



- Der Hämoglobinwert als Transfusionstrigger für Erythrozytenkonzentrate
- Die Immuntherapie – der Leuchtturm in der Krebsbehandlung?
- Was tun, wenn die Strafverfolgungsbehörden vor der Tür stehen?
- Molekulargenetische Diagnostik bei seltenen angeborenen Gerinnungsstörungen und arrhythmogenen Herzerkrankungen
- Plasmaderivate im Krankenhaus

## 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  
Claudia Müller, Münster  
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;  
Claudia Müller, Münster;  
Dr. med. Markus M. Müller, Frankfurt/M.;  
Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Ulm;  
Prof. Dr. med. Axel Seltsam, Springe;  
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: 23 700 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

### Zitierweise:

hämotherapie, 27/2016, Seite ...

**Titelbild:** © Keity\_Gee/Fotolia.com

## Inhalt

<b>Editorial 27/2016</b>	<b>3</b>
<b>Der Hämoglobinwert als Transfusionstrigger für Erythrozytenkonzentrate</b>	<b>4–10</b>
Prof. Dr. Sarah Harm, Prof. Dr. Mark Yazer	
<b>Die Immuntherapie – der Leuchtturm in der Krebsbehandlung?</b>	<b>11–18</b>
Florian A. Freier, Prof. Dr. med. Uwe Martens	
<b>Was tun, wenn die Strafverfolgungsbehörden vor der Türe stehen?</b>	<b>19–23</b>
Dr. iur. Sascha Rolf Lüder, Dr. med. Oscar Pfeifer, Jens-Peter Jahn, PD Dr. med. Thomas Zeiler	
<b>Leukämiepatientin trifft Lebensretterin</b>	<b>24–25</b>
Claudia Müller	
<b>Molekulargenetische Diagnostik bei seltenen angeborenen Gerinnungsstörungen und arrhythmogenen Herzerkrankungen</b>	<b>27–35</b>
Dr. Christof Geisen, PD Dr. Silke Kauferstein	
<b>Plasmaderivate im Krankenhaus</b>	<b>36–41</b>
Dr. med. Gabriele Walther-Wenke, Dr. rer. nat. Hendrik Kloss	
<b>Neues aus der Rubrik „Was tun wir bei ...?“: Wann kann ich meine Rhesus-D-negative Patientin oder meinen Rhesus-D-negativen Patienten mit D-positiven Erythrozytenkonzentraten versorgen?</b>	<b>42–46</b>
PD Dr. Christoph Frohn	
<b>Leserfragen</b>	
<b>Umfang der Risikoaufklärung vor operativen Eingriffen hinsichtlich einer eventuell notwendig werdenden Bluttransfusion</b>	<b>47–48</b>
OA Dr. med. Markus M. Müller	
<b>Jahresstatistik über den Verbrauch von Blutprodukten</b>	<b>49</b>
PD Dr. med. Thomas Zeiler	
<b>Die Autoren</b>	<b>50–52</b>



**Prof. Dr. med.  
Reinhold Eckstein**  
Leiter der Transfusions-  
medizinischen und  
Hämostaseologischen  
Abteilung, Universitäts-  
klinikum Erlangen



**Prof. Dr. med. Robert  
Zimmermann**  
Leitender Oberarzt der  
Transfusionsmedizinischen  
und Hämostaseologischen  
Abteilung, Universitäts-  
klinikum Erlangen



**Prof. Dr. med. Bernd  
Spriewald**  
Oberarzt der Medizinischen  
Klinik 5 und Leiter des  
Immungenetischen Labors,  
Universitätsklinikum  
Erlangen

## **SEHR GEEHRTE LESERINNEN, SEHR GEEHRTE LESER, LIEBE KOLLEGINNEN UND KOLLEGEN!**

Wir freuen uns sehr, dass uns die Redaktion der „hämotherapie“ gebeten hat, anlässlich des Joint-Kongresses DGTI-DGI-2016 mit der 49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und der 24. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI) ein Editorial für die 27. Ausgabe der Zeitschrift „hämotherapie“ zu verfassen.

Schon mehrfach konnten Sie in zurückliegenden Ausgaben der Zeitschrift Aufsätze zur Frage der richtigen Indikation einer Erythrozytentransfusion und zu den optimalen Transfusionstriggern lesen. Zwischenzeitlich sind eine ganze Reihe prospektiver randomisierter kontrollierter Studien zu diesem Thema erschienen. Den derzeitigen Stand der Erkenntnisse fassen Frau Harm und Herr Yazer von den Universitäten Vermont und Pittsburgh in einem umfassenden Übersichtsartikel zusammen. Die Ergebnisse der prospektiven Studien zur Erythrozytentransfusion vermindern – dies zeigen die aktuellen Daten des Paul-Ehrlich-Instituts zum Konservenverbrauch in Deutschland eindrucksvoll – seit einigen Jahren den Erythrozytenverbrauch im klinischen Alltag erheblich.

Ein erheblicher Teil aller Erythrozytenkonzentrate, Plasmen und Thrombozytenkonzentrate wird für Patienten mit bösartigen Erkrankungen – soliden Tumoren, Leukämien, Lymphomen – verbraucht. Es ist daher sowohl für Transfusionsmediziner als auch für in anderen Fächern klinisch tätige Kolleginnen und Kollegen hochinteressant, in einem weiteren Übersichtsartikel aus der Feder von Herrn Freier und Herrn Martens die neuesten Fortschritte in der Immuntherapie von Krebserkrankungen dargestellt zu bekommen. Mit so genannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren, monoklonalen Antikörpern, die Immunantwort-bremsende Signalwege hemmen und so die T-Zell-Reaktivität gegen Tumorzellen steigern, wurden in Studien Fortschritte in der Behandlung von Tumorentitäten wie dem malignen Melanom, dem Bronchialkarzinom oder dem Nierenzellkarzinom erzielt. Andere Neuentwicklungen, mit denen sich große Hoffnungen für die Zukunft der Behandlung hämatologischer Neoplasien verbinden, sind die Entwicklung von so genannten CAR-T-Zellen und von BiTE-Antikörpern. Dies sind nur einige Beispiele für neue Wege in

der Immuntherapie maligner Erkrankungen, die in klinischen Studien bereits bemerkenswerte Erfolge gezeigt haben.

In einem dritten, ebenfalls überaus interessanten Übersichtsartikel werden die Leser der „hämotherapie“ mit der klinischen und molekularen Diagnostik und der Behandlung von seltenen Gerinnungsvarianten mit der klinischen Folge einer zum Teil dramatischen Blutungsneigung bekannt gemacht. Die Kenntnis solcher Gerinnungsvarianten ist nicht weit genug verbreitet. Daher ergeben sich für betroffene Patienten insbesondere im zeitlichen Zusammenhang mit operativen Eingriffen oft blutungsassoziierte Morbidität und Mortalität, was bei optimaler Diagnostik und Behandlung durchaus vermeidbar wäre.

Auch die 27. Ausgabe der Zeitschrift „hämotherapie“ wird in bewährter Weise ergänzt und vervollständigt durch Aufsätze und Beiträge, in denen zu wichtigen transfusionsrechtlichen Fragen Stellung genommen wird. Im vorliegenden Heft geht es um Kompetenz und Aufgaben bei der Lieferung, Lagerung und Dokumentation von Plasmaderivaten im Krankenhaus, um die Frage, wann Strafverfolgungsbehörden Unterlagen ausgehändigt werden dürfen, und um die Frage, wer die an das Paul-Ehrlich-Institut zu adressierende Jahresstatistik zu verfassen hat.

Wie üblich, erscheint die Herbstausgabe der Zeitschrift „hämotherapie“ auch im Jahr 2016 in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Jahrestagung der Fachgesellschaft DGTI. 2016 findet diese Jahrestagung als gemeinsam ausgerichteter Joint-Kongress der Fachgesellschaften DGTI und DGI in Nürnberg statt. Selbstverständlich spielen unter anderem alle Themen, die in diesem Heft der „hämotherapie“ zur Sprache kommen, auch auf dem wissenschaftlichen Kongress in Nürnberg eine herausragende Rolle. Darüber hinaus haben wir uns als Kongresspräsidenten bemüht, ein außerordentlich breites Themen- und Vortragsangebot mit den Schwerpunkten Stammzelltherapien, innovative Zelltherapeutika, immungenetische Diagnostik, klinische Transfusionsmedizin und Hämovigilanz zu organisieren.

Wir freuen uns, dass wir Sie in Nürnberg begrüßen dürfen!

Herzlichst,

**Reinhold Eckstein, Robert Zimmermann,  
Bernd Spriewald**

# Der Hämoglobinwert als Transfusionstrigger für Erythrozytenkonzentrate

Review und Nutzenbewertung randomisierter klinischer Studien

## Zusammenfassung

Für die transfusionsmedizinische Gemeinschaft bricht derzeit ein goldenes Zeitalter an, in dem sich Empfehlungen für Transfusionen mehr und mehr auf ein hohes Maß an Evidenz zurückführen lassen. Erstmals gibt es für eine Vielzahl von Patientengruppen, von intensivmedizinisch behandelten Patienten über Patienten mit Gastrointestinalblutungen bis hin zu Patienten nach chirurgischen Eingriffen, gute Belege aus qualitativ hochwertigen randomisierten klinischen Studien (RCTs) für angemessene Grenzwerte bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Auch wenn die Indikation für eine Transfusion nicht automatisch von einer Patientengruppe auf eine andere übertragbar ist, liefern die verfügbaren RCTs dennoch eine exzellente Grundlage für die Entscheidung, ob eine Transfusion notwendig ist oder nicht. Diese RCTs zeigen eindeutig, dass das Auftreten von Nebenwirkungen in transfundierten Patienten nichts mit der Anzahl an Erythrozytentransfusionen zu tun hat. Daher wird eine Transfusion von roten Zellen, insofern sie indiziert ist, eher einen positiven Effekt auf den Genesungsprozess haben, als dass sie für den Patienten schädlich ist.

## Summary

The transfusion medicine community is experiencing a true golden age of high quality evidence on which to base our recommendations for transfusion thresholds. For the first time, we have evidence from well performed randomized controlled trials that elucidates the appropriate red blood cell transfusion thresholds in a variety of patient populations ranging from those in the intensive care unit, to patient with gastrointestinal bleeds, to those who are post-surgery. While care should be taken not to over generalize transfusion thresholds from one patient population to another, these RCTs provide an excellent starting point when deciding whether an RBC transfusion is necessary or not. These RCTs also indicate that the rates of adverse events after receiving an RBC transfusion really are independent of receiving a transfusion, that is, the rates of various adverse events following receipt of an RBC transfusion are not higher amongst those who received more transfusions compared to those who received fewer units. Thus if a transfusion is clinically indicated, it will likely be more beneficial than harmful.

## EINLEITUNG

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) haben das Ziel systematische Fehler (engl. „bias“) und Störfaktoren (engl. „confounding factors“) zu verringern, die oftmals die Ergebnisse und Interpretation retrospektiver medizinischer Studien beeinflussen. Eine in der medizinischen Fachwelt häufig gestellte Frage lautet: Welchen Einfluss haben Erythrozytenkonzentrat(EK)-Transfusionen auf die Morbidität und Mortalität von Patienten? Bislang lieferten retrospektive Studien hier widersprüchliche Antworten – angesichts studieninhärenter systematischer Fehler ist dies nicht überraschend. Die Mehrzahl der RCT, die bislang zur Beantwortung dieser Fragestellung durchgeführt wurden, untersuchte die vermeintlichen negativen Folgen von EK-Transfusionen mittels eines Vergleichs zwischen einer liberalen und einer restriktiven Transfusionsstrategie. Die Konzeption dieser Vergleichsstudien beruhte dabei auf der Annahme, dass ein schlechteres klinisches Ergebnis in der liberalen Gruppe (d.h. bei Patienten mit einer höheren Anzahl von EK-Transfusionen) auf einen Zusammenhang zwischen einem liberalen Transfusionsregime und unerwünschten Ergebnissen hindeutet. Die Resultate

der bislang durchgeführten RCT haben dazu beigetragen, niedrigere Hämoglobin-Schwellenwerte als Transfusionstrigger zu etablieren und die Anzahl der weltweit transfundierten EK-Einheiten zu verringern. Im vorliegenden Beitrag werden wir die Resultate derzeit verfügbarer größerer RCT prüfen und auf die Rolle hinweisen, die RCT in der Transfusionsmedizin dabei spielen, die Verzerrung durch die Indikation (engl.: „confounding by indication“, CBI) als einen spezifischen systematischen Fehler zu verringern – ein Fehler, der die Mehrzahl der retrospektiven Studien zu unerwünschten Ereignissen nach EK-Transfusion beeinflusst.

## ERGEBNISSE RANDOMISierter KONTROLLierter STUDIEN

Eine Vielzahl der derzeit verfügbaren großen RCT zeigt, dass liberale Transfusionsstrategien im Vergleich zu restriktiven Protokollen generell nicht zu besseren Patientenergebnissen führen. Zunächst wollen wir nun die primären Endpunkte dieser Studien betrachten.

Den Startpunkt der Untersuchungen bildete die im Jahr 1999 veröffentlichte Studie „Transfusion Requirements in Critical Care“ (TRICC).<sup>1</sup> In dieser kanadischen RCT wurden 838 Patienten mit kritischem Gesundheitszustand eingeschlossen, die nach Erstbehandlung euvolämisch waren. Die Patienten wurden auf zwei Gruppen randomisiert. Die restriktive Gruppe erhielt EK-Transfusionen ab einem Hämoglobinwert unter 7 g/dl, die liberale Gruppe wurde hingegen schon ab einem Hämoglobinwert unter 10 g/dl transfundiert. Die Studie zielte darauf ab, die Äquivalenz der beiden Transfusionsstrategien bezüglich des Sterberisikos nach 30 Tagen nachzuweisen. Tatsächlich ergab die Studie keinen signifikanten Unterschied bezüglich der 30-Tage-Mortalität (alle Ursachen) zwischen der restriktiven und der liberalen Transfusionsgruppe (18,7 % bzw. 23,3 %;  $p = 0,11$ ). Darüber hinaus zeigte sich zwischen der restriktiven und der liberalen Gruppe kein Unterschied in Bezug auf die 60-Tage-Mortalitätsrate oder die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Jedoch war die Krankenhausmortalitätsrate bei Patienten, die mit einer restriktiven Transfusionsstrategie behandelt wurden, niedriger als im liberalen Behandlungsarm – mit einem starken Trend zu statistischer Signifikanz (22,2 % versus 28,1 %;  $p = 0,05$ ). Zusätzlich ergab eine Subgruppen-Analyse eine signifikant niedrigere 30-Tage-Mortalität bei weniger schwer kranken Patienten oder Patienten unter 55 Jahren zugunsten des restriktiven Protokolls. Bei Patienten mit septischem Schock, Trauma oder Herzerkrankung, die einen Hämoglobinwert von 7–9 g/dl aufwiesen, kam es im Vergleich zu Patienten mit einem Hämoglobinwert von 10–12 g/dl hingegen zu keiner signifikant unterschiedlichen 30-Tage-Mortalität. In ihrer Studie warnten die Autoren jedoch vor dem Einsatz einer restriktiven Transfusionsstrategie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und instabiler Angina. Hintergrund dieser Warnung sind zuvor veröffentlichte Studien, die zeigten, dass ein höherer Grad von Anämie bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit mit erhöhten Sterblichkeitsraten assoziiert war.<sup>2,3</sup> Interessanterweise zeigte eine kleine, randomisierte, kontrollierte Pilotstudie (die MINT-Pilotstudie) Jahre später, dass bei Patienten, bei denen ein Hämoglobinwert von  $> 10$  g/dl aufrechterhalten wurde, ein Trend zu einem geringeren Auftreten gravierender kardialer Ereignisse und Tod beobachtet wurden, als bei Patienten, die erst ab einem Hämoglobinwert von  $< 8$  g/dl transfundiert wurden.<sup>4</sup> Die Ergebnisse dieser MINT-Pilotstudie zur Untersuchung von TransfusionsSchwellenwerten bei Patienten mit akuten kardioischämischen Ereignissen werden im Folgenden diskutiert.

### Die TRICC-Studie

Die TRICC-Studie untersuchte Transfusionsstrategien bei schwerkranken erwachsenen Patienten. Für die Fachwelt ergab sich daraus die Frage, ob die Resultate einer so ausgerichteten Studie auf alle Patienten übertragbar sind. Von dieser Fragestellung ausgehend, wurden zusätzliche RCT konzipiert, um die Wirkung restriktiver und liberaler Transfusionsstrategien in unterschiedlichen Patientenpopulationen zu vergleichen.

### Die TRIPICU-Studie

Kurz nach Veröffentlichung der TRICC-Studie wurde eine klinische Studie mit der Bezeichnung „Transfusion Requirements in the Pediatric Intensive Care Unit“ (TRIPICU) an kritisch kranken Kindern durchgeführt. Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit eines restriktiven Transfusionsregimes (EK-Gabe ab einem Hämoglobinwert von 7 g/dl) gegenüber einer liberalen Transfusionsstrategie ab einem Hämoglobingehalt von 9,5 g/dl.<sup>5</sup> Ein primärer Endpunkt der Studie war die Entstehung oder Progression eines Multiorganversagens (engl. „Multiple-Organ Dysfunction Syndrome“, MODS), definiert als das gleichzeitige Versagen von zwei oder mehr Organsystemen 28 Tage nach Randomisierung. Patienten, die der restriktiven Transfusionsgruppe zugeordnet waren, erhielten 44 % weniger Transfusionen. Bei je 12 % der Patienten in beiden Transfusionsgruppen kam es zu einer Entstehung oder der Progression von MODS (absolute Risikoreduktion unter restriktiver Strategie: 0,4 %; 95%-Konfidenzintervall;  $-4,6$  bis  $5,5$ ). Eine Sekundäranalyse ergab für beide Behandlungsgruppen die gleiche Anzahl von Todesfällen innerhalb von 28 Tagen nach Randomisierung. Auch in Bezug auf andere Ergebnisse – einschließlich unerwünschter Ereignisse – wurden zwischen den beiden Transfusionsregimen keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Somit war in dieser Studie eine restriktive Transfusionsstrategie ab einer Hämoglobinkonzentration von 7 g/dl bei stabilen pädiatrischen Intensivpatienten ebenso sicher wie ein liberales Protokoll.

### Die TRISS-Studie

Im Gegensatz zu TRICC und TRIPICU erfolgte in der klinischen Studie „Transfusion Requirements in Septic Shock“ (TRISS) ein Vergleich restriktiver und liberaler Transfusionsstrategien in einer sehr spezifischen Patientenpopulation mit schwerkranken Patienten im septischen Schock.<sup>6</sup> In der TRISS-Studie wurden insgesamt 998 Patienten eingeschlossen. Die Studienteilnehmer wurden in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert und erhielten eine einzelne Transfusion entweder bei einem Hämoglobinwert unter 7 g/dl (restriktive Gruppe) oder bei einem Wert von unter 9 g/dl (liberale Gruppe). Den primären Stu-

dienendpunkt, die 90-Tage-Mortalität, erreichten in der restriktiven Gruppe 43 % der Patienten und in der liberalen Behandlungsgruppe 45 % der Patienten (relatives Risiko 0,94; 95%-Konfidenzintervall; 0,78 bis 1,09;  $p = 0,44$ ). Darüber hinaus ergab die Studie keine Unterschiede zwischen beiden Behandlungsregimen in Bezug auf die Anzahl ischämischer Ereignisse sowie auf die Anzahl von Tagen ohne Einsatz von Vasopressoren oder Inotropika, mechanische Beatmung, Nierenersatztherapie und stationäre Behandlung. Mit TRISS zeigt somit eine weitere klinische Studie an schwerkranken Patienten (Patienten mit Sepsis), dass eine restriktive Transfusionsstrategie im Vergleich zu einem liberalen Ansatz kein erhöhtes Risiko birgt.

**In den Studien TRICC, TRIPICU und TRISS wurden Intensivpatienten erst nach Erreichen eines stabilen Zustands (keine aktive Blutung) in die unterschiedlichen Transfusionsregime randomisiert. Die drei Studien liefern daher keine Daten zu einem sicheren Hämoglobin-Schwellenwert bei Patienten mit aktiver Blutung.**

In einer weiteren RCT wurden Patienten mit schweren, akuten Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes untersucht.<sup>7</sup> Die Studienteilnehmer wurden in zwei verschiedene Transfusionsstrategien randomisiert und entweder ab einem Hämoglobinwert unter 7 g/dl (restriktive Strategie) oder einem Wert unter 9 g/dl (liberale Strategie) transfundiert. Benötigte ein Patient eine Bluttransfusion aufgrund massiver Blutungen, eines chirurgischen Eingriffs oder weil er Symptome einer Anämie zeigte, dann erlaubte das Studienprotokoll in beiden Behandlungsarmen eine einmalige Transfusion. Primärer Studienendpunkt war die 45-Tage-Mortalität (alle Ursachen); bezüglich dieses Endpunktes kam es zu einer statistisch signifikanten relativen Risikoreduktion um 45 % zugunsten der restriktiven Gruppe. Zu berücksichtigen sind dabei jedoch zahlreiche Verletzungen des Studienprotokolls in der restriktiven Gruppe (d. h., die Gabe von EK bei einem Hämoglobinwert  $> 7$  g/dl); zudem waren die Todesursachen in beiden Gruppen vage und ein Zusammenhang mit den Transfusionen völlig unklar. Eine Subgruppen-Analyse ergab ein verringertes Sterberisiko bei allen Studienteilnehmern mit Ausnahme von Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh C; bei diesen Patienten war die Mortalitätsrate innerhalb der ersten 45 Tage bei beiden Transfusionsgruppen vergleichbar. Eine Analyse der sekundären Endpunkte ergab für die restriktive Transfusionsstrategie ein niedrigeres Risiko fortdauernder Blutungen. Als einen möglichen Grund hierfür nahmen die Autoren einen Zusammenhang mit einem

geringeren Pfortaderblutdruck bei Patienten an, die weniger Blut erhielten. Insgesamt führte in dieser Studie eine restriktive Transfusionsstrategie, im Vergleich zu einem liberalen Protokoll, bei Patienten mit schweren und akuten Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes nicht zu schlechteren klinischen Ergebnissen. Trotz der methodischen Unsicherheiten ist es daher sinnvoll, diese Resultate in der klinischen Routine zu berücksichtigen.

Eine restriktive Transfusionsstrategie scheint bei kritisch kranken Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter, ebenso wie bei Patienten mit Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes, die beste Option zu sein. Wie verhält es sich jedoch bei Patienten mit Herzerkrankungen? Wie zuvor beschrieben, ergab die TRICC-Studie bei schwerkranken Herzpatienten, die mit einer liberalen Transfusionsstrategie (Aufrechterhaltung eines Hämoglobinwertes von 10–12 g/dl) behandelt wurden, gegenüber restriktiv transfundierten Patienten (Aufrechterhaltung einer Hämoglobinkonzentration von 7–9 g/dl) keine signifikant unterschiedliche 30-Tage-Mortalität.<sup>1</sup>

#### Die MINT-Pilotstudie

In der MINT-Pilotstudie wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder stabiler Angina, die sich einer Herzkatheter-Untersuchung unterziehen mussten, in eine restriktive oder liberale Transfusionsstrategie randomisiert. Studienziel war es, den Einfluss des Transfusionsregimes auf die Mortalitätsrate, das Myokardinfarkt-Risiko oder eine ungeplante Revaskularisierung innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung zu untersuchen.<sup>4</sup> Eine restriktive Strategie war dabei definiert als ein Behandlungsregime, bei dem eine Transfusion erst bei Hämoglobinwerten unter 8 g/dl verabreicht wurde. Unter der liberalen Strategie erfolgte die Gabe von Erythrozytenkonzentraten hingegen bei Hämoglobinwerten unter 10 g/dl. Der prädefinierte zusammengesetzte Endpunkt trat bei 25,5 % der restriktiv transfundierten Patienten und nur bei 10,9 % der Patienten in der liberalen Transfusionsgruppe auf ( $p = 0,054$ ). Das Durchschnittsalter der Patienten, die mit einer restriktiven Transfusionsstrategie behandelt wurden, war dabei im Vergleich zu den Studienteilnehmern in der liberalen Gruppe signifikant höher; eine Alterskorrektur der Risikodifferenz des zusammengesetzten Endpunktes ergab eine geringere statistische Signifikanz ( $p = 0,076$ ). Allerdings erkannten die Autoren der Studien unter einer liberalen Behandlung einen generellen Trend zugunsten einer geringeren Rate schwerwiegender kardialer Ereignisse und Mortalität nach 30 Tagen. Dennoch warnen die Autoren vor einer Überinterpretation der Ergebnisse dieser kleinen Pilotstudie. Ohne Vorliegen aussagekräftiger klinischer Studien führten die Ergeb-

nisse von MINT in Kombination mit früheren Studienergebnissen zu dem allgemeinen Konsensus, dass bei Patienten mit akuten kardialen Ereignissen bis zum Abschluss größerer Studien weiterhin ein höherer Hämoglobinwert als Transfusionstrigger zu verwenden ist.

### Die TRACS-Studie

Ein Vergleich zwischen einer restriktiven und einer liberalen Transfusionsstrategie bei herzchirurgischen Patienten erfolgte in der RCT „Transfusion Requirements After Cardiac Surgery“ (TRACS).<sup>8</sup> In dieser Studie wurden Patienten, die sich einer kardiopulmonalen Bypass-Operation unterzogen, in zwei Gruppen randomisiert. Patienten der restriktiven Gruppe erhielten EK-Transfusionen bei einem Hämatokritwert unter 24 %; in der liberalen Gruppe wurde schon ab einem Wert von 30 % transfundiert. Zusammengesetzter Endpunkt der Studie waren die 30-Tage-Mortalität (alle Ursachen), schwerwiegende Morbidität, definiert als kardiogener Schock, akutes Lungenschädigungssyndrom oder akute Nierenschädigung (Hämofiltrations-/Dialysebedürftigkeit). Die Auswertung beider Gruppen ergab keinen Unterschied hinsichtlich der Zahl von Patienten, die den zusammengesetzten Studienendpunkt erreichten (11 % restriktiv versus 10 % liberal;  $p = 0,85$ ). Die Autoren berichteten überdies, dass, unabhängig vom Transfusionsregime, die Anzahl der durchgeführten Transfusionen ein unabhängiger Risikofaktor für das Sterberisiko nach 30 Tagen oder für klinische Komplikationen war (Hazard-Ratio für jede zusätzliche Transfusionseinheit: 1,2; 95%-Konfidenzintervall, 1,1–1,4;  $p = 0,002$ ).

