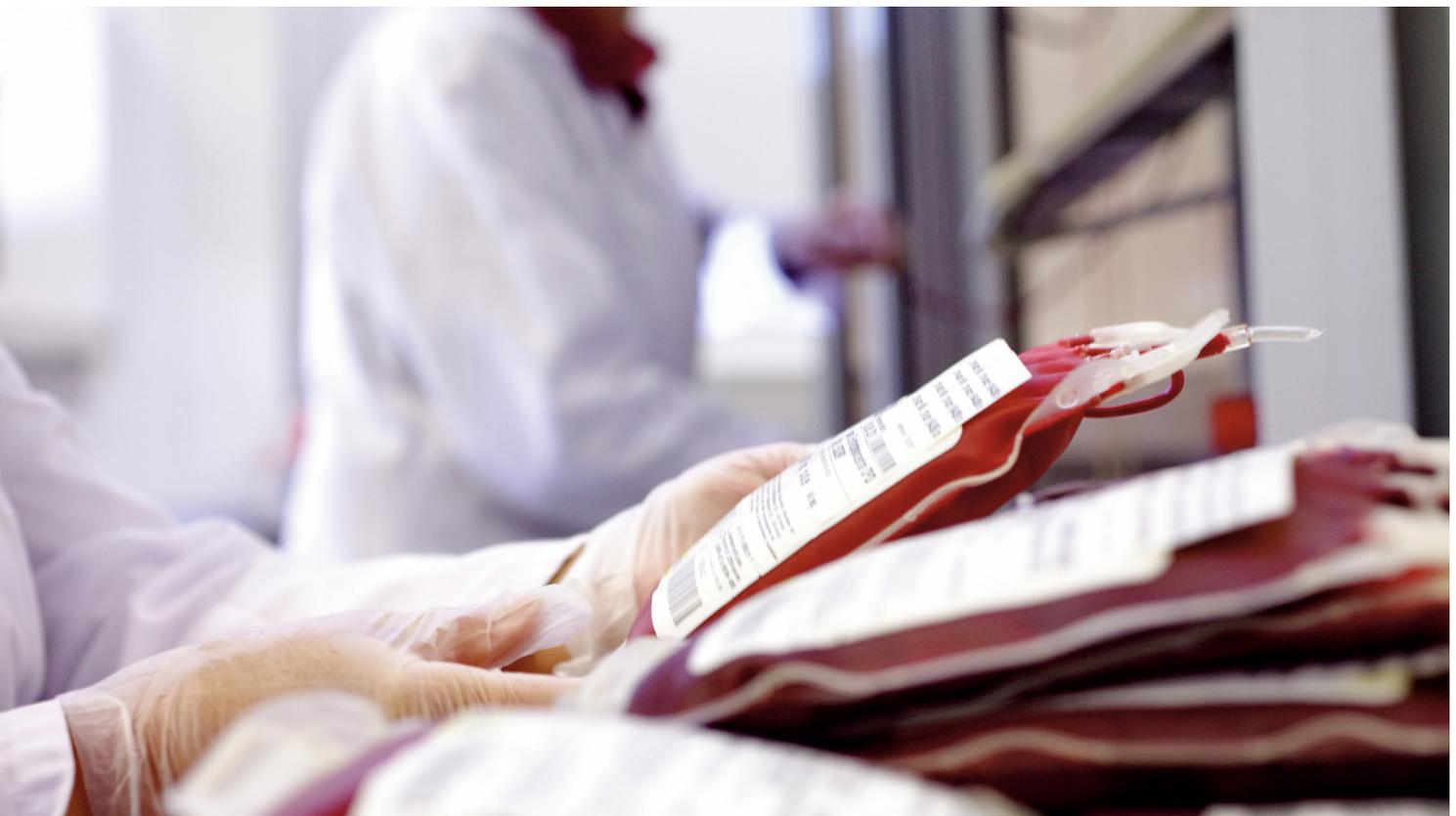
- Gerätestammdaten
  - Geräteart/Bezeichnung
  - Hersteller
  - Gerätenummer (Serien-, Fabriknummer)
  - ggf. Inventarnummer
  - Datum der Anschaffung
  - Standort
  - Datum der Inbetriebnahme
- Protokollierung von
  - Einweisung der Mitarbeiter
  - Zeitpunkt, Art und Folgen von Funktionsstörungen
  - Zeitpunkt, Art und Person der Durchführung von Reparatur- und Wartungsmaßnahmen
  - Zeitpunkt, Art und Person der Durchführung sicherheitstechnischer Kontrollen
  - Bestätigung der ordnungsgemäßen Funktion nach Reparatur-, Wartungsmaßnahmen und Kontrollen und Freigabe für die Routinenutzung

Die Eintragungen haben so zu erfolgen, dass Reparaturen, Wartungen und Kontrollen sowie Besonderheiten chronologisch dokumentiert sind. Handschriftliche Einträge

müssen eindeutig, gut lesbar und unauslöschlich sein. Sie erfolgen mit einem dokumentenechten Stift, werden abgezeichnet und datiert. Korrekturen werden abgezeichnet und datiert. Die ursprüngliche Eintragung muss lesbar bleiben. Der Grund der Korrektur wird protokolliert. Dieses Vorgehen entspricht den Prinzipien der GMP-gerechten Dokumentation.

Das Gerätebuch ist lückenlos bis zur endgültigen Aussonderung des Gerätes zu führen. Die Archivierungsfrist beträgt gemäß Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung fünf Jahre nach Aussonderung. Gerätebücher können im Blutdepot oder in der technischen Abteilung aufbewahrt werden. Sie müssen dem Anwender zugänglich sein.

Das Gerätebuch kann in Papierform oder EDV-gestützt als Datei geführt werden. Der Leiter des Blutdepots ist verantwortlich für die Kontrolle der ordnungsgemäßen Führung der Gerätebücher, zum Beispiel im Rahmen eines Audits. Neuanschaffungen von Geräten erfolgen nach zuvor festgelegten Anforderungen (Designqualifizierung). Es folgen die Installationsqualifizierung zur Überprüfung, ob die Anforderungen erfüllt werden und eine Funktionsqualifizierung nach Inbetriebnahme. Erst nach erfolgreich durchgeführter Funktionsqualifizierung, die natürlich zu dokumentieren ist, wird das Gerät in den Routinebetrieb übernommen. Im Routinebetrieb erfolgen die Leistungsqualifizierung und die Requalifizierung in vorbestimmten Abständen und nach Reparaturen.



## Elektronische Datenverarbeitung

Hardwarekomponenten und die damit verbundene Software müssen so angelegt sein, dass sie in Art und Umfang der Ausstattung den Anforderungen des Blutdepots entsprechen.

Die Anzahl der EDV-Arbeitsplätze ist dem Leistungsumfang anzupassen, damit das Risiko von Verwechslungen und Fehlern so gering wie möglich gehalten wird.

Zum EDV-System des Blutdepots sollte eine Beschreibung vorliegen, in der Einsatzbereich, Sicherheitsmaßnahmen und Schnittstellen zu anderen Bereichen dargestellt sind. Die Bedienung ist auf autorisierte Mitarbeiter zu beschränken, denen definierte Benutzerrechte zugeordnet sind. Analog der Dokumentation auf Papier muss auch im EDV-System nachvollziehbar sein, wann welche Eintragungen vorgenommen hat. Gespeicherte Daten sollten auf ihre Verfügbarkeit, Beständigkeit und Genauigkeit geprüft werden. Die langfristige Datensicherung über 30 Jahre ist gemäß Transfusionsgesetz in geeigneter Form umzusetzen. Neue Software und Änderungen der Software bedürfen der Validierung, die die ordnungsmäße Funktion belegt. Validierungen sind zu dokumentieren.

## PROZESSQUALITÄT

Nachdem die Elemente der Strukturqualität beschrieben sind, geht es im Folgenden um die Tätigkeiten und Leistungen.

Die Qualität der Abläufe und Arbeitsvorgänge in der Praxis wird als Prozessqualität bezeichnet. Dabei steht die Art und Weise wie die anstehenden Aufgaben ausgeführt werden im Mittelpunkt.

Für wiederkehrende Arbeitsgänge werden Standard-Arbeitsanweisungen (SOPs) erstellt, die nach folgendem Vorschlag bzw. nach der Vorgabe des Qualitätsmanagements der Einrichtung einheitlich gegliedert sein sollen:

- Zielsetzung
- Geltungsbereich und Verantwortlichkeit
- Arbeitsablauf
- Archivierung
- Änderungsindex

Verfasser, autorisierende Person, hier der Leiter des Blutdepots und Verteiler müssen eindeutig ersichtlich sein. Diese SOPs sind sogenannte „gelenkte Dokumente“. Es ist nachvollziehbar, wer die Arbeitsanweisungen erstellt und autorisiert hat. Es wird stets mit der aktuellen Version gearbeitet und im Bedarfsfall kann nachvoll-

zogen werden, was in früheren Versionen einer SOP geregelt war. SOPs werden systematisch archiviert.

Zu jeder SOP ist der Schulungsnachweis der Mitarbeiter mit deren unterschriebener Bestätigung zu erstellen und für alle Versionen zu archivieren. Bei Personalwechseln sind die Nachweise zu aktualisieren und die neuen Mitarbeiter zu schulen. Es geht darum sicherzustellen, dass alle Mitarbeiter stets nach den aktuellen Vorgaben arbeiten.

Die Themen der SOPs ergeben sich aus den Aufgaben im Blutdepot.

## Bestellung von Blutkomponenten, deren Transport und die Warenannahme

Festzulegen ist, welche Mitarbeiter die Bestellung von Blutkomponenten im Regel- und im Notfall durchführen. Die Bestellung kann schriftlich oder telefonisch erfolgen. Das Bestellverfahren für die Routine und den Notfall sollte mit dem versorgenden Blutspendedienst abgesprochen sein. Für spezielle Anforderungen an Blutkomponenten – z. B. bestrahlt, gewaschen, CMV-, Parvovirus B19-getestet, Austauschkonserven – ist festzulegen, in welchen Fällen eine schriftliche ärztliche Verordnung des zuständigen Arztes beim Blutspendedienst im Sinne einer Rezepturanforderung vorzulegen ist.

Sofern der Blutspendedienst den Transport der Blutkomponenten durchführt, ist er verantwortlich für die Einhaltung der Transportbedingungen bis zur Übergabe an den Empfänger.

Transporte, die vom Krankenhaus in Auftrag gegeben werden, fallen in dessen Verantwortung. Die Auswahl eines qualifizierten Transportdienstes ist soweit Aufgabe des Blutdepotleiters. Um negative Einflüsse auf die Qualität der Arzneimittel von vornherein auszuschließen, empfiehlt sich dringend eine detaillierte Absprache der Abläufe und der Verpackung der Blutkomponenten mit dem Blutspendedienst und dem Transportdienst.

Bei der Annahme der Lieferung von Blutkomponenten wird die Übereinstimmung zwischen der gelieferten Ware, der Bestellung und dem Lieferschein überprüft:

- Einwandfreier Zustand jeder Blutkomponente: Unversehrtheit der Präparatebeutel, keine auffällige Verfärbung/Trübung/Hämolysezeichen, Swirling bei Thrombozytenkonzentraten, sowie gefrorener Zustand bei therapeutischem Plasma, tiefgefroren
- Übereinstimmung von bestellter und gelieferter Menge
- Übereinstimmung der Konservenummern auf dem Lieferschein mit denen der gelieferten Komponenten

Überwiegend werden heute Lieferdatensätze elektronisch übermittelt, die die Prüfung der Lieferdaten mit der Krankenhaus-Software erlauben und gleichzeitig die wesentlichen Daten der Blutkomponenten – Konservennummern, Herstellungs- und Haltbarkeitsdaten, Blutgruppen, Artikelnummern – enthalten, die dann automatisiert in die Krankenhaus-Software übernommen werden können.

Die Kontrolle der Lieferung wird auf dem Lieferschein mit Datum, Uhrzeit und Unterschrift des Mitarbeiters dokumentiert. Besonderheiten werden protokolliert.

### Lagerung von Blutkomponenten im Blutdepot

Gemäß SOP sind die Mitarbeiter des Blutdepots verantwortlich für das Sortieren und Lagern der Blutkomponenten:

- Erythrozyten-Kühlschrank
- Lagerschrank für therapeutisches Plasma, tiefgefroren oder lyophilisiert
- Thrombozytenlagereinrichtung mit Agitator und Schrank bzw. Zwischenlagerung von Thrombozytenkonzentraten zur zeitnahen Anwendung an einem definierten Ort, der geeignet ist

Die Verfalldaten sind zu kontrollieren. Ziel sollte ein Bestand sein, der eine baldige Anwendung erlaubt und lange Lagerzeiten sowie den daraus resultierenden Verfall möglichst vermeidet. Angesichts der acht Hauptblutgruppen und der Erfordernisse von Rhesus-Untergruppen- und Kell-kompatiblen Erythrozytenkonzentraten für einige Patienten, ist dies keine einfache Aufgabe.

#### • Lagerung von Erythrozytenkonzentraten

Die Lagerung erfolgt gemäß Kennzeichnung auf dem Präparateetikett und den Hämotherapie-Richtlinien bei 2 °C bis 6 °C in einem Kühlschrank gemäß DIN Norm 58371. Der Kühlschrank ist zu beschriften mit:

- Inhalt
- Gerätenummer
- Solltemperatur
- Prüfsiegel der technischen Abteilung zur DGUV Vorschrift 3

Eine Unterbrechung der Kühlkette darf 30 Minuten nicht überschreiten.

Gekreuzte EK müssen eindeutig gekennzeichnet sein und getrennt vom sonstigen Lagerbestand gelagert werden. Selbst aufgebrachte Aufkleber auf dem Arzneimittel etikett oder der Präparaterückseite sind nicht zulässig,

da Klebstoffbestandteile durch die Beutelfolie diffundieren und in den Inhalt gelangen können. Dasselbe gilt für Beschriftungen mit Filzstift oder Kugelschreiber. Geeignet sind beispielsweise Anhänger, noch besser Behälter mit EK und Kreuzprobenbericht bzw. Transfusionsprotokoll.

Die Lagertemperatur kann auf der optischen Anzeige des Gerätes kontrolliert werden und wird z.B. mittels Kreisblattschreiber oder Datenübermittlung an einen PC ständig aufgezeichnet. Die Archivierungsfrist der Daten beträgt gemäß Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung fünf Jahre. Es wird üblicherweise eine zweite Kontrolle der Temperatur mittels Mini-Max-Thermometer im Kühlschrank und täglicher Protokollierung der Messwerte empfohlen.

Das Mini-Max-Thermometer ist jährlich mit einem geeichten Thermometer zu kalibrieren. Die Kalibrierung ist zu dokumentieren.

Bei Über- oder Unterschreitung der vorgeschriebenen Lagertemperatur wird am Lagerschrank und zentral an geeigneter Stelle mit 24-Stunden-Besetzung ein akustischer Alarm ausgelöst. Die Störung ist umgehend zu beheben. Sollte dies nicht möglich sein, müssen die EK adäquat umgelagert werden. Für derartige Notfälle ist ein schriftliches Procedere hilfreich. Die Lagerschränke müssen an der Notstromversorgung der Einrichtung angeschlossen sein.

Es sind regelmäßig Alarmkontrollen vorzunehmen, die zu dokumentieren sind.

Alle anfallenden Alarmmeldungen und daraus abzuleitende Maßnahmen sind dem Leiter des Blutdepots zu melden.

Wartungs- und Reparaturarbeiten sowie Störungen sind im Gerätebuch (s. d.) zu dokumentieren.

#### • Lagerung von therapeutischem Plasma

Die Lagerung erfolgt gemäß Kennzeichnung auf dem Präparateetikett und den Hämotherapie-Richtlinien. Im Übrigen gelten sinngemäß dieselben Vorgaben wie für die Lagerung von Erythrozytenkonzentraten.

#### • Lagerung von Thrombozytenkonzentraten

Die Lagerung von Thrombozytenkonzentrat erfolgt bei +20 °C bis +24 °C unter ständiger Agitation und ist apparativ entsprechend aufwändig. Für die Lagerungseinrichtung gelten sinngemäß dieselben Vorgaben wie zuvor ausführlich beschrieben.

Da Thrombozytenkonzentrate häufig für zeitlich geplante Transfusionen oder Notfalltransfusionen beschafft und nur kurzfristig zwischengelagert werden, ist hier die Festlegung eines geeigneten Aufbewahrungsortes

ausreichend. Blutdepots- und Laborräume sind in aller Regel klimatisiert, sodass extreme Hitze oder Kälte vermeidbar sind.

### Zuordnung von Erythrozytenkonzentraten zu Patienten

In der SOP für Blutgruppenbestimmungen und Kreuzproben wird das Verfahren der Entnahme von EK aus dem Lagerschrank, die Auswahl geeigneter EK nach der Blutgruppe und die Probengewinnung aus Blutbeutel-schlauchsegmenten beschrieben. Dabei ist besonders auf die richtige Zuordnung von EK zum jeweiligen Patienten zu achten. Nach der Probengewinnung werden die EK unverzüglich in den Lagerschrank zurückgelegt, um eine Erwärmung zu vermeiden.

### Ausgabe von Blutkomponenten aus dem Blutdepot

Blutkomponenten sind verschreibungspflichtige Arzneimittel und dürfen nur auf schriftliche Aufforderung seitens des behandelnden Arztes ausgegeben werden.

Die Anforderung muss mindestens enthalten:

- Name, Vorname und Geburtsdatum des Patienten
- Diagnose, Transfusions-/Schwangerschaftsanamnese
- frühere Blutgruppenbefunde soweit vom Patienten

vorgelegt

- Datum, lesbarer Name/Unterschrift des Arztes
- Für Kreuzproben: Datum der Entnahme der Patientenprobe

Es bedarf gemäß den Hämotherapie-Richtlinien in jedem Fall der Schriftlichkeit der Verschreibung mit Arztunterschrift. Das Anforderungsformular kann in der Patientenakte oder zentral aufbewahrt werden und ist für 30 Jahre zu archivieren.

Eine neue Entwicklung stellt das elektronische Rezept dar, für das der verschreibende Arzt ein EDV-System nutzen kann. Hierzu muss der Arzt die elektronische Signatur nutzen, um kenntlich zu machen, dass das Rezept echt ist. Für die elektronische Signatur verwendet der Arzt seinen elektronischen Arztausweis und eine persönliche Identifikationsnummer.

Bei der Abholung muss die zweifelsfrei richtige Zuordnung des/der Präparate zum jeweiligen Patienten sichergestellt werden.

Der Abholer muss eindeutig anhand der Patientendaten – Name, Vorname, Geburtsdatum, Station/Abteilung – nachweisen, für welchen Patienten die Blutkomponenten vorgesehen sind. Abholer und Ausgeber müssen sorgfältig die richtige Zuordnung prüfen, damit bei der Übergabe Verwechslungen vermieden werden. Namensähnlichkeiten oder Namensgleichheiten sind keine Seltenheit!



Abholer und Ausgeber prüfen die korrekte Zuordnung der Begleitscheine und Blutgruppen (Kreuzprobenbericht/Transfusionsprotokoll). Der Mitarbeiter des Blutdepots überprüft den einwandfreien Zustand der Blutkomponenten.

Eine mögliche Regelung ist, dass der Abholer mit Name, Datum, Uhrzeit auf einer Begleitscheinkopie unterschreibt, die im Labor verbleibt.

Der Transport zur Anwendung sollte in einheitlichen, geeigneten Behältnissen erfolgen, die nur für diesen Zweck benutzt werden. Je nach Zeitdauer des Transports sind die Blutkomponenten entsprechend ihren spezifischen Temperaturanforderungen zu verpacken.

