



- Meilenstein für die „Zentrale Fortbildung Klinische Hämotherapie“
- Wer spendet das Blut, das wir transfundieren?
- Die neue Richtlinie Hämotherapie
- Anmerkungen zu Kapitel 4 (Richtlinie Hämotherapie)
- Ex vivo Thrombopoese: Könnten Blutplättchen im Labor produziert werden?
- Konkrete Umsetzung der Richtlinie Hämotherapie
- 15 Jahre hämotherapie

Impressum

Herausgeber:

Die DRK-Blutspendedienste:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –
Hessen, Mannheim

Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes,
München

DRK-Blutspendedienst Mecklenburg-Vorpommern,
Neubrandenburg

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

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost, Dresden

DRK-Blutspendedienst West, Ratingen

(gemeinnützige GmbHs)

Redaktion (verantwortlich):

PD Dr. med. Thomas Zeiler, Breitscheid
Dr. med. Markus M. Müller, Frankfurt/M.

Adresse der Redaktion:

DRK-Blutspendedienst West gGmbH
Feithstraße 182, 58097 Hagen
Tel.: 0 23 31/8 07-0
Fax: 0 23 31/88 13 26
E-Mail: redaktion@drk-haemotherapie.de

Redaktion:

Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul, Tübingen;
Dr. med. Robert Deitenbeck, Hagen;
Claudia Müller, Münster;
Dr. med. Markus M. Müller, Frankfurt/M.;
Dr. Ernst-Markus Quenzel, München;
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: 17 610 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 30/2018, Seite ...

Inhalt

| | |
|--|--------------|
| Editorial 30/2018 | 3 |
| Meilenstein für die „Zentrale Fortbildung Klinische Hämotherapie“ Dr. rer. nat. Eduard K. Petershofen | 4–5 |
| Wer spendet das Blut, das wir transfundieren? Prof. Dr. med. Christian Weidmann, Prof. Dr. med. Michael Müller-Steinhardt, Prof. Dr. med. Harald Klüter | 6–10 |
| Die neue Richtlinie Hämotherapie PD Dr. med. Thomas Zeiler, Dr. med. Robert Deitenbeck | 11–15 |
| Anmerkungen zu Kapitel 4 (Richtlinie Hämotherapie) Dr. med. Christof Geisen, Dr. med. Christof Weinstock, Dr. med. Andreas Opitz | 16–20 |
| Ex vivo Thrombopoiese: Könnten Blutplättchen im Labor produziert werden? Dr. rer. nat. Irene Marini, Dr. med. Karina Althaus, Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul | 21–25 |
| Die DRK-Blutspendedienste suchen neue Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter Claudia Müller | 26–28 |
| Leserfrage Konkrete Umsetzung der Richtlinie Hämotherapie Dr. med. Axel Runge, PD Dr. med. Thomas Zeiler | 29–30 |
| 12th International Donor Registry Conference | 31 |
| 15 Jahre hämotherapie | 32–33 |
| Die Autoren | 34–36 |



PD Dr. med. Thomas Zeiler,
Ärztlicher Geschäftsführer
DRK-Blutspendedienst West
gemeinnützige GmbH



Dr. med. Markus M. Müller
DRK-Blutspendedienst Baden-
Württemberg – Hessen
gemeinnützige GmbH, Institut
für Transfusionsmedizin
und Immunhämatologie

SEHR GEEHRTE LESERINNEN, SEHR GEEHRTE LESER,

mit dem vorliegenden Heft haben wir einen weiteren hämotherapie-Meilenstein erreicht. Seit 2003 haben wir in knapp 15 Jahren 30 Hefte unseres Fachmagazins veröffentlicht. Grund für uns, dankbar und auch etwas stolz zurück zu blicken auf 15 Jahre hervorragende Zusammenarbeit mit allen Redakteurinnen und Redakteuren der Zeitschrift sowie mit über 220 Autorinnen und Autoren, die ihre fachliche Expertise und ihre didaktischen Kompetenzen in den Dienst der gemeinsamen Sache, der Unterstützung der Anwenderinnen und Anwender von Blutkomponenten in Labor, Klinik und Praxis gestellt haben. Die gesamte Redaktion und die Autorenschaft tut dies in ehrenamtlicher Weise ohne Vergütung, wofür an dieser Stelle einmal ganz herzlich Danke! gesagt sein soll.

Aber auch Ihnen, unseren Leserinnen und Lesern, haben wir herzlich Danke! zu sagen für Ihre Treue und Ihre Diskussionsbeteiligungen, für Ihre positiven Rückmeldungen und Ihre Fragen an die Redaktion. Unsere Bitte für die Zukunft: Fragen Sie weiter! Gerade die einfach erscheinenden Fragen, die sich aus dem klinischen Alltag ergeben, und nicht mit Lehrbuchwissen, sondern mit eigener Erfahrung zu lösen sind, helfen uns weiter. Diskutieren Sie mit uns und den Experten, denn nur gemeinsam können wir die hämotherapie voranbringen.

Seit 2003 wurden über 340 Beiträge in der hämotherapie veröffentlicht und mehr als 870000 Hefte gedruckt und verteilt. Besonders freut uns auch, dass etwa 90000 Besucher pro Jahr unsere Website www.drk-haemotherapie.de aufrufen und die Digitalausgaben der hämotherapie mehr als 1,5 Millionen Mal heruntergeladen wurden.

Das aktuelle Heft beschäftigt sich als einem seiner Schwerpunkte mit der praktischen Umsetzung der im Jahr 2017 novellierten Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts. Die Kollegen Thomas Zeiler und Robert Deitenbeck beschreiben in ihren Anmerkungen zur autologen Hämotherapie die Veränderungen durch die novellierte Richtlinie, die für alle Durchführenden und Anwendenden dieser Therapieform wichtig sind. Relevante Änderungen der Richtlinie in den Bereichen Aufklärung und Einwilligung der Empfänger von Blutpräparaten, Lagerung und Transport von Blutkomponenten, der Anwendung von Blutprodukten im Regel- und im Notfall sowie immunhämatologische Neuerungen im Labor und veränderte Meldepflichten diskutieren Christof Geisen, Christof Weinstock und Andreas Opitz.

Und eine ganz praktische Leserfrage, die in den letzten Wochen von vielen Seiten durch mehrere Transfusionsbeauftragte an uns herangetragen wurde, wird fachlich kompetent und pragmatisch von Axel Runge und Thomas Zeiler beantwortet: Wie soll der Transfusionsbeauftragte die dokumentierte Einweisung aller transfundierenden Ärzte in die einrichtungsspezifischen Abläufe und Organisationsstrukturen bewerkstelligen? Die beiden Kollegen stellen hierfür auch eine Handreichung zur Verfügung, die als Word-Dokument von unserer Homepage heruntergeladen werden kann.

Eduard Petershofen berichtet über einen erfolgreichen Beitrag der Kommission für Klinische Hämotherapie der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und des Berufsverbandes Deutscher Transfusionsmediziner (BDT), der jährlich im Rahmen des DGTI-Jahreskongresses stattfindenden „Zentralen Fortbildung Klinische Hämotherapie“, die von den regionalen Kolleginnen und Kollegen sehr gut besucht wird.