### TITRe2-Studie

Eine weitere RCT an herzchirurgischen Patienten wurde im Vereinigten Königreich (UK) durchgeführt. Die Studie „Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery“, auch bekannt unter dem Namen „Transfusion Indication Threshold Reduction“ (TITRe2), randomisierte herzchirurgische Nicht-Notfallpatienten bei einem postoperativen Hämoglobinabfall auf unter 9 g/dl in zwei Behandlungsgruppen. Die restriktive Gruppe erhielt eine EK-Transfusion bei einem Hämoglobinwert von unter 7,5 g/dl; in der liberalen Gruppe wurden die Patienten ab einem Wert von unter 9 g/dl transfundiert.<sup>9</sup> Primärer Studienendpunkt war das Auftreten einer schwerwiegenden Infektion oder eines ischämischen Ereignisses innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung. In der restriktiven Behandlungsgruppe erreichten 35,1 % der Patienten den definierten primären Studienendpunkt, verglichen mit 33 % in der liberalen Gruppe (Odds-Ratio 1,11; 95%-Konfidenzintervall; 0,91–1,34;  $p = 0,3$ ). Die Sterberate in der restriktiven Gruppe lag bei 4,2 % versus 2,6 % unter liberaler Transfusionsstrategie (Hazard-Ratio 1,64;

95%-Konfidenzintervall; 1–2,67;  $p = 0,045$ ). Die Autoren schlussfolgerten, dass ein restriktiver Behandlungsansatz einer liberalen Strategie nicht überlegen ist. Die Interpretation der TITRe2-Studienergebnisse sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen. Zu den zahlreichen Kritikpunkten zählt eine beträchtliche Nichteinhaltung der Behandlungsprotokolle in beiden Gruppen. Zusätzlich wurde in beiden Gruppen vor der Randomisierung eine hohe Anzahl von EK-Transfusionen durchgeführt; dies wirft die Frage auf, ob in TITRe2 tatsächlich eine restriktive Transfusionsstrategie untersucht wurde.

### Die FOCUS-Studie

Eine weitere Population chirurgischer Patienten wurde schließlich im Rahmen der Studie „Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery“ (FOCUS) untersucht.<sup>10</sup> In dieser Studie wurden ältere Patienten mit hohem kardiovaskulärem Erkrankungsrisiko nach einer Hüftoperation eingeschlossen und in zwei Behandlungsarme randomisiert. In der einen Gruppe wurde ein Hämoglobinwert von 10 g/dl oder höher aufrechterhalten (liberale Transfusionsstrategie), in der anderen Gruppe wurden die Patienten bei Werten unter 8 g/dl oder bei Symptomen einer Anämie transfundiert (restriktive Transfusionsstrategie). Primärer Studienendpunkt war der Tod bis Tag 60 postoperativ oder die Unfähigkeit, nach 60 Tagen ohne Hilfe zu laufen. Die FOCUS-Studie ergab, dass ein liberales Transfusionsregime die Häufigkeit der Todesfälle bis Tag 60 bzw. die Unfähigkeit,



ohne Hilfe zu laufen, bei älteren Patienten mit hohem kardiovaskulären Erkrankungsrisiko nach einer Hüftoperation nicht verringerte (Odds-Ratio in der Gruppe mit liberaler Transfusionsstrategie 1,01; 95%-Konfidenzintervall; 0,84–1,22). In einer Follow-Up-Analyse der FOCUS-Studie unterschied sich die Langzeitsterblichkeit von Patienten, die mit einem liberalen Transfusionsregime behandelt wurden, nicht von der Langzeitsterblichkeit der Patienten in der restriktiven Gruppe.<sup>11</sup> Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3,1 Jahre; in diesem Zeitraum waren insgesamt 841 (42 %) der Studienpatienten verstorben. In der Gruppe mit liberaler Transfusionsstrategie waren 432 Patienten verstorben, in der Gruppe mit der restriktiven Strategie waren es 409 Patienten (Hazard-Ratio 1,09; 95%-Konfidenzintervall; 0,95–1,25;  $p = 0,21$ ). Da sich zwischen den beiden Gruppen weder in Bezug auf den primären Endpunkt postoperativ noch in Bezug auf die 3-Jahresmortalität (sekundärer Endpunkt) signifikante Unterschiede ergaben, unterstützt die FOCUS-Studie die Anwendung einer restriktiven Transfusionsstrategie bei älteren Patienten mit hohem kardiovaskulären Erkrankungsrisiko nach einer Hüftfraktur.

Die uns zur Verfügung stehenden größeren RCT zeigen, dass ein restriktives Behandlungsregime in den meisten der untersuchten Patientenpopulationen hinsichtlich der primären Studienendpunkte sicher ist. Ausgenommen hiervon sind Patienten mit akutem ischämischen Ereignis. Vor der Erörterung der Morbidität sowie verschiedener sekundärer Endpunkte soll nun zunächst das Problem der Verzerrung durch die Indikation (engl. „Confounding by indication“, CBI) betrachtet werden.

## VERZERRUNG DURCH INDIKATION

Zahlreiche, vor allem retrospektive Studien, haben angeblich einen Zusammenhang zwischen EK-Transfusionen und nachteiligen Ergebnissen hergestellt. EK-Transfusionen wurden dabei mit fast jedem unerwünschten Resultat – von Nierenversagen über Infektionen bis hin zum Tod des Empfängers – in Verbindung gebracht. Handelt es sich dabei um Kausalzusammenhänge? Verursachen tatsächlich die EK-Transfusionen diese unerwünschten Ereignisse, oder gibt es eine andere Erklärung?

Eine Verzerrung durch die Indikation ist ein wichtiger Faktor, der bei jeder Studie zu berücksichtigen ist. Dies gilt insbesondere bei retrospektiven Studien, in denen die Randomisierung (eine nützliche Methode zur Verringerung systematischer Fehler) nicht erfolgen kann. Bei Vorliegen einer indikationsbedingten Verzerrung scheint ein direkter Zusammenhang zwischen der Intervention und dem Studienergebnis zu bestehen, obgleich ein anderer Faktor, der in der Regel nicht untersucht wird, die wahrscheinlichere Ursache für das unerwünschte Ereignis ist.<sup>12</sup> So erhalten beispielsweise kränkere Patienten im Vergleich zu weniger kranken Patienten eine höhere Anzahl von EK-Transfusionen; kränkere Patienten neigen jedoch auch zu einer vergleichsweise schlechteren Prognose. Es kann daher so wirken, als sei der Erhalt einer größeren Zahl von Transfusionen ursächlich für ein schlechteres klinisches Ergebnis, da der Gesundheitszustand sowohl Einfluss auf die Zahl der Transfusionen, als auch auf das Studienresultat hat. Es liegt somit eine CBI vor, die den Zusammenhang zwischen EK-Transfusionen und Studienresultaten verzerren kann.



Die Problematik einer CBI zeigt sich auch bei einer großen US-amerikanischen retrospektiven Studie an chirurgischen Patienten. Herzchirurgische Patienten, Patienten mit Trauma und pädiatrische Patienten waren nicht Teil dieser Studie. Die Frage, die durch diese Studie beantwortet werden sollte, lautete: Führt die Transfusion von nur einer EK-Einheit während oder nach einem chirurgischen Eingriff zu einem schlechteren Ergebnis als der vollständige Verzicht auf eine Transfusion?<sup>13</sup> In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt fast eine Million Patienten; eine Teilnehmerzahl, die in einer einzigen RCT unmöglich zu erreichen gewesen wäre. Die Autoren fanden, dass die Gabe von EK mit zahlreichen unerwünschten Ergebnissen (einschließlich Tod, Wundheilungsproblemen, Lungen- bzw. Nierenkomplikationen, Sepsis etc.) verknüpft war. Sie beobachteten darüber hinaus einen Anstieg der Mortalität und Morbidität in Abhängigkeit von der Anzahl transfundierter EK. Zusätzlich zeigten die Autoren mittels eines Propensity-Score-Matching (als Kontrolle verwendet wurden dabei nicht-transfundierte Patienten mit vergleichbaren demografischen Variablen), dass eine EK-Transfusion mit vielen unerwünschten Ereignissen assoziiert war. Zentrales Problem der Studie war, dass eine Verzerrung durch die Indikation nicht ausgeschlossen werden konnte, da das Propensity-Score-Matching auf der Grundlage präoperativer Variablen erfolgte. Tatsächlich hätten für das Matching intraoperative Variablen wie beispielsweise Blutverlust, Dauer des Eingriffs, postoperative Hämoglobinkonzentrationen etc. verwendet werden sollen. Somit war es trotz der guten Übereinstimmung transfundierter und nicht transfundierter Patienten in Bezug auf die demografischen Daten nicht möglich festzustellen, was mit den Patienten während des Eingriffs geschah und warum einige der Probanden eine Transfusion benötigten, andere hingegen nicht. Kränkere Patienten erhalten in der Regel mehr Transfusionen und weisen schlechtere klinische Ergebnisse auf als weniger kranke Patienten – ohne intraoperative Informationen bleibt unbekannt, ob die Transfusionen selbst die unerwünschten Ereignisse verursachen oder ob der zugrundeliegende Krankheitszustand und/oder die Art und der Verlauf des Eingriffs Grund für die schlechteren Resultate sind.

Betrachten wir nun die unerwünschten Ereignisse, die in großen, gut durchgeführten RCT nach EK-Transfusionen beobachtet wurden. Zur Erinnerung: In der retrospektiven Studie mit einer Million Teilnehmern fanden die Autoren, dass die Gabe einer einzigen Blutkonserve katastrophale Konsequenzen für den transfundierten Patienten haben kann und das Risiko unerwünschter Ereignisse mit der Anzahl der erhaltenen EK steigt.

Ein Zusammenhang (oder das Fehlen eines Zusammenhangs) zwischen EK-Transfusionen und unerwünschten Ereignissen wurde in einem aktuellen Editorial eingehend betrachtet.<sup>14</sup> Kurz zusammengefasst: In der FOCUS-Studie<sup>10</sup> wurden anämische Patienten in eine liberale Transfusionsstrategie (Transfusionstrigger: Hämoglobinwert unter 10 g/dl) oder in eine restriktive Transfusionsstrategie (Hämoglobinwert unter 8 g/dl oder Symptome einer Anämie) randomisiert. Primärer Studienendpunkt war der Tod innerhalb von 60 Tagen postoperativ oder das Unvermögen, ohne Unterstützung drei Meter zu gehen. Fast 60 % der Patienten in der restriktiven Gruppe erhielten keine EK-Transfusionen; hingegen wurde bei mehr als 96 % der Patienten in der liberalen Gruppe wenigstens eine Blutkonserve transfundiert. (Tatsächlich erhielten > 50 % der Patienten in der liberalen Gruppe mindestens zwei EK-Einheiten.) Die Richtigkeit der Resultate der retrospektiven Studie an einer Million Patienten vorausgesetzt, wäre in der FOCUS-Studie, zulasten der liberalen Gruppe, ein deutlich schlechterer Outcome zu erwarten gewesen, als unter einem restriktiven Protokoll. Dies war jedoch nicht der Fall; zwischen den beiden untersuchten Gruppen gab es keinen Unterschied hinsichtlich des primären Studienendpunkts. Ebenfalls kein Unterschied ergab sich in Bezug auf die Häufigkeit kardialer Ereignisse, Infektionen, Gerinnsel oder Embolien, erneuter chirurgischer Eingriffe etc. Somit gilt: Wird der Effekt einer indikationsspezifischen Verzerrung durch Randomisierung abgeschwächt, dann tritt der tatsächliche Zusammenhang zwischen EK-Transfusionen und unerwünschten Ereignissen deutlicher hervor. Dies bedeutet, dass keine Korrelation zwischen EK-Transfusionen und dem Auftreten der genannten unerwünschten Ereignisse besteht.

Auch andere RCT zeigten keinen Zusammenhang zwischen EK-Transfusionen und unerwünschten Ereignissen. In einer hier bereits beschriebenen Studie wurden Patienten mit Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes in ein restriktives Transfusionsregime (Transfusion ab einem Hämoglobinwert unter 7 g/dl) oder eine liberale Transfusionsstrategie (Transfusion ab einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl) randomisiert.<sup>7</sup> Primärer Studienendpunkt war die Gesamtmortalität. Ebenso wie in der FOCUS-Studie erhielten nur ca. 50 % aller Patienten in der liberalen Gruppe eine Transfusion; in der restriktiven Gruppe betrug die Zahl von Patienten, die wenigstens eine Blutkonserve erhielten, hingegen > 85 %. Die durchschnittliche Anzahl von Transfusionen betrug 1,5 Einheiten in der restriktiven Gruppe und 3,7 Einheiten in der liberalen Gruppe. Die Richtigkeit der Resultate der großen retrospektiven Studie vorausgesetzt, wären mit einer liberalen Transfusionsstrategie weit mehr unerwünschte Ereignisse

zu erwarten gewesen, da die Patienten dieser Gruppe eine signifikant größere Anzahl von EK-Einheiten erhielten als restriktiv transfundierte Patienten. In Bezug auf die Häufigkeit pulmonaler Komplikationen, akuter Nierenschädigung, Schlaganfall oder bakterieller Infektionen gab es zwischen den beiden Gruppen jedoch keine Unterschiede! Erneut ergibt sich somit kein Zusammenhang zwischen EK-Transfusionen und unerwünschten Ereignissen, wenn der Einfluss einer Verzerrung durch die Indikation verringert wird.

Eine kleine, randomisierte, kontrollierte Pilotstudie zur Untersuchung von Transfusionsschwellenwerten bei Patienten mit akuten kardioischämischen Ereignissen (MINT-Pilotstudie) randomisierte ihre Teilnehmer ebenfalls in ein restriktives (Transfusionstrigger: Symptome einer Anämie oder ein Hämoglobinwert < 8 g/dl) bzw. ein liberales Transfusionsregime (Hämoglobinwert < 10 g/dl).<sup>4</sup> In MINT erhielten 73 % der 55 Patienten in der restriktiven Gruppe gar keine Transfusion; damit wurde erneut eine sehr ähnliche Situation wie in der großen restriktiven Studie geschaffen – jedoch mit einem Studiendesign, das den Einfluss einer Verzerrung durch die Indikation weitestgehend reduzierte. In dieser Studie war die Mortalität in der restriktiven Gruppe sogar höher; dies legt nahe, dass diese Patientenpopulation von einer höheren Transfusionsschwelle als üblich profitieren könnte. Zusätzlich wurde in dieser kleinen RCT kein Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das Auftreten von Embolien oder Gerinnseln, Infektionen (tatsächlich wurden die beiden Patienten, die eine Lungenentzündung entwickelten, restriktiv behandelt!), Schlaganfall, Herzinsuffizienz etc. festgestellt.

## SCHLUSSFOLGERUNGEN

Bei der Betrachtung von Studien, deren Zielsetzung es ist, einen Anstieg der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse nach EK-Transfusion zu belegen, ist es wichtig, das Design und das Verzerrungspotential (z. B. durch die Indikation zur Transfusion) zu berücksichtigen, da diese das Ergebnis beeinflussen können. Retrospektive Studien sind ausgezeichnet geeignet, um Hypothesen zu erstellen, die dann in einer RCT getestet werden können. Da eine Randomisierung bei retrospektiven Studien jedoch nicht möglich ist, sind diese anfällig für eine Reihe von Störfaktoren. Bei der Interpretation der Ergebnisse retrospektiver Studien ist daher Vorsicht geboten, wenn Patientenpopulationen untersucht werden, in denen möglicherweise Störfaktoren vorliegen.

Die derzeit verfügbaren RCT haben festgestellt, dass eine restriktive Transfusionsstrategie in den meisten Patientenpopulationen sicher ist und gegenüber einem liberalen Ansatz sogar zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität beitragen kann. Hiervon ausgenommen sind Patienten mit akutem kardioischämischen Ereignis. Ausgehend von dieser Grundlage erhalten Patienten heute weniger Blutkonserven als in der Vergangenheit. Dadurch verringert sich bei jedem stationären Aufenthalt das Risiko für durch Transfusionen übertragene Krankheiten ebenso wie das Risiko für Transfusionsreaktionen. Darüber hinaus hat sich bei Transfusionsdiensten und Blutbanken ein verstärktes Bewusstsein für den Einsatz von Blutkonserven entwickelt. Viele dieser Dienste verwenden sogenannte Patient Blood Management-Initiativen, um Anämien vor einem chirurgischen Eingriff zu identifizieren und zu behandeln, nutzen Verfahren zur Blutrückgewinnung im OP und etablieren und überwachen die Einhaltung von festgelegten Transfusionstriggern (Hämoglobinkonzentration).

## Die Autoren



**Prof. Dr. Sarah Harm**  
Vermont Medical Center, USA  
sarah.harm@uvmhealth.org



**Prof. Dr. Mark Yazer**  
Universität Pittsburgh, USA,  
Universitätskrankenhaus Odense, Dänemark  
myazer@itxm.org

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

# Die Immuntherapie – der Leuchtturm in der Krebsbehandlung?

## Zusammenfassung

Das Immunsystem ist in der Lage, Tumore zu erkennen und zu zerstören. Die Entdeckung und Entwicklung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie z. B. PD-1 (programmed cell death protein 1) und CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) haben in zahlreichen klinischen Studien das Behandlungsspektrum von Tumorerkrankungen erweitern und ihre Heilungsraten signifikant verbessern können, so z. B. beim Melanom, beim Lungenkarzinom, beim Nierenzellkarzinom und weiteren Tumorentitäten. CAR-T-Zellen, BiTE-Technologie und Impfstoffe haben sich zusätzlich zu erfolgreichen therapeutischen Akteuren im Kampf gegen hämatologische und solide Neoplasien entwickelt. Um das Ansprechen auf eine Immuntherapie besser zu verstehen, ist jedoch die Entwicklung von Biomarkern und erweiterten histopathologischen Klassifikationen dringend erforderlich. In diesem Artikel möchten wir eine Zusammenfassung der Entwicklung der Immuntherapie mit dem Fokus auf die Checkpoint-Blockade durch monoklonale Antikörper und Beispiele für die Entwicklung neuer Biomarker geben.

## Summary

The Immune system can recognize and eliminate tumors. The discovery and development of immune checkpoint blocking antibodies such as those against PD-1 (programmed cell death protein 1) and CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) have demonstrated significant promise in many clinical studies against tumors such as melanoma, lung cancer, renal cell carcinoma and many others tumor entities. In addition, CAR-T-cells, BiTE-Technology and vaccines become successful therapeutic agents for the fight against haematological and solid tumors. Biomarkers and extended pathological classifications are necessary to predict the response and clinical outcome due to these novel approaches. In this article, we review the development of immunotherapy in cancer medicine focusing on checkpoint blocking antibodies and biomarker development.

## MEILENSTEINE DER IMMUNTHERAPIE IM KAMPF GEGEN DEN KREBS

Mit dem „Breakthrough of the Year“ 2013 wurde die Immuntherapie mit dem jährlich verliehenen Titel der Zeitschrift Science ausgezeichnet. Mittlerweile ist sich die Fachwelt einig, dass die Immuntherapie in den kommenden Jahren eine weitere Säule neben konventioneller Chemotherapie, Chirurgie, minimal-invasiven Therapien und Strahlentherapie in der Behandlung gegen den Krebs einnehmen wird. Die Anfänge reichen bis 1890 zurück, als William Coley, einer der Väter der modernen Krebsimmuntherapie, am damaligen New York Cancer Hospital, heute weltweit als Memorial Sloan Kettering Center New York bekannt, bemerkte, dass Patienten, die an einem Knochentumor litten, nach einer bakteriellen Infektion ein besseres Ansprechen und sogar in ca. 10 % der Fälle eine komplette Remission erreichten. Das später entwickelte und nach ihm benannte Coley's Toxin, eine Mischung aus inaktivierten Bakterien der Arten *Serratia marcescens* und *Streptococcus pyogenes*, wurde bei über 1000 Krebspatienten angewendet. Schon damals war man sich der herausragenden Rolle des Immunsystems zur Behandlung von Tumoren bewusst. Ein nächster Meilenstein war die Entwicklung der BCG-Impfung (*Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin), die zur Behandlung von Bla-

senkrebs noch heute eingesetzt wird. Dabei wird durch die Instillation des Bakteriums eine lokale Entzündung mit Infiltration von Immunzellen in der Harnblasenwand hervorgerufen.

Im Jahr 1996 beschrieb Prof. James P. Allison in einer Veröffentlichung in der Zeitschrift Science die Verbesserung der Immunantwort gegen den Tumor durch die Blockade von CTLA-4. Dieses Molekül, auch bekannt als CD152, gehört zur Immunglobulin-Superfamilie und wird auf der Oberfläche von zytotoxischen T-Zellen, T-Helferzellen sowie regulatorischen T-Zellen exprimiert. Um in den aktiven Zustand überzuführen, benötigt eine T-Zelle nicht nur ein antigenabhängiges Signal durch die Präsentation auf MHC Molekülen, sondern auch ein co-stimulierendes Signal. CTLA-4 ist strukturell ähnlich zu dem co-stimulierenden Molekül CD28. Beide binden an CD80 und CD86 (B7-1/B7-2) auf antigenpräsentierenden Zellen. Es besteht ein Wettstreit zwischen dem einerseits co-stimulierenden Signal CD28 und dem hemmenden Signal durch CTLA-4. Physiologisch dient dieser Mechanismus dazu, eine Überstimulation des Immunsystems zu verhindern. An der Kontaktzone bildet sich, nach Aktivierung der T-Zelle durch eine antigenpräsentierende Zelle, eine sogenannte reife „Immunologische Synapse“, in Analogie zur den neuronalen Synapsen im Gehirn.

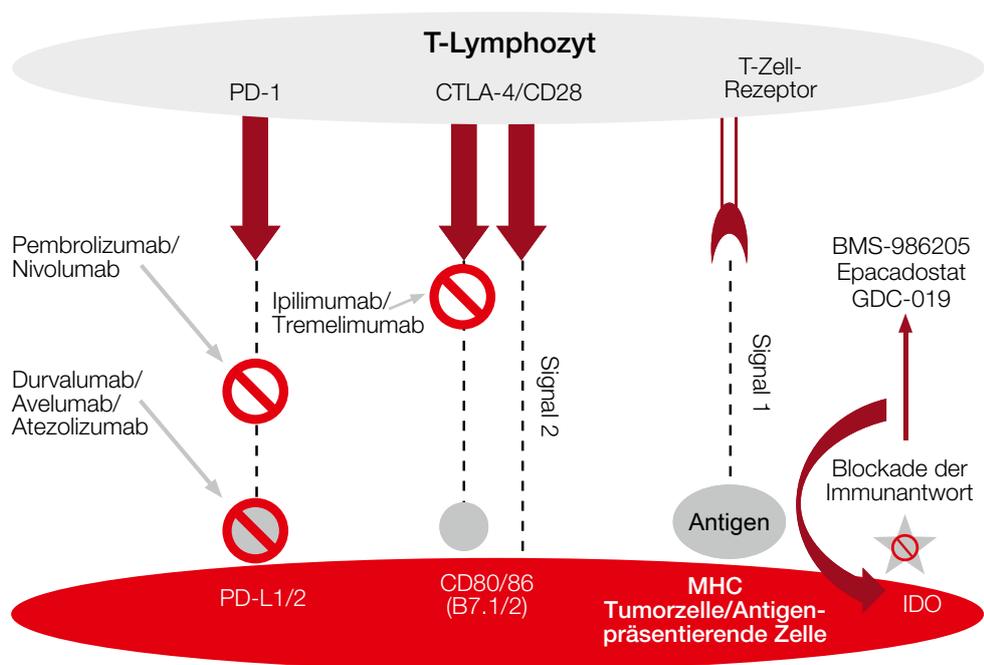


Abbildung 1: Schematische Darstellung ausgewählter Immun-Checkpoints (Vereinfachung)

Tumorzellen machen sich eine Überexpression von CTLA-4 zu Nutze, um sich der T-Zell-abhängigen Immunantwort zu entziehen. Als Checkpoint-Inhibitoren bezeichnet man monoklonale Antikörper, die eine Hemmung der co-inhibitorischen Immun-Checkpoints und damit eine Aktivierung des Immunsystems bewirken (Abbildung 1). Vergleichbar wäre dies mit einem Auto, bei dem die Handbremse gelöst wird, um die volle Geschwindigkeit zu entfalten.

Im Jahr 2015 wurde Prof. James P. Allison für seine bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der Checkpoint-Inhibitoren mit dem renommierten Lasker Award ausgezeichnet. Vielleicht wird er eines Tages für seine Entdeckungen mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet werden.

Ein weiterer wichtiger Meilenstein der Immuntherapie war die 2010 im New England Journal of Medicine veröffentlichte Studie von Hodi et al., bei der erstmals eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens beim metastasierten Melanom Stadium III/IV durch die gezielte Checkpoint-Blockade mittels Ipilimumab (anti-CTLA-4 Antikörper) gezeigt wurde. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 45,6 % und die 2-Jahres-Überlebensrate 23,5 % unter der Ipilimumab Therapie. Bemerkenswert ist jedoch die Tatsache, dass sich erstmals in den 10-Jahres-Überlebensdaten ein Plateau bei knapp einem Fünftel der Patienten ausbildete, während das Ansprechen der Immuntherapie bei nur etwa 10 % der Patienten lag. Dies deutet darauf hin, dass bei einer Subpopulation von Patienten

ein dauerhafter Immuneffekt zu bestehen scheint. In vielen klinischen Studien wird gegenwärtig nach Biomarkern gesucht, die eine Vorhersage auf das Ansprechen einer Immuntherapie mit Checkpoint-Antikörpern treffen.

Nach vielen Rückschlägen in der Entwicklung von kommerziellen Immuntherapeutika in den 90er Jahren, gelang im Jahr 2011 mit der Zulassung durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) von Ipilimumab (Yervoy) der Firma Bristol-Myers Squibb einem monoklonalen Antikörper gegen CTLA-4 beim metastasiertem Melanom der entscheidende Durchbruch. Im weiteren Verlauf wurden weitere wichtige Transmembranrezeptoren mit immunmodulatorischen Eigenschaften wie z.B. der Rezeptor-1 des programmierten Todes (PD-1) als weiteres Zielobjekt identifiziert und in klinischen Studien durch eine Antikörper-Blockade evaluiert (Abbildung 1). PD-1 gehört zur Immunglobulin-Superfamilie und stellt einen Typ-1-Transmembranrezeptor dar.

Der erste monoklonale IgG4 Antikörper gegen PD-1, Pembrolizumab, wurde 2014 unter dem Handelsnamen Keytruda (Firma Merck Sharp & Dome) bei der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen (in den USA auch für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom). Im gleichen Jahr wurde ein weiterer PD-1 Antikörper der Firma Bristol-Myers Squibb (Nivolumab) als Monotherapie zur Behandlung des metastasierten Melanom und im Juli 2015 zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Plattenepithel-Karzinoms der Lunge zugelassen sowie im November 2015 zur Therapie des fortgeschrittenen Nie-

renzellkarzinoms. Teilweise wurde die Zulassung dieser neuen Immuncheckpoint-Antikörper im sogenannten Fast-Track-Verfahren aufgrund der überzeugenden klinischen Daten durch die FDA zugelassen (**Tabelle 1**). Am Beispiel des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms lässt sich dies eindrücklich nachvollziehen. In der CheckMate-025 Studie wurde Nivolumab nach vorheriger Erstlinientherapie mit einem Angiogenesehemmer mit dem Standardarm Everolimus verglichen. Bei 410 behandelten Patienten wurde mit Nivolumab eine Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von mehr als fünf Monaten im Vergleich zu den Patienten erreicht, die Everolimus (n = 411) erhielten; 25,0 vs. 19,6 Monate. Dieser Vorteil der Immuntherapie war unbeeinflusst von der PD-1 Expression im Gewebe des Tumors. Das bemerkenswerte an dieser neuen Therapieform ist die Tatsache, dass es wie bei der CTLA-4-Blockade auch hier Patienten zu geben scheint, die dauerhaft auf eine Therapie ansprechen (ca. 30 %). Allerdings bleibt zu erwähnen, dass das Prinzip der immunologischen Checkpoint-Blockade aktu-

ell nicht als universale Krebstherapie eingesetzt werden kann. Bedeutsame Wirksamkeit konnte bislang bei Melanomen, Lungenkarzinomen, Kopf-Hals-Tumoren, Nierenzellkarzinomen, Hodgkin-Lymphomen und z. B. auch bei Merkelzell-Tumoren nachgewiesen werden, allerdings ist, z. B. beim Prostatakarzinom oder beim kolorektalen Karzinom, nur in seltenen Fällen ein Ansprechen zu beobachten. Daher sind translationale Forschungsansätze nötig, um die immunologischen Effektormechanismen im Detail zu verstehen. Neben der Monotherapie der einzelnen Antikörper zeigt die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab eine beeindruckende Verbesserung der Überlebensdaten, bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit Ansprechraten von > 60 % und dauerhaften Remissionen bei ca. 40 % der Patienten. Neben den bereits erwähnten Checkpoint-Inhibitoren gibt es weitere sehr interessante Immunregulatorische Rezeptoren, wie z. B. TIM3 und LAG3. Beide werden zusammen mit PD-1 co-exprimiert und aktuell zusammen mit PD-1 Inhibitoren in klinischen Studien getestet.