Die Ausgabe von Blutkomponenten kann je nach EDV-Einsatz unterschiedlich gestaltet werden. Entscheidend ist die korrekte Zuordnung und dokumentierte Ausgabe für einen bestimmten Patienten an einen identifizierbaren Abholer. Das Personal, das Blutkomponenten für die Anwendung abholt und transportiert, sollte dazu eine dokumentierte Schulung erhalten haben.

Rücknahmen von für die Anwendung ausgegebenen Blutkomponenten finden im Regelfall nicht statt, es sei denn zur dokumentierten Entsorgung. Über Ausnahmen entscheidet im Einzelfall der Leiter des Blutdepots.

### **Transport von Blutkomponenten, Satellitendepots**

Einrichtungen der Krankenversorgung mit zentralisiertem Labor für mehrere Betriebsstätten betreiben ein zentrales Blutdepot in Verbindung mit dem Labor und stellen über längere Transportwege Blutkomponenten in entsprechenden Satellitendepots bereit. Grundsätzlich gelten für die Lagerung in Satellitendepots dieselben Bedingungen wie im Zentraldepot.

Die Transporte müssen in einem validierten Verfahren durchgeführt werden. Dies bedeutet, dass die Eignung der Transportbehälter für die jeweiligen Blutkomponenten über Testreihen belegt sein und dokumentiert sein muss. Geeignet sind Passivkühlboxen mit konditionierten Kühlakkus. Zur Kontrolle der Transportbedingungen sind Temperaturlogger geeignet, deren Daten ausgelesen und dokumentiert werden können. Das Verfahren der Verpackung, Beschriftung der Transportbehälter, Konditionierung der Akkus, die maximale Transportdauer, der Transportdienst mit eingewiesenen Mitarbeitern, die Übernahme und Einlagerung im Satellitendepot und ggf. die Rückführung in das Zentraldepot sind in einer SOP zu beschreiben. Die Mitarbeiter mit den entsprechenden Aufgaben sind dokumentiert zu schulen. Der Leiter des Blutdepots sollte die Einhaltung der Vorgaben regelmä-

ßig kontrollieren.

### **Notfallbeschaffung, Notfallausgabe**

Für Notfalltransfusionen gelten besondere Bedingungen. Die Beschaffung ist zeitkritisch und sollte auch im Hinblick auf Notfalltransporte mit dem versorgenden Blutspendedienst zuvor abgesprochen sein. Je nach der Fallkonstellation sollte geregelt sein:

- Patientenidentifikation
- Bei unbekannter Blutgruppe: Welche EK, TK und Plasmen werden blutgruppenkompatibel ausgegeben?
- Bedingungen unter denen Rhesus positiv statt Rhesus negativ ausgegeben wird
- Bei bekannter Blutgruppe: blutgruppengleich und/oder kompatibel?
- Notfalldokumentation über ausgegebene Blutkomponenten
- Vorgehen im immunhämatologischen Labor zu nachträglichen Kreuzproben bei ungekreuzt ausgegebenen EK und zu "vorausschauenden" Kreuzproben.

Für eine effiziente Patientenversorgung ist eine Notfallübung als Vorbereitung auf den Ernstfall hilfreich.

### **Dokumentation**

In § 14 des Transfusionsgesetzes sind die Anforderungen an die Dokumentation bei der Anwendung von Blutprodukten geregelt. Danach sind angewendete Blutprodukte, also Blutkomponenten und Plasmaderivate, von der behandelnden ärztlichen Person oder unter ihrer Verantwortung unverzüglich, d. h. in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der Behandlung zu dokumentieren. Dies geschieht einerseits im Labor bis zur Ausgabe an den Anwender, beim Anwender dann in der Krankenakte.

Es handelt sich um folgende Angaben:

- Patientendaten: Name, Vorname, Geburtsdatum
- Konservennummer(n)
- Bezeichnung der Blutkomponente(n)
- Pharmazeutischer Unternehmer
- Datum und Uhrzeit der Anwendung, wobei die Uhrzeit gleichzusetzen ist mit dem Applikationszeitpunkt, der üblicherweise in der Krankenakte hinterlegt ist

Wird eine Blutkomponente nicht bei einem Patienten angewendet sondern vernichtet, sind eindeutige Angaben, nämlich Datum und durchführender Mitarbeiter, im Datensatz des Präparates zu hinterlegen. Es empfiehlt sich, die Vernichtung und Entsorgung nicht angewendeter Blutkomponenten ausschließlich im Blutdepot vorzunehmen.

Die Vollständigkeit der Dokumentation zu jeder Blutkomponente bedarf der regelmäßigen Kontrolle. Sofern das Dokumentationssystem so organisiert ist, dass Rückläufe im Sinne der Transfusionsbestätigung an das Depot erfolgen, sollten fehlende Rückläufe aus den klinischen Abteilungen schriftlich angemahnt werden. Ansprechpartner können die Transfusionsbeauftragten der Abteilungen sein, denen die Aufgabe zufällt die Hämotherapie in ihren Zuständigkeitsbereichen fachlich und organisatorisch zu begleiten.

Je nach Größe der Einrichtung der Krankenversorgung gibt es unterschiedliche Organisationsformen. Mit geeigneten EDV-Lösungen können Anwender direkt die Dokumentation der Transfusion in den Konservendatensätzen

hinterlegen. Alternativ können die Präparatebeutel zur 24-stündigen Aufbewahrung nach der Transfusion in das Blutdepot zurückgegeben werden, um dort die abschließende Dokumentation durchzuführen.

Entscheidend ist eine eindeutige, allen Beteiligten bekannte, Regelung und die Kontrolle der Einhaltung.

Nach den Hämotherapie-Richtlinien hat die Einrichtung der Krankenversorgung sicherzustellen, dass die Daten der Dokumentation patienten- und produktbezogen genutzt werden können. Die Aufzeichnungen sind mindestens 30 Jahre aufzubewahren. Gemäß Stellenbeschreibung trägt der Leiter des Blutdepots zumindest für die produktbezogene Dokumentation bis zur Abgabe an den Anwender die Verantwortung. Qualität und Vollständigkeit der Dokumentation sollte er daher regelmäßig überprüfen.

### Reklamationen von Blutkomponenten

Gelegentlich werden Auffälligkeiten an Blutkomponenten festgestellt. Hierzu zählen der positive direkte Coombs-test bei EK, Trübung/Verfärbung/Flocken/mangelndes

## Begriffsdefinitionen

Eine **Standardarbeitsanweisung (SOP)** ist eine schriftliche Anweisung, die einzelne Schritte wiederkehrender Arbeitsgänge – Standardarbeitsverfahren – beschreibt.

**Validierung** ist der dokumentierte Nachweis, dass durch ein Standardarbeitsverfahren ein Ergebnis entsteht, das den zuvor festgelegten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht. Beispiel: Transportvalidierung

**Qualifizierung** ist der dokumentierte Nachweis, dass ein Ausrüstungsgegenstand einwandfrei arbeitet und die zuvor definierten Spezifikationen und Qualitätsmerkmale erfüllt. Beispiel: Qualifizierung eines Kühlschranks für Erythrozytenkonzentrate

#### Schritte bei der Anschaffung eines Kühlschranks für Erythrozytenkonzentrate:

- Designqualifizierung: Die Anforderung an das Gerät werden vor der Anschaffung festgelegt.
- Installationsqualifizierung: Es wird überprüft ob die Anforderungen nach Aufbau und Installation erfüllt werden.
- Funktionsqualifizierung: Es wird ein Leerlaufstest mit Messungen der Temperaturen an verschiedenen Stellen geplant und durchgeführt. Die Messergebnisse werden bewertet. Es werden Alarmteste durchgeführt und bewertet. Sind die Testergebnisse einwandfrei, wird das Gerät für die Routine freigegeben.
- Leistungsqualifizierung: Im Routinebetrieb wird überprüft, ob die Anforderungen unter diesen Bedingungen erfüllt werden.

**Requalifizierung** von Ausrüstungsgegenständen ist über den gesamten Lebenszyklus durchzuführen. Sie erfolgt nach Reparaturen, ggf. Wartungen, Standortwechsel und routinemäßig etwa 1 x jährlich, je nach Kritikalität.

**GMP-gerechte Dokumentation:** Unter Good Manufacturing Practice (GMP) versteht man Vorgaben zur Qualitätssicherung bei der Herstellung von Arzneimitteln, Lebensmitteln, Kosmetika, Futtermitteln u. a. m.

Die in den GMP-Regularien niedergelegten Prinzipien bei der Dokumentation sind im Blutdepot – und nicht nur dort – sinnvoll und nützlich.

Für handschriftliche Einträge in Dokumente (z. B. Gerätebuch, Hygieneprotokoll) gilt: Gut lesbar, vollständig, fehlerfrei, dokumentenecht, direkte Eintragung und nicht über "Schmierzettel", im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang, wahrheitsgetreu und genau.

Bei Korrekturen bleibt der ursprüngliche Eintrag lesbar und wird mit Datum und Unterschrift/Kürzel ergänzt bzw. neu hinzugefügt.

**BGV A3-Prüfung:** Elektrische Anlagen und Betriebsmittel müssen nach Vorschrift der Berufsgenossenschaft auf ihren ordnungsgemäßen Zustand überprüft werden.

Es gibt detaillierte Vorschriften für die Prüfung von Anlagen und Betriebsmitteln, die die Durchführung und die Prüfintervalle regeln.

**Kalibrierung:** Darunter versteht man einen Messprozess, der der Feststellung dient, ob ein von einem Messgerät angezeigter Messwert dem tatsächlichen Wert entspricht. Beispiele:

- Eine selbstanzeigende Waage wird mit einem definierten Prüfgewicht daraufhin überprüft, ob und ggf. mit welcher Abweichung das Gewicht des Prüfgewichtes von der Waage richtig angezeigt wird.
- Ein Thermometer wird durch Parallelmessungen mit einem geeichten Thermometer daraufhin überprüft, ob die angezeigten Temperaturwerte den tatsächlichen entsprechen oder von diesen abweichen.

Swirling bei Thrombozytenkonzentraten, Verdacht auf Hämolyse oder Gerinnsel, Beschädigung der Beutelfolie.

Blutspendedienste halten ein Verfahren zur Annahme und Bearbeitung von Reklamationen vor. Die Mitarbeiter des Blutdepots sollten die Reklamationen in einem Verfahren bearbeiten, das in einer SOP niedergelegt ist.

#### Zu regeln ist:

- Begleitschein zur Reklamation mit Angaben zum Reklamationsgrund
- Verpackung
- Transport zum Blutspendedienst
- Überwachung des Befundeingangs
- Hinterlegung der Reklamation im Konservendatensatz des Blutdepots

## ERGEBNISQUALITÄT

Die Ergebnisqualität im Blutdepot kann anhand unterschiedlicher Indikatoren beurteilt werden.

Ein wichtiges Instrument sind Audits mit dem Qualitätsbeauftragten Hämotherapie. Im Rahmen eines Soll-Ist-Abgleichs können Verbesserungspotentiale aufgedeckt werden. Ein Auditbericht zeigt auf, welche Arbeitsvorgänge gut geregelt sind und entsprechend durchgeführt werden und wo Verbesserungspotentiale liegen. Verbesserungen sind in der Regel nur zu erreichen, wenn im Auditbericht eindeutig schriftlich geregelt wird, wer welche Aufgabe bis wann zu erledigen hat. Obligatorisch ist eine Kontrolle der Aufgabenliste auf Erfüllung. Eine konkrete Kontrolle der Prozesse im Blutdepot ist möglich und einfach durchzuführen, wenn anhand einzelner Konservenummern vom versorgenden Blutspendedienst eine Rückverfolgung der Abläufe simuliert wird.

#### Indikatoren für die Ergebnisqualität

##### Verfallsraten von Blutkomponenten

Als Orientierung für Verfallsraten können die Daten des Paul-Ehrlich-Instituts aus den Meldungen nach § 21 Transfusionsgesetz dienen. Für Erythrozytenkonzentrate lag die Rate bei 4,72 % in 2014.

Allerdings hängt eine hohe Verfallsrate nicht zwingend mit einer zu großen Vorratshaltung im Depot zusammen, sondern wird wesentlich vom Anforderungsverhalten der Anwender beeinflusst.

#### Kreuzprobenindex

Das Verhältnis von gekreuzten zu tatsächlich transfundierten EK kann nur sehr bedingt im Blutdepot beeinflusst werden, bildet es doch das Anforderungsverhalten der Anwender ab.

Insbesondere für operative Bereiche gilt, dass die ein-griffsbezogene Bereitstellung von gekreuzten EK dem tatsächlichen Transfusionsbedarf angepasst werden muss. Die dazu notwendigen Daten sollte das Blutdepot bereitstellen.

#### Transportkosten

Häufige Sonderfahrten zur Beschaffung von Blutkomponenten können ein Hinweis auf ein zu klein ausgelegtes Blutdepot oder Organisationsdefizite an anderer Stelle sein.

Abschließend bleibt festzustellen, dass ein Blutdepot engagierte, qualitätsbewusste Mitarbeiter braucht, um den hohen Anforderungen zu genügen.

## Die Autoren



**Dr. med. Gabriele Walther-Wenke**  
DRK-Blutspendedienst West  
gemeinnützige GmbH  
Zentrum für Transfusionsmedizin Münster  
g.walther-wenke@bsdwest.de



**PD Dr. med. Thomas Zeiler**  
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](http://www.drk-haemotherapie.de)

# Rekombinante Blutgruppenproteine: Neue Möglichkeiten in der Antikörperdiagnostik

## Zusammenfassung

Der Nachweis von erythrozytären Antikörpern ist zentraler Bestandteil der prätransfusionellen Diagnostik für eine adäquate Versorgung immunisierter Patienten mit passgenauen Blutprodukten. Mit der Einführung von rekombinanten Blutgruppenproteinen (rBGPs) in die Immunhämatologie ist es nun auch weniger spezialisierten Laboren möglich, schwierige Antikörper und komplexe Antikörpermischungen zuverlässig und schnell zu identifizieren. Die rBGPs liegen in löslicher Form vor, sind lange stabil und lassen sich im Hämagglutinationshemmtest in allen bekannten serologischen Testsystemen einsetzen. Die derzeit verfügbare Palette an rekombinanten Proteinen umfasst Substanzen, die im klinischen Alltag häufig vorkommende Alloantikörper mit hoher klinischer Relevanz neutralisieren (z. B. Kell- und Duffy-Antikörper), und solche, die seltene Antikörperspezifitäten mit unterschiedlicher klinischer Relevanz binden. Von besonderem Interesse sind rBGPs, die Antikörper gegen hochfrequente Antigene hemmen, da diese mit den herkömmlichen Techniken sonst nur von Referenzlaboren, die im Besitz seltener Blutproben sind, detektiert werden können. Sowohl der erhöhte diagnostische Aufwand mit komplexen Antikörpern als auch der Zeitverlust, der mit der Versendung von Patientenblutproben in Referenzlabore einhergeht, erschweren eine optimale Versorgung mit passendem Blut. Mit der Technologie der rekombinanten Proteine wird auf der diagnostischen Seite der Blutversorgung eine Schwachstelle geschlossen, was insbesondere die Versorgungsqualität und -sicherheit vielfach transfundierter Patienten verbessern dürfte.

## Summary

Red cell antibody detection is crucial in pretransfusion testing for ensuring an adequate blood supply for immunized patients requiring allogeneic blood transfusions. The introduction of soluble recombinant blood group proteins (rBGPs) in immunohematology allows even less experienced laboratories to rapidly and reliably identify rare antibodies and complex antibody mixtures. The rBGPs are provided as soluble reagents, are very stable and can be used in the hemagglutination inhibition assay in all common serological test systems. The current portfolio of rBGPs consists of substances that reliably neutralize common red blood cell alloantibodies with high clinical significance (e. g. Kell and Duffy antibodies) as well as proteins that bind to rare red blood cell antibodies of different clinical significance. Of special interest are rBGPs that inhibit antibodies to high frequency antigens, as these types of antibodies can only be determined by traditional methods in reference laboratories having rare blood samples in stock. Both the increased work-load associated with complex antibodies and the time lost due to shipping of samples to reference laboratories, impede the optimal supply of compatible blood units. By eliminating a critical weakness of current procedures, the technology of rBGPs significantly improves safety and efficiency of pretransfusion diagnostics for immunized patients.

## GRENZEN DER KONVENTIONELLEN ANTIKÖRPERNACHWEISSYSTEME

Falsch bestimmte oder übersehene Antikörper können hämolytische Transfusionsreaktionen verursachen, die sofort oder allmählich innerhalb von wenigen Tagen nach der Transfusion beginnen. Die Symptomatik ist bei den hämolytischen Transfusionsreaktionen sehr variabel. Sie reicht praktisch von klinisch irrelevanter Hämolyse bis zum tödlichen Verlauf. Daher ist das Nachweisverfahren für Antikörper gegen Blutgruppenmerkmale ein zentraler diagnostischer Bestandteil im Vorfeld einer Transfusion. In Kombination mit der Blutgruppenbestimmung des Patienten liefert der Antikörpertest wichtige Informationen für die Auswahl passender Blutpräparate. Um eine Unverträglichkeitsreaktion im Transfusionsempfänger zu vermeiden, müssen die Spezifitäten vorliegender Antikörper eindeutig und regelmäßig vor Transfusionen bestimmt werden.

Die konventionellen Methoden in der Immunhämatologie verwenden für den Nachweis und die Identifizierung von Antikörpern intakte Erythrozyten oder Erythrozytenmembranen. Weil Erythrozyten eine große Zahl unterschiedlicher Blutgruppenantigene tragen, eignen sie sich ideal für das Antikörperscreening in Patienten- und Spenderseren. Positive Reaktionen mit den Testerythrozyten zeigen an, ob ein oder mehrere Antikörper im Serum vorliegen, die zu einer Unverträglichkeitsreaktion im Transfusionsempfänger führen könnten. Aber das, was Erythrozyten für Screeningzwecke so auszeichnet, erschwert gleichzeitig die Identifizierung der Antikörper. Gerade wegen der großen Anzahl von Antigenen auf der Oberfläche von roten Zellen ist es nicht möglich, aus der positiven Reaktion eines Serums mit einer Testzelle die Antikörperspezifität abzuleiten. Daher wird für die Antikörperdifferenzierung ein Panel von Testerythrozyten mit unterschiedlichen

Antigenkonstellationen eingesetzt und das Reaktionsmuster des untersuchten Serums mit den Antigenmustern der Panelzellen verglichen. Dabei ist die positive Reaktion eines Serums mit einer Testzelle nur dann informativ, wenn gleichzeitig mindestens eine weitere Testzelle, die das entsprechende Antigen nicht besitzt, nicht reagiert. Die klassische Antikörperdifferenzierung beruht daher weniger auf einer positiven Reaktion des Serums als auf der fehlenden Reaktion mit denjenigen Panelzellen, die das entsprechende Antigen nicht besitzen.

Die Anzahl Testzellen und die Antigenmuster, die in den Standardpanels verwendet werden, erlauben für gewöhnlich den zuverlässigen Nachweis einzelner, häufig vorkommender Antikörperspezifitäten. Allerdings kommt diese Methode an ihre Grenzen, wenn keine oder nicht genügend negative Reaktionen mit Panelzellen auftreten. Dazu kommt es immer dann, wenn gleichzeitig mehrere Alloantikörper, Autoantikörper oder Antikörper gegen hochfrequente Antigene vorliegen. Mehrere Antikörper führen in der Antikörperdifferenzierung zu überlappenden Reaktionsmustern, so dass keine oder nicht ausreichend viele Testzellen negativ reagieren. In diesem Fall werden zur weiteren Abklärung Testerythrozyten mit seltenen Phänotypen benötigt, die normalerweise nur in Referenzlaboren zur Verfügung stehen. Ebenso können Antikörper gegen hochfrequente Antigene nicht mit den Standardzellpanels differenziert werden, da diese für gewöhnlich keine Testerythrozyten enthalten, die negativ für hoch-

frequente Antigene sind. Wieder sind nur Labore, die im Besitz von seltenen Testzellen sind, in der Lage, derartige Fälle abzuklären.