Mit dem Beitrag der Kollegen Christian Weidmann, Michael Müller-Steinhardt und Harald Klüter: „Wer spendet das Blut, das wir transfundieren? – Ein europäischer Vergleich“ wird die Quelle für alle aus humanem Blut gewonnenen Arzneimittel beleuchtet. Der Beitrag eröffnet so manche neue Einsicht und löst zumindest bei uns das Gefühl großer Dankbarkeit gegenüber all den Frauen und Männern aus, die täglich in Deutschland unentgeltlich und mit großem Verantwortungsbewusstsein ihr Blut für kranke Mitmenschen spenden.

Auch ein Blick ins Forschungslabor fehlt in dieser Ausgabe der hämotherapie nicht: Irene Marini, Karina Althaus und Tamam Bakchoul berichten von der Herstellung von Thrombozyten im Labor: „Ex-vivo Thrombopoiese: Könnten Blutplättchen im Labor produziert werden?“

Nicht versäumen möchten wir ebenfalls, Sie auf die im Juni 2018 in München stattfindende Fachtagung der Register aller nicht verwandten Blutstammzellspender, der „12th International Donor Registry Conference“ hinzuweisen sowie auf unseren Aufruf, die DRK-Blutspendedienste als mögliche zukünftige Arbeitgeber in Ihre Planungen mit einzubeziehen.

Wir hoffen, dass wir wieder ein für Sie interessantes und hilfreiches Heft zusammengestellt haben. Und wir bitten Sie, Wünsche, Kritik und Fragen an uns zu richten, damit wir auch in Zukunft die hämotherapie als Ihr Heft gestalten können.

Herzlichst,
Thomas Zeiler und Markus M. Müller

Meilenstein für die „Zentrale Fortbildung Klinische Hämotherapie“

Zusammenfassung.

Beginnend im Jahr 2003 gibt es seit nunmehr 15 Jahren die Zentrale Fortbildung für Klinische Hämotherapie. Organisiert durch die DGTI und den BDT werden in dieser Veranstaltung Fortbildungen durch namhafte Rednerinnen und Redner aus verschiedenen blutanwendenden Disziplinen dargeboten. Die Themenschwerpunkte liegen primär im Bereich der praktischen Anwendung und zielen vorzugsweise auf anwendungsorientierte Themen ab, die nicht ohne weiteres in der wissenschaftlichen Literatur wieder zu finden sind. Diese Art der Fortbildung ist gleichzeitig ein alternatives Schulungswerkzeug, um auf die aktuellen Richtlinien der Bundesärztekammer zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) in der Praxis bewährte Antworten geben zu können.

Im Herbst diesen Jahres feiern BDT und DGTI ein kleines Jubiläum: Die „Zentrale Fortbildung Klinische Hämotherapie“, organisiert vom Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner (BDT) und der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), wiederholt sich in diesem Herbst zum fünfzehnten Mal. Besonderes Merkmal dieser seit vielen Jahren gut besuchten Veranstaltung, die jeweils am Einführungstag zum Jahreskongress der DGTI stattfindet, ist die Vermittlung von (a) Informationen und Neuerungen aus dem Bereich der nutzbringenden praktischen Anwendung von Blutkonzentraten, (b) deren vorherige diagnostische Abklärung oder (c) die rechtliche Stellung der Anwender aus Sicht der Richtlinien, Leitlinien und begleitenden Gesetze, die den Bereich der Klinischen Hämotherapie betreffen. Hierzu werden renommierte Rednerinnen und Redner ihres Faches zu Vorträgen eingeladen, damit authentisch über die Anwendung berichtet und anschließend ausführlich darüber diskutiert werden kann. Im Vordergrund dieser Veranstaltung stehen nicht neueste Forschungsergebnisse und Studienberichte, sondern eher die Themenbereiche, die weniger in publizierten Artikeln beschrieben werden, aber insbesondere die tägliche Arbeit betreffen.

Abgerundet wird die Veranstaltung zur Klinischen Hämotherapie durch die Bandbreite der Vortragenden. Vor 15 Jahren wurde die Veranstaltung als Gemeinschaftsprojekt mehrerer wissenschaftlicher Gesellschaften gegrün-

Summary

In 2003, the German Society for Blood Transfusion and Immunohematology (DGTI) and the German Association of Transfusionists (BDT) installed a new format in continuing education in Clinical Hemotherapy. With regard to the new guidelines for production of blood products and the use of blood cells or blood components it was important to offer specific information to the audience for mainly practical issues in daily routine. Therefore, selected talks are embedded in an educational format, where renowned speakers are invited to present their experiences and to share these with others in an open discussion. Actually, those topics are in focus that cannot be found in scientific literature easily and that are more likely found in handling procedures.

det. Dazu zählen neben BDT und DGTI natürlich die Gerinnung (GTH), die Anästhesie, Notfall- und Intensivmedizin (DGAI) sowie die Hämatologie/Onkologie (DGHO). Einerseits werden dazu erfahrene Redner dieser Gesellschaften zu Übersichtsvorträgen eingeladen, andererseits wird auch versucht, einen regionalen Schwerpunkt bei den Veranstaltungen zu legen, so dass neben Teilnehmern aus dem näheren Umkreis des Veranstaltungsortes auch Vortragende aus der Region integriert werden, um ein Kennenlernen für weitere Kontaktaufnahmen zu ermöglichen.

Bei einem Großteil der Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Veranstaltung handelt es sich um Ärztinnen und Ärzte, die sich an ihren Krankenhäusern intensiver mit Klinischer Hämotherapie beschäftigen, sich erneut fortbilden bzw. ihr Wissen wiederauffrischen oder auch in offizieller Funktion ihrer Einrichtung teilnehmen, z.B. als Transfusionsverantwortliche, Transfusionsbeauftragte, Blutdepotleitung, Laborleitung oder Qualitätsbeauftragte. Die Vorträge werden dazu aufeinander abgestimmt und so ausgelegt, dass quasi auch jede/r andere interessierte Ärztin/Arzt an dieser Fortbildung teilnehmen kann oder diese Veranstaltung als eine inhaltliche Ergänzung nutzen könnte. Selbstverständlich werden dafür auch CME Fortbildungspunkte vergeben und ein Teilnahmezertifikat ausgestellt.

Üblicherweise wird diese Veranstaltung nach Themenblöcken gegliedert, in denen 2–3 Vorträge aus einem

Bereich mit sich ergänzenden Inhalten zusammengestellt wurden. So gab es in der Vergangenheit z. B. Kombinationen aus dem Bereich (A) der Gerinnung mit labor diagnostischen Gerinnungsmethoden und den Anforderungen bei Notfällen mit Massentransfusionen oder (B) eine Kombination aus hämotherapeutischer Anwendung bei Leukämiepatienten, der adaptierten Therapie mit Thrombozytenkonzentraten und Besonderheiten beim Auftreten einer HIT-II, oder (C) neue Richtlinien zur Hämotherapie, juristische Aspekte zur Aufklärung und zum Patientenrechtgesetz, Einsatz von Eigenblutverfahren inklusive Cell Saver Anwendung. Ergänzt werden diese Themeneinheiten auch mit Einzelbeiträgen aus anderen angrenzenden Bereichen, wie z. B. dem Vorgehen bei Organtransplantation (durch die DSO), EPO und Blutdoping (durch die DSHS Köln) oder die Differentialdiagnostik bei hämolytischer Anämie (durch die DGKL). Ein besonderes Highlight war die Zentrale Fortbildung zur Joint-Veranstaltung von DGTI und ISBT im Internationalen Berliner Kongresszentrum (ICC), die gleichzeitig zum Vulkanausbruch auf Island und zur Fußballweltmeisterschaft 2010 stattfand: Weil sich parallel zur Fortbildung und nur 2 km vom ICC entfernt, auf der Fanmeile vor dem Brandenburger Tor eine

Viertelmillion Menschen zum Spiel der Deutschen Nationalmannschaft getroffen hatte, wurde nach dem letzten Vortrag im Saal live auf das Spiel umgeschaltet und die Fortbildungsveranstaltung durch diese Spontanaktion nachhaltig „aufgewertet“.