Ziel und Substanz	Klasse	Firma	Entwicklungsstand
<b>PD-1</b>			
Nivolumab	IgG4 Antikörper	BMS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zulassung: Melanom, NSCLC, Nierenzellkarzinom</li> <li>Mai 2016 für klassisches Hodgkin-Lymphom nach Vorbehandlung (FDA Approval)</li> <li>Phase-I/II-Studie: triple-negatives Mammakarzinom, Magenkarzinom, Blasenkrebs, Adenokarzinom des Pankreas, kleinzelliges Lungenkarzinom</li> </ul>
Pembrolizumab	IgG4 Antikörper	MSD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zulassung Melanom, NSCLC</li> </ul>
Pidilizumab	IgG1 Antikörper	Cure Tech Ltd. Yavne Israel, Medivation INC.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phase II: Diffus großzelliges B-NHL, Folikuläres Lymphom + Rituximab</li> </ul>
<b>PD-L1</b>			
Atezolizumab (MPDL3280A)	IgG1 Antikörper	Roche	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phase III (Priority Review FDA): Urothelkarzinom</li> <li>Phase III: triple-negatives Mammakarzinom in Kombination mit Nab Paclitaxel</li> </ul>
Durvalumab (MEDI4736)	IgG1 Antikörper	AstraZeneca	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phase III (Breakthrough Therapy designation/BTD): Urothelkarzinom</li> </ul>
Avelumab (MSB0010718C)	IgG1 Antikörper	Merk Serono/Pfizer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phase II: Merkelzellkarzinom</li> <li>Phase III: NSCLC, Ovarialkarzinom</li> </ul>

**Tabelle 1a: Klinischer Entwicklungsstand von Immun-Checkpoint blockierenden Antikörpern**

**PD-1 (Programmed cell death protein 1/CD279):** Gehört zur Immunglobulin-Superfamilie und ist ein Typ-1-Transmembranrezeptor. Es bindet an zwei Liganden PD-L1 und PD-L2. Es liegt auf Chromosom 2 und hat eine Größe von 401 Basenpaaren.

**PD-L1 (Programmed Cell Death 1 Ligand 1/CD274):** Gehört zur Immunglobulin-Superfamilie und ist ein Typ-1-Transmembranrezeptor. Es liegt auf Chromosom 9 und hat eine Größe von 3401 Basenpaaren.

## EINE NEUE ROLLE FÜR DIE PATHOLOGIE?

Die aktuelle TNM-Klassifikation, die in den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts von dem Franzosen Pierre Denoix entwickelt wurde, ist seither der Goldstandard zur systematischen Erfassung von soliden Tumoren und gelangt bei den neuen Immuntherapien an ihre Grenzen. In mehreren aktuellen Arbeiten wurde gezeigt, dass unter anderem die Analyse des Tumormikromilieus mit den dort interagierenden Zellen sowie der Immunstatus des Patienten eine sehr wichtige Rolle spielen. Besonders scheinen die Tumor-infiltrierenden T-Lymphozyten (TILs) eine bedeutende Rolle einzunehmen. Aktuell sind Lymphozytensubtypisierungen noch nicht Bestandteil histopathologischer Routineuntersuchungen.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Anzahl der Neoantigene in den unterschiedlichen Tumorentitäten. Es wurde gezeigt, dass bei einem Cutoff von über 100–200 somatischen Mutationen pro Megabasenpaare Tumor ein besonders gutes Ansprechen auf eine Immuntherapie zu erzielen ist. Gibt man den Suchbegriff PD-1 unter [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (Stand 12.06.2016) ein, gibt es aktuell 243 Studien bezogen auf Tumorerkrankungen, die unter anderem der Frage nachgehen, in welchen Tumorentitäten eine Immuntherapie sinnvoll ist. Aber auch Tumore mit einem niedrigen Neoantigen-

Repertoire, wie z.B. das Hodgkin-Lymphom, scheinen auf eine Checkpoint-Blockade anzusprechen. Die beim klassischen Typ des Hodgkin-Lymphoms den Tumor umgebenden Reed-Sternberg-Zellen scheinen durch eine Überexpression von PD-1 bedingt durch einen chromosomalen Zugewinn der Region 9p24.1 besonders gut auf eine Blockade von PD-1 zu reagieren. In einer Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) wird ein PD-1 Antikörper beim refraktären Hodgkin-Lymphom, welches eine sehr schlechte Prognose zeigt, aktuell getestet. Allerdings gibt es auch Tumorerkrankungen, wie z.B. das Pankreaskarzinom, die man als „kalte Tumore“ bezeichnet, da sie erst einer Immunantwort zugänglich gemacht werden müssen. Hier gibt es neue Ansätze der Arbeitsgruppe von Prof. Vonderheide der Universität Pennsylvania, die durch eine Art Tumorzellvaksinierung den Tumor für eine Immuntherapie vorbereiten. Diese Arbeiten befinden sich aber noch im präklinischen Stadium. Des Weiteren gibt es wichtige Hinweise darauf, dass Matrix-Metalloproteinasen eine wichtige Rolle für das Tumor-Microenvironment spielen. Eine Erhöhung von MMP-9 (Matrix-Metalloproteinase-9) undIDO (Indolamin-2,3-Dioxygenase), einem Schlüsselenzym des Tryptophan-/Kynurenin-/Serotonin-Haushaltes, scheint im Pankreaskarzinom zu einer Dysfunktion von natürlichen Killerzellen zu führen. Der hier zugrunde liegende Wirkmechanismus ist aktuell noch nicht identifiziert.

Ziel und Substanz	Klasse	Firma	Entwicklungsstand
<b>CTLA-4 Antikörper</b>			
Ipilimumab	IgG1k Antikörper	BMS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zulassung: Melanom</li> </ul>
AGEN-1884 AGEN-2041	IgG1 Antikörper IgG2 Antikörper	Agenus Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase-I-Studie bei soliden Tumoren</li> </ul>
Tremelimumab	IgG2 Antikörper	MedImmune LLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase-I-Studie bei soliden Tumoren</li> <li>• Phase-II-Studie Mesotheliom</li> </ul>
<b>Kombination</b>			
Nivolumab + Ipilimumab	IgG4 Antikörper + IgG1k Antikörper	BMS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zulassung: Melanom</li> <li>• Phase-I/II-Studie: triple-negatives Mammakarzinom, Magenkarzinom, Blasenkarzinom, Pankreaskarzinom, SCLC</li> </ul>
Duravlumab + Tremelimumab	IgG1 PD-L1 Antikörper IgG2 CTLA-4 Antikörper	MedImmune LLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase-I-Studie bei soliden Tumoren</li> <li>• Phase-II-Studie Glioblastoma multiforme</li> </ul>

**Tabelle 1b: Klinischer Entwicklungsstand von Immun-Checkpoint blockierenden Antikörpern**

**CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4/CD152):** Wird auf T-Zellen exprimiert und besitzt strukturelle Ähnlichkeit zu dem co-stimulierenden Rezeptor CD28. Beide Rezeptoren binden an CD80 und CD86. CTLA-4 führt im physiologischen Zustand zu einem hemmenden Signal, um eine überschießende Immunreaktion des Immunsystems zu vermeiden. Es gehört ebenfalls zur Immunglobulin-Superfamilie und ist 201 Basenpaare groß und liegt auf Chromosom 2.

Die Tumorentitäten, die in der klinischen Praxis gut auf eine Immuntherapie durch die PD-1 Blockade ansprechen, wie z.B. das Melanom, das Lungenkarzinom, das Nierenzellkarzinom, das Urothelkarzinom, einige Formen des triple-negative Mammakarzinom, sowie Kopf-Hals-Tumore und einige Lymphome zeichnen sich häufig durch folgende Kriterien aus:

- hohe Dichte an CD8<sup>+</sup> T-Zell Infiltration
- ein breites Spektrum an Chemokinen
- PDL-1 Expression auf Immunzellen
- eine Typ-1-Interferon-Signatur
- eine hohe Expression von IFN- $\gamma$
- hohe Neoantigenlast

Weitere wichtige Parameter zur Vorhersage des Ansprechens wurden sehr anschaulich und praxisrelevant in einer Arbeit von Christian U. Blank vom Netherlands Cancer Institute in der Zeitschrift Science unter dem Titel „Cancer Immunogram“ beschrieben. Insgesamt wurden sieben relevante Parameter aufgezeigt:

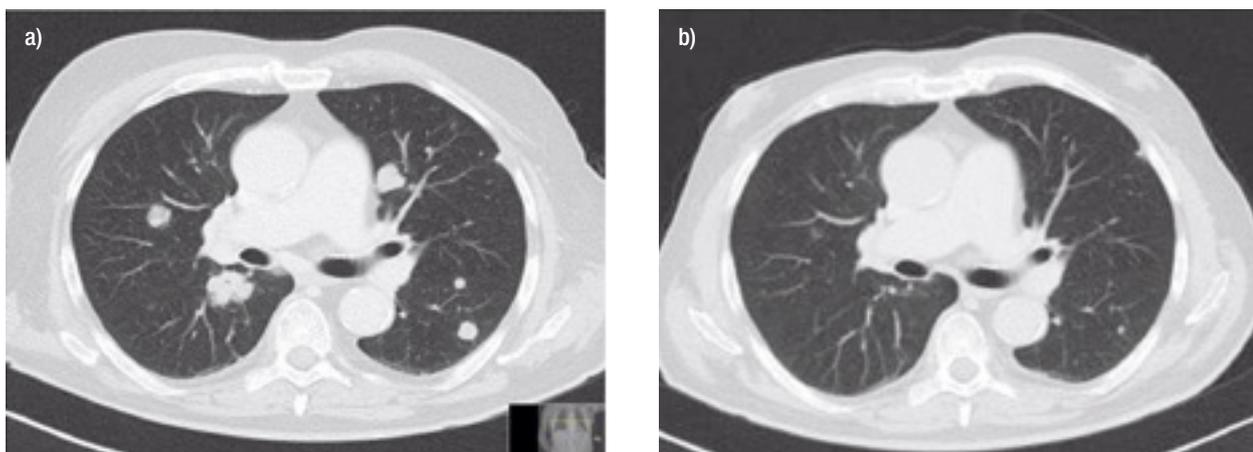
- Allgemeiner Immunstatus der Patienten (Lymphozytenzahl)
- Immunzellinfiltration (Intratumorale T-Zellen)
- Abwesenheit von Checkpoint-Liganden (PD-L1)
- Abwesenheit von löslichen Inhibitoren (IL-6, CRP)
- Abwesenheit von immunrestriktiven Stoffwechselmetaboliten (LDH, Hypoxie)

- Fremdheit des Tumors (Last an Neoantigenen)
- Tumorempfänglichkeit für Effektomechanismen (IFN- $\gamma$  Sensitivität, MHC Expression).

Eine histologische Charakterisierung nach neuen immunologischen Aspekten wurde von dem französischen Immunologen Prof. Jerome Galon 2014 im Journal of Pathology veröffentlicht. Tumorprogression wird hier als das Gleichgewicht zwischen dem invasiven Wachstum des Tumors und der Fähigkeit zur Immunantwort gesehen. Es wird mit Hilfe des Immunoscore, der aus folgenden Komponenten besteht, eine verbesserte Einteilung der Subtypen beim kolorektalen Karzinom vorgenommen:

- Bestimmung der CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> und CD45RO<sup>+</sup> Zellzahl im Tumor
- Anzahl, Typ und die Dichte der Immunzellen im Tumor
- Dichte und Abstand von Immunzellen zwischen dem Kern des Tumors und dem Randsaum
- Interleukin- und Chemokin-Profil
- Anzahl an zytotoxischen und Gedächtnis-T-Zellen
- Differenzierung der CD4<sup>+</sup> T-Zellen mit Th1-Orientierung gegenüber Th2-Orientierung im Vergleich zu regulatorischen Zellen, wie z.B. Treg-Zellen oder NK-Zellen, sowie zytotoxischen CD8 T-Zellen.

Aktuell wird der Immunoscore beim kolorektalen Karzinom in 23 pathologischen Zentren in 17 Ländern multizentrisch getestet ([www.immunoscore.org](http://www.immunoscore.org)), um ihn für die klinische Routine zu entwickeln. Die bisherigen Ergebnisse zeigen eine signifikante Korrelation mit der Prognose (DFS, DSS,



**Abbildung 2: Klinisches Beispiel – CT-Thorax Darstellung**

(a) eines 74-jährigen Patienten mit einem fortgeschrittenem Melanom mit Metastasen im Gehirn, Lunge, Leber und Haut. Nach drei Monaten einer Nivolumab-Therapie in der Dosierung (3 mg/kg alle 2 Wochen i. v.) zeigte sich eine partielle Remission der Lungenmetastasen (b) sowie der übrigen Manifestationen, die über ein Jahr anhält. Es kann jedoch zunächst auch zu einer Pseudoprogression durch die Lymphozyteninfiltration kommen, was im klinischen Kontext interpretiert werden muss.

OS) über alle Tumorstadien. Einen anderen interessanten Ansatz verfolgt die Firma Definiens des ehemaligen Physik-Nobelpreisträgers Gerd Binnig, der einen Algorithmus zur pathologischen Analyse von bis zu 75000 Lymphozyten in einem Tumor Mikromilieu entwickelt hat, die die Interaktion der Zellen zueinander analysiert.

Eine weitere wichtige Entdeckung war die Erkenntnis, dass Patienten mit DNA-Reparaturdefekten besser auf eine Checkpoint-Immunblockade ansprechen. Es wurde beschrieben, dass ca. 60 % der Mikrosatelliten-instabilen (MSI) Tumore einen Verlust der Antigenpräsentation durch MHC-Moleküle der Klasse I und einen Hypermutationsphänotyp aufweisen können (> 1000 Mutationen). Die Immunhistochemie mit Nachweis von MHC-Molekülen der Klasse I stellt einen potentiellen neuen Biomarker dar. Die PD-1 Checkpoint-Blockade scheint auch in Abwesenheit ohne die Präsentation des Tumorproteins durch MHC Klasse I Moleküle zu funktionieren. Es wurde unter anderem gezeigt, dass in Mikrosatelliten-instabilen (MSI) Tumoren CD4<sup>+</sup> tumorinfiltrierende Lymphozyten eine höhere Expression von PD-1 zeigen, als in den CD4<sup>+</sup> T-Zellen bei Mikrosatelliten-stabilen (MSS) Tumoren. Der Anteil von metastasierten Tumoren mit DNA-Reparaturdefekten ist allerdings nicht sehr hoch und beträgt für das kolorektale Karzinom 4 %, für das Ovarialkarzinom 11 %, für das Magenkarzinom 8 % und für das Endometriumkarzinom 18 %. Daher sollte bei therapierefraktären Tumoren mit Mikrosatelliten-Instabilität durchaus eine Therapie mit PD-1 Antikörpern außerhalb des Zulassungsstatus erwogen werden.

Neben den bereits erwähnten Immunmodulatoren, der Interaktion zwischen T und Tumorzelle, gibt es noch eine Reihe weiterer sehr interessanter Substanzen in der klinischen Entwicklung. Eine dieser Substanzen ist ein selektiver Inhibitor des Schlüsselenzyms des Tryptophan-Stoffwechsels IDO1 (Indolamin-2,3-Dioxygenase 1), welches Tryptophan zu Kynurenin und anderen Metaboliten abbaut. Eine hohe Expression von IDO1 in verschiedenen Tumoren ist mit einem verringerten Überleben vergesellschaftet. Des Weiteren bewirkt eine hohe Expression von IDO1 eine Induktion von Tregs (regulatorische T-Zelle), welche regulatorisch die Immunstimulation bremsen. Ein weiterer vielversprechender Ansatz wurde als Abstract auf dem diesjährigen Kongress der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie (EHA) präsentiert. Hier wurde erfolgreich von Daver et al. die Kombination aus einer epigenetischen Therapie mittels Azacitidine, einer demethylierenden Substanz und dem Checkpoint-Antikörper Nivolumab in einer kleinen Kohorte bei refraktären Patien-

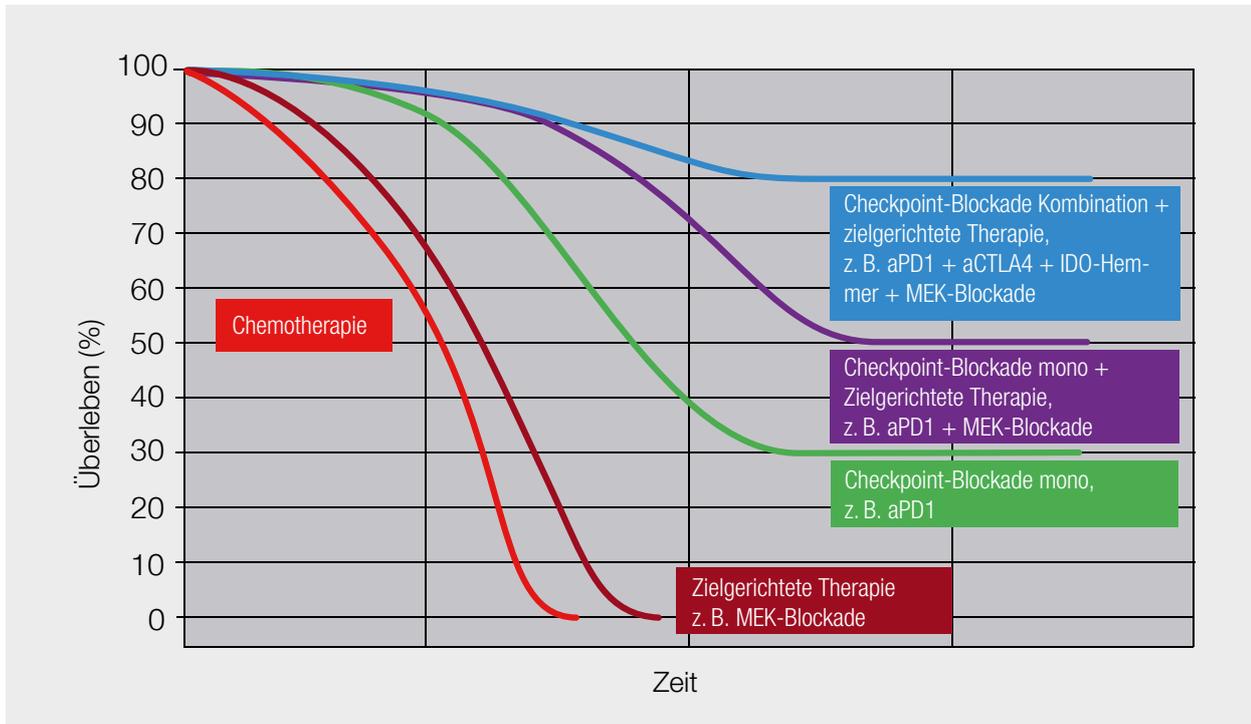
ten mit einer akuten myeloischen Leukämie gezeigt.

Weitere wichtige Fortschritte sind durch die Kombination von zielgerichteten Therapien wie z.B. die MEK (Regulator des MAP/ERK Kinase Signalwegs) oder HER2 Inhibition in Kombination mit Immuntherapien zu erwarten. Es wurde in einem präklinischen Tiermodell eindrucksvoll gezeigt, dass die Kombinationstherapie aus Trastuzumab emtasine (T-DM1), einem HER2-spezifischen Antikörper-Wirkstoff-Konjugat und einer dualen CTLA-4/PD-1-Blockade zu einem fast 100%igen Ansprechen beim HER2<sup>+</sup> Mammakarzinom führt, was eine deutliche Potenzierung der Wirkung der Einzelsubstanzen bedeutet. Klinische Daten gibt es hierzu noch nicht.

Wie bei allen neuen Therapiemodalitäten gilt natürlich ein besonderes Augenmerk den Nebenwirkungen. Generell ist zu betonen, dass die Verträglichkeit der eingesetzten Immuncheckpoint-Antikörper mit weniger Grad 3 und 4 Toxizitäten wesentlich besser ist, als bei den klassischen Chemotherapien. Insbesondere Auswirkungen auf die Hämatopoese sind eine Rarität. Im Gegensatz dazu überwiegen Autoimmunreaktionen jeglicher Art, die häufig gering, in seltenen Fällen jedoch auch schwerwiegend bis fatal sein können. Zu den häufigen Nebenwirkungen gehören: Fatigue, Enteritis, Hepatitis, Thyreoiditis, Hypophysitis. Seltener Nebenwirkungen sind Pneumonitis oder neurologische Affektionen. Hier ist ein aufmerksames Nebenwirkungsmanagement nötig, mit dem das Überschießen einer Immunreaktion durch entsprechende immunsupprimierende Maßnahmen in der Regel wieder gut kontrolliert werden kann.

## 300 000 US-DOLLAR THERAPIEKOSTEN FÜR EIN JAHR IMMUNTHERAPIE

Natürlich sollte man sich bei allem Fortschritt in der modernen Krebstherapie auch die Frage der Finanzierbarkeit bzw. der Kosten stellen. Der Preis für ein Milligramm Nivolumab liegt aktuell bei 28,78 \$ und der für Ipilimumab bei 157,46 \$. Im Vergleich dazu kostet ein Gramm Gold 30,22 \$. Würde man nur bei einem Viertel der im Jahr 2014 ca. 230000 an Krebs verstorbenen Patienten in Deutschland eine Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab durchführen (57500 x 295556 \$), würde man auf ca. 17 Mrd. \$ Therapiekosten pro Jahr kommen. Wir müssen uns also kritisch die Frage stellen, welche Lösungen für die Finanzierbarkeit der neuen Therapien gefunden werden können und ob wir hier nicht an Grenzen des Fortschritts stoßen.



**Abbildung 3: Personalisierte Kombinationstherapien auf dem Weg zur Heilung (Martens/Freier)**

Durch Checkpoint-Blockaden sind dauerhafte Remissionen auch in metastasierten Situationen möglich. Es ist denkbar, dass diese Rate durch personalisierte Kombinationstherapien weiter verbessert werden kann (Simulation), z. B. die MEK(Mitogen-activated protein kinase kinase)-Blockade potenziert das Ansprechen auf die PD-1-Blockade mit einer Erhöhung der CD8<sup>+</sup> Tumor-infiltrierenden Lymphozyten. aPD1 (Antikörper gegen PD1 gerichtet), aCTLA (Antikörper gegen CTLA4).

## NEUE ENTWICKLUNGEN BEI HÄMATOLOGISCHEN NEOPLASIE

Weitere faszinierende Entwicklungen im Bereich der Immuntherapien sind die sogenannten CAR-T-Zellen sowie die u.a. von Prof. Patrick Bächer entwickelten BiTE-Antikörper. Bei der CAR-T-Zell-Technologie werden T-Zellen entweder direkt vom Patienten oder einem gesunden Spender mit Rezeptoren beladen, die eine Erkennung von bestimmten Oberflächenmolekülen auf Tumorzellen ermöglichen. Diese Rezeptoren bezeichnet man als CARs „chimeric antigen receptors“. In dem von Maude et al. in Blood 2015 veröffentlichten Review, wurde von kompletten Remissionen bei 90 % der Kinder und Erwachsenen berichtet, die bei einem Rezidiv oder einer refraktären Erkrankung einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) mit CAR-T-Zellen, die gegen das Antigen CD19 auf B-Zellen gerichtet waren, behandelt wurden. Bei der BiTE-Technologie werden die T-Zellen über den CD3-Rezeptor direkt über ein Konstrukt, bestehend aus zwei scFv-Fragmenten, mit einem Oberflächenmolekül der Tumorzelle verbunden. Der erste BiTE-Antikörper BLINCYTO® (Blinatumomab) wurde im November 2015 von der Europäischen Arzneimittelkommission bei Erwachsenen zur Behandlung der Philadelphia-Chromosomen negativen fortgeschrittenen oder refraktären

ALL zugelassen. In den Zulassungsstudien zeigten sich bei ca. 70 % der Patienten, für die bis zu diesem Zeitpunkt keine Therapieoptionen mehr bestand, eine komplette Remission. In weiteren klinischen Studien wird versucht, die Technologien gegen weitere Oberflächenmoleküle, wie z.B. gegen CD33, bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) einzusetzen.

Weitere beeindruckende Beispiele mit neuen Substanzen kommen aus der Therapie des Multiplen Myeloms. Diese Tumorerkrankung der Plasmazellen ist nach den Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und hat ihren Erkrankungsgipfel bei ca. 70 Jahren. Sie ist verantwortlich für ca. 1 % der Tumorerkrankungen in Deutschland. Stellvertretend seien an dieser Stelle zwei neu zugelassene monoklonale Antikörper erwähnt. Elotuzumab (Firma Bristol-Myers Squibb) ist ein monoklonaler IgG1 Antikörper und richtet sich gegen das Glykoprotein SLAMF7, das sowohl auf den Myelomzellen als auch auf natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) exprimiert wird. Das Bemerkenswerte ist der duale Wirkmechanismus durch die Aktivierung von NK-Zellen und einer antikörpervermittelten Zellschädigung (ADCC – Antibody dependent cellular cytotoxicity). Elotuzumab zeigte in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie (ELOQUENT-2) in Kombination mit Lenalidomid

und Dexamethason bei Patienten eine partielle oder komplette Remission von 78,5 % in Vergleich zu der bisherigen Therapie mit Dexamethason plus Lenalidomid. Daratumumab (Firma Janssen-Cilag) ist ein gegen das häufig auf Myelomzellen exprimierte Glykoprotein CD38 gerichteter IgG1κ monoklonaler Antikörper und der erste seiner Art. Durch die Bindung an das CD38 Epitop kommt es über verschiedene Wirkmechanismen zur Apoptose der Myelomzelle. Er kann zur Behandlung erwachsener Patienten eingesetzt werden, die zuvor mit einem Immunmodulator oder einem Proteasom-Inhibitor behandelt wurden und eine Progression ihrer Erkrankung zeigten. Aus Sicht des Transfusionsmediziners ist interessant, dass Daratumumab bis sechs Monate nach der letzten Infusion zu einem positiven indirekten Coombs-Test führen kann. Dies kann dazu führen, dass Antikörper gegen Minor-Antigene im Serum des Patienten nicht erkannt werden können. Patienten sollten einen Notfallausweis erhalten und eine erweiterte antigenkompatible Versorgung ist zu diskutieren.