Es ist ein inhärentes Problem der konventionellen Antikörperdiagnostik mit Testerythrozyten, dass klinisch relevante Antikörper durch polyreaktive Antikörper überdeckt und übersehen werden können. Daher ist es nicht weiter verwunderlich, dass hämolytische Transfusionsreaktionen zu den führenden Ursachen transfusions-assoziiertes Todesfälle zählen<sup>1</sup>. Obwohl immunhämatologische Referenzlabore mit zusätzlichen diagnostischen Werkzeugen (Testzellen mit seltenen Phänotypen, Absorptions/Elutions-Technik, Enzymbehandlung von Testzellen, etc.) in der Lage sind, komplizierte Antikörperfälle zu lösen, hat sich gezeigt, dass in etwa einem Drittel der hospitalisierten Patienten mit Antikörpern gegen hochfrequente Antigene die Versorgung mit passenden Erythrozytenkonzentraten ungenügend ist<sup>2</sup>. Der zusätzliche Arbeitsaufwand bei komplexen Antikörpern und der Zeitverlust, der durch das Weiterleiten von Blutproben in Referenzlabore auftritt, sind offenbar die Hauptgründe für eine insuffiziente Blutversorgung immunisierter Patienten. Generell können komplexe Antikörper mit einer signifikanten Verzögerung der prätransfusionellen Diagnostik und mit einem erheblichen Zeitdruck bei akutem Transfusionsbedarf einhergehen. Reagenzien wie die rekombinanten Blutgruppenproteine (rBGP) können gerade in diesen Fällen die prätransfusionelle serologische Diagnostik deutlich verbessern und beschleunigen.

## Technologische Vorteile

- Direkte Antikörperidentifizierung
- Antikörpernachweis und -identifizierung in einem Schritt
- Bessere Standardisierung von Testsystemen

## Vorteil gegenüber konventionellen Antikörpertestsystemen

- Einfacher, schneller und verbesserter Nachweis von Antikörpern gegen hoch- und niederfrequente Antigene
- Verbesserte Auflösung von Antikörpergemischen
- Neutralisierung von klinisch irrelevanten Antikörpern gegen hochfrequente Antigene in der Verträglichkeitstestung

## Klinische Vorteile

- Schnellere und sicherere Versorgung von immunisierten Patienten mit Erythrozytenkonzentraten

## POTENZIAL DER REKOMBINANTEN BLUTGRUPPENPROTEINE

Mit dem zunehmenden Wissen über die genetischen und molekularen Grundlagen der Blutgruppenmerkmale und den zugehörigen Antigenen ist es möglich geworden, Blutgruppenproteine rekombinant herzustellen<sup>3</sup>. Mit der Verfügbarkeit von einzelnen rBGPs können neuartige Verfahren für den Nachweis und die Spezifizierung von Blutgruppenantikörpern entwickelt werden, die auf definierten Antigenen für jede Reaktion basieren. Ein solcher Einzelantigen-Assay bietet aus folgenden Gründen gegenüber herkömmlichen Erythrozyten-basierten Antikörpernachweissystemen einen großen technologischen Vorteil (**Tabelle 1**):

1. Der komplexe Abgleich von Reaktionsmustern des Serums mit dem Antigenprofil der Panelzellen in der Antikörperdifferenzierung entfällt: die Reaktion eines Antikörpers mit seinem korrespondierenden rekomb-

**Tabelle 1: Vorteile rekombinanter Blutgruppenantigene**

binanten Antigen bestimmt direkt die Spezifität des Antikörpers.

- Die direkte Bestimmung der Spezifität ermöglicht in einem einzelnen Schritt, ohne zeitraubende zusätzliche Untersuchungen, den Nachweis und die Spezifizierung der Antikörper.
- Mit Hilfe eines Panels einzelner Blutgruppenantigene können sogar mehrere, gleichzeitig in einem Serum vorhandene Antikörper, leicht identifiziert werden.
- Verglichen mit Testerythrozyten von mehreren Spendern, die sich in ihrer Qualität erheblich voneinander unterscheiden können, können rekombinant hergestellte Blutgruppenantigene in definierter Quantität und Qualität verwendet werden, was die

Herstellung standardisierter Verfahren ermöglicht. Die Standardisierung versichert nicht nur eine gleichbleibende Qualität, sondern erleichtert auch den Vergleich und die Interpretation von Testergebnissen.

## EINFACHE UND SCHNELLE HANDHABUNG DER REKOMBINANTEN BLUTGRUPPENPROTEINE

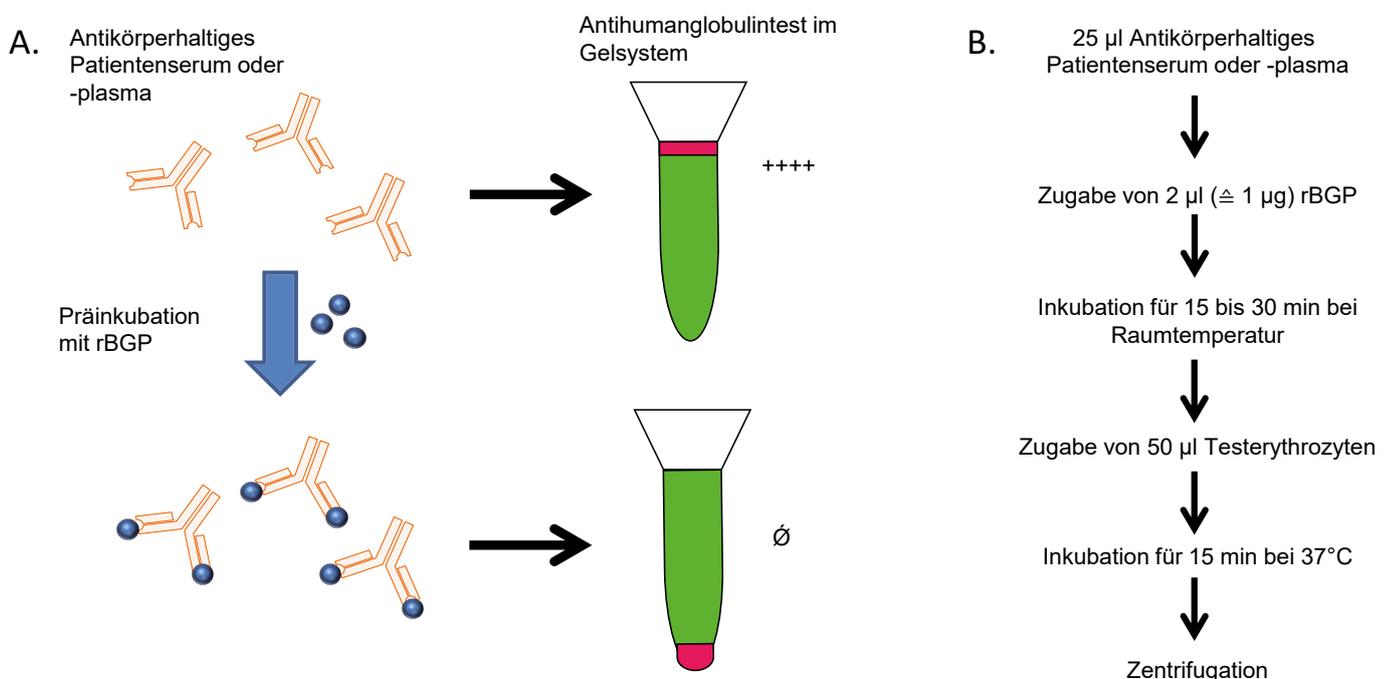
Rekombinante Blutgruppenproteine sind in gelöster Form in einem Lagerungspuffer als wässrige gebrauchsfertige Lösung in einer Konzentration von 0,5 bis 1,0 mg/ml kommerziell erhältlich<sup>4-6</sup>. Sie sind bei Temperaturen von 2 bis 8 °C in einem gewöhnlichen Laborkühlschrank bis zu

Name	Blutgruppe	Antigene
Lu <sup>a</sup>	Lutheran	Lu <sup>a</sup> , Lu3, Lu4, Lu5, Lu6, Lu8, Lu11, Lu12, Lu16, Lu17, Lu20, Lu21, LURC
Lu <sup>b</sup>	Lutheran	Lub, Lu3, Lu4, Lu5, Lu6, Lu8, Lu11, Lu12, Lu16, Lu17, Lu20, Lu21, LURC
K/Kp <sup>b</sup>	Kell	K, Kp <sup>b</sup> , Ku, Js <sup>b</sup> , K11, K12, K13, K14, K16, K18, K19, Km, K22, TOU, RAZ, KALT, KTIM, KUCI, KANT, KASH, KELP, KETI, KHUL
k/Kp <sup>b</sup>	Kell	k, Kp <sup>b</sup> , Ku, Js <sup>b</sup> , K11, K12, K13, K14, K16, K18, K19, Km, K22, TOU, RAZ, KALT, KTIM, KUCI, KANT, KASH, KELP, KETI, KHUL
Fy <sup>a</sup>	Duffy	Fy <sup>a</sup>
Fy <sup>b</sup>	Duffy	Fy <sup>b</sup>
Yt	Yt	Yt <sup>a</sup>
Xg <sup>a</sup>	Xg	Xg <sup>a</sup>
Sc	Scianna	Sc1, Sc3, STAR, SCER, SCAN
Do <sup>a</sup>	Dombrock	Do <sup>a</sup> , Gy <sup>a</sup> , Hy, Jo <sup>a</sup> , DOYA, DOMR, DOLG
Do <sup>b</sup>	Dombrock	Do <sup>b</sup> , Gy <sup>a</sup> , Hy, Jo <sup>a</sup> , DOYA, DOMR, DOLG
LW	Landsteiner-Wiener	LW <sup>a</sup> , LW <sup>ab</sup>
Rg	Chido/Rogers	Rg1, Rg2
Ch	Chido/Rogers	Ch1, Ch2, Ch3, Ch4, Ch5, Ch6
Cr	Cromer	Cr <sup>a</sup> , Tc <sup>a</sup> , Dr <sup>a</sup> , Es <sup>a</sup> , IFC, WES <sup>b</sup> , UMC, GUTI, SERF, ZENA, CROV, CRAM, CROZ
Kn	Knops	Kn <sup>a</sup> , McC <sup>a</sup> , Sl <sup>a</sup> , Yk <sup>a</sup> , KCAM
Inb	Indian	In <sup>b</sup> , INFI, INJA
JMH	JMH	JMH, JMHK, JMHL, JMHG, JMHM, JMHQ

Tabelle 2: Derzeit verfügbare rekombinante Blutgruppenproteine

einem Jahr haltbar<sup>6</sup>. Bisher stehen 18 verschiedene lösliche rBGP-Spezifitäten zur Verfügung, die meisten davon CE-markiert (GRIFOLS Diagnostics, Barcelona, Spanien; Imusyn GmbH, Hannover, Deutschland). **Tabelle 2** zeigt eine Übersicht der derzeit erhältlichen rBGPs. Die Proteine werden als Einzelsubstanzen angeboten, sind aber auch in Form von Cocktails verschiedener Proteinmischungen anwendbar. Sie sind so gestaltet, dass sie die meisten relevanten polymorphen Antigene und die hochfrequenten Antigene des jeweiligen Blutgruppensystems tragen. Mit dieser Konfiguration können Antikörper gegen wichtige polymorphe Antigene (K, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, Lu<sup>a</sup>, Do<sup>a</sup>, Do<sup>b</sup>) und gegen die meisten klinisch relevanten (z.B. k, Kp<sup>b</sup>, Lu<sup>b</sup>, Yt<sup>a</sup>) und klinisch irrelevanten (z.B. Ch<sup>a</sup>, Rg<sup>a</sup>, Kn<sup>a</sup>, McC<sup>a</sup>) hochfrequenten Antigenspezifitäten leicht identifiziert werden. Die rBGPs haben sich als wertvolle Ergänzung für die konventionelle Antikörperdiagnostik erwiesen, da sie die Schwächen der Erythrozyten-basierten Tests bei schwierigen Antikörperkonstellationen ausgleichen<sup>4,6-16</sup>. Von besonderem Wert sind sie bei der Abklärung von Antikörpergemischen (z.B. anti-Fy<sup>a</sup> plus anti-Jk<sup>a</sup>) und Antikörpern gegen hochfrequente Blutgruppenantigene, wenn die konventionelle Diagnostik keine eindeutigen Befunde liefert oder zu lange dauern würde (**Tabelle 1**).

Die Anwendung der löslichen rBGPs ist einfach und kann in jedem immunhämatologischen Labor etabliert werden. Die löslichen rekombinanten Proteine werden als Reaktionshemmer im sogenannten Hämagglutinationshemmtest (HHT) verwendet. Der HHT ist ein in der Immunhämatologie seit langem gebräuchlicher Test, der mit jedem auf dem Markt verfügbaren Reaktionssystem (Gelkartensystem oder Röhrchentest) durchgeführt werden kann. Das Prinzip des HHT beruht darauf, dass die rBGPs die Bindung der Antikörper an die korrespondierenden Antigene der Testerythrozyten aufheben (**Abbildung 1**). Die rekombinanten Proteine liegen in der Regel im Überschuss vor, so dass die Antikörper in einem weiten Titerbereich gehemmt werden. Bei hohen Titern (z.B. > 256) kann es helfen, das Patientenserum vor der Durchführung des HHT mit physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen. Erfolgt keine Hemmung, spricht das dafür, dass entweder der vermutete Antikörper nicht vorliegt oder ein zusätzlicher Antikörper die Reaktion verursacht. Verwendet man im HHT mehrere Testzellen, die sich in gängigen Blutgruppenmerkmalen unterscheiden (z.B. drei Panelzellen), lassen sich im selben Arbeitsschritt Antikörpergemische finden bzw. ausschließen. Da die Proteine in einem nur kleinen Volumen von 2 µl eingesetzt werden, spielen etwaige Verdünnungseffekte im HHT keine Rolle.



**Abbildung 1: Anwendung von rBGPs in der Antikörperdiagnostik**

- A.** Prinzip des Hämagglutinationshemmtestes (HHT). Die rekombinanten Proteine blockieren die Antigenbindungsstellen der Antikörper im Patientenserum, hemmen damit die Bindung der Antikörper an die korrespondierenden Antigene auf den Testerythrozyten und verhindern die Agglutination der Testerythrozyten im indirekten Antihumanglobulintest. Die starke Reaktion ohne Zugabe der rBGPs wird negativ.
- B.** Protokoll des HHT im Gelagglutinationstest.

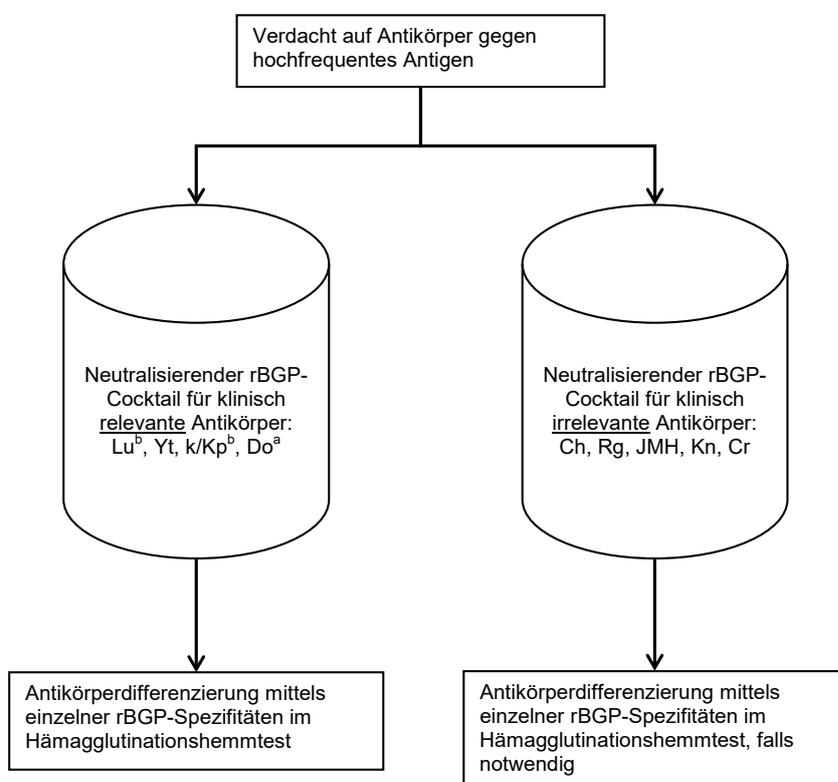
Studien haben gezeigt, dass es unter den Antikörper gegen hochfrequente Antigene Spezifitäten gibt, die vergleichsweise häufig auftreten<sup>2,17</sup>. Von diesen ist die Mehrzahl klinisch nicht relevant, weil sie zu keiner hämolytischen Transfusionsreaktion führen. Die Liste der verfügbaren rBGPs erlaubt die einfache und schnelle Abklärung der meisten Antikörper gegen hochfrequente Antigene und verbessert somit das Management der Fälle mit schwierig zu identifizierenden Antikörpern. Gerade in diesen Fällen könnte es von Vorteil sein, Gemische von rekombinanten Proteinen einzusetzen. Mit Hilfe zweier solcher Antigencocktails, eines, der die klinisch relevanten (e.g., k, Kp<sup>b</sup>, Lu<sup>b</sup>, Yt<sup>a</sup>), und eines, der die klinisch irrelevanten (e.g., Ch<sup>a</sup>, Rg<sup>a</sup>, Sc1, JMH, Kn<sup>a</sup>, McC<sup>a</sup>, Cr<sup>a</sup>) Spezifitäten enthält, lässt sich die transfusionsmedizinische Relevanz eines Antikörpers gegen ein hochfrequentes Antigen schnell ermitteln (**Abbildung 2**). Handelt es sich um einen klinisch relevanten Antikörper, können in einem zweiten Schritt die Reagenzien mit einzelnen Proteinspezifitäten verwendet werden, um für die Versorgung mit kompatiblen Erythrozytenkonzentraten die genaue Spezifität des Antikörpers zu klären. Bei diesem Vorgehen lassen sich zudem etwaige zusätzliche Antikörper, die in den konventionellen serologischen Techniken sonst von den Antikörpern gegen hochfrequente Antigene verdeckt wer-

den, nachweisen, ohne dass Erythrozytenpanel mit seltenen Phänotypen benötigt werden (**Abbildung 3**). Generell ersetzen die rBGPs damit eine ganze Palette an speziellen serologischen Techniken, wie die Absorption/Elution oder die Enzymbehandlung von Testzellen, und eliminieren zudem den Bedarf an seltenen Blutproben. Indem die Bearbeitungszeit von schwierigen Antikörpern mit Hilfe der rekombinanten Proteine von bis zu mehreren Tagen auf nur wenige Stunden dramatisch reduziert wird, wird nicht nur die Patientenversorgung verbessert, sondern auch ein ökonomischer Vorteil generiert.