Die nächste „Zentrale Fortbildung Klinische Hämotherapie“ findet am Mittwoch, den 19. September 2018, in Lübeck statt und wird als einen von mehreren Themenschwerpunkten Informationen zu den neuen Richtlinien in der Hämotherapie aus dem Herbst 2017 beinhalten.

Erfolgreiches in Zahlen:

- Die Teilnehmerzahl lag, je nach Veranstaltungsort, zwischen 180 und 300 Personen.
- In der Regel wurden 8–9 Beiträge gestellt, ohne Werbung und ohne Finanzierung durch Sponsoren.
- Sämtliche Vorträge von BDT- und DGTI-Mitgliedern wurden freiwillig und ohne Vergütung durchgeführt.
- Gewährung von jeweils 6–8 Fortbildungspunkten

Der Autor



Dr. rer. nat. Eduard K. Petershofen
Kommission für Klinische Hämotherapie der
DGTI/des BDT,
Institut Bremen-Oldenburg
DRK Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige
GmbH
eduard.petershofen@bsd-nstob.de

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

Wer spendet das Blut, das wir transfundieren?

Ein europäischer Vergleich

Zusammenfassung.

In allen europäischen Staaten stehen die Blutspendedienste vor der Herausforderung, ausreichend Blutspender zu rekrutieren. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die gesammelten Spenden in den europäischen Staaten und über soziodemografische Merkmale der Spender. Hierzu werden Daten einer Verbrauchserhebung und der Eurobarometer-Befragungen vorgestellt. Es lassen sich deutliche Unterschiede in den gesammelten Spenden und in der Spendefrequenz in den europäischen Staaten erkennen. In Deutschland werden vergleichsweise viele Spenden gesammelt, wobei die Spender relativ häufig pro Jahr spenden. Wie auch in anderen europäischen Staaten finden sich in Deutschland besonders viele Spender unter verheirateten Männern mit höherem Bildungsabschluss, die aus dem ländlichen Raum stammen.

Summary

Donor recruitment is a major challenge for blood establishments all over Europe. This report shows the number of whole blood collections and the average donations per donor in Europe. Furthermore, socio-demographic characteristics of blood donors are described based on the Eurobarometer-Survey. The results show clear differences in the annual number of whole blood collections and the average donation per donor. In Germany, the number of collected whole blood donations per 1 000 inhabitants was the highest in all participating countries. Whole blood donors are likely to be male, highly educated, married and from rural areas.

EINLEITUNG

In Deutschland ebenso wie in allen anderen europäischen Ländern stehen die Blutspendedienste vor der Herausforderung, ausreichend Spender zu rekrutieren, um den Bedarf an Blutpräparaten jederzeit decken zu können. Hierzu sind die Blutspendedienste auf die Rekrutierung eines großen Spenderstamms angewiesen, der möglichst regelmäßig wiederkehrt und in Zeiten eines erhöhten Bedarfs leicht zu mobilisieren ist. Obwohl diese Herausforderungen gleichermaßen in allen europäischen Ländern bestehen, unterscheiden sich die Größe und auch die soziodemographische Zusammensetzung des Spenderstammes in den europäischen Staaten. Hierfür gibt es mehrere Gründe: Erstens variiert der Bedarf an Blutpräparaten je nach Entwicklungsstand des Wirtschafts- und Gesundheitssystems¹. Je differenzierter die Gesundheitssysteme im Hinblick auf die Akutversorgung sind, umso höher ist der Blutbedarf und desto größer sollte der Spenderstamm sein. Zweitens unterscheiden sich trotz aller Harmonisierungsbemühungen im Rahmen der Europäisierung die rechtlichen Rahmenbedingungen der Blutspende und die Regelungen zur Spenderauswahl in den einzelnen Ländern, was Auswirkungen auf die Zusammensetzung der Spenderpopulationen haben dürfte². Und drittens ist die Verantwortung für die Blutversorgung in den europäischen Ländern unterschiedlich geregelt: Während in den meisten Staaten eine einzelne Institution wie das Rote Kreuz oder ein staatlicher

Spendedienst die alleinige Verantwortung innehat, konkurrieren in anderen Staaten mehrere Blutspendedienste, die zum Teil privatrechtlich organisiert sind. Die Trägerschaft und die jeweiligen Rekrutierungsstrategien dürften sich auch auf die Zusammensetzung der Spender auswirken^{3,4}. Ziel dieses Beitrages ist es daher, einen Überblick über den Umfang der gesammelten Vollblutspenden in den europäischen Ländern und über die Zusammensetzung des Spenderstamms zu geben.

SPENDEAUFKOMMEN IN EUROPA

Seit 1989 werden im Auftrag des Europarats die jährlich geleisteten Blutspenden und der Verbrauch an Blutpräparaten in den europäischen Staaten erfasst⁵. Die europäischen Staaten melden hierbei das Spendeaufkommen, den Blutverbrauch sowie Angaben zur Organisation der Blutspende und zu den durchgeführten Untersuchungen auf Infektionserkrankungen. Deutschland meldete für das Jahr 2014 rund 4,4 Millionen Vollblutspenden bei 81,2 Millionen Einwohnern. Somit wurden in Deutschland pro 1 000 Einwohner 54,6 Spenden geleistet, was im europäischen Vergleich einen Spitzenwert darstellt (**Abbildung 1**). Ein vergleichbar hohes Spendeaufkommen findet sich in Griechenland (50,8), Dänemark (48,7) und Schweden (47,4). Der europäische Durchschnitt lag unter den an der Befragung teilnehmenden Staaten bei 35 Vollblutspenden pro 1 000 Einwohner. Der tatsächliche Ver-