## HEILUNG DURCH PERSONALISIERTE KOMBINATIONSTHERAPIEN IN AUSSICHT?

Die neuen Möglichkeiten, gezielt durch Antikörper in regulatorische Prozesse der Immunkontrolle von Tumoren einzugreifen, lassen hoffen, dass die Überlebenszeiten vieler Krebserkrankungen in naher Zukunft deutlich verbessert werden können (**Abbildung 3**). Erstmals sind dauerhafte Remissionen auch bei metastasierten Patienten in einer Größenordnung von bis zu 40 % möglich. Ob dies einer Heilung gleichzusetzen ist, kann gegenwärtig noch nicht abgeschätzt werden, wobei Langzeitverläufe von zehn Jahren, wie beim fortgeschrittenen Melanom, einen Meilenstein in der Behandlung von Krebserkrankungen darstellen. Es liegt auf der Hand, durch translationale Untersuchungen zu verstehen, warum diese effektiven Mechanismen nicht auch bei anderen Tumorentitäten greifen, wie z.B. beim Pankreas-, Kolon- (mikrosatellitenstabil) oder Prostatakarzinom. Durch geeignete Kombinationsstrategien verschiedener Checkpoint-Blockaden und zielgerichteter Therapieansätze (z.B. HER2 oder MEK), in Kombination mit erweiterter pathologischer Diagnostik und Neoantigenbestimmung, sollte es in nicht allzu langer Ferne möglich sein, durch personalisierte Therapiekonzepte für viele Tumorerkrankungen auch im metastasierten Stadium eine Aussicht auf dauerhafte Remission zu erhalten (**Abbildung 3**). Bei Erreichen dieses Ziels wäre die Immuntherapie in der Tat ein Leuchtturm in der Krebsbehandlung.

### Die Autoren



**Florian A. Freier**

Medizinische Klinik III, SLK-Klinik GmbH am Gesundbrunnen, Heilbronn  
florian.freier@slk-kliniken.de



**Prof. Dr. med. Uwe Martens**

Medizinische Klinik III, SLK-Klinik GmbH am Gesundbrunnen, Heilbronn  
uwe.martens@slk-kliniken.de

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

# Was tun, wenn die Strafverfolgungsbehörden vor der Türe stehen?

## Zusammenfassung

Im Rahmen von Ermittlungsverfahren kann es auch in Einrichtungen der Krankenversorgung zu Anfragen, sowie zu unerwartetem und überraschendem „Besuch“ durch die Strafverfolgungsbehörden kommen. Im Extremfall bedeutet dies sogar Durchsuchung und Beschlagnahme. Kaum eine Arztpraxis oder Einrichtung der Krankenversorgung ist jedoch auf diesen Fall vorbereitet. Die Autoren geben hier Hinweise zum Verhalten in solchen Situationen.

Es ist gar nicht so unwahrscheinlich im Leben eines Arztes, dass irgendwann einmal die Strafverfolgungsbehörden vor der Türe stehen und Informationen einfordern oder gar Dokumente oder Material beschlagnahmen wollen. In diesem Zusammenhang denken wir natürlich zunächst an Behandlungsfehler. Nach der jährlich veröffentlichten Statistik der Bundesärztekammern werden in Deutschland allein schon ca. 12 000 Behandlungsfehler vorwürfe durch die Schlichtungsstelle außergerichtlich bearbeitet. Meistens geht es in Auseinandersetzungen zwischen Arzt und Patient um die Fragen Schadensersatz und Schmerzensgeld. Es werden in diesem Zusammenhang aber auch immer wieder Strafanzeigen gegen Ärzte erstattet. Nach älteren Daten werden dabei jedoch lediglich ca. 5 % der staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren mit rechtskräftigen Strafurteilen abgeschlossen.

Auch wenn also letztendlich nur ein geringer Teil der Verfahren zu rechtskräftigen Strafurteilen führt, ist der unangekündigte Besuch der Strafverfolgungsbehörden dennoch stets eine kritische Situation. Es muss dabei gar nicht immer um Vorwürfe gehen, die gegen die eigene Person oder Einrichtung gerichtet sind. Einem der Autoren (Dr. Thomas Zeiler) sind aus dem eigenen Berufsleben drei Fälle in Erinnerung, bei denen es einmal um die Sicherstellung von Kreuzblut eines Patienten zum Zwecke des Drogenscreenings im Zusammenhang mit einer Straftat ging und in den beiden anderen Fällen wurden immunhämatoLOGISCHE Untersuchungsbefunde im Zusammenhang mit Fehltransfusionen, die an anderer Stelle durchgeführt wurden, asserviert.

Es kann zwar auch vorkommen, dass aus einem geringfügigen Anlass ein Auskunftersuchen gestellt wird, gleichwohl gibt es aber eine ganze Reihe von gewichtigen Tatbeständen bzw. Tatvorwürfen, die sich aus der Tätigkeit des Arztes bzw. des medizinischen Assistenzpersonals ergeben könnten und zu einer Durchsuchung der Einrichtung und zur Beschlagnahme von Dokumenten und Materialien führen können. wie beispielsweise:

## Summary

It is feasible that in the context of preliminary proceedings, hospital institutions may be subject to unexpected enquiries or even a visit by a criminal prosecution authority. In extreme circumstances this may even involve a search warrant and confiscation. Doctors' surgeries or hospital institutions are rarely prepared for this. The authors provide advice on how to deal with such situations.

gigen Anlass ein Auskunftersuchen gestellt wird, gleichwohl gibt es aber eine ganze Reihe von gewichtigen Tatbeständen bzw. Tatvorwürfen, die sich aus der Tätigkeit des Arztes bzw. des medizinischen Assistenzpersonals ergeben könnten und zu einer Durchsuchung der Einrichtung und zur Beschlagnahme von Dokumenten und Materialien führen können. wie beispielsweise:

- fahrlässige Tötung (§ 222 StGB),
- unterlassene Hilfeleistung (§ 323 c StGB),
- Verletzung der ärztlichen Schweigepflicht (§ 203 StGB),
- Sterbehilfe (§§ 212, 216 StGB),
- Abrechnungsbetrug (§ 263 StGB),
- Vorenthalten und Veruntreuen von Arbeitsentgelt (§ 266a StGB),
- Bestechlichkeit und Bestechung im Gesundheitswesen (§§ 299a und b StGB),
- nicht begründete Anwendung (§ 2 Abs. 1 Nr. 6 BtMG) sowie
- Steuervergehen.

Wie sich das neue Antikorruptionsgesetz hier auswirken wird, bleibt abzuwarten. Nach Veröffentlichung im Bundesgesetzblatt am 3. Juni 2016 ist es am 4. Juni 2016 in Kraft getreten.

Kaum eine Arztpraxis oder Einrichtung der Krankenversorgung ist auf diesen Fall eingerichtet. Dabei ist es sicherlich sinnvoll, auch auf diese Art von „Notfall“ vorbereitet zu sein. Die Autoren wollen nachfolgend Hinweise

geben, wie man sich in einer derartigen Situation verhalten sollte und anregen, sich auf eine derartige Situation vorzubereiten. Dazu gehört, wie in anderen Notfällen auch, die organisatorische Vorbereitung in der eigenen Einrichtung mit Information und Schulung der Mitarbeiter – auch das ist Qualitätsmanagement.

Der „Besuch“ der Strafverfolgungsbehörden erfolgt oft unerwartet und überraschend. Nur selten erfolgt eine vorausgehende Kontaktaufnahme. Die Strafverfolgungsbehörden sind dazu nach den Vorschriften der §§ 94 ff. StPO im Zusammenhang mit der Verfolgung von Straftaten zur Anordnung und Vornahme bestimmter Zwangsmaßnahmen befugt.

Hierzu zählen insbesondere die Beschlagnahme und die Durchsuchung. Die Beschlagnahme bedeutet die förmliche Sicherstellung eines Gegenstandes bzw. Dokumentes durch Überführung in amtlichen Gewahrsam. Die Durchsuchung dient der Auffindung von Gegenständen bzw. Dokumenten, die der Beschlagnahme unterliegen. Hierzu zählt auch die Einsichtnahme in Dokumente, ohne dass diese mitgenommen werden.

Die Anordnung derartiger Maßnahmen steht nur dem Richter zu, bei Gefahr im Verzug aber auch der Staatsanwaltschaft und ihren Ermittlungspersonen, beispielsweise der Kriminalpolizei. Nachfolgend werden in Stichpunkten die wichtigsten Verhaltensregeln für derartige Situationen dargestellt. Die Autoren erheben hiermit ausdrücklich nicht den Anspruch einer rechtsverbindlichen Beratung und im Einzelfall wird der Betroffene natürlich gut daran tun, sich juristischen Beistand bei zu holen. Die Darstellung entbindet den Arzt und das medizinische Assistenzpersonal einer Einrichtung nicht von einer Abschätzung im jeweiligen Einzelfall.

## DAS „WORST CASE“-SZENARIO

Die Strafverfolgungsbehörden stehen unangemeldet vor der Tür.

### Wie läuft eine Durchsuchung und Beschlagnahme ab?

- Meist unerwartet und überraschend.
- Mit Durchsuchungs-/Beschlagnahmebeschluss (bei Gefahr im Verzug auch ohne).
- Es kommen immer mehrere Behördenvertreter, die sich in Gruppen aufteilen.

- Der Ansprechpartner der Einrichtung wird an der Kommunikation mit Dritten (außer seinem Rechtsanwalt/Strafverteidiger) gehindert.
- Anfertigung von Fotografien/Skizzen, Sicherstellung von Material (auch Computer) durch die Strafverfolgungsbehörden.
- Eventuell bereits Vernehmung, ansonsten aber „beiläufige“ Gespräche.

### Was ist zu tun?

- Das ist ein Notfall! Erst einmal Ruhe behalten und Situation klären!
- Bleiben Sie höflich.
- Vermeiden Sie unnötige und unaufgeforderte Äußerungen.
- Lassen Sie sich mindestens einen Dienstausweis zeigen und schreiben Sie die Daten auf.
- Lassen Sie sich den Durchsuchungs-/Beschlagnahmebeschluss vorlegen und lesen Sie ihn sorgfältig durch.
- Klären Sie gegen wen sich der Vorwurf/Verdacht richtet und worum es geht (z. B. § 102 StPO: Durchsuchung beim Beschuldigten, § 103 StPO: Durchsuchung bei Dritten).
- Sofern es sich nicht um eine Arztpraxis, sondern um eine andere Einrichtung der Krankenversorgung (z. B. Krankenhaus, Spendeeinrichtung) handelt, ist die jeweilige Einrichtungsleitung/Geschäftsführung sofort und unmittelbar zu informieren.
- Die Einrichtungsleitung/Geschäftsführung entscheidet nach Rücksprache mit dem Justitiar über die erforderlichen Maßnahmen. Informieren des Pressesprechers nicht vergessen.

### Versorgung der Patienten/Spender sicherstellen!

- Stimmen Sie mit den Strafverfolgungsbehörden ab, dass die Versorgung der Patienten/Spender auch während der Durchsuchung sichergestellt ist.
- Lassen Sie die Patienten/Spender weiter behandeln (ggf. zu einem Kollegen schicken) oder schicken Sie die Patienten/Spender nach Hause, wenn das möglich und vertretbar ist.
- Lassen Sie im Labor Notfälle weiter bearbeiten.

### Schadensbegrenzung!

- Die Geschäftsführung/Einrichtungsleitung hat sicher-

zustellen, dass die Vornahme von Zwangsmaßnahmen kooperativ und ohne Diskussion zur Sache erfolgt.

- Richtet sich der Vorwurf gegen Sie oder Ihre Einrichtung? Machen Sie keine Aussage zur Sache. Sie kennen nicht die Hintergründe der Vorwürfe und Sie sind nicht in der Lage, sich fundiert zu äußern (alles was Sie sagen, kann sich u. U. gegen Sie richten).
- Vermeiden Sie insbesondere unaufgeforderte oder unnötige Äußerungen und denken Sie an die ärztliche Schweigepflicht.

### Holen Sie den Fachmann zur Hilfe!

- Verständigen Sie Ihren Rechtsanwalt/Strafverteidiger (vermutlich werden Sie als Praxisinhaber keinen Strafverteidiger kennen, dann rufen Sie Ihren Rechtsanwalt an, dieser vermittelt einen Strafverteidiger).
- Bei größeren Einrichtungen der Krankenversorgung ist der Justitiar zu informieren und beizuholen (s. oben).
- Bitten Sie die Beamten mit der Durchsuchung so lange zu warten, bis der Rechtsanwalt/Strafverteidiger/Justitiar eintrifft.

### Durchsuchung!

- Tragen Sie bei einer Durchsuchung von Räumen dafür Sorge, dass der Zwangsmaßnahme durch einen ihrer Mitarbeiter beigezogen wird. Der Mitarbeiter hat während des gesamten Zeitraumes der Durchsuchung in dem Raum anwesend zu sein. Er sollte sich aber in keinem Fall zur Sache äußern. Werden mehrere Räume gleichzeitig durchsucht, hat sich in jedem Raum ein Mitarbeiter aufzuhalten.

### Keine Beeinflussung von Mitarbeitern!

- Versuchen Sie nicht, ihre Mitarbeiter zu beeinflussen.
- Die Mitarbeiter haben aber ein Auskunftsverweigerungsrecht zum Schutz vor Selbstbelastung nach § 55 StPO und sollten das auch wissen.

### Herausgabe von Dokumenten!

- Sicherstellen, dass eine unaufgeforderte Herausgabe von relevanten Dokumenten nicht stattfindet. Wird gezielt nach bestimmten Dokumenten gefragt, kann die Kooperation mit den Behördenvertretern den Durchsuchungsumfang reduzieren.

### Beschlagnahme!

- Bei einer Beschlagnahme von Dokumenten müssen Sie dafür Sorge tragen, dass die Originale nach Möglichkeit in der Einrichtung verbleiben und die Behördenvertreter ersatzweise eine (digitale) Kopie beschlagnahmen. Ansonsten bestehen Sie darauf, eine Kopie für Ihre

Einrichtung anzufertigen. Verhandeln Sie bei wichtigen Daten, ob die Originale bei Ihnen verbleiben können. Im ungünstigsten Fall ist Ihr Server weg.

- Lassen Sie sich ein Abschlussprotokoll geben, auf dem die beschlagnahmten Gegenstände/Dokumente aufgelistet sind.

### Wie geht es weiter?

- Besprechen Sie grundsätzlich alle weiteren Schritte mit Ihrem Rechtsanwalt/Strafverteidiger/Justitiar, ggf. auch mit Ihrem Steuerberater.
- Der Kontakt mit den Strafverfolgungsbehörden erfolgt im Übrigen ausschließlich über Ihren Rechtsanwalt/Strafverteidiger oder den Justitiar der Einrichtung nach Rücksprache mit der Geschäftsführung. Dieser prüft, welches Rechtsmittel im Einzelfall Aussicht auf Erfolg hat und empfiehlt der Geschäftsführung bei Bedarf die Hinzuziehung eines Verteidigers.
- Eine Information der Medien erfolgt in größeren Einrichtungen der Krankenversorgung am besten ausschließlich über den Pressesprecher nach Rücksprache mit Geschäftsführung und Justitiar.
- Wenn Sie ein reines Gewissen haben, wird sich der Fall aufklären.

### Was machen Sie, nachdem Sie diesen Beitrag gelesen haben?

- Nehmen Sie sich Zeit ein, derartiges Szenario präventiv durchzudenken, vielleicht auch mit Ihrem Rechtsanwalt zu besprechen und instruieren Sie Ihr Team auch für diese Form des Notfalls.
- Machen Sie auch hier Gebrauch von Ihrem Qualitätsmanagementwissen und Ihren Qualitätsmanagementwerkzeugen.

Sie können das Vorgehen für derartige Fälle als Verfahrensanweisung festlegen, auch hier Prozesse als Flusschema (Flowchart) skizzieren (**Abbildung 1**), sowie wichtige Telefonnummern Ihres Rechtsanwaltes/Verteidigers und von Kollegen, die Ihre Patienten/Spender ad hoc weiterbehandeln können, bereithalten.

## BESONDERHEITEN IM BEREICH DER TRANSFUSIONSMEDIZIN, INSBESONDERE IM BLUTSPENDEWESEN IN BEZUG AUF DIE ÜBERMITTLUNG VON DATEN

Im Bereich der Transfusionsmedizin kommt es im Bereich der behördlichen Überwachungstätigkeit in gewissem

Umfang regelhaft zur Übermittlung von Daten um die Überwachungstätigkeit der Behörden zu gewährleisten. Auf diesen Sonderfall, der sogar im Transfusionsgesetz festgelegt ist, soll hier kurz eingegangen werden. Gemäß § 11 Abs. 1 S. 1 TFG sind jede Spendeentnahme und die damit verbundenen Maßnahmen zu protokollieren. § 11 Abs. 2 S. 2 TFG sieht in diesem Zusammenhang vor, dass die Spendeinrichtungen die protokollierten Daten den zuständigen Behörden übermitteln, „soweit dies zur Erfüllung der Überwachungsaufgaben nach dem Arzneimittelgesetz oder zur Verfolgung von Straftaten oder Ordnungswidrigkeiten, die im engen Zusammenhang mit der Spendeentnahme stehen, erforderlich ist“. Hier sieht das Transfusionsgesetz also bereits die Übermittlung von Daten in verschiedenen Fällen vor.

Der Begriff des „Übermittels“ wird vom Gesetzgeber in § 3 Abs. 4 Nr. 3 BDSG definiert. Hierunter wird nicht nur die Weitergabe an Dritte, sondern auch die Einsichtnahme durch Dritte verstanden. Beispielsweise werden den Überwachungsbehörden bei einer routinemäßigen Inspektion transfusionsmedizinisch relevante Dokumente von der Spendeinrichtung in der Regel nicht weitergegeben, sondern die Behördenvertreter sehen diese in der Spendeinrichtung lediglich ein.

Die zur Verfolgung von Straftaten erfolgende Übermittlung von transfusionsmedizinisch relevanten Dokumenten an Dritte war im Gesetzgebungsverfahren zum TFG umstritten. Nach Ansicht des Gesetzgebers verlangt die enge Zweckbestimmung der Datenerhebung und -nutzung diese ausdrückliche Nutzungsmöglichkeit, da sonst notwendige Ermittlungen der Strafverfolgungsbehörden nicht durchgeführt werden könnten. Es handelt sich um Maßnahmen, die vor allem dem Schutz der spendenden Person dienen. Die Regelung dürfte aber auch im wohlverstandenen Interesse der Spendeinrichtungen in das TFG aufgenommen worden sein.

In der Vergangenheit ist es im Transfusionswesen gelegentlich zu Auskunftersuchen der Strafverfolgungsbehörden gekommen, beispielsweise im Hinblick auf Blutgruppen (z.B. Abgleich von Blutgruppen bei Tatverdächtigen von Kapitaldelikten) oder den Besuch von Spendeterminen, wenn im Zusammenhang mit strafrechtlichen Ermittlungen Spenderausweise aufgefunden wurden. Hier genügten den Strafverfolgungsbehörden im Regelfall telefonische Auskünfte der Spendeinrichtung oder die Einsichtnahme in deren Dokumentation.

Die in § 11 Abs. 2 S. 2 TFG vorgesehene Beschränkung von Auskunftersuchen auf solche Straftaten, die

in einem engen Zusammenhang mit der Spendeentnahme stehen, soll verhindern, dass die Zugriffsbefugnis der Strafverfolgungsbehörden auf diese Daten ausufert. Wenn beispielsweise ein Spender auf dem Parkplatz vor dem Spendelokal mit seinem Fahrzeug ein anderes Fahrzeug beschädigt, ist zwar ein Zusammenhang mit der Spendeentnahme gegeben, aber kein „enger“ im Sinne des Gesetzes. In einem solchen Fall wäre die Übermittlung von Dokumenten an die Strafverfolgungsbehörden unzulässig, ein entsprechendes Begehren rechtswidrig.

Abschließend lässt sich festhalten, dass auch hier nichts so heiß gegessen wird, wie es gekocht wird und man sich nicht im Vorfeld schon zu viele Sorgen machen sollte. Gleichwohl ist es sinnvoll, im Sinne der Vorsorge sich mit dem Szenario auseinanderzusetzen. Die Autoren wünschen allen Lesern, dass sie niemals von dem hier vorgestellten Wissen Gebrauch machen müssen.

## Die Autoren



**Dr. iur. Sascha Rolf Lüder**  
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH  
s.lueder@bsdwest.de



**Dr. med. Oscar Pfeifer**  
Ärzteakademie Nordrhein, Qualitätsmanagement-Kommission KV Nordrhein  
opfeifer@aol.com



**Jens-Peter Jahn**  
Prof. Dr. Halbe, Rothfuß, Wiedey,  
Jahn & Partner mbB, Köln  
koeln@medizin-recht.com



**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)

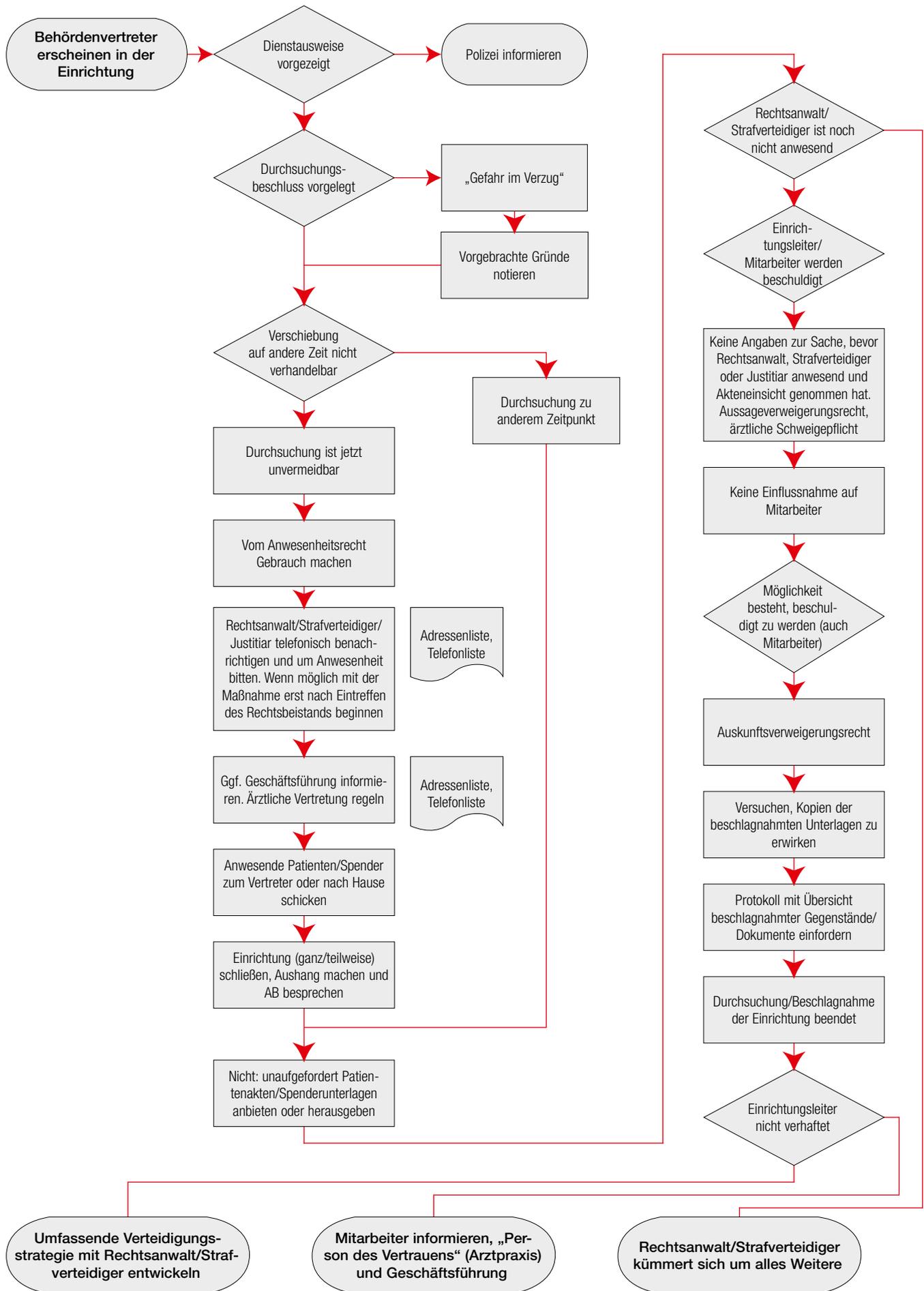


Abbildung 1: Beispiel für ein Flussschema für eine Verfahrensweisung „Krisenfall Durchsuchung“

## Leukämiepatientin trifft Lebensretterin



Es war ein sehr emotionaler Moment, als Monique Rockel (19) im Zentrum für Transfusionsmedizin Münster des DRK-Blutspendedienstes West Nadja Lehmann (34) traf. Vor zwei Jahren hat Nadja Lehmanns Stammzellspende Monique Rockels Leben gerettet. Monique war schon zum dritten Mal an Leukämie erkrankt; eine Stammzellübertragung war ihre letzte Chance zu überleben und gesund zu werden.

Nach einer gesetzlich vorgeschriebenen Sperrfrist von zwei Jahren dürfen Spender und Empfänger sich persönlich kennenlernen. Vorher durften die beiden Frauen nur anonym Kontakt aufnehmen über Briefe, die sie jeweils der WSZE (Westdeutsche SpenderZentrale) schickten. In diesen Briefen spürten die beiden wohl schon, dass sie sich mögen. Genetische Zwillinge sind selten. „Dies ist

ein außergewöhnlicher Tag, denn dass die Gewebemerkmale zu 100 Prozent übereinstimmen, ist wie ein Sechser im Lotto“, kommentierte begeistert Dr. Carlos Jiménez Klingberg, Leiter der WSZE.

### DER STIL PASST

Gänsehaut pur, nicht nur bei den beiden Hauptpersonen, als Nadja Lehmann mit einem weißen Plüschteddy den Tagungsraum in Münster betritt, in dem Monique mit ihrer Familie wartet. Sie hat ihrer Lebensretterin eine Tasse mit der Aufschrift „Danke für mein Leben“ mitgebracht. Aber die Geschenke spielen jetzt gar keine Rolle. Nadja und Monique umarmen sich und vermitteln den Eindruck, sich schon ziemlich lange zu kennen. Sogar der

Stil passt: Nadja in roter Bluse mit rotlackierten Fingernägeln, Monique in grüner Bluse mit grünlackierten Fingernägeln. Garantiert nicht abgesprochen – dieses ist definitiv der erste persönliche Kontakt!

## „Ich bin durch die Hölle gegangen“

*Monique Rockel*

Doch auch die beruflichen Interessen sind sehr ähnlich: Monique kommt aus Brake und hat nach ihrem langen Leidensweg mit drei Leukämie-Erkrankungen („Ich bin durch die Hölle gegangen“) eine Ausbildung zur Medizinischen Fachangestellten begonnen. Nadja Lehmann aus Bergneustadt arbeitet als Krankenschwester. Sie ist überzeugte Blutspenderin. Die Typisierung für eine mögliche Stammzellspende war für sie genauso selbstverständlich wie die eigentliche Spende. „Als der Brief kam, dass ich einem Menschen das Leben retten kann, habe ich keinen Moment gezögert.“

Erlebnisse wie dieses kann es nicht jeden Tag geben. Aber es zeigt genau deswegen umso deutlicher, wie sinnvoll die alltägliche, sorgfältige Arbeit im Bereich der Transfusionsmedizin ist.