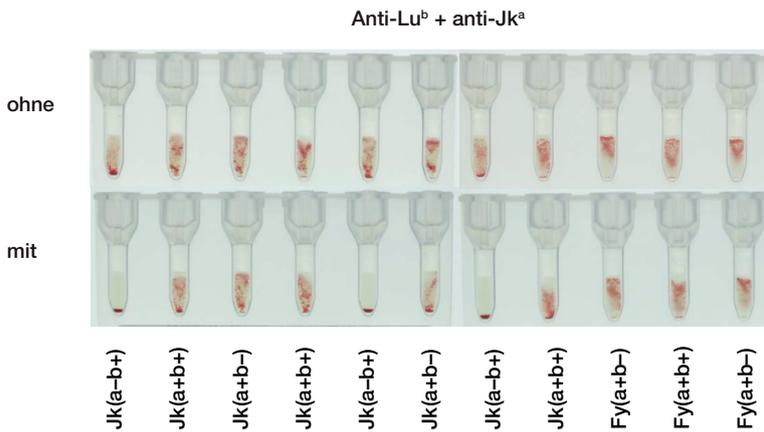
Darüber hinaus bieten die löslichen rBGPs bei Vorliegen klinisch irrelevanter Antikörper gegen hochfrequente Antigene völlig neue Möglichkeiten in der prätransfusionellen Verträglichkeitstestung. Obgleich derartige Antikörper zu keiner Hämolyse führen, verursachen sie positive Reaktionen in der Kreuzprobe und können klinisch relevante Antikörper überdecken. Mit der selektiven Blockade der Antikörper gegen die hochfrequenten Antigene im Patientenserum durch die rBGPs vor Durchführung der Kreuzprobe kann auf elegante Weise die Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger ermittelt werden (**Tabelle 1**).

**Abbildung 2: rBGPs-Cocktails für das Screening von Antikörpern gegen hochfrequente Antigene**

Für den Fall, dass in einem Patientenserum Antikörper gegen ein hochfrequentes Antigen vermutet werden, können für den Antikörpernachweis zwei verschiedene Proteincocktails mit unterschiedlichen Gemischen an rBGPs im Hämagglutinationshemmtest (HHT) verwendet werden. Jeder Cocktail enthält eine Auswahl an Proteinen, die die häufiger vorkommenden Antikörper gegen hochfrequente Antigene inhibieren können: ein Proteincocktail ist spezifisch für klinisch relevante (z.B. Lu<sup>b</sup>, Yt, k/Kp<sup>b</sup>, Do<sup>a</sup>) und der andere für klinisch irrelevante (Ch, Rg, JMH, Kn, Cr) Antikörperspezifitäten. Ein positiver HHT gibt direkt Auskunft über die klinische Relevanz des jeweiligen Antikörpers. Gleichzeitig lassen sich zusätzlich vorliegende klinisch relevante Alloantikörper zuverlässig erkennen. Bei Vorliegen eines klinisch relevanten Antikörpers gegen ein hochfrequentes Antigen können Reagenzien mit einzelnen rBGP-Spezifitäten für die weitere Differenzierung verwendet werden. Wird jedoch ein klinisch irrelevanter Antikörper gegen ein hochfrequentes Antigen nachgewiesen, könnte auf eine weitere Abklärung verzichtet werden, da die genaue Kenntnis der Spezifität für die Blutversorgung nicht benötigt wird. Diese irrelevanten Antikörper können vor der Verträglichkeitstestung mit dem entsprechenden Proteincocktail neutralisiert werden.



## Rekombinantes Lu<sup>b</sup>-Protein



**Abbildung 3: Spezifischer Nachweis zusätzlicher Alloantikörper bei Vorliegen eines anti-Lu<sup>b</sup>**

Sämtliche Testerythrozyten reagieren mit dem Gemisch aus anti-Lu<sup>b</sup> und anti-Jk<sup>a</sup> (oberes Zellpanel) positiv, so dass der zusätzliche anti-Jk<sup>a</sup> maskiert wird. Die Zugabe von löslichem rekombinanten Lutheraner-Protein inhibiert das anti-Lu<sup>b</sup> im Serum; der klinisch relevante Anti-Jk<sup>a</sup> Alloantikörper kann auf diese Weise leicht identifiziert werden (unteres Zellpanel).

## EINFÜHRUNG DER REKOMBINANTEN BLUTGRUPPENPROTEINE IN DIE ROUTINEDIAGNOSTIK

Eine kürzlich veröffentlichte Studie ist der Frage nach dem Stellenwert der derzeit verfügbaren rBGPs im immunhämатologischen Routinelabor in einer prospektiven Untersuchung über einen Zeitraum von sieben Monaten nachgegangen<sup>18</sup>. Es wurden zahlreiche Proben mit einzelnen Erythrozytenantikörpern (anti-Lu<sup>a</sup>, Anti-Fy<sup>a</sup>, Anti-Fy<sup>b</sup>, Anti-K), Antikörpergemische (z. B. Anti-Fy<sup>a</sup> plus Anti-D) und Antikörper gegen hochfrequente Antigene analysiert. Im Mittelpunkt des Interesses stand, inwieweit der Einsatz von rBGPs gegenüber der herkömmlichen Labortechnik die Ermittlung der Spezifitäten erleichtert und zur Beschleunigung des Arbeitsprozesses beiträgt. Die Ergebnisse zeigen, dass der Wert der rBGPs in der Diagnostik mit der Komplexität der Antikörper steigt. Insbesondere machen die rekombinanten Proteine die Befundung von Antikörpergemischen und Antikörpern gegen hochfrequente Antigene sicherer und erzielen eine deutliche Beschleunigung der prätransfusionellen Diagnostik. Aus Sicht der Studienautoren ist es für immunhämатologische Laboren, die regelmäßig komplexere Antikörperfälle bearbeiten, sinnvoll, rBGPs, wie z. B. Fy<sup>a</sup> und Fy<sup>b</sup>, in die Liste der Routinereagenzien aufzunehmen. Größeren immunhämатologischen Laboren, die auch mit selteneren Antikörpern konfrontiert werden, wird darüber hinaus empfohlen, zusätzlich diejenigen rekombinanten Proteine vorzuhalten, die für die Abklärung der häufigsten Spezifitäten gegen hochfrequente Blutgruppenantigene hilfreich sind (k/Kp<sup>b</sup>, K/Kp<sup>b</sup>, Lu<sup>b</sup>, Yt, Ch, Kn).

Die CE-zertifizierten rBGPs stehen seit einem Jahr kommerziell zur Verfügung und werden schon an vielen Stellen im In- und Ausland eingesetzt. Zu den Vorreitern in

Deutschland gehören unter anderem die immunhämатologischen Labore der DRK-Blutspendedienste in Springe, Baden-Baden, Ulm und Hagen. Zu den Anwendern in Europa zählen auch renommierte Referenzlabore in Amsterdam, Bern, Bristol, Dublin und Paris.

## AUSBLICK

Es ist zu erwarten, dass die rBGPs einen festen Platz im immunhämатologischen Labor einnehmen werden. Mit den rBGPs werden auch Routinelabore in die Lage versetzt, die Mehrheit aller Antikörper zu identifizieren. Die Vorteile gegenüber herkömmlichen Techniken und ganz besonders die Einfachheit der Methode verbunden mit der großen diagnostischen Power werden zu einer schnelleren und sichereren Blutversorgung immunisierter Patienten beitragen (**Tabelle 1**)<sup>2,6</sup>. Diese Entwicklung wird sich noch beschleunigen, wenn es gelingt, die rBGPs in die ELISA-Technik oder in Microarrays zu implementieren<sup>4,9,10,12</sup>.

## Der Autor



**Prof. Dr. med. Axel Seltzam**  
DRK-Blutspendedienst NSTOB  
Institut Springe  
axel.seltzam@bsd-nstob.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)

# Immunhämatologische Besonderheiten bei Personen mit Migrationshintergrund

## Zusammenfassung

Chronischer Transfusionsbedarf bei Hämoglobinopathien, vorbestehende Alloimmunisierungen und abweichendes Antigenmuster können die transfusionsmedizinische Versorgung von Zuwanderern erschweren. Syrer besitzen eine ähnliche Blutgruppenverteilung wie Deutsche, die seltenen Phänotypen KK, Yt(a-) und In(b-) sind vermutlich etwas häufiger. Personen aus Afrika südlich der Sahara besitzen häufiger Antigenmuster, die eine Immunisierung gegen gegen hochfrequente Rhesusantigene und Fy3 erlauben.

## Summary

Hemoglobinopathies causing chronic transfusion support, prior alloimmunisation and differing antigen distribution may hamper transfusion support for immigrants. Syrians have a blood group antigen distribution similar to Germans, while the rare phenotypes KK, Yt(a-) and In(b-) are likely more frequent. Individuals from sub-Saharan Africa often possess an antigen pattern which allows immunization against high prevalence antigens of the Rh blood group or Fy3.

## VORBEMERKUNG

Als ich mich bereit erklärt habe, diesen Beitrag zu schreiben, war mir nicht klar, wie schwierig es ist, über das Thema zu schreiben, ohne Gefahr zu laufen, für einen Rassisten gehalten zu werden oder zu Wortungetümen zu greifen, um potentiell negativ besetzte Begriffe zu vermeiden. Um einen lesbaren Beitrag zu erhalten, ist es notwendig, einige Begriffe bewusst „unexakt“ zu fassen: Ich werde daher folgende Begrifflichkeiten benutzen, auch wenn sie rechtlich und ethnisch unzulässig vereinfachen:

Zuwanderer:	Jede Person, die oder deren nähere Vorfahren in Deutschland eingewandert sind
Flüchtling:	Ein Zuwanderer, der nach Deutschland kam, weil er in seinem Heimatland bedroht fühlte, kriegerischen Handlungen ausgesetzt war oder wirtschaftlich keine Existenzgrundlage mehr hatte
Araber:	Personen, die oder deren nähere Vorfahren aus der Levante und der arabischen Halbinsel stammen (also nicht aus Nordafrika)
Afrikaner:	Personen, die oder deren nähere Vorfahren aus Afrika südlich der Sahara stammen
Deutsche:	Personen, deren Vorfahren aus Deutschland stammen oder die in Deutschland geboren wurden und deren Vorfahren aus Europa (einschließlich der gesamten Türkei) stammen
Roma:	Personen, die sich der Volksgruppe der Roma zugehörig fühlen

## EINLEITUNG

Im vergangenen Jahr hat die Zuwanderung in Deutschland deutlich zugenommen, es wird mit etwa eine Million Zuwanderer gerechnet, was deutlich über den Vorjahreszahlen liegt. Bilder mit ertrunkenen Flüchtlingskindern und die Grenzen beinahe überrennenden Flüchtlingstrossen prägten die Nachrichten, die Situation

geriet so weit außer Kontrolle, dass zeitweilig der Zugverkehr eingeschränkt oder Grenzkontrollen wieder eingeführt wurden. Leerstehende Gebäude wurden zu Flüchtlingsheimen umfunktioniert.

Auch wenn eine Million Flüchtlinge in einem Land mit etwa 80 Millionen Einwohnern quantitativ fast keine Rolle spielen, ergeben sich neue medizinische Notwendigkei-

ten. So bringen einige Flüchtlinge aus ihrer Heimat oder vom Weg nach Deutschland Infektionskrankheiten mit, die zuvor in Deutschland fast nicht mehr gesehen wurden. Es stellt sich deshalb die Frage, ob auch die Immunhämatologie vor neuen Herausforderungen steht.

Hier sind es im Wesentlichen drei Aspekte, die zu Schwierigkeiten führen können und gemeistert werden müssen:

- Die Blutgruppenverteilung unterscheidet sich weltweit. Wenn Personen aus außereuropäischen Regionen nach Deutschland kommen, können diese Blutgruppenphänotypen besitzen, die in Deutschland ausgesprochen selten sind.
- Flüchtlinge stammen oft aus Ländern mit einem im Vergleich zu Deutschland niedrigeren Standard der transfusionsmedizinischen Versorgung. Der Immunhämatologe kann daher mit Konstellationen konfrontiert werden, die in Deutschland selten geworden sind; beispielsweise kann es bei fehlender Anti-D-Prophylaxe zur Ausbildung hochtitriger Anti-D-Antikörper bei der Mutter kommen.
- Ein Teil der Zuwanderer stammt aus Regionen, in denen angeborene Störungen der Blutbildung wie Thalassämie verbreitet sind. Hieraus kann sich chronischer Transfusionsbedarf ergeben.

Im vorliegenden Beitrag soll nur auf die immer wieder aufkommende Frage nach eventuellen Besonderheiten der Blutgruppenverteilung und sich daraus möglicherweise ergebenden Versorgungsproblemen und -strategien eingegangen werden.

## AKTUELLE HERKUNFTSLÄNDER VON FLÜCHTLINGEN

Aktuell kommen Zuwanderer, die einen Asylantrag stellen, hauptsächlich aus Syrien, mit Abstand gefolgt von Albanien/Kosovo, Afghanistan, Irak, Serbien/Mazedonien, Eritrea und Pakistan (Quelle: <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/154287/umfrage/hauptherkunftslaender-von-asylbewerbern/>, eingesehen 02.01.2016). Die zuwandernde Population muss nicht mit den Einheimischen des Herkunftslandes identisch sein, oft unterliegen gerade Minderheiten Repressionen oder werden vertrieben. Neben Flüchtlingen gibt es natürlich auch „andere“ Zuwanderer, die beispielsweise aus beruflichen Gründen nach Deutschland kommen.

## WELTWEITE ANTIGENVERTEILUNG

Die Frequenz der Blutgruppenantigene variiert geographisch. Dies ist schon bei den Hauptantigenen der wichtigsten Blutgruppensysteme ABO, Rh und Kell zu beobachten: So ist in Indien Blutgruppe B häufiger als Blutgruppe A und der Rhesus-negative Phänotyp ist in ostasiatischen Ländern eine Rarität; bei Afrikanern ist Js<sup>a</sup> häufiger als K.

Die Probleme, mit denen man bei der immunhämatologischen Diagnostik konfrontiert sein kann, hängen daher erheblich von der untersuchten Population bzw. Ethnizität ab. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick gegeben; die Antigenfrequenzen stützen sich dabei soweit nicht anders angegeben auf das Blood Group Antigen Facts Book von Reid<sup>1</sup>.

### Besonderheiten der Blutgruppenverteilung bei Personen aus dem Nahen Osten (Levante und arabische Halbinsel)

Die Verteilung der ABO-Blutgruppe ähnelt stark der „europäischen“, Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern sind stärker ausgeprägt als die zwischen „Deutschen“ und „Arabern“. So sind die Allelfrequenzen im ABO-Bereich für Deutschland und Syrien<sup>2</sup> nahezu identisch (O: Süddeutschland 0,64; Syrien 0,62; Naher Osten: 0,59–0,73; A: Süddeutschland 0,28; Syrien 0,29; Naher Osten 0,14–0,29; B: Süddeutschland 0,08; Syrien 0,09; Naher Osten 0,08–0,20). Die Frequenz von Rh-negativen Personen ist etwas niedriger als in Deutschland (Süddeutschland Allelfrequenz 0,41; Syrien 0,31, Naher Osten 0,23–0,41).

Auffällig ist eine vergleichsweise hohe Frequenz Kell-positiver Patienten<sup>3</sup> (bis zu 25 % in einigen arabischen Regionen), was zu einer hohen Frequenz des k-negativen Phänotyps führen müsste (bei 25 % Kell positiven Personen errechnet sich eine KK-Frequenz von 1,8 %!). Glücklicherweise ist k nicht so immunogen wie K; eine präventive k negative Transfusionsstrategie ist bei der aktuellen Versorgungslage nicht allgemein durchführbar.

Zwei weitere Antigene sind deutlich häufiger als in Deutschland: Yt<sup>b</sup> (in Deutschland ca. 8 %) liegt in Israel sowohl bei Juden als auch bei Arabern und Drusen im Bereich von 21 % (Juden) bis 26 % (Drusen), dementsprechend tritt der Yt<sup>a</sup> negative Phänotyp mit einer Frequenz von etwa 1:42 auf. Anti-Yt<sup>a</sup> hat eine variable klinische Relevanz; Yt<sup>a</sup> negative Präparate sind in großen Blutspendediensten im Regelfall verfügbar.

Der Fy(a-b-)-Phänotyp, bei dem es zu einer Anti-Fy3-Immunsierung kommen kann, hat bei israelischen Arabern eine Frequenz von 25 %. Beim Fy(a-b-)-Phänotyp liegt ein Fy<sup>b</sup>-Allel vor, bei dem die Expression im Erythrozyten durch eine Mutation im Promotor herunterreguliert ist. Diese Veränderung macht die Erythrozyten resistent gegen Plasmodium vivax, dem Erreger der Malaria tertiana. In Endothelzellen ist Antigen Fy<sup>b</sup> normal exprimiert, so dass eine Anti-Fy<sup>b</sup>-Immunsierung kaum auftritt. Das Anti-Fy3 entsteht meist durch Spezifitätsaufweitung bei einer vorhergehenden Anti-Fy<sup>a</sup>-Immunsierung. Da eine Versorgung mit Fy(a-b-)-Präparaten in Deutschland derzeit extrem schwierig ist, macht es vermutlich Sinn, chronisch transfundierte Patienten mit Fy(a-b-)-Phänotyp mit Fy(a-b+)-Präparaten zu versorgen. Eine Kosten/Nutzen-Analyse ist allerdings schwierig; Anti-Fy3 ist eine eher seltene Spezifität auch in Patientengruppen mit einer hohen Fy(a-b-)-Frequenz. Diagnostisch ist zu beachten, dass Anti-Fy3 im Gegensatz zu Anti-Fy<sup>a</sup> und Anti-Fy<sup>b</sup> auch mit enzymbehandelten Testzellen reagiert.

Ein größeres versorgungstechnisches Problem könnte sich bei Patienten mit Anti-In<sup>b</sup> ergeben. Anti-In<sup>b</sup> kann schwere verzögerte und auch akute hämolytische Transfusionsreaktionen auslösen. Die Frequenz des antithetischen Antigens In<sup>a</sup> liegt in Deutschland bei etwa 0,1 %, woraus sich eine Frequenz von In<sup>b</sup> negativen Blutspendern von etwa 1:4 Millionen errechnet (in der Praxis durch Zuwanderung vermutlich höher). Im namensgebenden Indien („Indian“-Blutgruppensystem) ist die In<sup>a</sup>-Frequenz deutlich höher, weltweit am höchsten ist sie jedoch im Iran und bei Arabern, dort erreicht sie fast 12 %. Dementsprechend sind In<sup>b</sup>-negative Araber mit einer Frequenz von 1:270 zu erwarten.

Weitere, speziell im arabischen Bereich auftretende, seltene Phänotypen, sind der MAM-negative Phänotyp und der AnWj-negative Phänotyp. Beide Formen wurden in mehreren Familien aus dem arabisch/israelischen Raum gefunden.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass in der israelisch-jüdischen Bevölkerung eine Reihe weiterer, sehr seltener Blutgruppenphänotypen beschrieben worden ist, die Relevanz dieser Beobachtung für die Versorgung von Zuwanderern ist jedoch gering.

### **Besonderheiten der Blutgruppenverteilung bei Personen aus dem Mittleren Osten (Afghanistan)**

In Afghanistan<sup>4</sup> ist Blutgruppe B (25–31 %) und AB (4–15 %) häufiger als in Deutschland, A (23–31 %) und

O (26–35 %) seltener. Der Rhesus-negative Phänotyp ist etwas seltener (6–16 %) als in Deutschland, der CDE-Haplotyp tritt mit einer gewissen Frequenz (bis 0,02) auf; daraus ergibt sich, dass der CCD.EE-Phänotyp häufiger (1:5000) sein könnte als in Deutschland. Patienten mit Phänotyp CCD.EE können gleichzeitig Anti-c und Anti-e bilden, was die Versorgung extrem schwierig macht.

Antigen K ist nur etwa halb so häufig wie in Deutschland.