Vollblutspenden pro 1 000 Einwohner

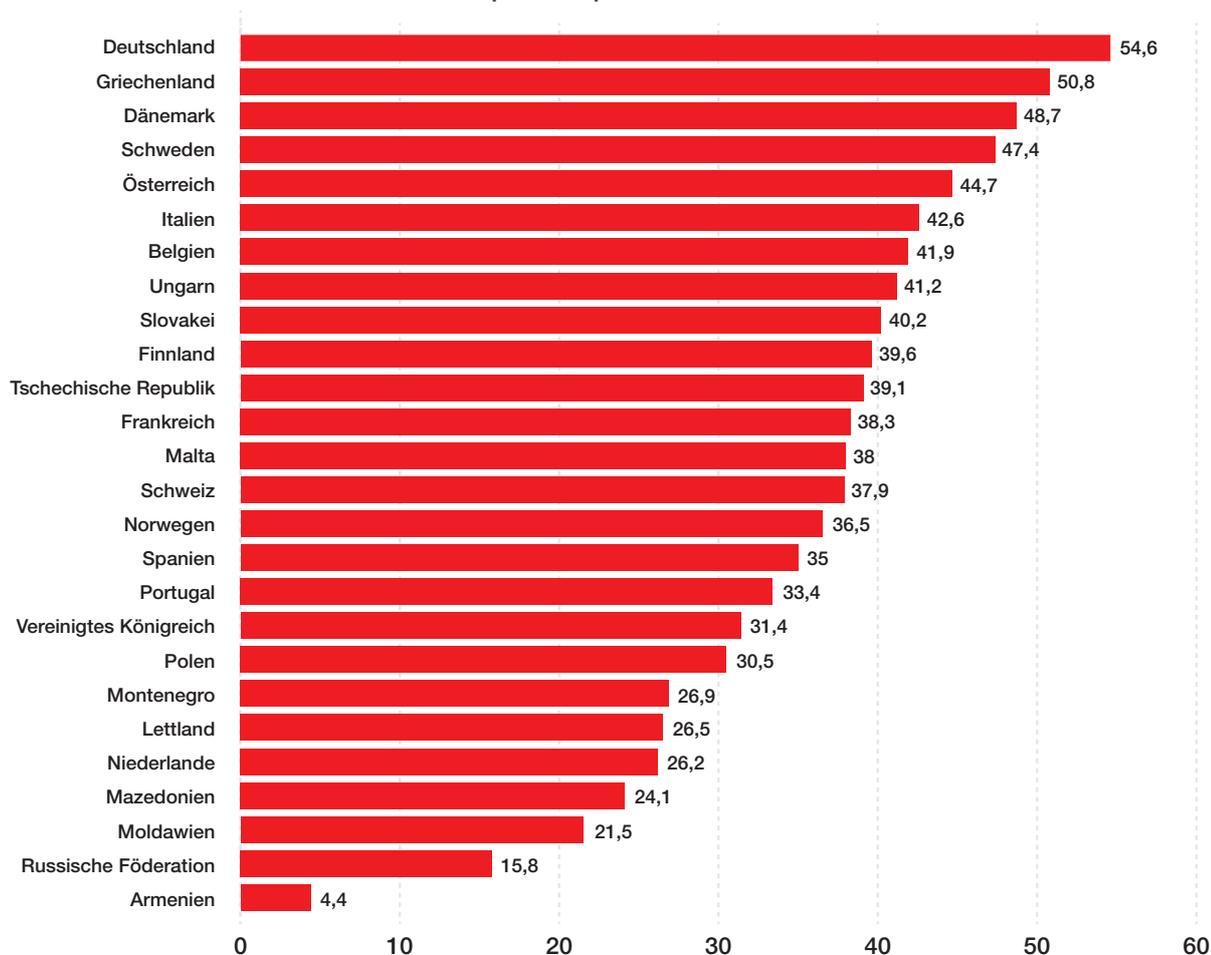


Abbildung 1: Vollblutspenden pro 1 000 Einwohner im Jahr 2014 in den Europäischen Staaten⁵

brauch von Erythrozytenkonzentraten, erfasst durch die an die Krankenhäuser ausgelieferten oder durch die tatsächlich transfundierten Präparate, lag geringfügig niedriger bei 34 Präparaten pro 1 000 Einwohner.

Das mit Abstand geringste Spendeaufkommen im Jahr 2014 wurde von Armenien und von der Russischen Föderation gemeldet. Interessanterweise finden sich in der Erhebung auch Staaten mit einem stark ausgebauten Wirtschafts- und Gesundheitssystem, die dennoch vergleichsweise wenige Vollblutspenden gewannen, wie beispielsweise die Niederlande mit 26,2 Spenden oder das Vereinigte Königreich mit 31,4 Spenden pro 1 000 Einwohner. In Analysen früherer Erhebungsjahre zeigte sich daher auch, dass weniger der mit Hilfe des Bruttoinlandsproduktes gemessene ökonomische Entwicklungsstand der Staaten mit dem Blutbedarf korrelierte, sondern vielmehr gesundheitspolitische oder kulturelle Besonderheiten der Staaten¹. Neben der Anzahl der geleisteten Vollblutspenden ist in der Datenerhebung des Europarats auch die Anzahl der hierfür benötigten Spender erfasst. Teilt man die Anzahl der Spenden durch

die Anzahl der Spender, erhält man die durchschnittliche Zahl an Spenden pro Blutspender und Jahr in den teilnehmenden Staaten (**Abbildung 2**). Diese Kennzahl gibt Auskunft, ob die Blutspendedienste sich auf einen eher kleinen Spenderstamm beschränken, der dann mehrmals im Jahr spendet oder ob der Spenderstamm eher breiter ist. Länder wie Norwegen (2,0 durchschnittliche Spenden pro Spender), Polen (1,9), das Vereinigte Königreich (1,8) und auch Deutschland (1,7) hatten vergleichsweise hohe durchschnittliche Spendenzahlen pro Spender. Den Blutspendediensten in diesen Ländern gelingt es offensichtlich, viele Spender mehrmals pro Jahr zu rekrutieren. In Moldawien (1,1), Montenegro (1,2) und auch in Dänemark (1,3) und der Schweiz (1,3) waren dagegen die durchschnittlichen Spendenzahlen pro Spender und Jahr deutlich geringer. Die Blutspende ist in diesen Ländern für die Spender meist eine einmalige Angelegenheit im Jahr. Auch der Anteil aktiver Blutspender an der Gesamtpopulation differiert zwischen den europäischen Staaten. In Dänemark fand sich mit 38,5 aktiven Spendern pro 1 000 Einwohner der höchste Wert in den teilnehmenden Staaten. Dieser Spitzenwert erklärt sich