Ohne die Transfusion von Erythrozyten und Thrombozyten hätte Monique die Krebsbehandlung nicht überstehen können. Monique: „Jede Bluttransfusion war wie eine Vitaminbombe.“

### Die Autorin



**Claudia Müller**  
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster  
c.mueller@bsdwest.de



Die Westdeutsche SpenderZentrale (WSZE) ist eine gemeinnützige GmbH. Träger sind der DRK-Blutspendedienst West und das Universitätsklinikum Essen. Die WSZE ist als Datei für Knochenmark- und Blutstammzellspender vorwiegend in Nordrhein-Westfalen, in Rheinland-Pfalz und im Saarland aktiv. Zur Zeit sind dort etwa 170 000 potentielle Spender registriert.

In der nächsten Ausgabe der hämotherapie werden wir die Arbeit der Stammzellspenderdateien der DRK-Blutspendedienste detaillierter vorstellen.



# BLUTSPENDE. DABEI SEIN IST ALLES.



Mutspende 2016. Unterstützt von:  
 **OLYMPIA  
MANNSCHAFT**

Andreas Wolff ist **Mutspender**. Sein Blut kann Menschen wie Michael das Leben retten. Auch dein Blut kann helfen! Infos auf: [mutspende.de](http://mutspende.de)

**Deutsches Rotes Kreuz**   
DRK-Blutspendedienste

# Molekulargenetische Diagnostik bei seltenen angeborenen Gerinnungsstörungen und arrhythmogenen Herzerkrankungen

## Zusammenfassung

Eine adäquate molekulargenetische Diagnostik bei angeborenen Erkrankungen liefert die Basis für eine individualisierte Diagnose und Therapie. Am Beispiel seltener Gerinnungsstörungen und arrhythmogener Erkrankungen wird die genetische Ursachenforschung angeborener Erkrankungen dargestellt. Einer molekulargenetischen Untersuchung kommt je nach Erkrankung neben der diagnostischen mitunter auch eine therapeutische, präventive und damit auch prognostische Bedeutung zu. Sie erlaubt unter Umständen eine Früherkennung sowie eine Familienberatung.

## Summary

An adequate gene analysis will support individualized diagnostics and therapy in medicine. Molecular research of inherited diseases is exemplified in rare disorders of blood coagulation and congenital cardiac arrhythmia. Molecular diagnostics and genetic testing are helpful in coagulation and cardiovascular diseases and may be useful for therapeutic and preventive decisions in addition to the diagnostic value. In particular, they may allow early detection of disease development and better family counselling.

## EINLEITUNG

Durch die Entschlüsselung des genetischen Codes hat das Wissen über die molekularen Hintergründe von Krankheiten in den letzten beiden Jahrzehnten dramatisch zugenommen. Mit dem Schlagwort der „individualisierten“ oder auch „personalisierten“ Medizin verbindet sich die Hoffnung, auf Basis einer möglichst exakten Kenntnis der individuellen Konstitution, eine maßgeschneiderte Prävention und Therapie zu entwickeln.

Insbesondere für seltene angeborene Erkrankungen gilt, dass die Kenntnis der zugrundeliegenden Genveränderung (Mutation) die Grundlage für die Entwicklung einer passgenauen Behandlung eröffnet. Ein weiteres Beispiel stellt die Pharmakogenomik dar, die den Einfluss des Genoms auf erwünschte und unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln untersucht.

Am Beispiel seltener Genveränderungen bei Gerinnungsstörungen bzw. bei arrhythmogenen Herzerkrankungen soll im vorliegenden Beitrag ein Überblick über den Stand der molekulargenetischen Diagnostik bei den jeweiligen Krankheitsbildern vermittelt werden.

## GENETISCH BEDINGTE ERKRANKUNGEN DER BLUTGERINNUNG

Die Blutgerinnung (Hämostase) stellt ein komplexes Netzwerk von mehr als 70 Proteinen dar, welche einer-

seits die Fließfähigkeit des Blutes und zum anderen eine unmittelbar einsetzende Gerinnung des Blutes bei Gefäßverletzungen sicherstellen. Praktisch alle beteiligten Proteine können von genetischen Veränderungen (Mutationen) betroffen sein, die – je nach Funktion des Proteins – entweder zu einer erblichen Form der Blutungsneigung (Hämorrhagische Diathese) oder der Thromboseneigung (Thrombophilie) führen oder aber die Interaktion mit Medikamenten der Blutgerinnung (Pharmakogenetik) betreffen können.

## HÄMORRHAGISCHE DIATHESEN

Die hämorrhagischen Diathesen gliedern sich in die klassischen monogenen Formen der Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel), der Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel) und der Von-Willebrand-Erkrankung (VWE) sowie die sehr seltenen angeborenen Blutungsneigungen, denen Mangelzustände der Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Faktor II, Faktor V, Faktor VII, Faktor X, Faktor XI oder Faktor XIII zugrunde liegen.

### Hämophilie A

Die Hämophilie A wird X-chromosomal rezessiv vererbt und ist, mit einer Inzidenz von 1:5000 der männlichen Neugeborenen, die häufigste schwere Form einer erblich bedingten Blutungsneigung. Ursächlich für die Erkrankung sind Mutationen im Faktor-VIII-Gen (F8), die zu einer Verminderung oder völligem Fehlen des Gerinnungsfaktors VIII (FVIII) führen. Schweregrad und Häufigkeit der

Blutungen sind abhängig vom Ausmaß der FVIII-Verminderung. Die Therapie erfolgt durch die Gabe von aus Plasma oder gentechnisch hergestelltem FVIII-Konzentrat.

Die häufigste F8-Mutation mit einem Anteil von fast 50 % ist die Intron-22-Inversion. Sie beruht auf einer intragenen Rekombination des FVIII-Gens. Weitere wichtige Mutationstypen mit einem Anteil von jeweils 10–15 % sind Nonsense-Mutationen, Missense-Mutationen und kleine Deletionen oder Insertionen. Bei den weniger schweren Verlaufsformen kommen fast ausschließlich Missense-

Mutationen vor. Alle bisher publizierten Mutationen sind in einem internationalen Mutationsregister aufgeführt (<http://europium.csc.mrc.ac.uk>).

Der Typ der Mutation ist entscheidend für das Risiko der Hemmkörperbildung, welche die schwerste Komplikation der Hämophiliebehandlung darstellt und bei etwa 20–30 % aller schwer betroffenen Patienten auftritt. Die Hemmkörperprävalenzen reichen von 88 %, bei großen, mehrere FVIII-Proteindomänen umfassende Deletionen, bis zu 3 % bei bestimmten Missense-Mutationen.

Erkrankung	Häufigkeit	Protein	Gen	Chromosom	Exone
Afibrinogenämie, Hypofibrinogenämie, Dysfibrinogenämie	1:1 000 000	Fibrinogen α-chain β-chain γ-chain	FGA FGB FGG	4q23-32 4q23-32 4q23-32	5 8 10
Faktor-II-Mangel	1:2 000 000	FII	FII	11	14
Faktor-V-Mangel	1:1 000 000	FV	FV	1q21-25	25
Faktor-VII-Mangel	1:500 000	FVII	FVII	13	8
Faktor-VIII-Mangel (Hämophilie A)	1:5000	FVIII	FVIII	Xq28	26
Faktor-IX-Mangel (Hämophilie B)	1:25 000	FIX	FIX	Xq27	8
Faktor-X-Mangel	1:1 000 000	FX	FX	13q32	8
Faktor-XI-Mangel	1:1 000 000	FXI	FXI	4q35	15
Faktor-XII-Mangel	sehr selten	FXII	FXII	5q33	14
Faktor-XIII-Mangel	1:2 000 000	FXIII A-subunit B-subunit	FXIII A-subunit B-subunit	6p24-25 1q31-32	15 12
Kombinierter FII-/FVII-/FIX-/FX-Mangel (VKCFD)	extrem selten	VKOR, γ-Carboxylase	VKORC1 GGCX	16p11.2 2p11.2	3 15
Kombinierter FV-/FVIII-Mangel (F5F8D)	1:1 000 000		LMAN1 MCFD2	18q21.32 2p21	13 4
Von-Willebrand-Erkrankung	1:100	VWF	VWF	12p	52
Antithrombin-Mangel	1:300 bis 1:500	Antithrombin	Antithrombin	1q22-25	7
Protein-C-Mangel	1:200 bis 1:700	Protein C	Protein C	2q13-14	9
Protein-S-Mangel	1:200 bis 1:500	Protein S	Protein S	3	15

Tabelle 1: Chromosomale Lokalisation und Struktur von Genen der Blutgerinnung

## Hämophilie B

Die Hämophilie B wird ebenfalls X-chromosomal rezessiv vererbt und ist mit einer Inzidenz von 1:25000 der männlichen Neugeborenen seltener als die Hämophilie A. Ursächlich für die Blutungsneigung sind Mutationen des Faktor-IX-Gens (F9), die zu einem Mangel des Gerinnungsfaktors IX (FIX) führen. Das klinische Erscheinungsbild und das therapeutische Prinzip – Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors – unterscheiden sich praktisch nicht von der Hämophilie A.

Im Gegensatz zur Hämophilie A sind die meisten F9-Mutationen Nukleotidaustausche, die zu Missense-Mutationen (68 %) und Nonsense-Mutationen (14 %) führen. Alle anderen Mutationsarten sind selten und weisen Häufigkeiten von unter 5 % auf. Die verschiedenen Mutationen sind in einem internationalen Mutationsregister über das Internet verfügbar (<http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html>).

## Von-Willebrand-Erkrankung

Die Von-Willebrand-Erkrankung (VWE) ist, unter Berücksichtigung der leichten Verlaufsformen, die häufigste erbliche Blutungsneigung mit einer geschätzten Prävalenz von bis zu 1 % in der Bevölkerung. Das klinische Bild dieser Erkrankung ist äußerst heterogen. Die Phänotypen werden in drei Hauptkategorien eingeteilt. Typ 1 und Typ 3 bezeichnen das partielle (Typ 1) oder komplette (Typ 3) Fehlen des vWF-Proteins, während Typ 2 sich durch ein qualitativ verändertes, dysfunktionelles vWF-Protein auszeichnet. Mehr als 80 % der Patienten zeigen eine sehr milde Verlaufsform (VWE Typ 1), 15–20 % haben einen milden bis moderaten Schweregrad und nur eine sehr kleine Gruppe von etwa 1 % der Patienten weist die Symptome einer schweren VWE mit einem nahezu kompletten Fehlen des Von-Willebrand-Faktors (VWF) auf (VWE Typ 3). Entsprechend der Funktion des VWF als Vermittler der Thrombozyten-Gefäßwand-Interaktion und als Transportmolekül des FVIII wird sowohl die primäre als auch die sekundäre Hämostase beeinträchtigt. Besonders häufig treten Schleimhautblutungen wie Epistaxis und Menorrhagie auf. Die Behandlung erfolgt je nach Schweregrad mit Desmopressin und/oder einem VWF-haltigen Gerinnungskonzentrat.

Hauptursache für die Von-Willebrand-Erkrankung sind Mutationen des VWF-Gens. Bis heute konnte eine große Anzahl von Mutationen in allen Domänen des VWF-Gens aufgeklärt und in einer Datenbank zusammengefasst werden (<http://mmg2.im.med.umich.edu/v/VWF/>).

## Seltene hämorrhagische Diathesen durch angeborenen Mangel anderer Gerinnungsfaktoren

Schwerwiegende Mangelzustände anderer Gerinnungsfaktoren sind sehr selten, da es sich um autosomal rezessive Erbgänge handelt und für eine klinische Manifestation beide Allele betroffen sein müssen. Entsprechend weisen diese Hämorrhagien Inzidenzen von 1:500000 bis 1: > 1000000 auf und kommen vorwiegend in Bevölkerungsgruppen vor, in denen konsanguine Ehen verbreitet sind.

### Fibrinogen-Mangel

Der hereditäre Fibrinogen-Mangel ist ein seltener Hämostasedefekt, der als quantitative Form (Hypofibrinogenämie und Afibrinogenämie) mit geringem oder nicht messbarem zirkulierendem Fibrinogen oder als qualitative Form (Dysfibrinogenämie) mit abnormaler Protein-Funktion einhergeht. Eine Kombination aus beiden Formen (Hypodysfibrinogenämie) und selteneren Ausprägungen wie die Amyloidose (AFib) oder die hepatische Speicherkrankheit ERSD (Endoplasmic Reticulum Storage Disease) tragen zu dem äußerst heterogenen klinischen Bild der Erkrankungen bei, das vom asymptomatischen Verlauf, bis hin zu Blutungen, Aborten und Thromboembolien reicht.

Ursächlich für den Fibrinogen-Mangel sind Mutationen in einem der drei Fibrinogen-Gene FGA, FGB oder FGG, die mit einem autosomal dominanten (Dysfibrinogenämie, AFib und ERSD) oder autosomal rezessiven Übertragungsmuster (Afibrinogenämie) assoziiert sind. Bei der Hypofibrinogenämie liegen grundsätzlich die gleichen Veränderungen wie bei der Afibrinogenämie, jedoch in heterozygoter Konstellation, vor. Zur Zeit sind über 200 verschiedene Mutationen in der Online-Datenbank „fibrinogen variants database“ der „Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose“ (GEHT) erfasst.

Die klinisch schwerwiegendste Verlaufsform des angeborenen Fibrinogenmangels, die kongenitale Afibrinogenämie hat in der kaukasischen Bevölkerung eine Inzidenz von 1:1000000. Die klinische Blutungsneigung kann sehr erheblich sein und manifestiert sich häufig bereits in den ersten Lebensstagen durch Nachblutungen aus dem Stumpf der Nabelschnur.

### Faktor-II-, -VII- oder -X-Mangel

Mangelzustände der Vitamin-K-abhängigen Faktoren FII, FVII und FX können als Mangel eines einzelnen Faktors oder als kombinierter Mangel aller Vitamin-K-abhängigen Faktoren auftreten. Der FVII-Mangel ist hierbei, mit einer Inzidenz von 1500000, der am häufigsten auftre-

tende Mangel, während ein schwerer isolierter Mangel von FII oder FX bisher nur in wenigen Familien beschrieben wurde. Die klinische Blutungsneigung ist sehr variabel und reicht von leichten bis hin zu schweren Verlaufsformen mit Gelenkblutungen und auch zerebralen Blutungsmanifestationen.

### Faktor-VII-Mangel

Der hereditäre Faktor-VII-Mangel wird autosomal rezessiv vererbt. Der klinische Verlauf ist bei den Betroffenen sehr variabel, wobei die Blutungsneigung häufig nicht mit der gemessenen FVII-Aktivität korreliert. Da in vivo geringste Mengen von funktionell aktivem Faktor VII zur Initiierung

Diagnose (Gen)	Name der Datenbank	Link zur Datenbank
Antithrombin-Mangel (SERPINC1)	Antithrombin Mutation Database	<a href="http://www1.imperial.ac.uk/medicine/about/divisions/is/haemo/coag/antithrombin/">http://www1.imperial.ac.uk/medicine/about/divisions/is/haemo/coag/antithrombin/</a>
Bernard-Soulier-Syndrom (GP1BA, GP1BB, GP9)	Bernard-Soulier-Syndrome	<a href="http://www.bernardsoulier.org/">http://www.bernardsoulier.org/</a>
Fibrinogen-Mangel (FGA, FGB, FGG)	Fibrinogen Variants Database (GEHT)	<a href="http://www.geht.org/databaseang/fibrinogen">http://www.geht.org/databaseang/fibrinogen</a> oder <a href="http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Base-de-donnees-Fibrinogene/Base-de-donnees/Base-de-donnees-des-variants-du-Fibrinogene_40_.html">http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Base-de-donnees-Fibrinogene/Base-de-donnees/Base-de-donnees-des-variants-du-Fibrinogene_40_.html</a>
FII-Mangel (F2)	ISTH Database Prothrombin	<a href="http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/Prothrombin.aspx">http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/Prothrombin.aspx</a>
FV-Mangel (F5)	Database of mutations and polymorphisms in the Factor V gene	<a href="http://www.lumc.nl/4010/research/factor_v_gene.html">www.lumc.nl/4010/research/factor_v_gene.html</a>
FVII-Mangel (F7)	ISTH Database Factor VII	<a href="http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorVII.aspx">http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorVII.aspx</a>
FVIII-Mangel (F8)	Haemophilia A Mutation Database HAMSTeRS	<a href="http://europium.csc.mrc.ac.uk/WebPages/Main/main.html">http://europium.csc.mrc.ac.uk/WebPages/Main/main.html</a>
FIX-Mangel (F9)	Haemophilia B Mutation Database	<a href="http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html">http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html</a>
FX-Mangel (F10)	ISTH Database Factor X	<a href="http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorX.aspx">http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorX.aspx</a>
FXI-Mangel (F11)	ISTH Database Factor XI	<a href="http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorXI.aspx">http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorXI.aspx</a>
FXII-Mangel (F12)	Keine Datenbank	-
FXIII-Mangel (F13A, F13B)	ISTH Database Factor XIII	<a href="http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorXIII.aspx">http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorXIII.aspx</a>
Glanzmann Thrombasthenie (ITGA2B, ITGB3)	Glanzmann Thrombasthenia Database	<a href="http://sinaicentral.mssm.edu/intranet/research/glanzmann/menu">http://sinaicentral.mssm.edu/intranet/research/glanzmann/menu</a>
F5F8D (LMAN1, MCFD2)	ISTH Database Combined Factor V and Factor VIII deficiency	<a href="http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/CombinedFactorVandVIIIdeficiency.aspx">http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/CombinedFactorVandVIIIdeficiency.aspx</a>
Protein-C-Mangel (PROC)	Keine Datenbank	<a href="http://www.itb.cnr.it/procmd/">http://www.itb.cnr.it/procmd/</a>
Protein S-Mangel (PROS1)	Protein S deficiency: A Database of Mutations	<a href="http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/ProteinSDeficiency.aspx">http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/ProteinSDeficiency.aspx</a>

Tabelle 2: Übersicht zu den Mutationsdatenbanken bei angeborenen Gerinnungsstörungen

der plasmatischen Gerinnung ausreichen, treten schwerwiegende und lebensbedrohliche Blutungskomplikationen in der Regel erst bei einer FVII-Aktivität unter 1 % auf. Jedoch zeigen auch einige Patienten mit einer derartigen Verminderung der FVII-Aktivität keine oder allenfalls eine milde Blutungsneigung.

Die hohe Variabilität der klinischen Ausprägung des FVII-Mangels bei Aktivitäten unter 1 % korreliert in vielen Fällen mit der Art des molekularen Defektes im FVII-Gen. So führen Mutationen, die mit einem völligen Fehlen von FVII-Protein einhergehen (so genannte „Null-Mutationen“ auf beiden Allelen des Patienten), immer zu einer schwerwiegenden Blutungsneigung. In-vitro-Methoden zur Bestimmung der FVII-Aktivität sind aufgrund ihrer eingeschränkten Sensitivität nicht geeignet, zwischen Patienten, bei denen FVII vollständig fehlt, und solchen, bei denen geringe Aktivität von FVII unter 1 % vorliegt, zu differenzieren, weshalb die Bestimmung des molekularen Defektes eine wichtige Information liefert. Über 200 verschiedene Mutationen im FVII-Gen (F7), die zur Ausbildung eines FVII-Mangels führen, sind bisher in der Literatur beschrieben und in einer internetbasierten Datenbank zusammengefasst worden (<http://www.isth.org/Publications/RegistriesDatabases/MutationsRareBleedingDisorders/FactorVII>).

### **Mangel aller Vitamin-K-abhängigen Parameter (VKCFD)**

Der erblich bedingte Mangel aller Vitamin-K-abhängigen Parameter („Vitamin K-dependent Clotting Factor Deficiency“, VKCFD) ist außerordentlich selten. Der Phänotyp dieser Erkrankungen variiert sehr stark in Abhängigkeit von der verbliebenen Restaktivität der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Es kann zu unterschiedlich stark ausgeprägten Blutungsneigungen und in einzelnen Fällen zu Skelettanomalien aufgrund der Beeinträchtigung der für den Knochenstoffwechsel wichtigen Vitamin-K-abhängigen Proteine (Osteocalcin, Matrix Gla-Protein) kommen. Häufig kommt es bereits intrauterin oder perinatal aufgrund des zu diesem Zeitpunkt physiologischerweise bestehenden Vitamin-K-Defizits zu schwersten intrazerebralen Blutungen. Bei einigen Patienten kann der Faktorenmangel durch orale Vitamin-K-Substitution komplett beseitigt werden, in anderen Familien dagegen gelingt dies selbst durch eine hoch dosierte intravenöse Vitamin-K-Gabe nicht.

Als Ursache für eine angeborene Verminderung aller Vitamin-K-abhängigen Parameter kommt ein angeborener Defekt der  $\gamma$ -Carboxylase (GGCX) in Betracht (VKCFD Typ 1). Aufgrund unvollständiger oder ausblei-

bender Carboxylierung der Vitamin-K-abhängigen Proteine kommt es zu deren Funktionseinschränkung.

Weiterhin kann VKCFD durch einen Defekt im Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplex (VKORC1) hervorgerufen werden (VKCFD Typ 2). Hierdurch kann Vitamin-K-Epoxid nicht regeneriert werden und steht für weitere Carboxylierungen nicht zur Verfügung.

### **Faktor-V-Mangel**

Der FV hat im Prothrombinasekomplex bei der Aktivierung von FII durch FXa eine sehr ähnliche Funktion wie der FVIII im Tenasekomplex bei der Aktivierung von FX durch FIXa. Entsprechend weisen Gen- und Proteinstruktur gewisse Homologien auf. Der schwere FV-Mangel ist mit einer Inzidenz von 1:1 000 000 sehr selten. Bisher sind nur wenige Mutationen mit klinisch sehr variablen Phänotyp aufgeklärt. Die therapeutischen Möglichkeiten sind beschränkt, da es kein FV-Konzentrat gibt und Patienten mit diesem Phänotyp ausschließlich mit gefrorenem Frischplasma (GFP) behandelt werden können.

### **Kombinierter Faktor-V- und Faktor-VIII-Mangel (F5F8D)**

Dem angeborenen, kombinierten FV- und FVIII-Mangel (F5F8D) liegen ursächlich Mutationen in einem der beiden Gene LMAN1 („Lectin, Mannose-binding, 1“) oder MCFD2 („multiple coagulation factor deficiency protein 2“) zugrunde. Die entsprechenden Genprodukte gewährleisten als Chaperone den intrazellulären Transport beider Gerinnungsfaktoren. Bei Mutationen kommt es zu einer gleichsinnigen Verminderung der Restaktivität auf Werte von 5–20 %.

Die resultierende Blutungsneigung ist in der Regel mild und korreliert mit den Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren. Eine regelmäßige prophylaktische Faktoren-Substitution ist nicht erforderlich. Betroffene Personen können im Bedarfsfall mit Desmopressin und FFP behandelt werden. Bei den seltenen schweren Verlaufsformen ist eine FVIII-Substitution erforderlich.

### **Faktor-XI-Mangel**

Der FXI ist ein Glykoprotein, das in seiner aktiven Form in der frühen Phase des intrinsischen Systems den FIX aktiviert. Der FXI-Mangel ist in der kaukasischen Bevölkerung sehr selten, kommt aber bei den Ashkenazi-Juden mit einer Frequenz von ca. 8 % häufig vor. Ursächlich hierfür sind insbesondere zwei Mutationen, eine Nonsense-Mutation in Exon 5 und eine Missense-Mutation in Exon 9, die sich durch eine hohe Konsanguinitätsrate innerhalb dieser sehr kleinen Bevölkerungsgruppe als Founder-

Mutationen verbreitet haben. Es sind aber auch andere Mutationen in Familien mit FXI-Mangel beschrieben worden. Das klinische Bild ist äußerst variabel. Die Blutungsneigung lässt sich häufig nicht aus der FXI-Restaktivität ableiten.

### Faktor-XIII-Mangel

Der FXIII vermittelt die kovalente Verknüpfung der Fibrinpolymere und ist damit essentiell für die Festigkeit des Thrombus. FXIII zirkuliert im Blut als Tetramer, das sich aus zwei A- und zwei B-Untereinheiten zusammensetzt. Die A-Untereinheiten katalysieren die kovalente Bindung der Fibrinpolymere, während die B-Untereinheiten als Trägermolekül fungieren. Der schwere FXIII-Mangel ist mit 1:5000000 sehr selten. Der größte Teil der Mutationen ist bisher in der A-Untereinheit gefunden worden. Die Patienten können eine schwere Blutungssymptomatik aufweisen mit Gelenkblutungen und auch intrazerebralen Blutungen. Zudem können in Einzelfällen schwere Wundheilungsstörungen auftreten. Die Therapie besteht in der Substitution von FXIII-Konzentrat. Bei Frauen im gebärfähigen Alter besteht eine Assoziation des FXIII-Mangels zu einer Abortneigung.

### Thrombophilien

Arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse sind im Gegensatz zu den hämorrhagischen Diathesen sehr häufig, wobei die Inzidenz mit dem Alter deutlich zunimmt, im Bereich der venösen Thrombose von 1:100000 im Kin-

desalter auf 1:1000 bei über 60-Jährigen. Die genetischen Ursachen für eine Thromboseneigung lassen sich in zwei unterschiedliche Kategorien einteilen: Zum einen liegen seltene Loss-of-function-Mutationen in einzelnen Genen von Gerinnungsinhibitoren (Antithrombin, Protein C, Protein S) zugrunde. Zum anderen stellen häufige Gain-of-function-Genveränderungen (z.B. Faktor-V-Leiden, Prothrombingenmutation G20210A) Prädispositionsfaktoren für die Entstehung von Thrombosen dar.

### Seltene Mutationen in den Genen für Antithrombin, Protein C und Protein S

Etwa 5 % der familiär auftretenden Thrombophilien sind bedingt durch einen Mangel der klassischen Inhibitoren Antithrombin, Protein C oder Protein S. Der Erbgang ist in der Regel autosomal dominant mit unvollständiger, jedoch deutlich höherer Penetranz als bei den Polymorphismen FV-Leiden bzw. Prothrombin G20210A. Eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen führt entweder zu einem quantitativen Mangel (Typ I) oder zu einer Dysfunktion des Inhibitors (Typ-II-Mangel).

Antithrombin ist der wichtigste direkte Inhibitor einer Reihe von prokoagulatorisch wirkenden Gerinnungsfaktoren (z.B. FII, FIX, FX). Eine große Zahl verschiedener Mutationen ist bisher bei Patienten mit Antithrombin-Mangel und Thrombosemanifestation identifiziert und in einem internationalen Register zusammengeführt worden (<http://www.med.ic.ac.uk/divisions/7/antithrombin/>).



Protein C ist ein Vitamin-K-abhängiges Protein, das in seiner aktiven Form die Gerinnungsfaktoren FV und FVIII inaktiviert. Die Prävalenz von Mutationen im Protein-C-Gen wird in der Normalbevölkerung mit bis zu 1,5 auf 1000 Individuen angegeben. Die Mutationen können praktisch alle Bereiche des Protein-C-Gens betreffen und sind ebenfalls in einem internationalen Register verfügbar (<http://www.itb.cnr.it/procmd/>).

Protein S verstärkt als Cofaktor des Protein C dessen Bindung an Phospholipidoberflächen und damit dessen Funktion bei der Inaktivierung von FV und FVIII. Auch hier ist ein breites Spektrum verschiedener Mutationen bei Patienten mit Protein-S-Mangel und gleichzeitiger Thrombosemanifestation gefunden worden.