Das in Deutschland extrem seltene Allel *DIA* hat eine Frequenz von 0,01; hieraus ergeben sich nicht nur 2 % Di(a+b+) Personen, sondern es ist auch mit einer Frequenz von etwa 1:10000 mit Di<sup>b</sup> negativen Patienten zu rechnen. Anti-Di<sup>b</sup> kann schwere hämolytische Transfusionsreaktionen auslösen; die Versorgung ist in Deutschland schwierig. In relativ geringer Frequenz findet man auch In<sup>a</sup> und LW<sup>b</sup>.

### **Besonderheiten der Blutgruppenverteilung bei Roma**

Ein erheblicher Teil der Flüchtlinge aus der Balkan-Region sind Roma. Roma stellen allerdings keine einheitliche Gruppe dar, so dass immunhämatologische Aussagen hier schwierig sind. Sie stammen ursprünglich aus Indien, leben aber zumindest seit dem 14. Jahrhundert als Minderheit in Europa. Genetisch stellen sie keine einheitliche Population, sondern eine Vielzahl unterschiedlicher Gruppen dar<sup>4</sup>. Ähnlich wie bei anderen diskriminierten Minderheiten, gibt es Endogamie und Founder-Effekte, mit vermehrtem Auftreten ansonsten sehr seltener Allele. Es ist also auch in dieser Population mit seltenen Phänotypen zu rechnen, auch wenn es meist nur einzelne Familien sind. Bekannt ist beispielsweise ein Jr<sup>a</sup>-negatives Allel.

### **Besonderheiten der Blutgruppenverteilung bei Personen aus Afrika südlich der Sahara**

Die Antigenfrequenzen bei Deutschen und Afrikanern unterscheiden sich deutlich. Dies beruht einerseits auf einem Flaschenhalseffekt bei der Auswanderung der Vorfahren aus Afrika, andererseits könnte auch ein Selektionsdruck zu Gunsten bzw. Ungunsten bestimmter Allele bestanden haben: Einige Krankheitserreger (insbesondere Plasmodien) benutzen Blutgruppenantigene als Eintrittspforte. Das bekannteste Beispiel ist hier der Fy(a-b-)-Phänotyp, der Resistenz gegen Malaria tertiana zur Folge hat und in einigen Arealen Westafrikas mit einer Frequenz von beinahe 100 % auftritt. Die praktischen Implikationen dieses Phänotyps wurden schon im Abschnitt „Naher Osten“ besprochen. Unter Afrikanern ist der Fy(a-b-)-Phänotyp so häufig, dass daran gedacht werden sollte, dass der Fy(a-b-)-Status bei einem Patienten

ten mit einem Antikörper gegen ein hochfrequentes Antigen ein Zufallsbefund sein kann (aber natürlich auch ein Anti-Fy3).

Weitgehend überlappend mit dem Fy(a-b-)-Phänotyp tritt auch der Sl(a-)-Phänotyp auf. Sl<sup>a</sup> ist ein Antigen des Knops-Blutgruppensystems, Anti-Sl<sup>a</sup> reagiert wie Anti-Fy3 mit nahezu allen Such- und Identifizierungszellen. Das Hauptproblem ist hier ein diagnostisches: Anti-Sl<sup>a</sup> selbst besitzt im Regelfall wie andere Antikörper aus dem Knops-Blutgruppensystem keine klinische Relevanz. Da sich die Verbreitung des Fy(a-b-) und Sl(a-)-Phänotyp stark ähneln, wird dieser Antikörper jedoch meist bei Fy(a-b-) Patienten beobachtet. Die Kombination von Fy(a-b-) Phänotyp mit einem Antikörper gegen ein hochfrequentes Antigen lässt zuerst an ein Anti-Fy3 denken. Der Ausschluss mit konventionellen Methoden ist extrem schwierig, da kaum Fy(b+) Sl(a-)-Zellen erhältlich sind. Seit kurzem ist rekombinantes Knops-Protein verfügbar, so dass sich Anti-Sl<sup>a</sup> mittels Inhibition identifizieren und zusätzliche irreguläre Antikörper ausschließen lassen. Weitere hochfrequente Antigene aus dem Knops-Blutgruppensystem, die bei Afrikanern gehäuft negativ sind, sind McCa und KCAM.

Auch der At(a-) negative Phänotyp tritt nahezu nur bei Afrikanern auf. At<sup>a</sup> ist Teil des erst kürzlich charakterisierten Augustin-Blutgruppensystems, Anti-At<sup>a</sup> kann schwere Transfusionsreaktionen auslösen. Das Antigen beruht auf einem Aminosäurepolymorphismus in einem Transportprotein. Da At<sup>a</sup> negative Zellen fast nicht verfügbar sind, ergeben sich sowohl diagnostische als auch versorgungstechnische Schwierigkeiten, wenn ein Patient Anti-At<sup>a</sup> gebildet hat.



Eine der größten immunhämatologischen Herausforderungen ist die bei Afrikanern gegenüber Deutschen erheblich größere Variabilität der Rhesus-Allele. In Deutschland ist Partial D eine Rarität, und es gibt nur vier einigermaßen häufige *RHCE*-Allele, Ce, C<sup>w</sup>Ce, ce und cE. Bei Afrikanern ist Partial D wesentlich häufiger (in manchen Gegenden im zweistelligen Prozentbereich), und es gibt ein Sammelsurium an *RHCE*-Allelen, die oberflächlich betrachtet meist wie ce oder Ce aussehen, denen jedoch hochfrequente Rhesusantigene fehlen. Vor Kenntnis der molekularen Struktur wurden die Antikörper Anti-hr<sup>B</sup>, Anti-hr<sup>S</sup>, Anti-Hr und Anti-Hr<sup>B</sup> beschrieben, mittlerweile ist klar, dass beinahe jedes variante *RHCE*-Allel Antikörper gegen andere *RHCE*-Allele bilden kann, und es wird immer deutlicher, dass in der Praxis unterschiedliche Antikörper als Anti-hr<sup>S</sup> bezeichnet worden sind. Die Situation ist so komplex, dass in den Vereinigten Staaten versucht wird, Spender und Empfänger aufgrund des Genotyps zu matchen; eine einfache Strategie „Afrikanisches Blut für Afrikaner“ ist unzureichend, da die genetischen Unterschiede zwischen unterschiedlichen Afrikanern beinahe so groß sind wie die zwischen Deutschen und Afrikanern. Schon in den USA mit der großen Afroamerikanischen Population kann die Beschaffung passenden Blutes für einen immunisierten Patienten extrem schwierig sein, in Deutschland ist sie extrem schwierig und oft wird Unterstützung aus benachbarten Ländern benötigt.

Für die Praxis sollte folgendes beachtet werden: Bei Afrikanern ist ein abgeschwächtes „D“ im Phänotyp ccD.ee höchst verdächtig auf ein Partial D, diese Patienten werden besser Rhesus-negativ versorgt<sup>5</sup>. Ebenso kann beim Phänotyp CcD.ee das Antigen C mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf dem *Cde<sup>S</sup>*-Allel beruhen. Dieses Allel exprimiert ein partielles C-Antigen, wenn man eine Rh-kompatible Versorgung anstrebt, sollte man falls möglich das Antigen C vermeiden.

Die Antigene des Cromer- und Dombrock-Blutgruppensystems liegen auf GPI-verbundenen Glykoproteinen und fehlen auf PNH-Erythrozyten. Antikörper in diesen Blutgruppensystemen sind klinisch relevant, die Antikörper des Dombrock-Blutgruppensystems haben sogar den Ruf, selbst bei sehr schlechter serologischer Nachweisbarkeit, heftige Transfusionsreaktionen auslösen zu können. Die Antigene des Cromer-Blutgruppensystems beruhen auf Polymorphismen in CD55 (DAF), die des Dombrock-Blutgruppensystems auf solchen in der ADP-Ribosyltransferase ART. In beiden Blutgruppensystemen gibt es hochfrequente Antigene, die bei Deutschen immer, bei Afrikanern fast immer, vorhanden sind: Im Cromer-System Cr<sup>a</sup>, Tc<sup>a</sup> und WES<sup>b</sup>, im Dombrock-System Hy und

Jo<sup>a</sup>. Dabei erreicht der Cr<sup>a</sup>-negative-Phänotyp bei Afrikanern fast 1 %.

Das Antigenpärchen Js<sup>a</sup>/Js<sup>b</sup> spielt bei Afrikanern eine ähnliche Rolle wie K/k bei Deutschen. Js<sup>a</sup> hat eine Frequenz von ca. 20 %, der Js(b)-Phänotyp ist dementsprechend mit etwa 1 % zu erwarten (und somit häufiger als der k-Phänotyp. Wie die meisten Kell-Antikörper ist Anti-Js<sup>b</sup> klinisch relevant und kann schwere Transfusionsreaktionen auslösen.

Bei etwa 1 % der Afrikaner fehlt das Antigen U. U gehört zum MNS-Blutgruppensystem, U-negative Personen kann man leicht daran erkennen, dass Sie weder S noch s exprimieren; es gibt jedoch auch einen S-s-U+-Phänotyp. Anti-U kann schwere hämolytische Transfusionsreaktionen auslösen. Anti-S und Anti-U lassen sich mit enzymbehandelten Testzellen nachweisen.

## AUSWIRKUNGEN DER ABWEICHENDEN BLUTGRUPPENVERTEILUNG BEI ZUWANDERERN

Das Vorkommen „exotischer“ Phänotypen bei Zuwanderern ist in mehrfacher Hinsicht eine Herausforderung für die Immunhämatologie:

Erstens sind entsprechend antigen-negative Präparate oft kaum verfügbar. Eine ähnliche Situation bestand noch vor 15 Jahren auch für die Antigene Yt<sup>a</sup>, Kp<sup>b</sup>, Lu<sup>b</sup> und Vel. Dies konnte durch breit aufgestellte Typisierungsprojekte unter Blutspendern erheblich verbessert werden. Die Mehrheit der Blutspender stammen aber nicht aus den Ländern, aus denen aktuell Zuwanderer kommen: Diese sind nach wie vor eine kleine Minderheit in der deutschen Bevölkerung, die zudem in Abhängigkeit von ihrer Herkunft oft nicht zum Spenden zugelassen wird, beispielsweise weil sie in einem Malariagebiet aufgewachsen sind. Hier wäre eine leicht umsetzbare Reentry-Regelung für Malaria hilfreich: Die Suche nach Antigen-negativen Spendern unter europäisch-stämmigen Spendern ist nämlich für einige Spezifitäten nahezu aussichtslos. Um die Versorgung zu verbessern, muss man daher Blutspender in den entsprechenden Populationen werben, und unter diesen Spendern gezielt nach den entsprechenden seltenen Phänotypen (die ja oft gar nicht so selten sind wie z. B. Fy(a-b-) in Westafrika) zu suchen.

Zweitens fehlt es jedoch häufig nicht nur an Präparaten, sondern bereits an Testzellen. Die üblichen, kommerziellen Antikörperidentifizierungspanels enthalten zwar

oft eine Fy(a-b-)-Zelle, sind aber für die anderen hochfrequenten Antigene nahezu durchgehend positiv. Die Laboratorien müssen hier auf einen Vorrat eigener Zellen zurückgreifen, oft im Austausch mit anderen Blutspendediensten erworben. Auch hier ist selten eine At(a-) oder Di(b-)-Zelle vertreten. Die Diagnostik selbst in einem Labor bei einem überregionalen Blutspendedienst kommt daher häufig nicht über die Aussage „Antikörper gegen hoch frequentes Antigen“ hinaus. Dementsprechend ist es unmöglich, passende Präparate zu besorgen, und das Material muss zunächst an ein spezialisiertes Labor versandt werden.

Die mittlerweile steigende Verfügbarkeit rekombinanter Blutgruppenproteine ist hier ein deutlicher Fortschritt: Diese Proteine hemmen im Regelfall sämtliche hochfrequenten Antigene eines Blutgruppensystems, so dass zumindest dieses schnell identifiziert und die Diagnostik in die richtige Richtung gelenkt werden kann. Derartige Proteine sind beispielsweise verfügbar für die Antigene des Indian, Knops, Kell, Lutheran, Dombrock und Cartwright-Blutgruppensystems. Sie sind daher hilfreich bei der Identifizierung von Antikörpern wie Anti-In<sup>b</sup>, Anti-Sl<sup>a</sup>, Anti-Yt<sup>a</sup> und Anti-Js<sup>b</sup>. Leider ist es schwierig, derartige Proteinzubereitungen von Membranproteinen, die großenteils aus transmembranären Helices bestehen, zu produzieren. Deshalb ist bis jetzt kein lösliches Rhesus- oder Kidd-Antigen verfügbar, und es erscheint unwahrscheinlich, dass für Di, Jr, Lan und Augustin in Kürze derartige Reagenzien verfügbar sein werden.

Die erhöhte Variabilität der Blutgruppenantigene spiegelt sich auch in einer erhöhten Variabilität der entsprechenden Allele wieder. Das kann dazu führen, dass Methoden zur molekularen Blutgruppenantigenvorhersage, die meist primär an Proben von Europäern getestet wurden, die entsprechenden Allele nicht korrekt erfassen. Beispielsweise zeigte sich, dass zuvor als zuverlässig erachtete Methoden zur molekularbiologischen Vorhersage des Antigens C und der D-Zygotie bei Proben von Afrikanern häufig versagen. Auch die Ergebnisse einer molekularbiologischen Blutgruppenbestimmung sollten daher mit der entsprechenden Vorsicht interpretiert werden.

## CHRONISCHER TRANSFUSIONSBEDARF

Hämoglobinopathie-bedingte Anämien, insbesondere Thalassämien und Sichelzellanämien, sind in vielen Herkunftsländern von Flüchtlingen deutlich häufiger als in Deutschland. Sichelzellanämie ist in Afrika südlich der Sahara verbreitet, aber auch in Griechenland und Italien.

## Regionale Häufungen von seltenen Phänotypen

Population	Hochfrequenter Phänotyp								
Araber	AnWj- (Palästinenser)	Fy(a-b-)	Jr <sup>a</sup>	MAM-	Yt(a-)				
Afrikaner	At(a-)	Cr(a-)	Es(a-)	Fy(a-b-)	hr(B-)	hr(S-)	Hy(-)	Jo(a-)	
	Js(b-)	KCAM-	McC(a-)	Sl(a-)	Tc(a-b+c-)	U-	S-s-U+	Wes(b-)	
Osteuropa (Rumänien)	Gy(a-)								
Inder	In(b-)	Oh (Bombay)		Para-Bombay					
Iraner	In(b-)								
Südamerikaner	Di(b-)	Es(a-)							
Native Amerikaner	Di(b-)	KUCL-							
Japaner	Di(b-)	Dr(a-)	En(a-)	Gy(a-)	Crnull	JK(a-b-)	Jr(a-)	Knull	
	Lan-	MkMk	Oh (Bombay)		Ok(a-)	P-	PP1Pk-	UMC-	
Niederländer	DISK-								
Jüdische Diaspora	Dr(a-) (Buchara)		MER2- (Indien)						
Finnen	En(a-)	JK(a-b-)	Knull	MAR-	P-	WES(b-)=			
Kanadier	En(a-)	PEL							
Engländer	En(a-)								
Mexikaner	Es(a-)	Ge:-2,3							
Israeli	Fy(a-b-)	Ge:-2,3	K22-	Lu20-	Lu21-	P-	PP1Pk-	Yt <sup>a</sup> -	
Papua-Neuguinea	Ge:-2-3								
Melanesier	Ge:-2-3								
Polynesier	JK <sup>a</sup> -b-								
Europäer	k-	K12-	Kn(a-)	Kp(b-)	Lan-	Tc(a-b-c+)	Yk(a-)		
Reunion	Knull	Para-Bombay							
Balten	LW(a-)								
Türken	MER2-								
Portugiesen	MER2-								
Schweizer	MkMk								
Schweden	PP1Pk-	Vel-							
Thais	SERF-								

Tabelle 1: Regionale Häufungen von seltenen Phänotypen (nach<sup>1</sup>)

Thalassämien sind im gesamten tropischen und subtropischen Raum mit Ausnahme von Wüstengebieten prävalent, insbesondere auch in der Levante. Diese Verbreitung der Hämoglobinopathien wird durch einen Selektionsdruck der unter entsprechenden klimatischen Bedingungen in der Vergangenheit oder noch aktuell verbreiteten Malaria erklärt; Sichelzellanämie bedingt schon bei heterozygoter Erbanlage einen protektiven Effekt gegen Malaria; bei Thalassämie scheinen schwere Verlaufsformen der Malaria seltener aufzutreten. Die  $\beta$ -Thalassämie-Trägerrate in Syrien liegt bei etwa 5 %, im Irak bei 3–5 %; die entsprechenden Raten für alpha-Thalassämie bei 1–5 bzw. 1 %. Die Sichelzellenträgerrate liegt im Irak bei 1–6,5 %; Sichelzellanämie ist vor allem ein Problem im tropischen Afrika.

Heterozygote Träger eines Thalassämie-Gens sind im Allgemeinen asymptomatisch, homozygote Träger in der Regel schon in der Kindheit transfusionsbedürftig. Mit heutiger Therapie erreichen Patienten mit Thalassämie auch in Schwellenländern, z.B. Iran, in erheblichem Maß das Erwachsenenalter.

## WELCHE AUSWIRKUNGEN SIND ZU ERWARTEN

Die vermutlich erste spürbare Auswirkung des Zustroms von Flüchtlingen dürfte ein Anstieg von chronisch transfusionspflichtigen Patienten mit angeborener Hämoglobinopathie sein. Bei dieser Patientengruppe kann eine gematchte Transfusionsstrategie die Alloimmunisierungsrate reduzieren, Mindeststandard ist eine Beachtung der Rhesusformel und des Kell-Antigens. Ohne Beachtung der Rhesusformel haben Patienten mit Hämoglobinopathie eine Alloimmunisierungsrate von bis zu über 30 %.

Gerade bei Patienten, die aus Bürgerkriegsgebieten stammen, muss damit gerechnet werden, dass die vorherige Versorgung nicht dem in Deutschland üblichen Standards entspricht. Denkbar ist das sowohl in Bezug auf die Auswahl der Präparate als auf die Sensitivität der eingesetzten Methoden. Man kann daher Patienten begegnen, die mehrere, unter Umständen auch hochtitrige Alloantikörper gebildet haben. Die Aufklärung der Spezifität dieser Antikörper ist aber im Regelfall mit serologischen Routinemethoden möglich, ebenso wie eine Versorgung unter Berücksichtigung der Alloantikörper. Vorsicht ist aller-

dings unter Umständen bei der Bestimmung des Antigenstatus geboten, bei chronisch transfundierten Patienten bestimmt man im Regelfall hauptsächlich die Antigene der zuletzt transfundierten Erythrozyten; eine molekulare Antigenbestimmung zur Ermittlung des „wahren“ Antigenstatus ist deshalb indiziert.

Patienten mit Alloimmunisierung gegen ein hoch frequentes Antigen werden – wie auch unter „Deutschen“ – selten bleiben. Wenn es aber einmal zu einer derartigen Immunisierung kommt, kann das Zielantigen durchaus „exotisch“ sein. Die größte Herausforderung ist hier sicher die Versorgung von Zuwanderern aus Afrika südlich der Sahara, da hier mehrere transfusionsmedizinisch ungünstige Faktoren zusammen kommen: Hohe Prävalenz von transfusionsbedürftiger Sichelzellanämie mit hoher Alloimmunisierungsrate, extrem komplexe Rhesusvarianten mit leichter Immunisierbarkeit gegen „normale“ Rhesusformeln, extrem hohe Frequenz des in Deutschland sehr seltenen Fy(a-b-)-Typs, hohe Malariaprävalenz als Ausschlusskriterium bei der Blutspende.