Durchschnittliche Spendenanzahl pro Spender

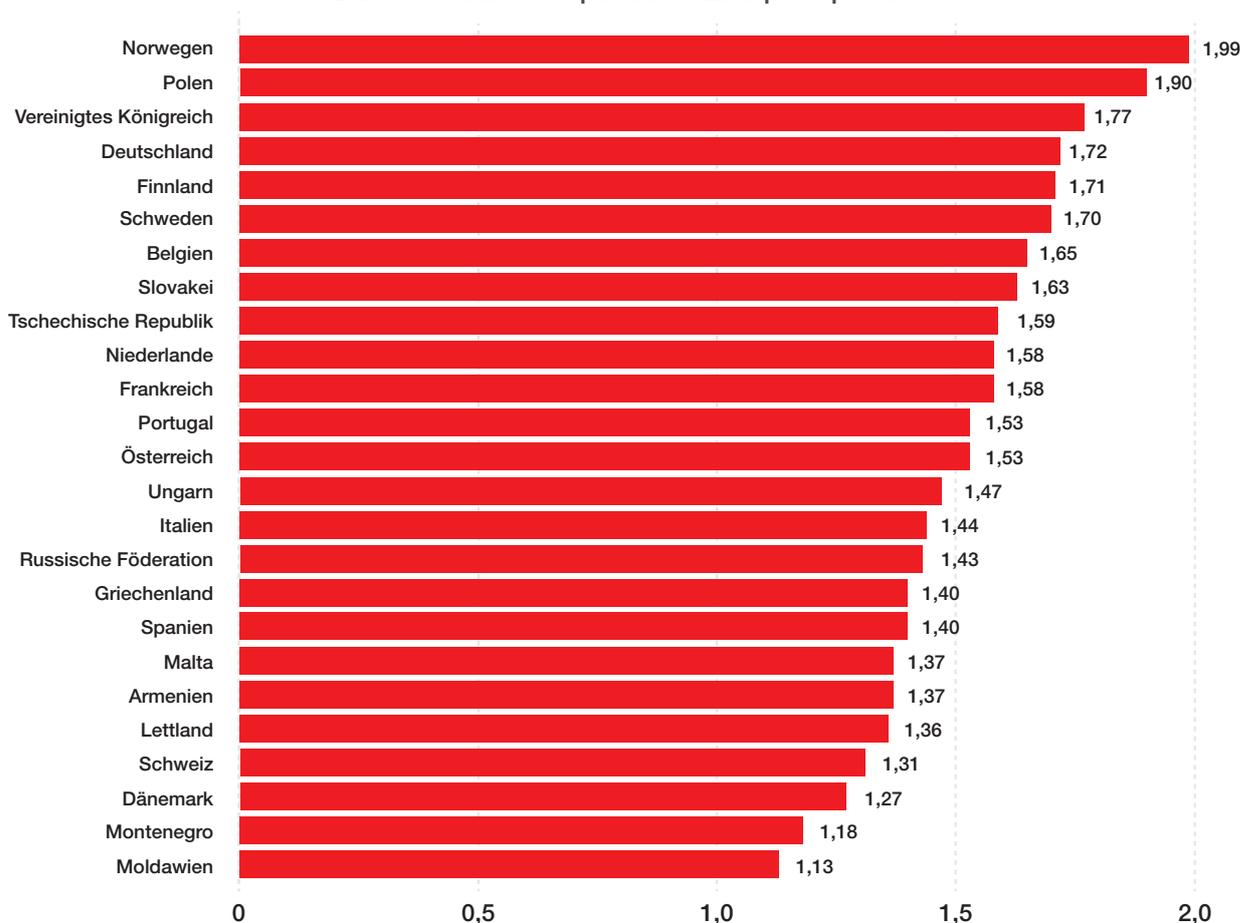


Abbildung 2: Durchschnittliche Vollblutspendenanzahl pro Spender im Jahr 2014 in den Europäischen Staaten⁵

durch eine hohe Anzahl gesamelter Spenden, die von einem breiten Spenderstamm mit wenigen Spenden pro Jahr geleistet werden. Ebenfalls hohe Spenderanteile fanden sich in Griechenland (36,3), Deutschland (31,8) und Italien (29,5). Nur geringe Spenderanteile fanden sich dagegen in Armenien (3,2), der Russischen Föderation (11,1), Polen (15,9) und den Niederlanden (16,5). Der europäische Durchschnitt unter den teilnehmenden Staaten lag bei 24 aktiven Spendern pro 1000 Einwohner.

In der Datenerhebung wurde auch erfragt, in welchem Umfang es sich in den jeweiligen Ländern um eine freiwillige und unbezahlte Blutspende handelte. Hier meldeten die meisten Länder, dass die gesammelten Spenden freiwillig und ohne eine Bezahlung erfolgten. Lediglich Armenien, Griechenland, Moldawien und Montenegro gaben an, dass es sich bei Spenden größtenteils um gerichtete Ersatzspenden für benötigte Bluttransfusionen oder um bezahlte Spenden handelte.

SOZIODEMOGRAFISCHE MERKMALE DER SPENDER

Die Erhebungen des Europarats verdeutlichen den unterschiedlichen Bedarf an Blutpräparaten in den europäischen Staaten und legen nahe, dass die Länder unterschiedliche Rekrutierungsstrategien zur Deckung dieses Bedarfs anwenden. Über die soziodemografische Zusammensetzung des Spenderstammes sind in den Erhebungen dagegen außer Angaben zu Geschlecht und Alter in der Regel kaum weitergehende Informationen enthalten. Um die Spender näher charakterisieren zu können, muss daher auf die Ergebnisse von Befragungsstudien zurückgegriffen werden, die inzwischen in sehr vielen Ländern durchgeführt wurden⁶. Die Schwierigkeit bei diesen Studien besteht allerdings oft in der unterschiedlichen methodischen Vorgehensweise – etwa bei der Stichprobenziehung, der Erhebungsmethode oder der genauen Frageformulierung – wodurch die Ergebnisse nicht immer einfach zu vergleichen sind. Eine Ausnahme bilden hier die Eurobarometer-Befragungen, die seit den 1970er Jahren regelmäßig im Auftrag der Europäischen Kommission durchgeführt werden. Studiendesign und die Inhalte des

Fragebogens sind in den teilnehmenden europäischen Staaten identisch, weshalb sich diese Studien für einen europäischen Vergleich eignen. Nach 1994, 2002, und 2009 wurden im Jahr 2014 ein weiteres Mal Fragen zu bisher geleisteten Vollblutspenden und zu Spendemotiven gestellt⁷.

Nach bisherigen Spenden gefragt, gaben 2014 in den 28 teilnehmenden Mitgliedstaaten insgesamt 35 Prozent der Befragten im Alter zwischen 15 und 99 Jahren an, dass Sie bereits einmal Vollblut gespendet hatten (**Tabelle 1**). Dieser Anteil variierte in den europäischen Ländern erheblich und lag zwischen 49 % (Österreich) und 23 % (Portugal). Generell zeigte sich, dass der Spenderanteil in den süd- und osteuropäischen Ländern kleiner ausfiel als in den zentral- und nordeuropäischen Län-

dern. Dieser Befund deckt sich mit der eingangs vorgestellten Erhebung des Blutverbrauchs im Auftrag des Europarats.

In der genaueren Subgruppenbetrachtung der Spenderanteile zeigten sich deutliche Geschlechterunterschiede mit höheren Spenderanteilen unter Männern. Das Ausmaß der Geschlechterunterschiede war in den europäischen Ländern allerdings unterschiedlich groß. Wie am Beispiel von Polen in **Tabelle 1** erkennbar, waren die Geschlechterunterschiede in Süd- und Osteuropa besonders ausgeprägt, allerdings gegenüber früheren Erhebungen mit abnehmender Tendenz⁷. Deutschland gehört zu den Ländern mit geringen Geschlechtsunterschieden (**Tabelle 1**). Aus der benachbarten Schweiz, die nicht an den Eurobarometer-Befragungen teilnimmt, wur-

| | EU (in %) | Frankreich (in %) | Dänemark (in %) | Deutschland (in %) | Polen (in %) |
|--------------------------------|--------------|----------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|
| Gesamt | 35 | 47 | 38 | 36 | 26 |
| Geschlecht | | | | | |
| Männlich | 39 | 50 | 38 | 38 | 35 |
| Weiblich | 31 | 44 | 37 | 34 | 17 |
| Bildung | | | | | |
| Niedrige Bildung | 30 | 46 | 29 | 37 | 20 |
| Mittlere Bildung | 35 | 43 | 42 | 34 | 27 |
| Hohe Bildung | 44 | 58 | 44 | 47 | 28 |
| Familienstand | | | | | |
| Verheiratet | 38 | 52 | 45 | 39 | 27 |
| Ledig, mit Partner | 33 | 37 | 39 | 31 | 25 |
| Ledig, ohne Partner | 28 | 38 | 22 | 31 | 25 |
| Geschieden/getrennt Lebende | 44 | 63 | 39 | 39 | 23 |
| Wohnort | | | | | |
| Ländliche Gegend | 36 | 46 | 36 | 38 | 29 |
| Klein-/Mittelstadt | 35 | 47 | 36 | 36 | 29 |
| Große Stadt | 34 | 49 | 42 | 34 | 16 |

Tabelle 1: Anteil der Befragten in der Eurobarometerbefragung 2014, die angaben, in der Vergangenheit wenigstens einmal Blut gespendet zu haben. Eigene Berechnung auf der Basis von ⁹.

den dagegen sehr deutliche Geschlechterunterschiede berichtet, die vermutlich darauf zurückzuführen sind, dass dort sehr viele Männer während der Militärzeit spenden⁸.