## PHARMAKOGENOMIK

Die Pharmakogenomik beschäftigt sich mit den genetisch bedingten Ursachen für Arzneimittelunverträglichkeiten und Therapieresistenzen. Die orale Antikoagulation mit Cumarinderivaten (z. B. Marcumar, Warfarin oder Acenocoumarol) stellt ein mögliches Beispiel dafür dar, wie die DNA-Analyse genetischer Dispositionsfaktoren die Therapie im Sinne einer individualisierten Medizin beeinflussen kann.

Cumarine werden seit mehr als 50 Jahren als orale Antikoagulantien zur Prävention thromboembolischer Ereignissen bei Vorhofflimmern, künstlichen Herzklappen und zur Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien eingesetzt und gehören weltweit zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Obwohl die Cumarine als oral verabreichte Substanzen für die Patienten in Bezug auf Anwendung und Kosten günstig sind, wird die Therapie durch das enge therapeutische Fenster und das damit verbundene Risiko für Blutungen und Rethrombosen kompliziert. So liegt die Inzidenz für tödliche Blutungskomplikationen bei 0,25 % pro Behandlungsjahr. Hauptverantwortlich für die Komplikationen ist die breite inter- und intraindividuelle Variation in der Dosierung, die abhängig ist von einer Reihe erworbener und hereditärer Faktoren. Übliche Kenngrößen für die empirische Berechnung der initialen Dosis sind seit jeher Alter, Geschlecht und Körpergröße. Zusätzlich erfolgt ein häufigeres Monitoring in der Eindosierungsphase, um Dosisadjustierungen vorzunehmen und eine übermäßige Antikoagulation zu vermeiden. Unter- und Überantikoagulation haben wichtige medizinische und ökonomische Konsequenzen. Patienten, die mit der INR („international normalised ratio“) außerhalb der gewünschten Antikoagulationsintensität

liegen, müssen innerhalb kurzer Zeit wieder neu eingestellt werden und benötigen oft einen Dosiswechsel. Dies führt zu zusätzlichen klinischen Visiten und Blutuntersuchungen. Die Beendigung der oralen Antikoagulation bei instabil antikoagulierten Patienten mit exzessiv fluktuierenden INR-Werten bedeutet entweder eine Umstellung auf subkutan verabreichte niedrigmolekulare Heparine oder den Verlust des präventiven Nutzens der Therapie mit konsekutiv erhöhter Morbidität und Mortalität. Vor diesem Hintergrund vermag eine verbesserte Prädiktion der Erhaltungsdosis die Sicherheit und Effektivität der Cumarintherapie zu erhöhen und damit Morbidität und Mortalität sowie assoziierte Kosten zu reduzieren.

Genetische Varianten (Haplotypen) der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VKORC1) sind für den Großteil der beobachteten interindividuellen und interethnischen Unterschiede in der Cumarindosis verantwortlich. VKORC1, der molekulare Zielort für Cumarine, recycelt das bei der  $\gamma$ -Carboxylierung von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren kontinuierlich entstehende Vitamin K. Der verbreitete Haplotyp *VKORC1\*2*, welcher mit einer um 50 % gegenüber dem Wildtyp verminderten Transkriptionsrate einhergeht, konnte weltweit in allen untersuchten Kollektiven als maßgeblich für die individuelle Cumarindosis identifiziert werden. Darüber hinaus konnten einige seltene Aminosäureaustausche im VKORC1-Protein bestimmt werden, die zu einer partiellen bis vollständigen Cumarinresistenz führen. Die Kombination dieser neu entdeckten pharmakogenetischen Marker (einschließlich der schon länger bekannten *CYP2C9*-Genotypen, die v. a. für die Dosisvariation mit Warfarin und Acenocoumarol verantwortlich sind) mit Umwelteinflüssen und patientenspezifischen Merkmalen (wie Alter, Geschlecht, Komedikation, Leberfunktion, nutritiver Vitamin-K-Status) erlaubt es, bisherige Dosisalgorithmen zu optimieren.

## ARRHYTHMOGENE HERZERKRANKUNGEN

Zu den arrhythmogenen Erkrankungen des Herzens zählen zum einen die primären Arrhythmiesyndrome, welche überwiegend kardiale Ionenkanäle betreffen (Ionenkanalerkrankungen) und zum anderen die strukturellen Herzerkrankungen mit erhöhtem Arrhythmierisiko.

Die häufigsten Ionenkanalerkrankungen sind die Long-QT-Syndrome (LQTS), die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT), das Brugada-Syndrom (BrS) und das Short-QT-Syndrom (SQTS). Zu den häufigsten strukturellen Erkrankungen zählen die hypertrophe Kar-

diomyopathie (HCM), die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC), die dilatative Kardiomyopathie (DCM) sowie die Non-Compaction-Kardiomyopathie.

Die meisten dieser Krankheitsbilder unterliegen einer autosomal-dominanten Vererbung. Nicht immer schlägt sich der pathologische Genotyp auch phänotypisch nieder (unvollständige Penetranz) und kann auch z.B. innerhalb einer Familie unterschiedliche Ausprägungen haben (variable Expressivität). Die Prävalenz dieser Erkrankungen reicht von 1:500 (HCM) über 1:1000 (ARVC) bis zu 1:2000 (LQTS, CPVT, BrS) bzw. 1:2500 (DCM).

Hypertrophe Kardiomyopathien sind bis zu 90 % familiär bedingt, in 60 % der Fälle wird eine Veränderung in Proteinen des Sarkomers gefunden. Bei 40 % der Patienten mit diagnostizierter ARVC werden Sequenzveränderungen in desmosomalen Genen detektiert. Bei Patienten mit klinisch gesichertem LQTS bzw. CPVT werden in ca. 70 % pathogene Sequenzveränderungen in den fünf am häufigsten betroffenen kardialen Genen gefunden, welche kardiale Kalium- oder Natriumkanäle codieren (LQTS), bzw. den Kalzium-Freisetzungskanal des sarkoplasmatischen kardialen Retikulums (CPVT). Darüber hinaus gibt

es weitere ursächliche Krankheitsgene, die jedoch deutlich seltener betroffen sind. Bei Patienten mit Brugada-Syndrom wird in ca. 25 % eine Mutation im SCN5A-Gen nachgewiesen, welches für den kardialen Natriumkanal codiert. In 5–10 % dieser Patienten liegen Mutationen in weiteren Genen vor, wobei einige Formen sehr selten vorkommen.

Eine genetische Untersuchung wird unter anderem dann angeregt, wenn es einen hinreichenden klinischen Verdacht auf die entsprechende Erkrankung gibt und wenn das Ergebnis der Untersuchung entweder diagnostische bzw. prognostische Informationen liefert oder therapeutischen Nutzen bringt. So gibt es zum Beispiel bei einem dringenden Verdacht auf ein LQTS oder eine CPVT eine klare und eindeutige Empfehlung für eine genetische Diagnostik, da hier prophylaktische Maßnahmen existieren und diese auch bereits bei asymptomatischen Patienten unmittelbar umgesetzt werden sollten (**Tabelle 3**). Ein eindeutiger genetischer Befund ermöglicht zusätzlich ein systematisches Familienscreening, um so weitere Risikopatienten innerhalb der betroffenen Familien zu identifizieren und das Risiko für einen plötzlichen Herztod in dieser Gruppe zu senken.

## Die Autoren



**Dr. Christof Geisen**

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



**PD Dr. Silke Kauferstein**

Institut für Rechtsmedizin, Frankfurt  
kauferstein@em.uni-frankfurt.de

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

ARVC (HRS/EHRA 2011)	H(O)CM (HRS/EHRA 2011; DGK/DGPK 2015)
<p><b>Klasse I (empfohlen):</b> Targetdiagnostik bei Angehörigen, falls familiäre Mutation bekannt</p>	<p><b>Klasse I (empfohlen):</b> MYH7, MYBPC3, TNNT3, TNNT2, (TPM1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei klinischer Diagnose einer H(O)CM</li> <li>• Targetdiagnostik bei Angehörigen, falls familiäre Mutation bekannt. Im Einzelfall kann eine rein klinische Evaluation ausreichend sein. v.a. wenn sich keine unmittelbare therapeutische Konsequenz davon ableitet (DGK/DGPK)</li> </ul>
<p><b>Klasse IIa (kann sinnvoll sein):</b> PKP2, DSP, DSG2, DSC2, ev. JUP, ev. TMEM43</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei klinischer Diagnose nach den TASK-Force-Kriterien</li> </ul>	
<p><b>Klasse IIb (kann erwogen werden):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei möglicher Diagnose nach den TASK-Force-Kriterien</li> </ul>	
<p><b>Klasse III (nicht indiziert):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Vorliegen eines einzelnen Minor-Kriteriums</li> </ul>	<p><b>ARVC (DGK/DGPK 2015)</b></p> <p><b>Klasse I (empfohlen):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bereits bei Verdacht auf eine ARVC</li> <li>• Targetdiagnostik bei Angehörigen, falls familiär Mutation bekannt</li> </ul>
DCM (HRS/EHRA 2011)	DCM (DGK/DGPK 2015)
<p><b>Klasse I (empfohlen):</b> LMNA, SCN5A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei DCM mit Überleitungsstörungen (AV-Block) und/oder positiver Familienanamnese für plötzlichen Herztod</li> <li>• als Targetdiagnostik bei familiär bekannter Mutation</li> </ul>	<p><b>Klasse IIa (kann sinnvoll sein):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei DCM mit Erregungsleitungsstörung und/oder positiver Familienanamnese für DCM</li> <li>• als Targetdiagnostik bei familiär bekannter Mutation</li> </ul>
<p><b>Klasse IIa (kann sinnvoll sein):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei familiärer DCM ohne Überleitungsstörungen (initial nur bei klinisch Betroffenen sinnvoll), eröffnet ggf. die Möglichkeit des Familienscreenings</li> </ul>	
<p><b>Klasse IIb (kann sinnvoll sein):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei sporadischer DCM im Einzelfall (nur in Spezialabteilung)</li> </ul>	<p><b>Klasse IIb (kann sinnvoll sein):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei sporadischer DCM im Einzelfall (nur in Spezialabteilung)</li> </ul>
LQTS (HRS/EHRA 2011; DGK/DGPK 2015)	
<p><b>Klasse I (empfohlen):</b> KCNQ1, KCNH2, SCN5A-Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei dringendem klinischen Verdacht (Anamnese, Familienanamnese, EKG)</li> <li>• bei asymptomatischen Pat. mit QTc &gt; 480 ms (präpubertär) bzw. &gt; 500 ms bei Erwachsenen ohne andere Erklärung für QTc-Verlängerung</li> <li>• Targetdiagnostik bei Angehörigen, sofern familiäre Mutation bereits bekannt</li> </ul>	
<p><b>Klasse IIb (kann erwogen werden):</b> KCNQ1, KCNH2, SCN5A-Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei idiopathischer QTc &gt; 460 ms (präpubertär), bzw. &gt; 480 ms (Erwachsene) in wiederholten EKGs</li> </ul>	
Brugada-Syndrom (HRS/EHRA 2011; DGK/DGPK 2015)	
<p><b>Klasse I (empfohlen):</b> Targetdiagnostik bei Angehörigen, sofern eindeutig krankheitsverursachende Mutation bekannt</p>	
<p><b>Klasse IIa (kann sinnvoll sein):</b> SCN5A-Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei dringendem klinischen Verdacht (Anamnese, EKG, Familienanamnese, Ajmalintest, Erregungsleitungsstörung)</li> </ul>	
<p><b>Klasse III (nicht indiziert):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei isoliertem Brugada Typ II- oder III-EKG</li> </ul>	
Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (HRS/EHRA 2011; DGK/DGPK 2015)	
<p><b>Klasse I (empfohlen):</b> RYR2, evtl. CASQ2-Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei dringendem klinischen Verdacht</li> <li>• Targetdiagnostik bei Angehörigen, falls familiäre Mutation bekannt</li> </ul>	

**Tabelle 3: Empfehlungen zur genetischen Diagnostik bei arrhythmogenen Herzerkrankungen nach Konsensuserklärungen der Heart Rhythm Society (HRS) und der European Heart Rhythm Association (EHRA) sowie Positionspapier zur Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)**

(Britt-Maria Beckmann, Stefan Käbb. Arrhythmogene Herzerkrankungen: Genetische Diagnostik. Herzmedizin Heft 5/September 2015)

# Plasmaderivate im Krankenhaus

Kompetenzen und Aufgaben bei der Lieferung, Lagerung und Dokumentation

## Zusammenfassung

Die Therapie von Krankenhauspatienten erfordert ein breites Spektrum von Plasmaderivaten. Um den einschlägigen Anforderungen bei der Beschaffung, Lagerung, Anwendung und Dokumentation gerecht zu werden, sind Aufgaben und Kompetenzen der Mitarbeiter festzulegen und im Sinne der Qualitätssicherung regelmäßig zu überprüfen.

## Summary

The treatment of hospital patients requires a wide range of plasma derivatives. To meet the relevant requirements in the procurement, storage, use and documentation, duties and responsibilities of employees should be defined and in terms of quality assurance periodically checked.

## EINLEITUNG

In der klinischen Praxis wird eine Vielfalt von Arzneimitteln verordnet und angewendet, die aus menschlichem Blutplasma hergestellt werden. Gemeinsam mit gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Hämostasestörungen, werden diese Arzneimittel üblicherweise unter dem Sammelbegriff Plasmaderivate geführt. Zusammen mit den zellulären Blutzubereitungen und dem therapeutischen Plasma fallen Plasmaderivate unter den Oberbegriff Blutprodukte.

Für deren Beschaffung, Lagerung und Dokumentation gelten eine Reihe von rechtlichen und fachlichen Normen. Die vorliegende Arbeit beschreibt unter Einbeziehung der Normen, wie die Handhabung von Plasmaderivaten im Krankenhaus rechtskonform und qualitätsgesichert erfolgen kann.

Verwiesen wird an dieser Stelle auf zwei Publikationen in dieser Zeitschrift zum Thema Blutdepot, die sich ausführlich mit den rechtlichen Rahmenbedingungen und Fragen des Qualitätsmanagements befassen<sup>1,2</sup>.

## ORGANISATION UND VERANTWORTLICHKEITEN

Im Glossar der Hämotherapie-Richtlinien<sup>3</sup> wird ein Blutdepot im Sinne von § 11 a Transfusionsgesetz<sup>4</sup> als eine selbstständige Organisationseinheit einer stationären oder ambulanten Einrichtung der Krankenversorgung bezeichnet, von der Blutkomponenten und/oder Plasmaderivate ausschließlich für einrichtungsinterne Zwecke gelagert und an behandelnde Einheiten abgegeben werden.

Der Begriff „selbstständige Organisationseinheit“ wird in den Richtlinien nicht näher erörtert. Ausgeführt wird, dass Blutprodukte grundsätzlich im Blutdepot gelagert werden und Plasmaderivate auch in der Apotheke gelagert werden können.

Die Organisation bei der Beschaffung, Lagerung und Dokumentation von Plasmaderivaten muss sich zuallererst an den Erfordernissen der Anwender orientieren. Wichtige Aspekte sind z.B. ständige Verfügbarkeit von Gerinnungsfaktoren in operativen und intensivmedizinischen Bereichen, zügige Bereitstellung von Tetanus-Hyperimmunglobulin in chirurgischen Ambulanzen oder zeitgerechte Anwendung von Anti-D-Hyperimmunglobulin für die Rhesus-Prophylaxe in der Geburtshilfe.

Besonders in großen Kliniken spielen bei den Organisationsfragen lange Transportwege für dringlich anzuwendende Arzneimittel eine nicht zu unterschätzende Rolle.

## Optionen zur Organisation

Im Wesentlichen gibt es drei Optionen für die Versorgung mit Plasmaderivaten.

### Krankenhaus mit eigener Apotheke

Der Bezug der Arzneimittel erfolgt über die Apotheke und der Apotheker organisiert die Verteilung an die verschiedenen Behandlungseinheiten.

In Absprache mit dem Transfusionsverantwortlichen und der Transfusionskommission erfolgt eine Festlegung der erforderlichen Plasmaderivate, der Lagerorte und des Vorrats.

Bei dieser Konstellation empfiehlt es sich, dem Apotheker die Verantwortung im Sinne der Depotleitung für Plasmaderivate zu übertragen. Der ärztliche Laborleiter des Blutdepots gemäß Hämotherapie-Richtlinien wäre für das klassische Blutdepot mit den Blutkomponenten verantwortlich.

### **Krankenhaus mit Versorgung durch eine externe Apotheke mit zentraler Depotführung**

Die versorgende Apotheke liefert von extern an ein zentrales Plasmaderivat-Depot, das mit dem Blutdepot für Blutkomponenten räumlich und personell verbunden ist. Die Verantwortung für die Depotführung liegt beim ärztlichen Leiter des Blutdepots. Sofern erforderlich befinden sich in Behandlungseinheiten nur geringe Mengen von Arzneimitteln, auf die zeitnah zugegriffen werden muss. Die produktbezogene Dokumentation erfolgt zentral im Blutdepot.

### **Krankenhaus mit Versorgung durch eine externe Apotheke mit direkter Lieferung an die Behandlungseinheiten**

Je nach Größe der Einrichtung kann es eine Vielzahl von Lagerorten für die diversen Plasmaderivate geben. Eine große Gruppe von Mitarbeitern ist mit der Ausgabe, der Anwendung und der Dokumentation befasst. Die Kontrolle der Bestände und Lagerungsbedingungen ist aufwändig.

Daher erfordert insbesondere diese Konstellation eine eindeutige Festlegung der Verantwortlichkeiten und Kompetenzen durch die Krankenhausleitung. Grundlage ist eine vertragliche Regelung mit der versorgenden Apotheke über die konkreten Aufgaben des Apothekers, nicht zuletzt im Hinblick auf die produktbezogene Dokumentation. Der Apotheker kann von extern die Depotführung für die Plasmaderivate übernehmen oder der ärztliche Leiter des Blutdepots hat die Depotführung.

Wichtig ist, dass der Krankenhausträger im Sinne der Strukturqualität einen Rahmen schafft, der die Durchführung der Tätigkeiten mit der notwendigen personellen, technischen und materiellen Ausstattung erlaubt.

## **AUFGABEN DES BLUTDEPOTLEITERS FÜR PLASMADERIVATE**

Für den zuständigen Arzt oder Apotheker sind der Verantwortungsbereich und die Aufgaben schriftlich festzulegen. Dafür ist eine Stellen- bzw. Funktionsbeschreibung ebenso geeignet wie eine Auflistung der Aufgaben im Qualitätsmanagement-Handbuch für die Hämotherapie.

### **Die Aufgaben:**

- Angemessene personelle, räumliche und technische Ausstattung im Benehmen mit der Krankenhausleitung
- Zeitgerechte Beschaffung der Plasmaderivate in der erforderlichen Menge
- Kontrollierte Lagerung und Abgabe zur Anwendung
- Sicherstellen der produktbezogenen Dokumentation und deren Archivierung gemäß den einschlägigen Vorgaben
- Unterstützung der patientenbezogenen Dokumentation
- Erstellung und Aktualisierung von Standardarbeitsanweisungen (SOPs) für die Bestellung, Warenannahme, Lagerung, Ausgabe zur Anwendung, Vernichtung nicht angewendeter Arzneimittel 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)
- Mitwirkung bei der Bearbeitung von Rückverfolgungsverfahren bei Verdachtsfällen transfusionsassoziiertes Infektionen gemäß § 19 TFG
- Bereitstellung der Daten zum Verbrauch von Plasmaderivaten für die jährliche Meldung an das Paul Ehrlich-Institut gemäß § 21 TFG
- Schulung und Fortbildung der mit den Aufgaben befassten Mitarbeiter
- Systematische Bearbeitung von Mängeln und Abweichungen im Rahmen des Risikomanagements
- Unterstützung interner Audits und Mitwirkung bei externen Audits

## **LIEFERUNG, LAGERUNG, BESTAND**

Als verschreibungspflichtige Arzneimittel nehmen Plasmaderivate prinzipiell den Weg über die Apotheke. Damit liegt die Verantwortung für die qualitätsgesicherte Belieferung beim zuständigen Apotheker. Dieser kontrolliert beim Wareneingang den ordnungsgemäßen Zustand der Arzneimittel, Art, Menge und die Verteilung auf geeignete Lagerorte, seien es die Apotheke, Behandlungseinheiten oder das zentrale Blutdepot im Labor.

Wie für Blutkomponenten gilt auch für Plasmaderi-

vate das Transfusionsgesetz mit seinem § 11 a Blutdepots. Danach gelten für die Tätigkeiten die Vorschriften der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV<sup>5</sup>. Eine ausführliche Darstellung der Anforderungen und Hinweise zu deren Umsetzung in die Praxis finden sich in den zuvor genannten Publikationen<sup>1,2</sup>.

Für krankenhausversorgende Apotheken und Krankenhausapotheken gilt die Verordnung über den Betrieb von Apotheken – Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO<sup>6</sup>. Wie die AMWHV beinhaltet diese Vorgaben zum Qualitätsmanagementsystem, zu Personal und Räumlichkeiten sowie Lagerung, Transport und Ausgabe von Arzneimit-

teln. Ferner sind Vorschriften zu Aufzeichnungen zum Zwecke der Rückverfolgbarkeit bei dem Erwerb und der Abgabe von Blutprodukten enthalten.

Die Lagerungsbedingungen für Plasmaderivate liegen zwischen  $\leq 25\text{ °C}$  und  $\leq -20\text{ °C}$  und richten sich jeweils nach den Herstellerangaben. Lagerungsschranken mit geeigneten Messeinrichtungen, die

einer regelmäßigen Funktionskontrolle unterliegen, sind obligatorisch, ebenso wie die Zugriffsbeschränkung auf autorisierte Personen.

Um einen vollständigen Überblick über Art und Anzahl der Arzneimittelverpackungen zu halten, ist ein möglichst genauer Plan über die Lagerorte und die dort vorhandenen Bestände erforderlich. Anders als Blutkomponenten besitzen die einzelnen Plasmaderivat-Packungen keine einzigartige Nummernkennzeichnung, sondern sind Bestandteil einer Charge mit u.U. hunderten bis tausenden Packungseinheiten.

Nützlich ist daher ein „virtuelles Plasmaderivat-Depot“ in der EDV, in das jede Packungseinheit mit ihrem Lagerort eingestellt wird.

Bei der Entnahme von Packungseinheiten zur Anwendung können in der EDV direkt die Anwendungsdaten hinterlegt werden

### Verantwortlichkeiten bei der Dokumentation Hersteller/Lieferant

Der § 10 des Arzneimittelgesetzes<sup>7</sup> sieht leider keine besondere Kennzeichnung von nach TFG chargendokumentationspflichtigen Arzneimitteln durch den Hersteller vor. Im Votum 13 (V13 05.1996) des Arbeitskreises Blut werden die pharmazeutischen Unternehmer aufgefordert, zur Erleichterung der chargenbezogenen Dokumentation die äußeren Umhüllungen (Schachteln) der chargendokumentationspflichtigen Präparate und der gentechnisch hergestellten Gerinnungspräparate mit einem optisch hervorgehobenen Aufdruck zu versehen, der deutlich macht, dass die Produkte chargendokumentationspflichtig sind (z. B. „chargendokumentationspflichtig“).

Da die optische Hervorhebung selten erfolgt – beispielsweise findet man unter dem Hinweis „verschreibungspflichtig“ nur einen ebenso kleinen Aufdruck „chargendokumentationspflichtig“ – versehen die meisten der liefernden Apotheken diese Produkte mit auffälligen Etiketten (**Abbildung 1**). Dadurch wird die Aufmerksamkeit der Anwender in Bezug auf die Dokumentationspflicht nach TFG erhöht.

Auf der Packung und auf dem Präparat selbst befinden sich meistens mehrere Etiketten mit Angaben wie Hersteller, PZN, Präparat inkl. Stärke und Chargenbezeichnung. Diese können in die Patientenakte, das sogenannte „Blutbuch“ (Dokumentation auf Papier), den Rücklaufzettel für Apotheke oder Blutdepot oder andere Dokumentationen geklebt werden. Damit sind die Auflagen des TFG



Abbildung 1

## Charge

„Eine Charge ist die jeweils aus derselben Ausgangsmenge in einem einheitlichen Herstellungsvorgang oder bei einem kontinuierlichen Herstellungsverfahren in einem bestimmten Zeitraum erzeugte Menge eines Arzneimittels“ (§ 4 AMG Sonstige Begriffsbestimmungen Abs. 16).

## Zweckbestimmung der Pharmazentralnummer

Pharmazentralnummern (PZN) dienen der Identifizierung von Artikeln in der IFA-Datenbank und in den von der IFA GmbH versorgten Informationsmedien.

Die PZN ist eindeutig, d. h. sie identifiziert einen Artikel (Handelsform) bestimmter Bezeichnung, Packungsgröße, Darreichungsform, Information „Arzneimittel“ und Artikeltyp eines bestimmten Anbieters. Wenn zur Unterscheidung oder Abgrenzung von anderen Artikeln erforderlich, müssen weitere Kriterien wie Farbe, Form, Größe etc. als artikelidentifizierende Merkmale herangezogen werden.

in Bezug auf die Dokumentation des Produktes erfüllt und müssen dann nur noch um die Patientenangaben (Name, Vorname, Geburtsdatum, ggf. Patientenidentifikationsnummer), das Applikationsdatum und die Dosis ergänzt werden.

### Apotheke

Die liefernde Apotheke ist nach den gesetzlichen Vorgaben der Arzneimittel-Verschreibungsverordnung<sup>9</sup> und der Apothekenbetriebsordnung verpflichtet, die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und die Menge des Arzneimittels, das Datum des Erwerbs und der Abgabe sowie den Lieferanten bei Erwerb und die klinischen Einheiten bei der Abgabe zur Anwendung zu dokumentieren. Eine darüber hinausgehende, zusätzliche zentrale Dokumentation von Patientendaten und Applikationsdatum ist eine Dienstleistung der Apotheke und mit dieser bei Bedarf entsprechend zu vereinbaren.

### Behandelnde ärztliche Person

Diese Verantwortlichkeit betrifft vor allem die Patientenakte.

Laut Transfusionsgesetz hat „die behandelnde ärztliche Person jede Anwendung von Blutprodukten und von gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen ... zu dokumentieren oder dokumentieren zu lassen“ (§ 14 TFG).

Dies soll unverzüglich erfolgen und folgende Angaben umfassen:

- Patientenidentifikationsnummer oder entsprechende eindeutige Angaben zu der zu behandelnden Person, wie Name, Vorname, Geburtsdatum und Adresse,
- Chargenbezeichnung,

- Pharmazentralnummer oder
  - Bezeichnung des Präparates
  - Name oder Firma des pharmazeutischen Unternehmers
  - Menge und Stärke,
- Datum und Uhrzeit der Anwendung.

Die Pharmazentralnummer (PZN) auf Arzneimitteln ist spezifisch für ein Arzneimittel eines bestimmten Herstellers, einer bestimmten Darreichungsform und einer bestimmten Stärke. Über sie sind die anderen geforderten Angaben nachvollziehbar.

### Einrichtung der Krankenversorgung

Die Einrichtung der Krankenversorgung hat sicherzustellen, dass die Daten der Dokumentation patienten- und produktbezogen genutzt werden können.

Laut Votum 13 des Arbeitskreises Blut ist die Klinikleitung in Zusammenarbeit mit dem Transfusionsverantwortlichen verantwortlich für eine zentrale Erfassung. Dies bedeutet, dass die Geschäftsführung der Einrichtung für organisatorische Strukturen zu sorgen hat, damit diese gesetzliche Regelung erfüllt wird.