Aber auch bei anderen „exotischen“ Phänotypen wie In(b-) sind die entsprechenden Antigen-negativen Spender in der heimischen Bevölkerung teilweise nicht zu finden. Eine Integration der Flüchtlinge in die blutspendende Bevölkerung ist daher dringend erforderlich. Hier ergeben sich Herausforderungen für die Transfusionsmedizin im Allgemeinen: Wie motiviere ich Flüchtlinge zum Blutspenden? Wie stelle ich sicher, dass sie die Fragen des Spende Bogens verstehen und korrekt beantworten? Wie kann eine Rückverfolgung des Spenders sichergestellt werden? Nur wenn diese Probleme angegangen werden, kann die Immunhämatologie eine sichere Versorgung von Patienten mit Antikörpern gegen hoch frequente, unter Deutschen fast regelmäßig vorhandene Antigene sicherstellen.

### Der Autor



**PD Dr. med. Franz F. Wagner**  
DRK-Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige GmbH  
Institut Springe  
franz.wagner@bsd-nstob.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)

# Plättchenlysat (PL) aus Thrombozytenkonzentraten als pharmazeutischer Hilfsstoff im Sinne einer optimierten Verwendung von Blutprodukten

## Zusammenfassung

Mit zunehmendem Einsatz der Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP, advanced therapy medicinal product) und innovativer Zelltherapeutika, wächst der Bedarf an xenogenfreien Kulturmedien. Quarantänefreies Plättchenlysat (PL), das aus Thrombozytenkonzentraten 0 bis 3 Tage nach deren Laufzeit hergestellt wird, bietet eine sehr gute und in doppeltem Sinne „humane“ Alternative zum (fetalen) Kälberserum (FBS bzw. BS). Wir beschreiben hier die Herstellung und weitere mögliche Einsatzgebiete des PL.

## Summary

Emerging production of advanced therapy medicinal product (ATMP) and innovative cellular therapeutics goes along with higher and urgent need for xenogen-free culturing media. Quarantine free platelet lysate (PL) derived from expired thrombocyte concentrates provides a very good and human(e) alternative to (fetal) bovine serum (FBS or BS, respectively). We describe the production and further possible applications of PL.

## EINLEITUNG

Für die *in vitro* Kultivierung von Zelllinien wird dem Nährmedium in der Regel tierisches Serum als Supplement zugesetzt. Das am häufigsten verwendete Serum ist das fetale bovine Serum (FBS) gefolgt von bovinem Serum (BS). Das tierische Serum dient hierbei als Quelle für Wachstumsfaktoren und Zytokine, die für das Überleben und die Proliferation der Zellen notwendig sind. Wachstumsfaktoren und Zytokine werden im Rahmen der Gerinnung des Vollblutes und der damit verbundenen Aktivierung von Thrombozyten und Leukozyten (insbesondere Granulozyten) freigesetzt.

Folgende Aspekte haben in den letzten Jahren zunehmend dazu geführt, dass für die Kultivierung und Expansion von Zellen, die für den klinischen Einsatz vorgesehen sind, die Verwendung von tierischen Sera nicht mehr befürwortet wird:

1. Übertragung von (neuen) Infektionserregern von Tier auf Mensch.
2. Fehlende Möglichkeit zur Quarantänelagerung der tierischen Seren und der damit verbundenen Nachtestung der Spendertiere, da im Rahmen der Gewinnung des Serums das Spendertier/-fetus stirbt.
3. Ethische Aspekte bei der Gewinnung des tierischen Serums.

4. Unterschiede in der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung des tierischen Serums im Vergleich zum menschlichen, was dazu führt, dass *ex vivo* kultivierte Zellen Eigenschaften annehmen könnten, die sie nach der klinischen Anwendung *in vivo* verlieren.
5. Kontakt mit xenogenem Material und somit eine potentielle Veränderung der Eigenschaft von ATMP, z.B. durch Präsentation von xenogenen Antigenen durch das Kulturverfahren auf den zur Anwendung am Menschen kultivierten Zellen

Menschliches Serum als „optimale“ Alternative zum tierischen ist allerdings mit dem Problem verbunden, dass bei der Gewinnung des Serums die restlichen Bestandteile des gespendeten Vollblutes nicht mehr für die Weiterverarbeitung zur Verfügung stehen, da die Aktivierung der Gerinnung mit folglich Verklumpung zellulärer Komponenten des Vollblutes die Voraussetzung für die Gewinnung des Serums „off-the-clot“ ist. Dieser Umstand bedingt, dass nur bei einem Teil der Blutspender (in der Regel Spender mit der Blutgruppe AB) das gespendete Vollblut zum Serum verarbeitet werden kann, um die reguläre Versorgung mit Blutprodukten (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate) nicht zu gefährden. Das Plasma als FFP (fresh frozen plasma) oder das rekalkifizierte Plasma bieten ebenfalls keine gute Alternative, da der Gehalt an Wachstumsfaktoren und Zytokinen im Plasma deutlich geringer ist als im Serum.

Plättchenlysat (PL) hingegen beinhaltet eine Vielfalt an Zytokinen mit teilweise hohen Konzentrationen<sup>1-4</sup>. Da das PL in der Regel aus abgelaufenen Thrombozytenkonzentraten hergestellt wird, wird hierdurch auch der Forderung nach maximaler und optimaler Nutzung des gespendeten Blutes Rechnung getragen, ohne dass es zu einer Beeinflussung der Grundversorgung kommt.

## HERSTELLUNG VON PL

Zur Herstellung des PL werden Thrombozytenkonzentrate 0 bis 3 Tage nach Ablauf ihrer Haltbarkeit zunächst tiefgefroren. Durch den anschließenden Auftauvorgang kommt es zur Lyse der meisten Blutplättchen, die mit einer Freisetzung intrazellulärer Wachstumsfaktoren, Zytokine und Kalzium einhergeht<sup>2</sup>. Das freigesetzte Kalzium bindet einen Teil des Zitrats, das sich als Antikoagulant im Produkt befindet, und aktiviert somit die Gerinnungskaskade, die zur Verklumpung noch nicht lysierter Thrombozyten und der konsekutiven Freisetzung weiterer Wachstumsfaktoren und Zytokine führt. Allerdings läuft die Gerinnungskaskade nicht vollständig ab, so dass man bei späteren Einfrier-/Auftauvorgängen des PL weiterhin die Bildung von Präzipitaten beobachten kann. Die Präzipitate stören nicht bei der Kultivierung von Zellen – es gibt Hinweise, dass Kryopräzipitate sogar eher einen positiven Einfluss auf die Kultivierung von primären Zellen haben könnten – allerdings können sie die Konsistenz des Nährmediums derart ändern, dass die Ernte der kultivierten Zellen erschwert ist. Aus diesem Grund wird dem PL im Rahmen des Wiederauftauens jedesmal so viel Heparin zugesetzt, dass sich eine finale Konzentration von

1 IU Heparin/ml PL-versetztem Nährmedium ergibt.

Weitere Schritte, die im Rahmen der Herstellung zur „Veredelung“ des PL eingesetzt werden, sind:

1. Bestrahlung der Thrombozytenkonzentrate vor dem Einfrieren, um sicherzustellen, dass sich keine teilungsfähigen Lymphozyten im Endprodukt (PL) befinden
2. Filtration zum Entfernen der im Rahmen der Gerinnung entstandenen Verklumpungen
3. Sterilfiltration<sup>3</sup>
4. Quarantänelagerung der eingefrorenen Präparate und Nachtestung der Blutspender frühestens vier Monate nach der Spende, die zur Herstellung des jeweiligen Thrombozytenkonzentrats geführt hat in Analogie zur Quarantänelagerung von Plasmen

In der Regel wird eine Charge des PL als Pool-PL aus bis zu 100 Einzelspendern (dies entspricht 25 Pool-Thrombozytenkonzentraten) hergestellt, um individuelle Schwankungen des Zytokingehalts bei den einzelnen PL auszugleichen und so eine bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen PL-Chargen zu erzielen<sup>2-4</sup>.

## IDENTIFIZIERUNG DER ESSENTIELLEN KOMPONENTEN:

Das so hergestellte PL enthält zahlreiche verschiedene Faktoren (**Tabelle 1**), von denen bekannt ist, dass sie z. B. das Wachstum von MSC begünstigen. Daher wurde das Wachstum von MSC als Messparameter für die Identifizierung der essentiellen Komponenten des PL verwendet.

Durch Inhibition der Wirkung von PDGF (platelet derived growth factor), FGF-2 (b-FGF, fibroblast growth factor 2) sowie TGFbeta (transforming growth factor beta) mit inhibierenden Antikörpern bzw. Zusatz dieser Faktoren – einzeln oder in Kombination zu Medien – konnte gezeigt werden, dass diese drei Faktoren essentiell, jedoch nicht ausreichend für die wachstumsvermittelnde Wirkung des PL sind<sup>2,3</sup>. Offensichtlich befinden sich im PL noch weitere, bisher noch nicht näher charakterisierbare Faktoren, die im Zusammenspiel mit PDGF, FGF-2

### Pool- und Filtrationsvorgangs des PL im geschlossenen System

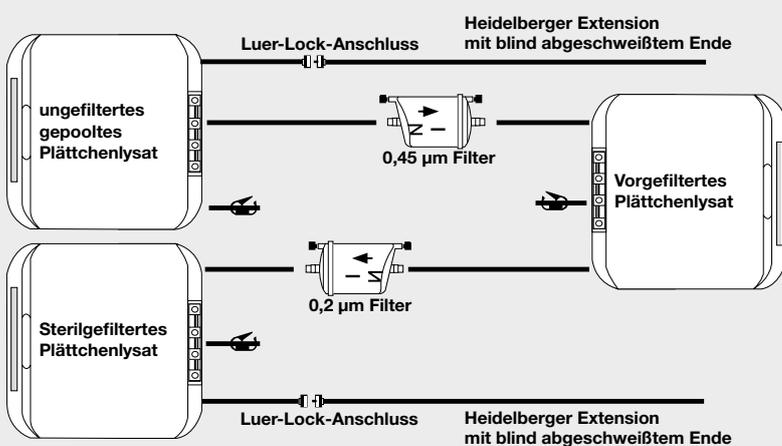


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Pool- und Filtrationsvorgangs des PL im geschlossenen System im IKT Ulm

und TGFbeta die Proliferation von MSC positiv beeinflussen. Daher ist der Ersatz von PL durch eine chemisch definierte Mischung von Wachstumsfaktoren bisher nicht möglich.

Wie wir für das am IKT Ulm hergestellte PL zeigen konnten, besteht nur eine sehr geringe Chargenvariabilität hinsichtlich der oben beschriebenen drei essentiellen Komponenten des PL.

## EINSATZMÖGLICHKEITEN:

### 1. Einsatz bei der Herstellung von ATMP

Routinemäßig wird – neben menschlichem Serum und FBS – PL als Mediumsupplement hauptsächlich zur Kultivierung und Expansion von mesenchyma-

len Stromazellen (MSCs) eingesetzt<sup>1,2,4</sup>, während für andere Zelllinien der Ersatz des FBS durch PL derzeit sehr aktiv überprüft wird, da für alle Zelllinien, die für einen späteren klinischen Einsatz vorgesehen/geplant sind, die Exposition gegenüber xenogenen Substanzen (wie FBS) vermieden werden soll. Somit etablieren derzeit einige Zellbanken bereits Zelllinien, die von Beginn an in xenogenfreien Medien kultiviert wurden.

### 2. Trägermatrices für ATMP

Die Fähigkeit des PL zur Gelbildung nach dem Auftauen bietet die Möglichkeit einer 3D-Kultivierung von Zellen sowie einfacheren Transports von Zellen<sup>5</sup>, die sich in Kultur befinden. In PL-Gel eingebettete Zellen können zudem auch sehr gut bei lokaler Anwendung platziert werden, was zudem gewährleistet, dass applizierte Zellen eine gewisse Zeit am Applikationsort verbleiben.

### 3. Migration von Zellen zum Ort der Anwendung

Für Chemotaxisassays werden inzwischen unterschiedlich vernetztes PL kommerziell angeboten, wobei der Vernetzungsgrad durch den Zusatz von aktiviertem Fibrin erreicht wird.

### 4. Behandlung der Arthrose des Kniegelenks

Plättchenreiches Plasma wird seit einiger Zeit im Rahmen der „Eigenblutbehandlung“ zur Behandlung osteoartikulärer Defekte<sup>6,7</sup> wie z.B. Arthrose des Kniegelenks eingesetzt. PL wird als effektivere Behandlungsalternative in den USA und Australien für diese Anwendung bereits kommerziell angeboten. Klar definiertes PL aus quarantäne-

Inhaltsstoff	Konzentration in pg/ml*	Inhaltsstoff	Konzentration in pg/ml*
G-CSF	74	MIP-1 $\alpha$	47
GM-CSF	34	MIP-1 $\beta$	51
INF $\gamma$	14	sCD40L	29738**
TNF $\alpha$	8	sVCAM-1	1789695**
IL-1 $\alpha$	41	sICAM-1	137300**
IL-1 $\beta$	3	bFGF	495
IL-2	0	TGF-b1	139029
IL-6	3	PDGF-AA	239412**
IL-7	32	PDGF-AB/BB	571730**
IL-8	80	RANTES/CCL5	2705600**
IL-10	3	CXCL 1/2/3 (GRO)	11126
VEGF	325		

Inhaltsstoff	Konzentration in g/l***
Gesamtprotein	26
Albumin	16

Tabelle 1: Identifizierte Zytokine und Wachstumsfaktoren im PL

\* Mittelwert aus 3 Chargen, \*\* Mittelwerte aus 9 Chargen,

\*\*\* Mittelwerte aus 13 Chargen

## Die Autoren



**Prof. Dr. med. Ramin Lotfi**  
Universitätsklinikum Ulm  
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und  
Immungenetik (IKT) Ulm gemeinnützige GmbH  
r.lotfi@blutspende.de



**Dr. rer. medic. Markus Thomas Rojewski**  
DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg  
– Hessen gemeinnützige GmbH,  
Universitätsklinikum Ulm  
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und  
Immungenetik (IKT) Ulm  
markus.rojewski@uni-ulm.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)

gelagerten Thrombozytenkonzentraten mit geringen Schwankungen im Gehalt der enthaltenen Faktoren könnte hierzu eine besser definierte, kostengünstige Alternative darstellen. Für diese Anwendung wird der eindeutige Nachweis der Wirksamkeit jedoch noch kontrovers diskutiert.

### 5. Gele und Auflagen zur Wundheilung

Da das Plättchenlysat reich an Wachstumsfaktoren und Zytokinen ist, die zur Wundheilung und Immunsuppression nötig sind<sup>2</sup>, ist es denkbar, dass sein topischer Einsatz mit einem positiven Effekt hinsichtlich Förderung der Wundheilung verbunden sein könnte.

### 6. Gewebe-/Organbanken

Die überwiegende Mehrheit der Augenhornhautbanken verwenden derzeit noch FBS als Mediumsupplement. Auch hier ist zu überprüfen, ob FBS durch PL (oder humanes Serum) ersetzt werden kann, wobei insofern Vorsicht geboten ist, als sich hohe Konzentrationen von Wachstumsfaktoren und Zytokinen wie FGF-2, PDGF, Insulin-Like-Growth-Factor (IGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), im PL befinden, die nach der Transplantation zu einer Einwanderung neuer Gefäßstrukturen in Richtung des Transplantats führen

Dr. med. Markus M. Müller, Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Erhard Seifried

## Neues aus der Rubrik „Was tun wir bei ...?“

Prophylaxe einer Transfusions-assoziierten Graft-versus-Host-Erkrankung (ta-GvHD) durch Bestrahlung zellulärer Blutpräparate vor Transfusion

### Zusammenfassung

Die Bestrahlung zellulärer Blutprodukte, also vor allem von Erythrozytenkonzentraten (EK) und Thrombozytenkonzentraten (TK), mit 30 Gray dient der Prophylaxe einer Transfusions-assoziierten Graft-versus-Host-Erkrankung (ta-GvHD) bei immuninkompetenten Transfusionsempfängern. Wenn diese Transfusionsnebenwirkung auch auf Einzelfälle beschränkt ist, so ist ihr letaler Ausgang doch Grund genug, diese einfache Prophylaxe vor Transfusion durchzuführen.

Die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasma-derivaten der Bundesärztekammer führen die Indikationen zur Bestrahlung zellulärer Blutkomponenten detailliert auf. Allerdings ergeben sich in der praktischen Umsetzung der Leitlinien-Inhalte immer wieder Fragen und Probleme, die der vorliegende Beitrag adressiert. So ist unter anderem die Logistik bestrahlter Blutpräparate, die für einen individuellen Patienten auf Anforderung hergestellt werden, für einige kleinere Krankenhäuser problembeladen. Auch der Zeitraum, über welchen zelluläre Blutpräparate bei den einzelnen Erkrankungen bestrahlt werden sollten, ist für einzelne Indikationen in manchen Häusern nicht oder nicht korrekt festgelegt. Schließlich führen auch die Querschnitts-Leitlinien Krankheitsentitäten auf, bei denen die Evidenz für oder gegen eine Bestrahlung zellulärer Blutpräparate nicht ausreichend ist. Hier muss lokal entschieden werden.

Die Autoren stellen die Bestrahlungsindikationen ihres Universitätsklinikums als ein mögliches Beispiel vor, wie die genannten Fragen beantwortet werden können. Diese Bestrahlungsindikationen wurden 2009 durch eine Expertengruppe des Universitätsklinikums Frankfurt erarbeitet und im Dezember 2009 durch die Transfusionskommission verabschiedet. Es ist wichtig, die jeweiligen Bedingungen „vor Ort“ zu berücksichtigen.

### Summary

Irradiation of cellular blood components, mainly packed red blood cell concentrates (RBC) and platelet concentrates (PC), using  $\gamma$  irradiation with 30 Gy, prevents transfusion-associated Graft-versus-Host Disease (ta-GvHD) in severely immunocompromised recipients. Even if extremely rare, the fatal outcome of ta-GvD makes it mandatory to perform this easy form of prophylaxis.

The cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives by the German Medical Association specify indications for irradiation of cellular blood components in detail. However, in daily work, questions and problems often arise when one tries to implement the guidelines in a specific hospital. This article tries to answer some of the frequently asked questions. The logistics of irradiated blood components, produced for an individual recipient on request, is problematic for some smaller hospitals. In addition, the time span for treatment with irradiated cellular blood components in specific courses of disease or specific groups of patients is not always or not always correctly defined. The cross-sectional guidelines finally list a number of diseases, for which there is not enough evidence to decide pro or contra irradiation of cellular blood components. Here, a local decision is mandatory.

The authors present the irradiation indications of their university hospital as a potential idea, how to answer these questions. These indications were developed by a group of physicians at the Frankfurt university hospital in 2009. The transfusion commission accepted these indications in December 2009. The local situation has always to be taken into account.

## HINTERGRUND

Trotz der in Deutschland seit 2001 eingeführten Leukozytendepletion zellulärer Blutpräparate, die mit einer Reduktion der Leukozyten um mindestens 99,9 % hoch effektiv ist, können in den Blutpräparaten vereinzelte stammzellnahe und damit teilungs- und vermehrungsfähige Spenderlymphozyten verbleiben.