Die Subgruppenanalysen zeigten weiterhin, dass die Blutspende unter Personen mit höherem Bildungsabschluss am stärksten verbreitet ist. Vor allem in Frankreich fand sich unter diesen Befragten ein sehr hoher Spenderanteil von 58%. Dieser Wert lässt sich vermutlich durch eine hohe Spendeaktivität während des Besuchs von Universitäten oder weiterführenden Bildungseinrichtungen erklären³. Multivariate Auswertungen der Eurobarometer-Daten konnten zudem zeigen, dass europaweit vor allem unter Frauen die Bildungsabschlüsse besonders relevant für die Spendebereitschaft waren. So lagen die Spenderanteile unter ausgebildeten Frauen besonders deutlich über denen von geringer gebildeten Frauen. Die verstärkte Rekrutierung von Frauen ohne Hochschulreife wurde daher als Herausforderung für die Spendedienste beschrieben⁷.

Auch beim Familienstand und beim Wohnort waren Unterschiede in den Spenderanteilen erkennbar, die jedoch weniger ausgeprägt waren, als beim Geschlecht oder beim Bildungsstand. Verheiratete Befragte hatten in nahezu allen Ländern besonders häufig gespendet. Beim Wohnort zeigten sich unterschiedliche Tendenzen. Während in Deutschland und in vielen anderen Ländern die Landbevölkerung häufiger von Spenden berichtete, fanden in Frankreich und auch in Dänemark eher die Großstädter den Weg zur Blutspende. Detaillierte Auswertungen zu den Ursachen dieser Unterschiede und zur Bedeutung des regionalen Terminangebotes stehen hier noch aus.

FAZIT

In allen europäischen Ländern motivieren Blutspendedienste freiwillige Blutspender, um regelmäßige Blut für Kranke und Verletzte zu spenden. Der Umfang der rekrutierten Spender variiert allerdings deutlich und zeigt erhebliche Unterschiede im Bedarf an Blutpräparaten auf. Vor dem Hintergrund der Bemühungen um einen rationalen Einsatz von Blutpräparaten sollten die Ursachen dieser Unterschiede noch stärker ergründet und diskutiert werden. Auch die Breite des Spenderstamms unterscheidet sich in Europa deutlich. So konnten in Ländern wie Norwegen, Polen und auch Deutschland die Spender oft mehrmals pro Jahr mobilisiert werden. Käme es in den

nächsten Jahren zu einem Anstieg im Blutbedarf, müssten die Blutspendedienste in diesen Ländern verstärkt neue Bevölkerungsgruppen erschließen. In Ländern wie Moldawien, Montenegro, Dänemark und der Schweiz bleibt es dagegen meist bei einer jährlichen Spende. Steigt auch hier der Blutbedarf an, sollten die Blutspendedienste in diesen Ländern verstärkt auf eine Erhöhung der Spendefrequenz setzen.

Bei der Zusammensetzung des Spenderstammes in den europäischen Staaten sind einige Gemeinsamkeiten erkennbar. Besonders häufig spenden Männer, Verheiratete und Personen mit einem höheren Bildungsabschluss sowie Spender, die aus dem ländlichen Raum stammen. Die Geschlechter- und Bildungsunterschiede unterscheiden sich innerhalb von Europa und für jedes Land lassen sich mit Hilfe von Befragungsdaten besonders stark bzw. besonders schwach vertretene Bevölkerungsgruppen identifizieren. Die Blutspendedienste sollten festlegen, ob sie bei Mehrbedarf ihre Rekrutierungsbemühungen noch stärker auf die bekanntermaßen spendefreudigen Gruppen ausrichten, oder ob sie neue Zielgruppen erschließen, die bislang schwach vertreten sind. Diese unterrepräsentierten Gruppen sind in Deutschland vor allem Frauen, bildungsferne Schichten und Bewohner von Großstädten.

Die Autoren



Prof. Dr. med. Christian Weidmann
Hochschule Furtwangen
Fakultät Gesundheit, Sicherheit, Gesellschaft
christian.weidmann@hs-furtwangen.de



Prof. Dr. med. Michael Müller-Steinhardt
Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie
Medizinische Fakultät Mannheim, Universität
Heidelberg
m.mueller-steinhardt@blutspende.de



Prof. Dr. med. Harald Klüter
Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie
Medizinische Fakultät Mannheim, Universität
Heidelberg
h.klueter@blutspende.de

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

Die neue Richtlinie Hämotherapie

Gesamtnovelle 2017 – Anmerkungen zur autologen Hämotherapie

Zusammenfassung.

Autologe Hämotherapieverfahren umfassen die präoperative Eigenblutspende, die akute normovolämische Hämodilution und die maschinelle Autotransfusion. Sie stellen einen wichtigen Bestandteil der Patienten-individualisierten Hämotherapie und damit des Konzeptes des Patient Blood Managements dar. Die Richtlinie Hämotherapie gibt den aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zur Durchführung der autologen Hämotherapieverfahren wieder und präzisiert den arzneimittelrechtlichen Hintergrund. Die vorliegende Arbeit beschreibt den aktuellen Stand sowie die Veränderungen, die sich aus der im Sommer 2017 aktualisierten Fassung der Richtlinie Hämotherapie ergeben.

Summary

Autologous hemotherapy comprises autologous preoperative blood donation, normovolaemic hemodilution and automated autotransfusion. These techniques represent very important means of individualized hemotherapy and Patient Blood Management. The German Hemotherapy Guideline represents the state of the art for the collection and preparation of autologous blood components as well as the regulatory background. This paper describes the actual state of the art based on the previous amendment of the German Hemotherapy Guideline published in summer 2017.

EINLEITUNG

Die lang erwartete und im Sommer 2017 nun endlich veröffentlichte Gesamtnovelle der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) widmet dem Bereich der autologen Hämotherapie bemerkenswert viel Raum. Dies mag vor dem Hintergrund, dass die klassische präoperative Eigenblutspende im Jahr 2016 mit nur mehr 3685 präoperativen Eigenblutspenden (Bericht nach §21 TFG für das Jahr 2016, www.pei.de) einen verschwindend geringen Anteil an der Blutversorgung hat, erstaunlich erscheinen. Andererseits ist die autologe Hämotherapie jedoch, insbesondere in Form der maschinellen Autotransfusion, ein wichtiger Baustein der – wie es in der neuen Richtlinie heißt – Patienten-individualisierten Hämotherapie (Patient Blood Management).

Regelungen zur autologen Hämotherapie finden sich in den Kapiteln 2 („Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen“), 3 („Herstellung, Lagerung und Transport von Blutprodukten“) und 4 („Anwendung von Blutprodukten“) und werden im Folgenden eingehender besprochen.

2.2.2.2.3 (AUFKLÄRUNG) AUTOLOGE HÄMOTHERAPIEVERFAHREN

Ergänzend zu den allgemein gültigen Vorgaben zur Aufklärung und Einwilligung vor der Blutspende, die auch

für autologe Hämotherapieverfahren gelten, wird hier auf zusätzliche Informationen eingegangen, die vor der Entnahme autologen Blutes zu erteilen sind. Dies sind u. a.:

- Begründung für die körperliche Untersuchung und die Anamnese
- Hinweis auf eine mögliche Rückstellung von der autologen Blutspende oder anderer autologer Verfahren
- Informationen über die spezifischen Risiken der gewählten autologen Verfahren
- Hinweis darauf, dass auch bei Anwendung autologer Verfahren eine zusätzliche Fremdbluttransfusion nicht ausgeschlossen werden kann
- Hinweis darauf, dass nicht benötigtes autologes Blut anderen Patienten nicht transfundiert werden darf

Letztendlich werden keine neuen Sachverhalte beschrieben, die Zusammenfassung an einer Stelle ist hier jedoch sicherlich sinnvoll.