Im Votum wird aufgeführt:

„Die Aufgaben der zentralen Datenerfassung bei der chargenbezogenen Dokumentation der Gabe von Blutprodukten in einem Krankenhaus können von dem Blutdepot, der kliniknahen Spendeinrichtung, der Krankenhausapotheke oder der das Krankenhaus versorgenden Apotheke oder einer anderen zentralen Stelle des Krankenhauses wahrgenommen werden. Die Entscheidung darüber bleibt dem einzelnen Krankenhaus vorbehalten.“

## § 14 Dokumentation, Datenschutz

1) Angewendete Blutprodukte und Plasmaproteine im Sinne von Absatz 1 sind von der behandelnden ärztlichen Person oder unter ihrer Verantwortung mit folgenden Angaben unverzüglich zu dokumentieren:

1. Patientenidentifikationsnummer oder entsprechende eindeutige Angaben zu der zu behandelnden Person, wie Name, Vorname, Geburtsdatum und Adresse,
2. Chargenbezeichnung,
3. Pharmazentralnummer oder
  - Bezeichnung des Präparates
  - Name oder Firma des pharmazeutischen Unternehmers
  - Menge und Stärke,
4. Datum und Uhrzeit der Anwendung.

Bei Eigenblut sind diese Vorschriften sinngemäß anzuwenden. Die Einrichtung der Krankenversorgung (Krankenhaus, andere ärztliche Einrichtung, die Personen behandelt) hat sicherzustellen, dass die Daten der Dokumentation patienten- und produktbezogen genutzt werden können.

2) Die Aufzeichnungen, einschließlich der EDV-erfassten Daten, müssen mindestens fünfzehn Jahre, die Daten nach Absatz 2 mindestens dreißig Jahre lang aufbewahrt werden. Sie müssen zu Zwecken der Rückverfolgung unverzüglich verfügbar sein. Die Aufzeichnungen sind zu vernichten oder zu löschen, wenn eine Aufbewahrung nicht mehr erforderlich ist. Werden die Aufzeichnungen länger als dreißig Jahre aufbewahrt, sind sie zu anonymisieren.

Jede Einrichtung kann also die für sich optimale Lösung auswählen, um die Anforderungen umzusetzen. Der Organisationsablauf muss dabei den hausspezifischen Gegebenheiten angepasst werden. Die Möglichkeiten sind vielfältig, allerdings immer unter dem Ziel, eine Rückverfolgung patienten- und/oder produktbezogen unmittelbar sicherzustellen:

**Ziel ist die lückenlose, patienten- und produktbezogene Dokumentation und eine zeitnahe Rückverfolgbarkeit.**

Neben der Erfüllung von gesetzlichen Forderungen sollte in Zeiten der schnellen Nachrichtenverbreitung beachtet werden, dass die Patienten z. T. über Rückrufe ebenso schnell informiert sind wie die Fachleute und im Fall der Fälle nachfragen.

Ebenso ist zu beachten, dass etliche Präparate zusatzentgeltfähig sind, und damit ist eine lückenlose Dokumentation auch erlösrelevant.

## QUALITÄTSSICHERUNG

Die Qualitätssicherung ist Bestandteil des Qualitätssicherungsmanagements und umfasst organisatorische und technische Maßnahmen, die vorbereitend, begleitend und prüfend der Schaffung und Erhaltung der definierten Qualität eines Produktes oder eines Prozesses dienen.

Im Transfusionsgesetz beschreibt der § 15 wesentliche Aspekte der Qualitätssicherung in der Hämotherapie. Die

vorliegende Arbeit konkretisiert die Anforderungen und beschreibt die Komplexität der Aufgaben. Diese sind nur in der geforderten Qualität zu leisten, wenn der Träger der Einrichtung den entsprechenden Rahmen im Hinblick auf Personal, Kompetenzen und Ausstattung schafft. Prüfende Maßnahmen in Form von Audits sind ein bewährtes Instrument, um Regelungslücken, mangelnde Akzeptanz von Vorgaben und andere Schwächen in Prozessen aufzudecken. So können qualitätsmindernde Störungen im Sinne von Optimierungspotenzialen aufgedeckt und gezielt bearbeitet werden.

Nach den Hämotherapie-Richtlinien obliegt es dem Träger der Einrichtung einen Qualitätsbeauftragten für die Hämotherapie zu benennen, der die wesentlichen Bestandteile des Qualitätssicherungssystems im Bereich der Anwendung zu überprüfen hat.

Konkret ist in den Hämotherapie-Richtlinien als eine Aufgabe des Qualitätsbeauftragten die stichprobenhafte Überprüfung der chargen- und patientenbezogenen Dokumentation genannt.

Sinnvoll ist die Simulation einer Chargenrückverfolgung anhand von Arzneimittelpackungen mit einer definierten Chargenbezeichnung über die gesamte Kette, von der Anlieferung durch den Lieferanten bis zur Applikationsrückmeldung. Dabei offenbaren sich Stärken und Schwächen bei den Vorgaben und Abläufen am ehesten.

## § 15 Qualitätssicherung

1) Einrichtungen der Krankenversorgung, die Blutprodukte anwenden, haben ein System der Qualitätssicherung für die Anwendung von Blutprodukten nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik einzurichten. Sie haben eine ärztliche Person zu bestellen, die für die transfusionsmedizinischen Aufgaben verantwortlich und mit den dafür erforderlichen Kompetenzen ausgestattet ist (transfusionsverantwortliche Person). Sie haben zusätzlich für jede Behandlungseinheit, in der Blutprodukte angewendet werden, eine ärztliche Person zu bestellen, die in der Krankenversorgung tätig ist und über transfusionsmedizinische Grundkenntnisse und Erfahrungen verfügt (transfusionsbeauftragte Person). Hat die Einrichtung der Krankenversorgung eine Spendeinrichtung oder ein Institut für Transfusionsmedizin oder handelt es sich um eine Einrichtung der Krankenversorgung mit Akutversorgung, so ist zusätzlich eine Kommission für transfusionsmedizinische Angelegenheiten (Transfusionskommission) zu bilden.

2) Im Rahmen des Qualitätssicherungssystems sind die Qualifikation und die Aufgaben der Personen, die im engen Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten tätig sind, festzulegen. Zusätzlich sind die Grundsätze für die patientenbezogene Qualitätssicherung der Anwendung von Blutprodukten, insbesondere der Dokumentation, einschließlich der Dokumentation der Indikation zur Anwendung von Blutprodukten und Plasmaproteinen im Sinne von § 14 Abs. 1, und des fachübergreifenden Informationsaustausches, die Überwachung der Anwendung, die anwendungsbezogenen Wirkungen, Nebenwirkungen und unerwünschten Reaktionen und zusätzlich erforderliche therapeutische Maßnahmen festzulegen.



## HINWEISE FÜR DIE PRAXIS

Folgende grundsätzliche Dinge sollten als Umsetzungshilfe beachtet werden:

### Verantwortlichkeiten festlegen:

Wer gibt die Rückmeldung?

- ! *Der Anwender selbst oder er delegiert die Aufgabe (Pflege, Sekretariat, o. a.)*

Wie erfolgt die Rückmeldung?

- ! *über Papier oder EDV*

Wer dokumentiert was?

- ! *zentral oder dezentral oder gemischt (z.B. Blutbuch in der Ambulanz oder im Kreißaal; der Rest zentral im Labor)*

Wer dokumentiert wie?

- ! *über Papier oder EDV*

Wer hält die Rückmeldungen nach?

- ! *Offene Vorgänge müssen möglichst zeitnah kontrolliert werden. Es handelt sich immer um eine Patientennachdokumentation!*

### Zeit zur Verfügung stellen

- ! *Personalschlüssel errechnen*

### Die betroffenen Mitarbeiter müssen geschult werden

- ! *Je besser die Beteiligten eingewiesen sind, umso höher ist die Dokumentationsquote.*

### Die Dokumentationspflicht muss deutlich sichtbar sein

- ! *Dies kann z.B. durch Aufkleber auf den Packungen oder Einstecken des Rücklaufzettels in die Packung erreicht werden.*

### Depots mit vorrätig gehaltenen Präparaten

- ! *„So viel wie nötig, so wenig wie möglich“; Abwägung zwischen schneller Verfügbarkeit und Aufwand für ein weiteres Depot.*

### Rücklauf für eine zentrale Dokumentation

- ! *Alle Systeme benötigen einen „Zettel“ oder die Möglichkeit einer Online-Meldung. Der Anwender soll möglichst auffällig daran erinnert werden: Zettel steckt in der Umverpackung, „Plasmaderivatbegleitschein“ in Anlehnung an den Konservenbegleitschein o. ä.*

### Dezentrale Dokumentation

- ! *„Blutbuch“ (für spezielle Behandlungseinheiten) möglich*

*Beispiele: Anti-D-Immunglobulin in der Geburtshilfe, Tetanus-Immunglobulin in der Notaufnahme oder Ambulanz oder Gewebekleber im OP*

### EDV

- ! *Möglichkeit der Bestandsführung mit Chargenbezug muss gegeben sein, Umbuchung bei Ausleihen*

*Interne, vorhandene Programme:*

*Laborsoftware, Materialwirtschaftssoftware der Apotheke, Externe Programme (meist Insellösungen)*

Um für sich die optimale Lösung herauszufinden, empfiehlt es sich, im Sinne eines internen Audits einen Chargenrückruf zu simulieren. Dabei lassen sich Stärken und Verbesserungspotentiale des bestehenden Systems herausfinden. Über eine solche Simulation wird den verantwortlichen Anwendern auch der Sinn der Dokumentation verdeutlicht.

## Die Autoren



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



**Dr. rer. nat. Hendrik Kloss**  
Leiter der Apotheke des Herz-Jesu-Krankenhauses in  
Münster-Hiltrup  
hendrik.kloss@hjk-muenster.de

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

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

Wann kann ich meine Rhesus-D-negative Patientin oder meinen Rhesus-D-negativen Patienten mit D-positiven Erythrozytenkonzentraten versorgen?

### Zusammenfassung

Obwohl im Regelfall das Rhesus-D-Antigen bei Erythrozytentransfusionen berücksichtigt wird, sind in der Praxis gelegentlich – in Einklang mit den Hämotherapie-Richtlinien – Abweichungen von der Regel erforderlich. Die Gabe RhD-positiver Erythrozytenkonzentrate an RhD-negative Patienten führt in etwa einem Drittel der Fälle zur Bildung von Anti-D und Autoantikörpern. Anti-D kann fatal sein für zukünftige Schwangerschaften, ansonsten entsteht daraus für die meisten Patienten kein großer Schaden. Es besteht wahrscheinlich keine Dosis-Wirkungs-Beziehung, die Gabe weiterer D-positiver EK nach der ersten derartigen Transfusion erhöht wohl nicht die Rate der Anti-D-Immunsierung. Spät einsetzende Hämolysen durch Autoantikörper mit protrahiert verlaufenden autoimmunhämolytischen Anämien sind allerdings ein Phänomen, welches man beachten sollte.

Unmittelbar vor Transfusion muss eine Suche auf irreguläre Antikörper durchgeführt werden. Auch nach der Entlassung ist es erforderlich, auf die Bildung von Anti-D und sonstigen irregulären Antikörpern zu untersuchen, um ggf. einen Notfallausweis ausstellen zu können.

Gut durchdachte und möglichst eindeutige Regelungen sind für jede Einrichtung notwendig, die von der Thematik betroffen ist.

### Summary

RBC transfusions are usually performed Rhesus-D-Antigen compatible. However, under certain circumstances deviations from this rule are necessary and in accordance with the German "Hämotherapie-Richtlinien".

Transfusion of RhD-positive RBC to D-negative Patients results in a third of cases in Anti-D development and development of autoantibodies.

Anti-D can be fatal for future pregnancies, otherwise for most patients no harm results. Presumably there is no dose-effect relation, i. e. application of additional D-positive RBC's after the first such transfusion doesn't enhance the rate of anti-D-immunisation. Late-onset-hemolysis induced by autoantibodies happens occasionally and should be cared for.

Immediately before transfusion an negative antibody screen is warranted. After discharge, further screens are necessary to be able to issue a emergency pass if anti-D occurs.

Well founded and unambiguous regulations are necessary in every concerned organization.

## HINTERGRUND

Jede Bluttransfusion stellt eine Verletzung der immunologischen Integrität des Patientenorganismus dar. Das Immunsystem des Patienten wird mit hunderten fremder Antigene auf Erythrozyten und anderen Blutzellen konfrontiert – in jedem Fall, ob man Rhesus-D berücksichtigt oder nicht. Manchmal reagiert das Immunsystem auf die fremden Antigene, manchmal nicht – das ist im Einzelfall nicht vorhersehbar (ABO-Inkompatibilitäten einmal ausgenommen). Die Wahrscheinlichkeit variiert aber erheblich zwischen unterschiedlichen Antigenmerkmalen.

In diesem Zusammenhang spielt das Merkmal Rhesus-D eine herausragende Rolle, weil dessen Immunogenität, also die Wahrscheinlichkeit, dass ein D-negativer Organismus durch Gabe D-positiver Erythrozyten immunisiert wird, um einen Faktor von etwa zehn höher ist, als die Immunogenität der in der Bedeutung folgenden Antigene (Kell, Rhesus-c).

Das bedeutet für die Auswahl verträglicher Erythrozytenkonzentrate: Eine Berücksichtigung von Rhesus-D neben ABO macht Immunisierungen relativ unwahrscheinlich – sie bleibt aber möglich und kommt in der Praxis vor.

Die Berücksichtigung weiterer Antigene (insbesondere Rhesus-CcEe, Kell; eventuell auch Duffy) macht Immunisierungen noch viel unwahrscheinlicher, was insbesondere für Frauen dringend zu fordern ist (Morbus Haemolyticus Neonatorum – MHN als Folge von Immunisierungen durch Transfusionen) – wenn auch nicht lt. Richtlinien zwingend vorgeschrieben und leider auch nicht überall in Deutschland praktiziert.

Also: Jede Bluttransfusion birgt grundsätzlich ein gewisses Immunisierungsrisiko mit negativen oder gar fatalen Folgen, insbesondere für zukünftige Schwangerschaften. Durch die grundsätzliche Vermeidung der Übertragung D-positiver Erythrozyten an D-negative Patienten lässt sich das Risiko sehr deutlich reduzieren. Wann darf man von dem Grundsatz abweichen?

## WAS SAGEN DIE RICHTLINIEN?

Die Deutschen Richtlinien meinen dazu (derzeit in Überarbeitung befindlich):

*Wegen des Mangels an Rh-negativem (D-negativ) Blut lässt sich die Übertragung von Rh-positiven (D-positiv) Erythrozytenpräparaten an Rh-negative (D-negativ), nicht immunisierte Patienten nicht immer vermeiden. Eine solche Übertragung sollte jedoch nur in Betracht gezogen werden, wenn die Transfusion lebenswichtig ist (z. B. bei Massivtransfusionen) und Rh-negative (D-negativ) Erythrozytenpräparate nicht zeitgerecht beschafft werden können und wenn es sich um nicht gebärfähige Frauen oder um Männer handelt. Bei RhD-negativen Mädchen sowie RhD-negativen gebärfähigen Frauen ist die Transfusion von Rh-positiven (D-positiv) Erythrozytenkonzentraten (mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Situationen) unbedingt zu vermeiden. Die Dringlichkeit der Indikation, für die der transfundierende Arzt die Verantwortung trägt, ist zu dokumentieren. Bei einer Transfusion von Rh-positiven (D-positiv) Präparaten auf Rh-negative (D-negativ) Patienten hat der weiterbehandelnde Arzt eine serologische Untersuchung 2–4 Monate nach Transfusion zur Feststellung eventuell gebildeter Antikörper zu veranlassen. Bei Nachweis entsprechender Antikörper hat eine Aufklärung und Beratung der Betroffenen sowie Eintragung in einen Notfallpass zu erfolgen.*

Damit ist zunächst einmal klar: D-positive Erythrozyten können in bestimmten Situationen („lebenswichtig“, „D-negative EK nicht zeitgerecht beschaffbar“) an D negative Patienten gegeben werden. „Nicht zeitgerecht beschaffbar“ ist sicherlich eine dehnbare Formulierung. In anderen Nationen ist man hier oft eindeutiger, in den UK-Richtlinien beispielsweise steht „in order to conserve stocks(!) ... O Rh D positive blood cells should be used in large volume blood replacement ...“, damit ist also das Schonen der Bestände ausdrücklich als Rechtfertigung im Falle von Massivtransfusionen angesprochen. In diesem Sinne wurde auch die Fassung 2005 der Hämotherapie-Richtlinien kommentiert: „Die wichtigste Ursache für den chronischen Mangel an O Rh neg EKs ist die unkritische Verwendung von O Rh neg EKs bei Massivtransfusionen. Gerade wenn ein hoher Transfusionsbedarf zu erwarten ist, ist es sinnvoll, frühzeitig Rh pos EKs zu transfundieren, bevor die Bestände aufgebraucht sind.“

Siehe dazu auch den letzten Abschnitt.

In der Praxis bleiben viele Fragen offen, gerade deswegen ist es wichtig, dass jede betroffene Einrichtung – nach der

Lektüre dieses Beitrags und weiterführender Diskussion – möglichst eindeutige und begründbare Regelungen als Entscheidungsgrundlage festlegt.

## WIE GROSS IST DAS RISIKO EINER IMMUNISIERUNG?

In der Lehrbuch-Literatur wird meist eine Wahrscheinlichkeit der Anti-D-Bildung und damit einer serologisch nachweisbaren Immunisierung nach Gabe von D-positiven EK (an D-negative Patienten, selbstverständlich) mit etwa 80 % angegeben. Diese Wahrscheinlichkeiten werden auch tatsächlich beobachtet, wenn gesunde Freiwillige zum Zwecke der Gewinnung von Anti-D-Immunsplasma wiederholt mit geringen Dosen von D-positiven Erythrozyten transfundiert werden (die Präparate zur Rhesusprophylaxe von Schwangeren werden auch heute noch so gewonnen).

Die Wahrscheinlichkeit in der klinischen Situation ist – je nach Patientengut – viel niedriger: Nach einer eigenen Studie am Lübecker Universitätsklinikum 31 %<sup>4</sup>, andere Autoren kamen zu vergleichbaren Ergebnissen: Yazer et al. 2007: 22 %<sup>1</sup>, Flommersfeld 2008: 14 %<sup>3</sup>, Gonzalez-Porras JR et al.: 2008: 21,4 %<sup>2</sup>, Deitenbeck, Grolle: 25 % (persönliche Mitteilung).

Zu möglichen Ursachen für die unerwartet niedrige Immunisierungsrate siehe Frohn 2003<sup>4</sup>: Eine mit den Beobachtungen gut in Einklang befindliche Erklärung ist eine Toleranzinduktion durch die im Vergleich zu den erwähnten Plasmaspendern sehr viel höheren Antigendosen (in den meisten Fällen zahlreiche Erythrozytenkonzentrate im Gegensatz zu wenigen Millilitern Blut). Das Immunsystem „sieht den Wald vor lauter Bäumen nicht“.

Für die Praxis bedeutet das: Eine Immunisierung ist nicht hochwahrscheinlich, sondern nur in etwa einem Drittel der Patienten zu erwarten – das ist aber immer noch so häufig, dass allein daraus kaum ein wesentlich liberaleres Vorgehen abzuleiten ist.

Eine interessante Beobachtung, zumindest in unserer Studie, ist die Tendenz, dass die Wahrscheinlichkeit der Immunisierung mit steigender Zahl D-positiver Erythrozyten fällt(!). Andere Autoren vermuten, dass prinzipiell eine individuelle Veranlagung entscheidet, ob ein Patient Antikörper auf fremdes D-Antigen bildet oder nicht. Beide Szenarien legen die – aufgrund nicht ganz übereinstimmender Ergebnisse verschiedener Autoren vorsichtig formulierte – Praxisempfehlung nahe, eine einmal begon-

nene Versorgung mit D-positiven EK bei weiterem massivem Transfusionsbedarf weiterzuführen – auch wenn inzwischen möglicherweise wieder einige D-negative Präparate zur Verfügung stehen. In dem Zusammenhang siehe folgender Absatz und auch die Schlussbemerkung.

Die Überlegung, eine einmal begonnene D-positive Versorgung zunächst weiterzuführen, leitet zu einer anderen Frage über:

### KANN ES DANN DURCH EINE „KOLLISSION“ DER INDUZIERTEN ANTI-D ANTIKÖRPER MIT NOCH IN DER ZIRKULATION VORHANDENEN TRANSFUNDIERTEN, D-POSITIVEN ERYTHROZYTEN ZU EINER HÄMOLYSE KOMMEN?

Dieses Problem müsste sich verschärfen, wenn über längere Zeit D-positiv transfundiert wird.

Vor einem theoretischen Standpunkt her muss diese Frage zunächst mit „ja“ beantwortet werden. In der zitierten „Lübecker“ Studie trat die Antikörperbildung, wenn sie eintrat, typischerweise nach 30–40 Tagen ein; es gab aber auch zwei Fälle, bei denen schon nach 13 bzw. 15 Tagen der Antikörpernachweis positiv war. Zu diesem Zeitpunkt sollten transfundierte Erythrozyten noch in der Zirkulation sein.

Systematische Daten zu Hämolyseparametern einige Wochen nach den Transfusionen (LDH, Haptoglobin) sind in allen Untersuchungen zum Thema unvollständig. Dennoch bleibt festzuhalten, dass bei keinem der Patienten in den mir vorliegenden Untersuchungen zu dem Thema eine klinische manifeste Hämolyse im relevanten Zeitraum berichtet wurde. Zum Thema „Autoantikörper-induzierte späte Hämolyse“ mehr weiter unten.

Vor dem Hintergrund kann man mit einiger Vorsicht schlussfolgern, dass verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen durch die Gabe von D-positiven EK keine Komplikation mit hoher klinischer Relevanz sind. Deswegen wurde bei uns die Praxis geübt, zumindest bei Transfusionsabständen  $\leq 48$  Stunden die D-positive Versorgung beizubehalten. Auf der anderen Seite würde eine erneute D-positive Transfusion nach einer Transfusionspause von 2–3 Wochen sicherlich nicht ratsam erscheinen. Dies wäre genau der Zeitpunkt, wenn potentielle Antikörper nach Primärimmunisierung kurz vor der Nachweisgrenze stehen.

In jedem Fall ist eine aktuelle Antikörpersuche bei jeder Kreuzprobe zu fordern, um neu gebildete Antikörper zu erkennen. „Aktuell“ bedeutet in dieser Situation nicht drei Tage, sondern taggleiche Probe. Wir sind hier – ganz im Gegensatz zur Prätransfusionstestung *ohne* RhD-positiv auf RhD-negativ-Transfusion – in einer Situation, wo eine aktuell einsetzende Antikörperbildung um ein Vielfaches wahrscheinlicher ist. Somit erscheint hier eine Verkürzung der in den Richtlinien gegebenen 72-Stunden-Regel sinnvoll. In dieser speziellen Situation erscheint durchaus auch der Einschluss der ansonsten aus klinischer Sicht fragwürdigen Enzym-Suchtests, falls im betroffenen Labor implementiert, bedenkenswert, welche in der Frühphase der Immunreaktion gebildete IgM-Antikörper in Einzelfällen etwas eher erkennen können als die üblicherweise verwendeten indirekten Coombsteste.

### WENN NUN EIN PATIENT TATSÄCHLICH GEGEN DAS D-ANTIGEN IMMUNISIERT WIRD, WELCHEN SCHADEN HAT ER ODER SIE?

Er, also ein männlicher Patient, hat mit hoher Wahrscheinlichkeit gar keinen Schaden. Lediglich im Falle späterer Transfusionen kann die Konservenauswahl schwieriger werden, weil sich eine erneute Gabe D-positiver Erythrozyten bei nachweisbaren (aktuell oder anamnestisch) Anti-D-Antikörpern selbstverständlich verbietet. Ein Problem würde also nur im hypothetischen Fall auftreten, dass derselbe Patient später im Leben noch einmal in die Situation einer Notfall- oder Massivtransfusion kommt.

Eine weibliche Patientin würde im Falle zukünftiger Schwangerschaften möglicherweise erhebliche Probleme bekommen. Bei einer bereits bestehenden Immunisierung ist die üblicherweise in der Schwangerschaft verabreichte Rh-Prophylaxe wirkungslos. Es kann deswegen mit einer nicht unerheblichen Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines Morbus hämolyticus neonatorum kommen, auch schon bei der ersten Schwangerschaft (da ja die Immunisierung bereits zuvor eingetreten ist).

Erforderlich ist dann eine engmaschige Schwangerschaftsüberwachung und möglicherweise intrauterine Transfusionen und/oder eine vorzeitige Schnittentbindung.

Eine weitere Patientengruppe, welche sich nur im äußersten Notfall einer Anti-D-Immunisierung aussetzen sollte, sind Patienten mit absehbarem zukünftigen Transfusionsbedarf, also insbesondere hämatologisch/onkologische Patienten. Dies weniger wegen des Anti-D als vielmehr

deswegen, weil gerade solche Patienten nicht selten noch andere Antikörper gleichzeitig ausbilden, die dann ein Problem werden können. Ganz besonders betrifft das die bei uns vor dem Hintergrund der aktuellen Migrationsbewegungen zunehmend auftauchenden Patienten mit Hämoglobinopathien.

Sowohl bei uns als auch in anderen Untersuchungen zu dem Thema wurde beobachtet, dass ein Teil der Anti-D-Bildner zusätzlich **Autoantikörper** bilden. Im Gegensatz zu den Anti-D-Antikörpern, welche sich gegen patientenfremdes Antigen richten, und deswegen als „**Alloantikörper**“ bezeichnet werden, richten sich die Autoantikörper auch gegen den auf patienteneigenen Erythrozyten vorhandenen Antigenen. Diese Autoantikörper können eine recht spät einsetzende Hämolyse verursachen. Meist haben diese Autoantikörper keine erkennbare Spezifität.

**Patientenbeispiel:** In unserer Serie war beispielsweise ein Patient, der nach der Transfusion von acht D-positiven EK sechs Monate später einen positiven direkten Coombs-Test (also eine Beladung der Erythrozyten mit Antikör-

pern) entwickelte, nachdem er vorher Anti-D gebildet hatte. Die Antikörper ließen sich von den Patientenero-zyten eluieren (absprenge) und reagierten dann mit beliebigen Erythrozyten. Folge war eine milde Hämolyse mit LDH-Werten um 500, die erst nach über einem Jahr(!) selbstlimitierend war.

Allein dieser protrahierte Verlauf beweist, dass hier eine Autoimmunhämolyse vorlag; transfundierte Erythrozyten lagen nach einem Jahr sicher nicht mehr in relevanter Menge vor. Derartige Verläufe sind in der Literatur häufig beschrieben.

Ein praktisches Problem derartiger Autoantikörper ist, dass sie erhebliche Probleme bei Verträglichkeitsproben verursachen können: Serologische Verträglichkeitsproben können wegen der Überdeckung möglicher transfusionsrelevanter Alloantikörper gut und gerne einen ganzen Labortag in Anspruch nehmen und sind auch nur in hochspezialisierten immunhämatologischen Laboren möglich. Dort stehen aufwendige Absorptionsverfahren zur Verfügung, welche derartige verdeckte Antikörper zumindest in einem Teil der Fälle aufdecken können.



## UNGEKREUZT: D-POSITIV ODER D-NEGATIV?

**Eine weitere Frage in diesem Zusammenhang sei hier kurz behandelt: Mit welcher Blutgruppe versorgen wir einen Patienten mit unbekannter Blutgruppe, welcher lebensbedrohlich blutet?**

Selbstverständlich kommt nur die ABO-Blutgruppe O infrage; aber RhD-positiv oder -negativ?