Bei zufälligen oder – im Falle von HLA-ausgewählten Präparaten beabsichtigten – HLA-(Teil-)Übereinstimmungen zwischen Blutspender und Transfusionsempfänger kann es zu einem Anwachsen von Spenderlymphozyten im Empfängerorganismus kommen. Ganz besonders bei immuninkompetenten oder -geschwächten Transfusionsempfängern kann die Immunabwehr solcher Patienten nicht in der Lage sein, Spender-T-Lymphozy-

ten abzutöten. Es kann damit zu einer Proliferation von HLA-differenten Spenderlymphozyten und einer Abstoßungsreaktion gegen Gewebe des Transfusionsempfängers kommen, die sogenannte Transfusions-assoziierte Graft-(= „Transplantat“)-versus-Host (=Empfänger)-Erkrankung (disease), kurz: ta-GvHD. Dabei werden insbesondere die sich schnell teilenden Gewebe des Transfusionsempfängers in Knochenmark, Leber, Magen-Darm-Trakt und der Haut von den Spender-T-Lymphozyten angegriffen und zerstört. Das klinische Vollbild einer ta-GvHD etwa vier Tage bis vier Wochen nach Transfusion unbestrahlter zellulärer Blutpräparate stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar und wird in aller Regel vom betroffenen Patienten nicht überlebt. Da es sich hierbei häufig um schwerstkranke, immuninkompetente (Leukämie-)Patienten handelt, die nach hämatopoietischer Stammzell-Transplantation an einer klinisch ähnlichen

### • **Transfusion bei Patienten mit hämatopoietischer Stammzelltransplantation:**

- bei autologer Transplantation (auto-Tx) mindestens 14 Tage vor und für mindestens drei Monate **nach** auto-Tx bzw. bis zum Nachweis der immunologischen Rekonstitution
- bei allogener Transplantation (allo-Tx) für mindestens 6 Monate nach allo-Tx bzw. bis zum Nachweis der immunologischen Rekonstitution
- bei Patienten mit GvHD nach allo-Tx unabhängig vom zeitlichen Abstand zur allo-Tx

### • **Geburtshilfliche und pädiatrische Indikationen:**

- intrauterine Transfusion und auch Transfusion bei Zustand nach intrauteriner Transfusion
- Transfusion bei schwerer angeborener Immundefizienz oder Verdacht auf eine solche
- Austauschtransfusion bei Neugeborenen sowie Transfusion bei Neugeborenen und Säuglingen mit Verdacht auf Immundefekt

### • **bei allen gerichteten Transfusionen (= Spender aus dem Verwandtenkreis; in Deutschland heute absolute Einzelfälle!) oder HLA-ausgewählten Blutprodukten sowie Granulozyten-Konzentraten (GK; Bestrahlung erfolgt bei GK bereits herstellerseitig)**

### • **Transfusion von Patienten mit Morbus Hodgkin oder Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL; jeweils alle Stadien!)**

### • **Transfusion bei Patienten unter Therapie mit Purin-Analoga (z.B. Fludarabin, Cladribin, etc.)**

**KEINE (!)** eindeutige Indikation für die Bestrahlung von zellulären Blutpräparaten liegt bei folgenden Zuständen bzw. Erkrankungen vor:

- Frühgeborene: mit Ausnahme der oben genannten Indikationen!
- AIDS-Patienten
- Leukämie-Patienten (aber: Bestrahlungsindikation bei Therapie mit Purin-Analoga (siehe oben!) beachten!)
- Empfänger solider Organtransplantate (Immunsuppression berücksichtigen!)
- Patienten mit soliden Tumoren (Ausnahmen: siehe oben!)

**Tabelle 1: Indikationen für die Bestrahlung zellulärer Blutprodukte zur Prophylaxe einer ta-GvHD (modifiziert nach<sup>1</sup>)**

GvHD leiden können, vermutet man in Deutschland eine Dunkelziffer nicht erkannter ta-GvHD-Fälle.

Prophylaktisch müssen daher zelluläre Blutprodukte, also Erythrozyten- (EK) und Thrombozyten-Konzentrate (TK), für solche Patienten vor Transfusion mit 30 Gray (Gy) bestrahlt werden. Dies führt zu einer Proliferationshemmung eventuell in den Blutprodukten vorhandener, vermehrungsfähiger Spender-T-Lymphozyten, ohne dabei die Funktionen der (zellkernfreien) Erythrozyten und Thrombozyten massiv zu beeinträchtigen. Durch die Bestrahlung wird aber die Erythrozytenmembran bzw. der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Transport über diese Membran beeinträchtigt, so dass es – wie bei einem aufgeblasenen Luftballon – zu einer langsamen Freisetzung intrazellulären Kaliums aus den Erythrozyten und damit zu einem langsamen Anstieg der Kalium-Konzentration in der Additivlösung des Transfusionsbeutels über die Zeit kommt. Deshalb sollten besonders bei Früh- und Neugeborenen, aber auch bei niereninsuffizienten Patienten solche bestrahlten EK baldmöglichst nach Bestrahlung transfundiert und nicht über viele Tage zwischengelagert werden. Auch wird die Gesamthaltbarkeit der EK durch die Bestrahlung eingeschränkt. Die maximale Lagerdauer bestrahlter Blutkomponenten ist in der jeweiligen Zulassung der Produkte hinterlegt und in der Gebrauchs- und Fachinformation, die jedem Produkt vom Hersteller beigegeben wird, abgedruckt.

**Generell gilt: Die Bestrahlung von EK sollte zeitnah vor dem Transfusionstermin durchgeführt bzw. ein einmal bestrahltes EK dann auch zeitnah transfundiert werden.**

Granulozytenkonzentrate (GK), welche herstellungsbedingt eine große Zahl potentiell vermehrungsfähiger T-Lymphozyten des Spenders enthalten, werden „herstellerseitig“ bereits vor Ausgabe an den Empfänger bestrahlt.

Photochemische Verfahren zur Pathogenreduktion in Blutkomponenten können ebenfalls zu einer Proliferationshemmung von Spender-T-Lymphozyten führen. Dies wurde beispielsweise für Amotosalen und UVA-Bestrahlung gezeigt. Allerdings sind auf dem deutschen Markt derzeit keine pathogeninaktivierten EK routinemäßig und im größeren Umfang erhältlich, so dass zumindest mittelfristig die Bestrahlung zellulärer Blutprodukte weiterhin das Verfahren der Wahl bleibt.

## EMPFEHLUNGEN DER BUNDES- ÄRZTEKAMMER IN DEN QUERSCHNITTS- LEITLINIEN<sup>1</sup>

Die von der Bundesärztekammer auf Empfehlung ihres wissenschaftlichen Beirats herausgegebenen „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“<sup>1</sup> führen Empfehlungen zur Bestrahlung von Blutprodukten sowie eine Klassifizierung nach Empfehlungsgrad und Evidenzlevel auf. Außerdem werden im Text die Häufigkeiten des Auftretens von ta-GvHD bei den verschiedenen Krankheitsbildern genannt (Übersicht: **siehe Tabelle 1**).

### **Mögliche Schwierigkeiten bei der Umsetzung der Querschnitts-Leitlinien im Krankenhaus bzw. der Schwerpunktpraxis sowie Lösungsansätze**

#### **a.) Logistik**

Üblicherweise verfügt nur der jeweilige versorgende Blutspendedienst über eine Bestrahlungseinrichtung für Blutpräparate, so dass bestrahlte zelluläre Blutkomponenten für Routine-Transfusionen erst dann angefordert werden sollten, wenn die Transfusion auch wirklich – üblicherweise innerhalb der nächsten 24 Stunden – durchgeführt werden soll. Die Anforderung eines bestrahlten zellulären Blutproduktes erfolgt namentlich, da die Indikation zur Bestrahlung für den individuellen Patienten zu stellen ist.

Für planbare Transfusionen – häufig bei hämatologischen und onkologischen Patienten sowie im palliativen Setting – können demnach bestrahlte EK und TK bei guter haus- oder praxisinterner Logistik patientenspezifisch, aber zeitgleich für mehrere Patienten beim Blutspendedienst angefordert werden. Dies spart zusätzliche Transportkosten. Auch für Depotkrankenhäuser, die teilweise mehrmals pro Woche vom Blutspendedienst beliefert werden, ist es sinnvoll, bestrahlte zelluläre Blutkomponenten für geplante Transfusionen bei einzelnen Patienten so zu bestellen, dass die bestrahlten Produkte mit der Depotlieferung mitgeschickt werden können.

Dies bedingt aber sowohl eine gute innerklinische Abstimmung zwischen Labor, Stationen, Tagesklinik und Ambulanzen, als auch eine entsprechende Vorplanung zwischen Blutdepot und Blutspendedienst. Es kann sinnvoll sein, für ambulante hämatologische und onkologische Patienten spezielle „Transfusionstage“ in Ambulanzen oder Tagesklinik einzurichten, vor welchen dann problemlos bestrahlte Blutkomponenten für mehrere Patienten

ten vom Blutspendedienst zusammen bestellt und geliefert werden können.

### **b.) Über welchen Zeitraum sind zelluläre Blutpräparate bei den einzelnen Erkrankungen zu bestrahlen?**

Diese Frage ist bei einzelnen Bestrahlungsindikationen aus den Querschnitts-Leitlinien gar nicht so einfach zu beantworten. Die einzelne Klinik oder Praxis kann nach interner Absprache und Beschluss in der Transfusionskommission für einzelne Indikationen von den Querschnitts-Leitlinien „nach oben“ im Sinne einer großzügigeren Indikation zur Bestrahlung zellulärer Blutkomponenten abweichen.

Für Patienten nach allogener (= Spender ist nicht der Patient selbst) Blutstammzell- oder Knochenmark-Transplantation beispielsweise sollen zelluläre Blutkomponenten „[...] mindestens für sechs Monate nach allogener Transplantation oder bis zur Immunrekonstitution [...]“<sup>1</sup> bestrahlt werden. Außerdem „[...] wird empfohlen, Patienten mit GvHD nach allogener Blutstammzell- oder Knochenmark-Transplantation mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten zu versorgen.“<sup>1</sup>

Hier empfiehlt es sich, mit den behandelnden Hämatologen zu besprechen, welche Zeitspanne nach Transplantation sich für diese Patienten anbietet. Generell ist für solche Patienten die Indikation für bestrahlte zelluläre Blutkomponenten eher großzügig zu stellen. Wir haben für unser Universitätsklinikum nach Rücksprache mit den transplantierenden Hämato-/Onkologen und Padiatern eine lebenslange Indikation zur Bestrahlung aller zellulären Blutprodukte festgelegt (siehe **Tabelle 2**). Solche Patienten erhalten idealerweise einen Notfallausweis, in welchem die Bestrahlungsempfehlung für zelluläre Blutkomponenten erwähnt ist. Es ist nicht ausgeschlossen, dass stammzelltransplantierte Patienten aus anderen medizinischen Gründen in weiteren Krankenhäusern behandelt werden, denen die Empfehlung zur Bestrahlung zellulärer Blutpräparate mitgeteilt werden sollte.

Auch für Patienten mit Morbus Hodgkin, noch mehr aber für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), einer recht komplexen und umfangreichen Gruppe verschiedener Lymphom-Formen, muss festgelegt werden, wie lange diese mit bestrahlten Blutkomponenten zu versorgen sind. Der Morbus Hodgkin und einige Formen der NHL sind mit einem schweren zellulären Immundefekt vergesellschaftet, welcher solche Patienten höchst anfällig für eine ta-GvHD macht.

Da einige NHL-Formen in der Lebenszeit der Patienten vermutlich nicht ausheilen werden und gleichzeitig nicht unbedingt direkt von der NHL-Form auf das Ausmaß des zellulären Immundefekts geschlossen werden kann – hier spielen unter anderem die Therapie, Begleiterkrankungen und -medikation und unbekannte Faktoren eine Rolle –, ist die Indikation zur Bestrahlung zellulärer Blutprodukte bei diesen Patienten ebenfalls großzügig zu stellen. Die Patienten sollten auch hier einen Notfallausweis bekommen, der auf diese Bestrahlungs-Empfehlung hinweist.

Als drittes Beispiel seien die Bestrahlungsindikationen für zelluläre Blutkomponenten in den gynäkologischen, geburtshilflichen, neonatologischen und pädiatrischen Fachgebieten genannt: Hier ist unbedingt für das Labor/Blutdepot und den Transfusionsverantwortlichen zu empfehlen, entsprechenden fachärztlichen kollegialen Rat zur Dauer und zum Umfang der Bestrahlungsindikationen einzuholen. Speziell bei Frühgeborenen und bei Neugeborenen bis zum vollendeten ersten Lebensjahr fällt es bei Transfusionsindikation sehr schwer, einen Verdacht auf eine angeborene Immundefizienz sicher auszuschließen. Wir haben uns für unser Universitätsklinikum deshalb auch hier auf eine großzügigere Indikationsstellung zur Bestrahlung zellulärer Blutkomponenten bei diesen Patienten geeinigt (siehe **Tabelle 2**).

### **c.) Wie soll in den Fällen vorgegangen werden, in welchen die Querschnitts-Leitlinien keine ausreichende Evidenz finden, um eine Empfehlung für die Bestrahlung zellulärer Blutprodukte aussprechen zu können?**

Es handelt sich hierbei nach den Querschnitts-Leitlinien<sup>1</sup> um Transfusionen zellulärer Blutkomponenten bei Patienten mit AIDS, Leukämien, soliden Tumoren und nach Transplantation solider Organe sowie bei Frühgeborenen.

Bei den letztgenannten fünf Situationen empfiehlt es sich, das jeweilige örtliche Vorgehen mit den Fachkollegen zu besprechen, anschließend in der Transfusionskommission zu beschließen und in der lokalen Transfusionsordnung zu verankern.

Auch hier finden sich in **Tabelle 2** die entsprechenden Entscheidungen wieder, die nach Rücksprache mit den Fachkollegen in der Transfusionskommission beschlossen und seit 2009 in der Dienstanweisung für alle medizinischen Mitarbeiter des Universitätsklinikums verbindlich festgeschrieben worden sind.

## Bestrahlungs-Indikationen für alle zellulären Blutprodukte (EK, TK, GK)

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH (Stand: Dezember 2009)

Präparat / Indikation	Kommentar zum detaillierten Vorgehen
Alle HLA-ausgewählten zellulären Blutkomponenten (z.B. HLA-ausgewählte Apherese-Thrombozyten-Konzentrate (TK))	Generelle Indikation zur Bestrahlung!
Alle Granulozyten-Konzentrate (GK)	Generelle Indikation zur Bestrahlung!
Gerichtete Blutspenden (EK, TK, GK) von Blutsverwandten (in Deutschland bei Standard-Blutpräparaten (EK, TK) bis auf Einzelfälle/Ausnahmen obsolet!)	Indikation zur Bestrahlung von Erythrozyten-Konzentraten (EK), Thrombozyten-Konzentraten und Granulozyten-Konzentraten
Intrauterine Transfusionen	Generelle Indikation zur Bestrahlung!
Zustand nach intrauteriner Transfusion	Generelle Indikation zur Bestrahlung!
Austauschtransfusion postpartal (Neugeborene)	Generelle Indikation zur Bestrahlung!
Frühgeborene/Neugeborene	Generelle Indikation zur Bestrahlung bei Frühgeborenen (bis zur vollendeten 37. SSW); weiterhin: Bestrahlung der zellulären Blutprodukte bis zum Ende des ersten Lebensjahres
Patienten mit angeborener Immundefizienz (z. B. SCID, PNP-Defizienz, Wiskott-Aldrich-Syndrom, DiGeorge-Syndrom, etc.) oder Verdacht auf angeborene Immundefizienz	Generelle Indikation zur Bestrahlung!
HIV-Infizierte in Stadium AIDS	Generelle Indikation zur Bestrahlung!
Zustand nach allogener hämatopoietischer Stammzell-Transplantation (KMT, PBSCT oder CBT)	Lebenslange Indikation zur Bestrahlung aller zellulären Blutprodukte!
Patienten <b>vor</b> autologer Blutstammzell-Entnahme	Spätestens 14 Tage vor geplanter autologer Blutstammzellentnahme ausschließlich bestrahlte zelluläre Blutprodukte verabreichen!
Patienten während und nach autologer Blutstammzell- oder Knochenmark-Transplantation (Tx)	Bis zum gesicherten Nachweis der vollständigen immunologischen Rekonstitution, jedoch mindestens für drei Monate nach autologer Tx ausschließlich bestrahlte zelluläre Blutprodukte verabreichen!
Patienten mit Morbus Hodgkin (alle Stadien!)	Generelle Indikation zur Bestrahlung bis ein Jahr nach Heilung!
Non-Hodgkin-Lymphome (NHL; alle Stadien)	Generelle Indikation zur Bestrahlung bis ein Jahr nach Heilung!
Therapie mit Purin-Analoga (z. B.: Fludarabin, Clofarabin, Nelarabin, Cladribin, Mercaptopurin, Tioguanin)	Generelle Indikation zur Bestrahlung! (bis mindestens drei Monate nach Behandlungsende bzw. bis zur kompletten immunologischen Rekonstitution)
Therapie mit Anti-T-Lymphozyten-Antikörpern (z. B.: ATG, ALG, Alemtuzumab, etc.)	Generelle Indikation zur Bestrahlung! (bis mindestens drei Monate nach Behandlungsende bzw. bis zur kompletten immunologischen Rekonstitution)

**Tabelle 2a: Die seit dem Jahre 2009 am Universitätsklinikum Frankfurt der Goethe-Universität gültigen Bestrahlungsindikationen, wie sie von der Transfusionskommission des Universitätsklinikums verabschiedet wurden (modifiziert nach<sup>2</sup>).**

EK = Erythrozyten-Konzentrate; TK = Thrombozyten-Konzentrate; GK = Granulozyten-Konzentrate; KMT = Knochenmark- Transplantation; PBSCT = Transplantation peripher gewonnener hämatopoietischer (blutbildender) Stammzellen; CBT = Transplantation von aus Nabelschnurblut gewonnenen blutbildenden Stammzellen; ATG/ALG = Anti-(T-)Lymphozyten-Globulin.

Adaptiert an die „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten“; herausgegeben von der Bundesärztekammer auf Empfehlung ihres wissenschaftlichen Beirats“ (4. Auflage; Deutscher Ärzte-Verlag Köln 2009; Kapitel 11.4.1).

Wegen unzureichender Evidenz derzeit KEINE generelle Indikation für die Bestrahlung:

Präparat/Indikation	Kommentar zum detaillierten Vorgehen
Gefrorenes Frischplasma (GFP)	GFP wird im Allgemeinen nicht mehr bestrahlt; für ausgewählte Patienten kann die Indikation zur Bestrahlung weiterhin bestehen (Dokumentation der Indikation erfolgt spezifisch!)
Patienten vor/nach Transplantation solider Organe	Keine Bestrahlung; ABER: Bestrahlungsindikation während immun-suppressiver Behandlung im Einzelfall prüfen!
Patienten mit soliden Tumoren	Keine Bestrahlung; ABER: Bestrahlungsindikation während Chemotherapie entsprechend den Vorgaben der Leitlinien prüfen (z. B.: siehe oben: Therapie mit Purin-Analoga, Anti-T-Lymphozyten-Antikörpern, etc.)

**Tabelle 2b: Die seit dem Jahre 2009 am Universitätsklinikum Frankfurt der Goethe-Universität gültigen Bestrahlungsindikationen, wie sie von der Transfusionskommission des Universitätsklinikums verabschiedet wurden (modifiziert nach<sup>2</sup>).**

Adaptiert an die „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; herausgegeben von der Bundesärztekammer auf Empfehlung ihres wissenschaftlichen Beirats“ (4. Auflage; Deutscher Ärzte-Verlag Köln 2009; Kapitel 11.4.1).