2.6 (GEWINNUNG VON BLUT UND BLUTBESTANDTEILEN) AUTOLOGE HÄMOTHERAPIE

Das Kapitel 2.6 der neuen Richtlinie ersetzt nicht lediglich das frühere Kapitel 2.8 („Eigenblutentnahme“) der letzten Fassung. Es finden sich nun eine klare und umfas-

sende Darstellung der rechtlichen Rahmenbedingungen, der Hinweis auf die Einbindung der autologen Hämotherapieverfahren in das Konzept der Patienten-individualisierten Hämotherapie (Patient Blood Management) und eine differenzierte Behandlung der verschiedenen autologen Verfahren. Das Kapitel „Autologe Blutstammzellapherese“ aus der vorangehenden Fassung ist in der vorliegenden Novelle entfallen.

2.6.1 Rechtliche Besonderheiten bei der autologen Hämotherapie

Unter dieser Überschrift finden sich die allgemeinen rechtlichen Grundlagen für die autologen Hämotherapieverfahren. In den folgenden Abschnitten wird bei den unterschiedlichen Verfahren (Präoperative Eigenblutentnahme, ANH und MAT) teils wiederholend, teils ergänzend auf die jeweils spezifischen rechtlichen Aspekte eingegangen.

Änderungen der rechtlichen Situation für die präoperative Eigenblutspende haben sich seit der letzten Richtliniennovelle nicht ergeben. Die Herstellung perioperativ entnommener Blutprodukte unterliegt nach wie vor den Regelungen des Arzneimittelgesetzes (AMG), muss vor Aufnahme der Tätigkeit der zuständigen Landesbehörde durch die Leitung der Einrichtung angezeigt werden und bedarf einer Herstellungserlaubnis, sofern nicht die Regelungen nach § 13 Abs. 2b AMG geltend gemacht werden können. Die entsprechenden Gesetzesstellen werden jeweils umfangreich zitiert, was hier durchaus hilfreich und sinnvoll ist und uns hier in der Kommentierung viel Arbeit erspart.

Auch die Qualifikation der Funktionsträger ist unverändert. Etwas versteckt findet sich der Hinweis, dass eine leitende ärztliche Person für die Spendeinrichtung zu benennen ist. Der Hinweis auf die besonderen Bedingungen einer erlaubnisfreien internen Herstellung ist neu hinzugekommen.

2.6.2 Präoperative Eigenblutentnahme

Hier finden sich nun insbesondere die Querverweise auf die Vorschriften des AMG und des Transfusionsgesetzes (TFG) und der Hinweis darauf, dass auch bei der präoperativen Eigenblutspende im Krankenhaus GMP-gerecht zu arbeiten ist. Damit gelten grundsätzlich hier dieselben Vorschriften und Regelwerke wie bei der homologen Blutspende, die in dieser Richtlinie an anderer Stelle aufgeführt werden. Es wird aber gleichzeitig darauf hingewiesen, dass ärztlich begründete Abweichungen aufgrund patientenspezifischer Besonderheiten zulässig sind.

Früher an dieser Stelle zu findende Hinweise, z.B. die

Erfordernis, auf die Möglichkeit der autologen Hämotherapie ab einer Transfusionswahrscheinlichkeit von 10% hinzuweisen, sind nicht entfallen. Sie finden sich nun an anderer Stelle, insbesondere im Kapitel 4.3.1 („Aufklärung“).

2.6.2.1 Eignung zur Eigenblutentnahme

2.6.2.2 Kontraindikationen

2.6.2.3 Laboruntersuchungen

2.6.2.4 Gewinnung

In diesen vier Unterkapiteln finden sich keine relevanten Änderungen zur vorherigen Fassung. Text und Inhalt wurden weitgehend identisch übernommen. Weder bezüglich der Bewertung der Kontraindikationen, noch bei den erforderlichen Laboruntersuchungen haben sich Änderungen ergeben.

2.6.2.5 Kennzeichnung des Eigenblutes

Auch hier keine wesentlichen Änderungen. Lediglich die Anforderung, dass bei der Kennzeichnung von autologen Blutzubereitungen auf den Namen des Empfängers hingewiesen werden soll, ist nun sinnvollerweise auch für gerichtete Blutzubereitungen gültig.

2.6.2.6 Lagerung

Hier wird lediglich klargestellt, dass mittlerweile für die Lagerung als Vollblut eine Leukozytendepletion vorausgesetzt wird.

2.6.3 Akute normovolämische Hämodilution (ANH)

Dieses Unterkapitel ersetzt das in der vorherigen Fassung aus lediglich zwei dürren Zeilen bestehende Kapitel „Präoperative normovolämische Hämodilution“. Es beschreibt nun das Verfahren deutlicher, inklusive des üblicherweise zu entnehmenden Blutvolumens von ca. 10–20 ml pro kg Körpergewicht. Weiterhin beschreibt es die Voraussetzungen seitens des Patienten dafür, dass dieses Verfahren überhaupt sinnvoll eingesetzt werden kann (u. a. Patient mit hochnormalen präoperativen Hb-Werten und zu erwartender intraoperativer Blutverlust von > 50% des zirkulierenden Blutvolumens).

Es folgen Festlegungen zur Beschriftung des Behältnisses, zur Lagerungsfähigkeit (6 Stunden), zum Verbleib des Beutels am Patienten und zur Qualitätskontrolle (wenngleich diese allenfalls als orientierend bezeichnet werden kann).

Auch die arzneimittelrechtliche Einordnung der ANH wird dargelegt. Somit wird die ANH nun nicht mehr als Teil des operativen Eingriffs gewertet, sondern als – unter

bestimmten Bedingungen, die allerdings dem üblichen Vorgehen entsprechen – erlaubnisfreie Methode, die letztendlich aber doch dem AMG unterliegt, eingestuft. Die ANH ist vor Beginn der Tätigkeit der zuständigen Landesbehörde anzuzeigen. Untersuchungen des entnommenen Blutes auf Infektionsmarker sind nicht vorgeschrieben, wären allerdings aufgrund der begrenzten Lagerungsdauer von 6 Stunden weder sinnvoll, noch vernünftig machbar. Die Kontraindikationen entsprechen denen der präoperativen Entnahme von Eigenblut.

2.6.4 Maschinelle Autotransfusion (MAT)

In diesem Kapitel werden nun ähnlich wie bei der ANH endlich einige bis zuletzt diskussionsoffene Fragen geklärt. Insbesondere die Frage, ob es sich bei der MAT um einen Teil des operativen Eingriffes handelt oder ob die MAT dem AMG unterliegt ist nun „ex cathedra“ definiert (die Richtlinien stellen ja laut § 12a TFG den aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik bei der Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen dar). Die MAT unterliegt somit nun also dem AMG und dem TFG, was auch schon durch die Stellungnahme 14 des Arbeitskreises Blut im Jahr 2014 zum Ausdruck kam („Erlaubnisfreie Gewinnung und Anwendung von Blut im Rahmen der maschinellen Autotransfusion (MAT)“; Stellungnahme 14, Bundesgesundheitsblatt 2014, 57, 595–596). Es bedarf einer leitenden ärztlichen Person i. S. v. § 4 S. 1 Nr. 4 TFG und der Anzeige der Herstellung bei der zuständigen Landesbehörde vor Aufnahme der Tätigkeit. Zum Glück wird die MAT allerdings unter bestimmten Bedingungen auch weiterhin als erlaubnisfrei eingeschätzt. Dies setzt voraus, dass Gewinnung, Herstellung und Retransfusion unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des anwendenden Arztes zum Zwecke der persönlichen Anwendung durch diesen bei einem bestimmten Patienten erfolgen. Als leitende ärztliche Person kann in Spendeinrichtungen, in denen ausschließlich MAT und ggf. auch die ANH durchgeführt werden, ein Facharzt für Anästhesie bestellt werden. Das sollte realisierbar sein.