In den Richtlinien heißt es: „Solange das Ergebnis der ABO-Blutgruppenbestimmung des Empfängers nicht vorliegt, sind zur Erstversorgung Erythrozytenkonzentrate der Blutgruppe 0 zu verwenden.“ Hier ist bewusst bereits seit 2005 darauf verzichtet worden, in solchen Fällen primär EK der Blutgruppe 0 RhD-negativ einzusetzen.

Etwa 17 % aller Mitteleuropäer (also auch aller Patienten mit nicht bekannter Blutgruppe) sind RhD-negativ. 1 % hiervon weisen bereits aufgrund früherer Immunisierung (Schwangerschaft, Bluttransfusion, manchmal ungeklärt) Anti-D auf. Für die 17 % RhD-Negativen trifft bei RhD-positiver Versorgung im Notfall all das bisher Gesagte zu. Weiterhin besteht aber bei den erwähnten bereits Immunisierten das Risiko einer akuten Transfusionsreaktion durch das Aufeinandertreffen der RhD-positiven Erythrozyten mit den bereits vorliegenden Antikörpern. Das bedeutet konkret: Bei 17 auf 10000 Transfusionen von RhD-positiven EK auf Patienten mit nicht bekannter Blutgruppe kann es zum unmittelbaren Aufeinandertreffen von D und Anti-D kommen, wodurch eine hämolytische Reaktion entstehen kann. Diese sehr seltene Komplikation ist wegen der speziellen Charakteristik der Anti-D-Antikörper nicht perakut lebensbedrohlich, kann aber dennoch im Verlauf zu schweren hämolytischen Episoden führen. Die Wahrscheinlichkeit derartiger hämolytischer Reaktionen kann weiter gesenkt werden, durch Beschränkung der Patientenauswahl nach Alter und Geschlecht. Die sehr geringen Risiken legen somit eine Verwendung von 0 RhD-positiven EK für die Notfallversorgung von Patienten mit unbekannter Blutgruppe nahe, zumindest im Hinblick auf Männer und Frauen älter als 45 Jahre

## BEDEUTUNG ÜBER DEN EIGENEN PATIENTEN HINAUS

Noch eine grundsätzliche Überlegung zum Schluss: Die D-negativen Präparate, die Ihr Patient bekommt, kann ein anderer Patient nicht mehr bekommen. Das klingt banal

– ich möchte es aber dennoch weiter ausführen. Wenn beispielsweise an einem Ort wegen übermäßig restriktiven Bestehens auf D-negative EK bei multitransfundierten männlichen Patienten der Bestand für die gesamte Region verbraucht wird, besteht eine sehr reelle Chance, dass die jüngere Patientin in der Nachbarstadt allein deswegen D-positiv versorgt werden muss. Damit entsteht für die dort behandelnden Kollegen und für diese Patientin ein sehr ernsthaftes, im Hinblick auf Schwangerschaften möglicherweise fatales Problem. Der multitransfundierte Mann hingegen würde keinen ernsthaften Schaden davontragen, hätte man ihn statt der Frau D-positiv versorgt. Mit anderen Worten: Wie immer bei Bluttransfusionen sollte man sich bei der Anwendung von D-negativen EK der sehr begrenzten Verfügbarkeit der Präparate für den eigenen und auch für andere Patienten bewusst sein!

Herzlicher Dank an Herrn Dr. R. Deitenbeck für hilfreiche Anregungen, Kritik und Ergänzungen!

### Der Autor



**PD Dr. Christoph Frohn**  
LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen,  
Geesthacht  
c.frohn@ladr.de

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

# Umfang der Risikoauflklärung vor operativen Eingriffen hinsichtlich einer eventuell notwendig werdenden Bluttransfusion

## LESERFRAGE:

„Ist es ausreichend, Patienten auf eine eventuelle Transfusion hinzuweisen – ohne weitere Risikoauflklärung –, wenn die Transfusionswahrscheinlichkeit im Rahmen einer Operation bei mindestens 10 % liegt?“

Ist ein präoperativer Verweis auf die Verwendung anderer Blutpräparate wie z. B. Fibrinkleber, Gerinnungsfaktoren, etc. erforderlich, wenn deren Einsatz ernsthaft in Betracht kommt?“

## ANTWORT:

Sehr geehrter Herr Kollege,

herzlichen Dank für Ihre beiden – auch für einen erweiterten Leserkreis – wichtigen Fragen! Wir haben daher beschlossen, Ihre Fragen im Rahmen unserer Rubrik „Leserfragen“ zu veröffentlichen.

Zunächst: Die knappe Antwort auf Ihre beiden Fragen ist: Nein zur ersten Frage (= eine Risikoauflklärung ist nötig!) sowie ja zur zweiten Frage!

Die „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ stellen in Kapitel 4.3 „Anwendung von Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ (Gesamtnovelle 2005 mit Richtlinienanpassung 2010) klar: „[...] Die Aufklärung des Patienten durch den Arzt muss zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen, um ausreichend Bedenkzeit für eine Entscheidung zu gewährleisten.“

Bei planbaren Eingriffen, bei denen bei regelhaftem Operationsverlauf eine Transfusion ernsthaft in Betracht kommt (Transfusionswahrscheinlichkeit von mindestens 10 %, z. B. definiert durch hauseigene Daten), ist der Patient über das Risiko allogener Bluttransfusionen aufzuklären und rechtzeitig auf die Möglichkeit der Anwendung autologer Hämotherapieverfahren hinzuweisen und über den Nutzen und das Risiko der Entnahme und Anwendung von Eigenblut individuell aufzuklären [...].“

Der präoperative Patient, bei dem eine Transfusionswahrscheinlichkeit von „größer oder gleich“ 10 % nach den

hauseigenen Daten besteht, muss also frühestmöglich sowohl über die Risiken und Nebenwirkungen der Fremdblutgabe, als auch über Risiken und Nebenwirkungen eventuell in Frage kommender autologer Hämotherapieverfahren aufgeklärt werden. „Frühestmöglich“ wird vor allem – aber keineswegs ausschließlich! – dann relevant, wenn dieser Patient eine Indikation für ein solches autologes Verfahren haben könnte. „Frühestmöglich“ gewährt dem Patienten eine ausreichende Bedenkzeit, aber auch dem behandelnden Arzt und dem Labor gegebenenfalls Vorbereitungszeit für Rücksprache und Organisation.

Auch für andere aus Blut hergestellte Therapeutika wie die von Ihnen genannten Gerinnungsfaktoren gilt dieser Grundsatz der präoperativen Risikoauflklärung.

In diesem Zusammenhang möchte ich jedoch gern auf zwei in diesem Jahr in der Zeitschrift „Der Anaesthesist“ veröffentlichten Beiträge zum Thema Patientenaufklärung über Transfusionsrisiken hinweisen. Zum einen berichtet der Rechtsanwalt M. Oehlschläger in seinem Beitrag „Patientenaufklärung über die Risiken von Erythrozytenkonzentraten“ (Anaesthesist 2016; 65:221-224) über aufklärungspflichtige Risiken, die neben den allergischen, infektiologischen und immunhämatologischen Risiken auch solche einschließen, die derzeit lediglich diskutiert, aber wissenschaftlich nicht bewiesen sind. Unter anderem nennt der Autor auch Infektionen und Malignom-Erkrankungen, für welche derzeit allenfalls Korrelationen zu Bluttransfusionen, aber keinerlei Kausalität nachgewiesen wurde.

Im begleitenden und sehr lesenswerten Editorial im selben Heft (Anaesthesist 2016; 65:165-168) schreibt

Prof. Dr. med. Bernhard Zwissler, Ordinarius der Klinik für Anaesthesiologie der LMU München unter dem Titel: „Aufklärung über die Risiken der Transfusion von Blut – Müssen wir umdenken?“: „[...] Man weiß aus vielen Untersuchungen, dass sich Risiken, über die man Patienten im Vorfeld einer Anästhesie informiert, mit höherer Wahrscheinlichkeit realisieren (Nocebo-Effekt), als wenn man diese Risiken nicht erwähnt (z.B. postoperatives Erbrechen, starke Schmerzen, Wachheit während der Narkose, etc.). Dies ist u. a. der Grund dafür, dass mittlerweile auch von Juristen darüber nachgedacht wird, die Komplexität der Aufklärung über schicksalshafte Risiken zu reduzieren und eben nicht immer weiter auszudehnen – im Sinne des Patienten und mit dem Ziel einer Reduktion von Komplikationen! [...]“.

Prof. Zwissler redet hier mitnichten einer nachlässigen oder unvollständigen präoperativen Aufklärung das Wort! Aber ist dem Patienten gedient, wenn man ihm – ohne harte Evidenz – mitteilt, dass eventuell sein Erkrankungsrisiko an bestimmten Malignomen postoperativ (wann?) unklar erhöht sein könnte oder es zumindest ärztliche Kollegen gibt, die dies diskutieren? Man müsste dem Patienten dann ebenso mitteilen, dass man ihm weder a.) sein individuelles Risiko noch b.) die Eintrittswahrscheinlichkeit oder c.) den möglichen Eintrittszeitraum näher eingrenzen könne. Relativ genau kann man ihm dann aber mitteilen, was bei einer Blutungskomplikation mit starkem Hb-Abfall

eintreten würde, falls er die Fremdblutgabe bei einer solchen Komplikation ablehnt.

Der Editorialist schließt seinen Beitrag mit der Aufforderung, als Ärzte bei der Aufklärung von Patienten über Bluttransfusionen nicht nur den gesetzlichen Vorgaben zu folgen, sondern auch zu beurteilen, ob diese Verschärfungen gesetzlicher Auflagen dem Patienten nützen und ihn schützen. Sollte dies nicht der Fall sein, dann ist es mit hin unsere ärztliche Pflicht, unsere Stimme zu den Risiken der Aufklärung selbst zu erheben und in den öffentlichen Dialog darüber einzutreten, ob manchmal nicht „weniger auch mehr“ sein könnte.

Ich kann mich hier der Meinung von Prof. Zwissler nur von ganzem Herzen anschließen. Richtlinien und gesetzliche Vorgaben „fallen nicht vom Himmel“, sondern werden aufgrund einer gesellschaftlichen und wissenschaftlichen Meinungs- und Mehrheitsbildung politisch verabschiedet. Gerade für die Aufklärung über Bluttransfusions-Risiken zeigt sich, dass aus Gründen der Praktikabilität in der täglichen Arbeit, aber auch und vor allem zum Schutz der aufzuklärenden Patienten eine Diskussion über Ausmaß und Nutzen der derzeit geforderten Aufklärungstiefe und -breite dringlich geboten erscheint.

**OA Dr. med. Markus M. Müller**

**FA für Transfusionsmedizin, Frankfurt am Main**

# Jahresstatistik über den Verbrauch von Blutprodukten

## LESERFRAGE:

In der jährlich an das PEI zu adressierenden Jahresstatistik über den Verbrauch von Blutprodukten sind auch gerinnungsaktive Medikamente zu listen. Der Bericht wird über den Qualitätsbeauftragten verschickt. Hat der transfusionsverantwortliche Arzt innerhalb einer kli-

nischen Einrichtung dafür Sorge zu tragen, dass diese Medikamente ordnungsgemäß erfasst und dokumentiert werden (Verbrauch) oder ist hierfür die Apotheke zuständig?

## ANTWORT:

Die Verantwortung über die Meldung des Verbrauchs von Blutprodukten und Plasmaderivaten im Sinne von § 14 Abs. 1 TFG sowie die Anzahl der behandlungsbedürftigen Personen mit angeborenen Hämostasestörungen an die zuständige Bundesoberbehörde (das Paul Ehrlich-Institut) liegt nach § 21 des TFG bei der Einrichtung der Krankenversorgung. In vielen Fällen wird diese Meldung dann durch den Transfusionsverantwortlichen durchgeführt. Dies ist aber so nicht zwingend vorgeschrieben, sondern kann von der Einrichtung der Krankenversorgung definiert werden. Die Verantwortlichkeiten sind im Qualitätsmanagement-Handbuch festzulegen. Ich empfehle hier die Verteilung der Verantwortlichkeiten und Aufgaben durch die Transfusionskommission – autorisiert durch den Träger der Einrichtung – festzulegen. Das gilt auch für die Aufgabenverteilung bezüglich der Erfassung und Dokumentation von meldepflichtigen gerinnungsaktiven Medikamenten. Ich habe in meiner langjährigen Tätigkeit als Qualitätsbeauftragter Hämotherapie verschiedenste Regelungen in unterschiedlichen Häusern

gefunden, die jeweils auf die dort vorliegende Organisation speziell zugeschnitten waren. Gesetzliche Vorgaben – ob nun der Apotheker oder der Transfusionsverantwortliche die Dokumentation oder Meldung vornimmt – gibt es nicht. Meistens ist es so, dass die Erfassung durch den Apotheker erfolgt, der dann die Zahlen für die Meldung an den Transfusionsverantwortlichen rechtzeitig weitergibt.

Ungewöhnlich erscheint mir übrigens Ihre Angabe, dass der Qualitätsbeauftragte die entsprechende Meldung abgeben würde. Diese Aufgabenverteilung ist mir bislang noch nicht untergekommen. Der Qualitätsbeauftragte Hämotherapie hat ja die Aufgabe, das Vorliegen eines funktionierenden Qualitätssicherungssystems der Anwendung von Blutprodukten zu prüfen, nicht aber den Verbrauch zu melden. Üblicherweise überprüft er also, ob die Meldung nach § 21 TFG erfolgt ist.

**PD Dr. med. Thomas Zeiler**

**Ärztliche Geschäftsführung des DRK-Blutspendedienstes West**

# Die Autoren



## Florian A. Freier

Florian A. Freier wurde 1986 in Esslingen am Neckar geboren. Bereits während seiner Schulzeit beschäftigte er sich schon mit wissenschaftlichen Fragestellungen im Bereich der Onkologie und konnte im Jahr 2006 einen Bundespreis im Fachgebiet Biologie bei Jugend forscht gewinnen. Nach Abitur am Biotechnologischen Gymnasium in Böblingen studierte er Medizin an der Rupprecht-Karls-Universität Heidelberg und beschäftigte sich in seiner Doktorarbeit bei Prof. Dr. Stefan Pfister am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg mit Fragestellungen zu Ionenkanälen beim Medulloblastom, dem häufigsten Hirntumor im Kindesalter. Nach ersten Erfahrungen als Arzt in Weiterbildung in der Pädiatrischen Onkologie sowie der Transfusionsmedizin arbeitet er aktuell in der Medizinischen Klinik III an der SLK-Klinik GmbH Heilbronn als Arzt in Weiterbildung. Sein Interesse und wissenschaftlicher Schwerpunkt gilt der Immuntherapie im Kampf gegen den Krebs, in Kombination mit anderen neuen Substanzen.

*Medizinische Klinik III, SLK-Klinik GmbH am Gesundbrunnen, Heilbronn,  
florian.freier@slk-kliniken.de*



## PD Dr. Christoph Frohn

PD Dr. Christoph Frohn ist Facharzt für Transfusionsmedizin, Facharzt für Labormedizin und Fachimmunologie DGfI. Seit 2012 arbeitet er als Leiter der Abteilung Immunhämatologie am Labor Dr. Kramer und Kollegen in Geesthacht.

Er begann seine klinische Ausbildung an der Abteilung für Hämatologie/Onkologie des Universitätsklinikums Münster. Anschließend wechselte er an das Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin der Universität Lübeck. Dort beschäftigte er sich mit immunhämatologischen Themen und der Tumorimmunologie. Nach Abschluss einer klinischen Anwendungsstudie zu allogenen, in vitro kultivierten NK-Zellen bei Tumorpatienten und Erlangung der Habilitation im Jahr 2004, arbeitete er in niedergelassenen Laboren (Labor Dr. Heidrich in Hamburg und Labor Dr. Krause in Kiel) und erwarb sich in der Zeit die Facharztqualifikation Labormedizin. Weiterhin ist er seit vielen Jahren als Fachgutachter der DAkKS und ZLG tätig und von daher mit der Praxis immunhämatologischer Labore im Lande recht gut vertraut. In seiner jetzigen Position betreut er immunhämatologische Spezialdiagnostik und Transfusionsmedizin im Rahmen des LADR-Verbundes, ist als Qualitätsbeauftragter Hämotherapie an mehreren Kliniken und Praxen tätig und veranstaltet regelmäßig Fortbildungsveranstaltungen, insbesondere den 16-Stunden-Kurs für Transfusionsverantwortliche.

*PD Dr. Christoph Frohn, LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen,  
Geesthacht, c.frohn@ladr.de*



## Dr. med. Christof Geisen

Dr. med. Christof Geisen ist Facharzt für Transfusionsmedizin und Laboratoriumsmedizin mit den Zusatzbezeichnungen Hämostaseologie und Notfallmedizin.

Seit 2005 leitet Dr. Geisen am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt am Main die Abteilungen für Immunhämatologie und Molekulare Hämostaseologie. Seine Weiterbildung zum Hämostaseologen absolvierte er an den Universitätskliniken in Bonn, Köln und Frankfurt am Main. Wissenschaftlich beschäftigt er sich mit den molekularen Grundlagen von Gerinnungsstörungen sowie deren Therapie. Einen besonderen Schwerpunkt bildet dabei die Pharmakogenetik der oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wie Marcumar® bzw. Coumadin®.

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



## Prof. Dr. Sarah Harm

Prof. Dr. Sarah Harm ist medizinische Direktorin der Blutbank an der Universität des Vermont Medical Center, USA. Wissenschaftlich befasst sie sich mit Themen des Patient Blood Management und der klinischen Transfusionspraxis.

*Vermont Medical Center, USA, sarah.harm@uvmhealth.org*



## Jens-Peter Jahn

Jens-Peter Jahn studierte Jura an den Universitäten Göttingen, Bologna und Bonn und ist seit 2002 als Rechtsanwalt tätig. Seit 2003 arbeitet er im Bereich des Medizinrechtes und erwarb 2006 die Bezeichnung „Fachanwalt für Medizinrecht“. Jens-Peter Jahn ist Lehrbeauftragter an der RWTH Aachen, Autor diverser Fachveröffentlichungen und übt Vortragstätigkeit zu medizinrechtlich relevanten Themen aus. Er ist Partner in der Kanzlei Dr. Halbe Rechtsanwälte.

*Prof. Dr. Halbe, Rothfuß, Wiedey, Jahn & Partner mbB, Köln,  
koeln@medizin-recht.com*



#### **PD Dr. Silke Kauferstein**

PD Dr. Silke Kauferstein leitet am Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt, die Arbeitsgruppe Forensische Molekularpathologie mit dem Schwerpunkt auf Untersuchungen zu den genetischen Ursachen des plötzlichen Herztodes.

*Institut für Rechtsmedizin, Frankfurt, kauferstein@em.uni-frankfurt.de*

---



#### **Dr. rer. nat. Hendrik Kloss**

Dr. rer. nat. Hendrik Kloss ist Fachapotheker für Klinische Pharmazie und leitet seit 2001 die Apotheke des Herz-Jesu-Krankenhauses in Münster-Hiltrup. Diese versorgt insgesamt sieben Kliniken und einen Rettungsdienst im Raum Münster.

Nach dem Studium der Pharmazie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster promovierte er im Fachbereich Pharmakologie und Toxikologie für Naturwissenschaftler am Institut für Pharmazeutische Chemie der WWU Münster unter Prof. Verspohl. Die Weiterbildung erfolgte in der Apotheke des Brüderkrankenhauses St. Josef in Paderborn.

Herr Dr. Kloss ist Antibiotic Stewardship Experte (DGI).

*Leiter der Apotheke des Herz-Jesu-Krankenhauses in Münster-Hiltrup, hendrik.kloss@hjk-muenster.de*

---



#### **Dr. iur. Sascha Rolf Lüder**

Dr. iur. Sascha Rolf Lüder ist Assistent der Geschäftsführung des DRK-Blutspendedienstes West, Lehrbeauftragter für Humanitäres Völkerrecht an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. 1990 bis 1994 juristisches Studium an der Ruhr-Universität Bochum und an der University of Cambridge, 1995 erste juristische Staatsprüfung in Düsseldorf, 1995 bis 2000 Dissertation im Völkerrecht unter Betreuung von Professor Dr. Dr. h.c. mult. Knut Ipsen, Lehrstuhl für Öffentliches Recht (Völkerrecht) der Ruhr-Universität Bochum, 1996 bis 1998 juristischer Vorbereitungsdienst in Nordrhein-Westfalen und in Brüssel, 1998 zweite juristische Staatsprüfung in Düsseldorf, 2004 Promotion an der Ruhr-Universität Bochum.

Berufliche Verwendungen als wissenschaftlicher Projektmitarbeiter am Institut für Friedenssicherungsrecht und Humanitäres Völkerrecht der Ruhr-Universität Bochum, als Referent beim Generalbevollmächtigten der Johanniter bei der Europäischen Union in Brüssel und als Leiter des Arbeitsfeldes Internationale soziale Arbeit im Deutschen Verein für öffentliche und private Fürsorge in Frankfurt a.M. Veröffentlichungen und Vorträge zum rechtlichen und politischen Umfeld der Erbringung von gemeinwohlorientierten Sozial- und Gesundheitsdienstleistungen sowie der Mitwirkung in der nichtpolizeilichen Gefahrenabwehr auf deutscher, europäischer und internationaler Ebene.

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

---



#### **Prof. Dr. med. Uwe Martens**

Prof. Dr. med. Uwe Martens ist Direktor der Medizinischen Klinik III an der SLK-Klinik GmbH am Gesundbrunnen in Heilbronn mit den Schwerpunkten Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin. Zusätzlich ist er als geschäftsführender Vorstand für das Tumorzentrum

Heilbronn-Franken verantwortlich, das seit 2010 nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zertifiziert ist und mit insgesamt acht zertifizierten Organzentren zu den modernsten onkologischen Einrichtungen in kommunaler Trägerschaft gehört.

Prof. Martens studierte Medizin in Essen und Freiburg. Seine Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie sowie für Gastroenterologie absolvierte er am Universitätsklinikum Freiburg. Zwischenzeitlich arbeitete er als DFG-Stipendiat am Terry Fox Laboratory der BC Cancer Agency in Vancouver, B.C., Kanada. Von 2004 bis 2007 war er als Oberarzt an der Universitätsklinik und am Comprehensive Cancer Center (CCCF) in Freiburg tätig. Seit 2007 leitet Prof. Martens die neugegründete Medizinische Klinik III am Klinikum am Gesundbrunnen in Heilbronn.

Wissenschaftlicher Schwerpunkt von Prof. Martens sind die Entwicklung zielgerichteter molekularer Therapieansätze (Personalisierte Onkologie) und neuer Immuntherapien sowie die Versorgungsforschung.

*Medizinische Klinik III, SLK-Klinik GmbH am Gesundbrunnen, Heilbronn, uwe.martens@slk-kliniken.de*

---



#### **Claudia Müller**

Claudia Müller ist seit 1993 Pressereferentin im Zentrum für Transfusionsmedizin Münster des DRK-Blutspendedienstes West. Sie hat in Münster Publizistik, Neuere Geschichte und Psychologie studiert (Magisterabschluss 1991). 2013/2014 hat sie das Fernstudium "PR/Öffentlichkeitsarbeit" an der depak (Deutsche Presse-Akademie) in Berlin erfolgreich absolviert. Für den DRK-Blutspendedienst West betreut sie neben der aktuellen Medienarbeit den Blog und die facebook-Seiten der Münsteraner Blutspendezentren.

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

---



**Dr. med. Oscar Pfeifer**

ist Allgemeinmediziner und seit 1993 niedergelassener Hausarzt in Essen. Er unterrichtet als Dozent der Ärzteakademie Nordrhein Themen zum Praxis-Qualitäts- und Risikomanagement und gehört der Qualitätsmanagement-Kommission der KV Nordrhein an.

Vor der Niederlassung war Dr. Pfeifer in mehreren Auslandseinsätzen und auch als Gutachter für das Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit (BMZ) tätig. Er qualifizierte sich in den Bereichen Qualitätsmanagement, Logistik, Zielorientierter Projektplanung, Tropenmedizin und interkulturellem Management und war Logistik-Berater eines Unternehmens für Kampfmittelräumung. Derzeitig beschäftigt er sich mit Informations- und Steuerungssystemen zur Optimierung von Einrichtungen der ambulanten, medizinischen Versorgung.

Ärzteakademie Nordrhein, Qualitätsmanagement-Kommission KV Nordrhein, [opfeifer@aol.com](mailto:opfeifer@aol.com)

---



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

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](mailto:g.walther-wenke@bsdwest.de)



**Prof. Dr. Mark Yazer**

Herr Prof. Dr. Mark Yazer ist Professor für Pathologie an der Universität Pittsburgh, USA, sowie Gastprofessor an der Abteilung für klinische Immunologie am Universitätskrankenhaus in Odense, Dänemark. Er ist stellvertretender Direktor des zentralisierten Transfusionsdienstes in Pittsburgh, einer der größten transfusionsmedizinischen Dienste in Nordamerika. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt ist das Gebiet des Patient Blood Management, dabei insbesondere die Blutversorgung im Rahmen der Unfallchirurgie, aber auch die allgemeine Transfusionspraxis. Mark Yazer ist Autor von weit über 100 wissenschaftlichen Arbeiten, Vorsitzender der Arbeitsgruppe „Molecular Testing Standard Unit“ der amerikanischen Vereinigung der Blutbanken (AABB) und Mitherausgeber von mehreren wissenschaftlichen Zeitschriften. Seine Forschung wird von unterschiedlichen öffentlichen Stellen, wie dem National Institute of Health (NIH) oder dem Militär, unterstützt.

Universität Pittsburgh, USA,  
Universitätskrankenhaus Odense, Dänemark, [myazer@itxm.org](mailto:myazer@itxm.org)

---



**PD Dr. med. Thomas Zeiler**

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

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

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid, [t.zeiler@bsdwest.de](mailto: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  
Feithstr. 182  
**hämotherapie**  
  
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  
Feithstr. 182  
**hämotherapie**  
  
58097 Hagen

**hämotherapie-  
Abonnement/  
Adressänderung**

**Meine Adresse:**

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

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

\_\_\_\_\_  
Straße, Hausnummer:

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

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

Bitte  
ausreichend  
frankieren.  
Danke!

**Antwort**  
DRK-Redaktionsteam  
Feithstr. 182  
**hämotherapie**  
  
58097 Hagen

**Themenvorschläge**

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken



## Abo- und Redaktionservice

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



### Service-Postkarten

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

### Die „hämotherapie“ im Internet

Sie finden alle bisher erschienenen Ausgaben der „hämotherapie“ und weitere wichtige Informationen rund um die Fachzeitschrift online unter [www.drk-haemotherapie.de](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	(Ausz. Baden-Württemberg, Hessen)
ISSN 1612-5584	(Ausz. Bayern)
ISSN 1612-5614	(Ausz. Bremen, Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen)
ISSN 1612-5622	(Ausz. Hamburg, Schleswig-Holstein)
ISSN 1612-5630	(Ausz. Mecklenburg-Vorpommern)
ISSN 1612-5606	(Ausz. Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland)
ISSN 1612-5657	(Ausz. Berlin, Brandenburg, Sachsen)

## Abonnieren Sie die hämotherapie als digitale Ausgabe!

So verpassen Sie keine Ausgabe mehr!

Und so geht's: Einfach auf [www.drk-haemotherapie.de](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