## DANKSAGUNG

Die Umsetzung der Bestrahlungsindikationen für zelluläre Blutkomponenten in eine Arbeitsanweisung für ein Gesamtklinikum, das dann auch fehlerfrei gelebt wird, ist immer eine Gemeinschaftsaufgabe. Insofern sind wir dankbar, dass wir in kollegialer Zusammenarbeit die in **Tabelle 2** und in einer ausführlichen Dienstanweisung niedergelegten Indikationen festlegen konnten.

Die Autoren danken im Besonderen den medizinisch-technischen Assistentinnen der Abteilung für Immunhämatologie und dem Abteilungsleiter,

Herrn Oberarzt Dr. med. C. Geisen. Weiterhin sind wir den klinischen Kolleginnen und Kollegen des Universitätsklinikums Frankfurt zu großem Dank verpflichtet und hier ganz besonders den ärztlichen Mitarbeitern der Medizinischen Klinik II unter dem Ärztlichen Direktor Univ.-Prof. Dr. med. H. Serve, seinen Oberärzten PD Dr. med. G. Bug und PD Dr. med. H. Martin sowie den ärztlichen Mitarbeitern der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin unter ihrem Ärztlichen Direktor Univ.-Prof. Dr. med. T. Klingebiel, dem Leiter der pädiatrischen Stammzelltransplantation Prof. Dr. med. P. Bader und seinen Oberärzten Dr. med. J. Sörensen und Dr. med. A. Jarisch.

## Die Autoren



**Dr. med. Markus M. Müller**  
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –  
Hessen gemeinnützige GmbH  
Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie  
m.mueller@blutspende.de



**Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Erhard Seifried**  
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –  
Hessen gemeinnützige GmbH  
Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie Frankfurt am Main  
e.seifried@blutspende.de

### Literatur

1. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Herausgegeben von der Bundesärztekammer auf Empfehlung ihres wissenschaftlichen Beirats; vierte, überarbeitete Auflage; Deutscher Ärzteverlag Köln 2014.
2. Dienstanweisung für die klinische Anwendung von Blut und Blutprodukten im Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt/Main; Version 3; 2013.

# Patient Blood Management

## Bluterhaltende Maßnahmen im Rahmen der stationären Versorgung

### Zusammenfassung

Blutarmut (Anämie) ist ein unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Komplikationsraten. Dabei können diagnostische Blutentnahmen für z. B. Blutgasanalysen, Gerinnungstests, Blutbilder, Messungen von Elektrolyt-Spiegeln, Blutzucker und Stoffwechselfparametern ebenso wie immunhämatologische Untersuchungen, Kreuz- und Verträglichkeitsproben sowie die mikrobiologische und virologische Diagnostik eine Anämie verstärken bzw. hervorrufen (= iatrogene Anämie). Durch Prozessoptimierung einschließlich der Nutzung von Point-of-care Tests und innovativen Blutentnahmesystemen kann die Blutentnahmefrequenz und -menge deutlich reduziert werden. Damit werden patienteneigene Ressourcen geschont. Neben einem mutmaßlich günstigen Effekt auf das Patientenoutcome sind positive finanzielle und ökologische Nebeneffekte zu erwarten.

### Summary

Anemia has been identified as an independent risk factor for increased morbidity and mortality. Laboratory blood sampling to monitor coagulation, organ function, and acid-base status, to screen for nosocomial infections or to type and screen for blood product compatibility may intensify or cause anemia (= iatrogenic anemia). The frequency and volume of blood collection can be significantly reduced through process optimization, including the use of point-of-care testing and innovative blood collection systems. This conserves patients' resources, which will presumably have a beneficial effect on patient outcome. Furthermore, positive financial and environmental side-effects are to be expected.

Eine kürzlich in der Zeitschrift „Annals of Thoracic Surgery“ veröffentlichte Studie aus Cleveland, Ohio, zeigte, dass z. B. bei herzchirurgischen Patienten durchschnittlich während eines Krankenhausaufenthaltes >100 Laboruntersuchungen durchgeführt werden<sup>1</sup>. Hierunter fallen Blutgasanalysen, Gerinnungstests, Blutbilder, Messungen von Elektrolyten, Blutzucker und Stoffwechselfparametern ebenso wie immunhämatologische Untersuchungen, Kreuz- und Verträglichkeitsproben sowie die mikrobiologische und virologische Diagnostik. Kumulativ wurde in dem untersuchten Kollektiv herzchirurgischer Patienten über einen mittleren Zeitraum von einer Woche insgesamt jeweils fast ein halber Liter Blut zu diagnostischen Zwecken pro Patient entnommen. Kränkere Patienten büßten sogar über einen Liter ein! Zu diesen Blutverlusten addieren sich solche, die im Rahmen diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen entstehen können sowie Verluste aus Wunden, Drainagen oder okkulten Blutungsquellen.

Blutentnahmefrequenz und -menge tragen entscheidend zur Verstärkung oder Entstehung einer Blutarmut (Anämie) bei, welche als unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Komplikationsraten z. B. bei Intensivpatienten identifiziert wurde<sup>2,3</sup>.

Initiativen zur Prozessoptimierung haben das Potential, die Blutentnahmemenge maßgeblich zu reduzieren.

Eine Reduktion der Blutentnahmefrequenz mindert überdies die Nutzung weiterer Ressourcen. Hierbei steht die Steigerung der Patientensicherheit im Fokus! Sogenannte „Krankenhaus erworbene/iatrogene Anämien“ sollen vermindert bzw. verhindert werden. Damit werden patienteneigene Ressourcen geschont. Positive finanzielle und ökologische Nebeneffekte sind, dass deutlich weniger infektiöser Abfall und ein geringerer Zeitaufwand bei der Blutentnahme entstehen.

Am Universitätsklinikum Frankfurt wurde im Juli 2013 ein umfassendes „Patient Blood Management“-Programm eingeführt. Ziel des Projektes ist es, patienteneigene Blutressourcen unter Einsatz modernster Möglichkeiten und Konzepte bestmöglich zu schonen und zu stärken. Initiiert wurde das Projekt unter der Leitung von Professor Dr. Dr. med. Kai Zacharowski und seinen Mitarbeitern Professor Dr. med. Patrick Meybohm und Dr. med. Dania Fischer von der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie sowie vom Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH unter der Projektleitung von Professor Dr. med. Dr. h.c. Erhard Seifried und den Mitarbeitern Dr. med. Christof Geisen und Dr. med. Markus M. Müller. Entscheidende Unterstützung erhielt das Projekt aus dem Zentrallabor des Universitätsklinikums Frankfurt.

Es wurde zunächst analysiert, welche Mindestmengen an Patientenblut bei gleichbleibender diagnostischer Qualität für die Laboranalytik am Universitätsklinikum Frankfurt notwendig sind. Als Ergebnis wurde begonnen, die Volumina der bestehenden Blutentnahmebehälter schrittweise zu reduzieren. Mit einer verbesserten Prozess- und identischen Ergebnisqualität können somit viele Liter Patientenblut gespart werden. Bei einem klinikweiten Jahresumsatz von fast eine Million Blutentnahmebehälter werden somit viele hundert Liter weniger Patientenblut für diagnostische Zwecke entnommen. Dies beugt der Entstehung von Blutarmut vor, reduziert die Menge an potentiell infektiösem Klinikabfall und den damit einhergehenden Entsorgungskosten. Dies wirkt sich auch positiv auf die Umwelt aus, da biologische Abfälle als potentiell hoch infektiöser Müll aufwändig verbrannt werden müssen.

Zur Unterstützung dieses gesamten Prozesses werden in den regelmäßig stattfindenden Laborkommissionssitzungen die Zentralisierung von Laborleistungen thematisiert sowie mit jeweils eingeladenen Einrichtungsleitern die individuell eingestellten Laborprofile indikationsbezogen diskutiert und gemeinsam auf die nötigsten Parameter in den Anforderungsprofilen reduziert. Dieser kontinuierliche Verbesserungsprozess führt zu einer weiteren Reduktion des diagnostisch notwendigen Blutvolumens und des Risikos der analytisch induzierten Anämie.

Als eine weitere wichtige Maßnahme zur Prävention krankenhauserworbener Anämien wurden darüber hinaus Blutentnahmesets für die Blutentnahme aus zentralen Venenkathetern und arteriellen Kathetern eingeführt, welche dank eines Reservoirs eine Blutentnahme ohne jeglichen Blutverwurf erlauben. Das Blutvolumen, welches sich im Schlauchsystem befindet und mit Medikamenten oder Trägerlösung verdünnt ist, wird in einem steril im System integrierten Reservoir gesammelt und kann nach

der Entnahme wieder in das System gespült werden. Da das Reservoir stabil im System integriert ist, kommt es weder zu Blut- noch zu Materialverwurf. In einer Studie an neonatologischen Patienten konnte die kumulative Blutentnahmemenge dadurch um 25 % gesenkt werden<sup>4</sup>. Eigene Hochrechnungen ergaben, dass mit der Einführung dieser Systeme durchschnittlich pro Patient und Tag ca. 50 ml weniger Blut verworfen werden als zuvor.

Als weiterer Baustein des Patient Blood Managements wird im Rahmen der stationären Patientenversorgung überdies vermehrt Wert auf den Evidenzbasierten Einsatz von Point-of-care Testen gelegt. Dies v. a. in solchen Bereichen, in denen sowohl Methodik und Messgenauigkeit, als auch der Einfluss auf Outcome-Parameter evaluiert wurden. Dies gilt beispielsweise für das Algorithmusbasierte Gerinnungsmanagement. Hier genügen bereits geringe Blutvolumina, um rasch und bettseitig aussagekräftige Ergebnisse in Bezug auf die Funktionalität von Thrombozyten zu erhalten. Als weitere Verfahren sind die Messung der endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Sättigung und der peripheren Sauerstoffsättigung zu nennen.

Insgesamt erachten wir einen bewussteren Umgang mit patienteneigenem Blut als sehr wichtig. Die Prävention des Auftretens und der Schwere krankenhauserworbener Anämien hat unserer Ansicht nach großes Potential, die Krankenhausverläufe der Patienten positiv zu beeinflussen. Das Bewusstsein hierfür zu schärfen, ist ein zentraler Aspekt des Patient Blood Managements. Darüber hinaus ist ein pekuniärer Vorteil in der Prozessoptimierung durch eine Reduktion von Entnahmeaufwand und Entsorgungskosten infektiösen Mülls zu sehen.

Weitere Informationen zum Patient Blood Management Konzept erhalten Sie unter:

[www.patientbloodmanagement.de](http://www.patientbloodmanagement.de)

## Die korrespondierende Autorin



**Dr. med. Dania Fischer**  
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum Frankfurt  
[dania.fischer@kgu.de](mailto:dania.fischer@kgu.de)

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)

# Die Autoren



## Dr. med. Dania Fischer

2004–2010: Studium der Humanmedizin an der Universität Münster, 2010: Promotion zum Dr. med., 2011–2012: Weiterbildung als Assistenzärztin der Transfusionszentrale der Universitätsmedizin Mainz, Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Hitzler, seit

2012: Weiterbildung als Assistenzärztin der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main, Leiter: Univ.-Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski, FRCA

Als wissenschaftliche Mitarbeiterin der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum Frankfurt fungierte sie von Juli 2013–Juni 2015 als eine der Projektkoordinatorinnen bei der Implementierung eines klinikumsweiten, umfangreichen Patient Blood Management-Programmes. Die Implementierungsmaßnahmen zielten insbesondere darauf ab, durch Fort- und Weiterbildung medizinischen Personals und Modifizierung von Behandlungsabläufen patienteneigene Ressourcen zu schonen und zu stärken.

Ein Schwerpunkt von Frau Dr. Fischers wissenschaftlicher Arbeit sind Pathomechanismen transfusionsassoziierter unerwünschter Wirkungen. Hierbei stehen insbesondere die Effekte von Mikropartikeln auf Gerinnung und Immunsystem im Vordergrund.

*Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt, dania.fischer@kgu.de*



## Prof. Dr. med. Ramin Lotfi

Leiter der Abteilung für Innovative Zelltherapeutika sowie Leiter der Gewebe- und Zellbank im Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm. Seit 2011 ist er habilitiert und Oberarzt im Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums

Ulm. Er studierte Humanmedizin in Münster. Nach 2,5 Jahren Pädiatrie wechselte er zum Fach Transfusionsmedizin nach Tübingen. Nach der Facharztanerkennung für Transfusionsmedizin folgte ein 2-jähriger Forschungsaufenthalt an der University of Pittsburgh, Hillmann Cancer Center (USA). Nach seiner Rückkehr etablierte er in Ulm die Forschungsabteilung „Tumorimmunology & Tumor Microenvironment“, die er weiterhin leitet. Seine weiteren Forschungsschwerpunkte sind der Einsatz von mesenchymalen Stromazellen (MSCs) in der Regenerativen Medizin als ATMP sowie Entwicklung von Vakzinen gegen Zytomegalie und Herpes simplex Viren. Neben der Augenhornhautbank etablierte er in Ulm die GMP gerechte Herstellung von Plättchenlysat und humanes Pool-Serum als Hilfsstoffe zur Arzneimittelherstellung.

*Institut für Transfusionsmedizin, Universität Ulm, Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik (IKT) Ulm gemeinnützige GmbH, r.lotfi@blutspende.de*



## Dr. rer. medic. Markus Thomas Rojewski

Dr. rer. medic. Markus Thomas Rojewski ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Ulm.

Dr. Rojewski studierte Biologie an der Universität Karlsruhe und fertigte seine Diplomarbeit im Bereich Entwicklungsbiologie am European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg an. Nach einem Stipendium der Schering Forschungsgesellschaft im Bereich Entwicklungsbiologie am Institut für Genetik und Toxikologie des Forschungszentrums Karlsruhe wechselte er zunächst zum Universitätsklinikum Ulm und dann zur Freien Universität Berlin, wo er seine Promotion über den Wirkmechanismus von Arsenitrioxid bei malignen Leukämie- und Lymphomzelllinien anfertigte. Seit Dezember 2002 arbeitet er auf dem Gebiet der adulten Stammzelltherapie. Schwerpunkt seiner Arbeit ist

die Entwicklung von Verfahren zur Herstellung mesenchymaler Stromazellen aus unterschiedlichen Geweben und deren Einsatz als klinische Prüfpräparate in der regenerativen Medizin.

*DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, Universitätsklinikum Ulm, Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik (IKT) Ulm, markus.rojewski@uni-ulm.de*



## Dr. Silke Martin

verfügt über langjährige Forschungserfahrung im akademischen und industriellen Umfeld.

Sie promovierte 1997 am Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik der Universität Innsbruck. Nach Post-Doc Anstellungen in Innsbruck und am Institute for Molecular Medicine am Medical Center der Boston University wechselte Frau Dr. Martin im Jahr 2000 in die pharmazeutische Industrie. Ihr Interesse galt dabei stets der Medikamentenentwicklung. Als Clinical Research Associate bei der Fa. Genetics Institute GmbH und Manager Clinical Operations bei der Morphosys AG begleitete sie klinische Studien vorwiegend im Bereich der Onkologie. Beim Blutspendedienst des BRK ist Frau Dr. Martin seit 2002 tätig. Als Abteilungsleiterin Biobank verantwortet sie die Proben- und Datensammlung der „BIOBANK der Blutspender“ und deren Verwendung nach datenschutzrechtlichen und ethischen Vorgaben. Seit 2009 leitet Frau Dr. Martin zudem den Vertrieb beim BRK Blutspendedienst.

*Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes gemeinnützige GmbH, s.martin@blutspendedienst.com*



## Dr. med. Markus M. Müller

ist Facharzt für Transfusionsmedizin mit der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt. 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.

Seit 2001 ist er am Institut in Frankfurt beschäftigt. Das Fortbildungs- und Schulungsangebot „Transfusionsmedizin“ für externe Kliniken wurde von ihm aufgebaut und geleitet. Als leitender Arzt ist er auch für die immunhämatologische Diagnostik an externen Kliniken verantwortlich und betreut Krankenhäuser als Qualitätsbeauftragter für die Hämotherapie und als Transfusionsverantwortlicher. Er war darüber hinaus Studienleiter einer Langzeitstudie zur Sicherheit freiwilliger gesunder Stammzellspender, beschäftigt sich wissenschaftlich mit Patient Blood Management (PBM) und Methoden zur Pathogeninaktivierung von Blutpräparaten und publizierte zusammen mit Kollegen Buchbeiträge und wissenschaftliche Übersichtsarbeiten auf den Gebieten der Hämostaseologie und der Transfusionsmedizin.

Seit 2011 leitet der Oberarzt die Abteilung Blutentnahme am Institut Frankfurt.

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

**Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Erhard Seifried**

Professor für Innere Medizin, Hämatologie und Transfusionsmedizin, ist Lehrstuhlinhaber für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main und Ärztlicher Direktor der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH.

Professor Seifried ist Mitglied im Arbeitskreis-Blut am Robert-Koch-Institut (RKI) Berlin, Altpräsident der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und der Internationalen Fachgesellschaft ISBT (International Society of Blood Transfusion).

*DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main, e.seifried@blutspende.de*

**Prof. Dr. med. Axel Seltsam**

Jahrgang 1970, Arzt für Transfusionsmedizin sowie Professor für Transfusionsmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover. Seit 2009 leitet er die Herstellung sowie die Forschung und Entwicklung des DRK-Blutspendedienstes NSTOB, der die Bundesländer Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen und Bremen versorgt. Die Weiterbildung erfolgte an der Charité Berlin und an der Medizinischen Hochschule Hannover. Zu seinen wissenschaftlichen Schwerpunkten gehören Pathogenreduktion von Blutprodukten, regenerative Medizin und Immunhämatologie.

*DRK-Blutspendedienst NSTOB, Institut Springe, axel.seltsam@bsd-nstob.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*

**Dr. med. Gabriele Walther-Wenke**

ist Fachärztin für Transfusionsmedizin und leitet seit 1993 als ärztliche Direktorin das Zentrum für Transfusionsmedizin Münster des DRK-Blutspendedienstes West.

Sie war von 2004 bis 2007 Mitglied des Arbeitskreises Blut, leitet dessen Unterarbeitsgruppe „Mikrobiologische Sicherheit von Blutprodukten“ und ist seit 2006 Mitglied des Redaktionskomitees „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ bei der Bundesärztekammer.

*DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster, g.walther-wenke@bsdwest.de*

**PD Dr. med. Thomas Zeiler**

Priv. Doz. Dr. med. Thomas Zeiler ist seit 01.08.2013 Ärztlicher Geschäftsführer des DRK-Blutspendedienstes West und leitet seit dem 01.01.2007 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 gemeinnützige GmbH, 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!

**Nehmen Sie Kontakt mit  
uns auf**

*Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.*

**Antwort**

DRK-Redaktionsteam

**hämotherapie**

Feithstr. 182  
58097 Hagen

**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

**hämotherapie**

Feithstr. 182  
58097 Hagen

**hämotherapie-  
Abonnement/  
Adressänderung**

**Meine Adresse:**

Vorname: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_

Straße, Hausnummer: \_\_\_\_\_

PLZ/Ort: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

Bitte  
ausreichend  
frankieren.  
Danke!

**Antwort**

DRK-Redaktionsteam

**hämotherapie**

Feithstr. 182  
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](http://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](http://www.drk-haemotherapie.de/leserservice)

ISSN 1612-5592	(Ausg. Baden-Württemberg, Hessen)
ISSN 1612-5584	(Ausg. Bayern)
ISSN 1612-5614	(Ausg. Bremen, Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen)
ISSN 1612-5622	(Ausg. Hamburg, Schleswig-Holstein)
ISSN 1612-5630	(Ausg. Mecklenburg-Vorpommern)
ISSN 1612-5606	(Ausg. Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland)
ISSN 1612-5657	(Ausg. 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](http://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!

Die hämotherapie erscheint als ebook und als PDF-Version.



[www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)

Alle Ausgaben auch online als PDF & ebook