Anforderungen werden nun auch bezüglich der Qualifikation und Einweisung des Personals gestellt. Für die Anwendung der MAT wird eine dokumentierte Einweisung der mit diesem Vorgang befassten Ärzte und des Assistenzpersonals vorausgesetzt, welche neben den technischen Aspekten der MAT auch die Besonderheiten der Wundblutaufbereitung umfasst.

Neu sind die nunmehr festgelegten Anforderungen an die Protokollierung jeder MAT, aus welcher neben den Patientendaten der verantwortliche Arzt, Beginn und Ende des Verfahrens, Typ und Nummer des eingesetzten Gerä-

tes, Chargennummer des Aufbereitungs- und Transfusionssystems, Volumen des Sammelblutes sowie Volumen und Hämatokrit des aufbereiteten Blutes zu entnehmen sein müssen. Die Untersuchung auf Infektionsmarker ist ebenso wenig erforderlich wie bei der ANH, aber nun sind sowohl Qualitätskontrollen (siehe Kapitel 3.2.5.3) als auch eine regelmäßige, vierteljährliche Überprüfung der Prozess- und Produktqualität durch die leitende ärztliche Person vorgeschrieben. Diese kontrolliert hierfür die Herstellungsprotokolle und die Qualitätskontrollen und leitet ggf. Korrekturmaßnahmen ein.

Bei tumorchirurgischen Eingriffen kann die MAT durchaus durchgeführt werden, hier wird jedoch eine Bestrahlung des Retransfusionsblutes mit 50 Gy vor Retransfusion empfohlen. Dabei ist jedoch darauf zu achten, dass diese Bestrahlung in Personalunion mit der Entnahme durchgeführt wird. Ist dies nicht der Fall, wird eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG erforderlich, was in den meisten Fällen unweigerlich das „Aus“ für den Einsatz der MAT bei dieser Indikation bedeuten wird.

Eine MAT ist nicht zulässig bei Verdacht auf bakterielle Kontamination des Operationsgebietes. Auch die Transfusion von intra- oder postoperativ gesammeltem Wund- oder Drainageblut ohne vorherige Aufbereitung (Waschen) ist aufgrund der Gefahr einer Gerinnungsaktivierung, Zytokin- und evtl. Endotoxineinschwemmung sowie Einschwemmung anderer biologisch aktiver Substanzen nicht mehr zulässig. Damit dürfte nun endlich die leidige Diskussion um die Verwendung von Systemen, die zur Retransfusion ungereinigten Drainageblutes verwendet werden, vom Tisch sein.

2.7 DOKUMENTATION DER SPENDEENTNAHME UND DATENSCHUTZ

Dieses Kapitel bezieht sich nicht ausschließlich auf die autologe Hämotherapie, gleichwohl gelten die hier genannten Regelungen, insbesondere in § 11 TFG und § 20 AMWHV auch für die Eigenblutentnahme.

2.8 GESETZLICHE UNFALLVERSICHERUNG

Wichtig zu wissen: Der hier für die Fremdblutspende geregelte Versicherungsschutz durch eine „allgemeine Unfall- und Wegeversicherung“ trifft für die Eigenblutentnahmen explizit nicht zu.

| Prüfparameter | Prüfkriterium | Prüfzeitpunkt/-häufigkeit |
|-----------------------------------|--|--|
| Volumen | gemäß Spezifikation | nach Herstellung/Stichprobengröße berechnet mittels eines statistischen Verfahrens zur Prozessüberwachung, ansonsten 1 % der hergestellten Einheiten |
| Visuelle Kontrolle | Beutel intakt, keine Hämolyse erkennbar | nach Herstellung/alle Einheiten |
| Hämolyserate | < 0,8 % der Erythrozytenmasse | innerhalb von 7 Tagen nach Ablauf der Haltbarkeitsdauer/Bestimmung des freien Hb an 10 % der nicht benötigten Einheiten bzw. mindestens 4 Einheiten pro Jahr |
| Mikrobiologische Kontrolle | kein Wachstum, bei Wachstum sind Befund und Antibiotogramm dem behandelnden Arzt auch nach erfolgter Anwendung mitzuteilen | innerhalb von 7 Tagen nach Ende der Haltbarkeit; an 10 % der nicht verwendeten Einheiten bzw. mindestens 4 Einheiten pro Jahr |

Tabelle 3.2.5.1: Qualitätskontrollen für autologes Vollblut und autologe Erythrozytenkonzentrate

3.2.5 Autologes Blut (Herstellung, Lagerung und Transport von Blutprodukten)

In diesem Kapitel 3, das Qualitätskontrollen für verschiedene homologe Blutprodukte festlegt, finden sich nun auch die Regelungen für die autologen Verfahren, die sich allerdings deutlich von den homologen Verfahren unterscheiden.

3.2.5.1 Präoperativ gewonnene Eigenblutspende

Bezüglich des autologen Vollblutes bzw. der autologen Komponenten gab es in der letzten Version der Richtlinien bereits Vorgaben in Bezug auf die zu prüfenden Parameter und die Menge der zu untersuchenden Produkte. Bislang waren schon folgende Parameter zu kontrollieren: „visuelle Kontrolle“, „Hämolyserate“ und „Sterilität“. Neu hinzugekommen ist nun auch noch das „Volumen“.

Eine sehr sinnvolle Änderung, welche dem stark verminderten Aufkommen der präoperativen Eigenblutspende und der Logistik der Eigenblutspende Rechnung trägt, betrifft die Menge der zu untersuchenden Produkte. Die visuelle Kontrolle ist nach wie vor bei allen Produkten erforderlich. Die Prüfung der Hämolyserate und die mikrobiologische Kontrolle (früher Sterilität genannt) hat

nun jedoch nicht mehr bei „wenigstens 1 % aller hergestellten Blutprodukte, mindestens jedoch an 4 Blutkomponenten pro Monat“ zu erfolgen, sondern nun bei „10 % der nicht benötigten Einheiten, bzw. bei mindestens 4 Einheiten pro Jahr“. Diese Anforderung ist nun eher erfüllbar als die rechnerisch mindestens 48 (4 × 12) Produkte, die in der letzten Version der Richtlinien aufgerufen waren. Hier weichen die Anforderungen übrigens nun auch von den Anforderungen für homologe Blutprodukte ab. Das betrifft auch den Zeitpunkt der Prüfung, der festgelegt ist für den Zeitraum innerhalb von 7 Tagen nach Ablauf der Haltbarkeitsdauer. Neu hinzugekommen ist der Prüfparameter „Volumen“ bei 1 % der hergestellten Einheiten. Einzelheiten sind der Tabelle 3.2.5.1 zu entnehmen.

3.2.5.2 Akute normovolämische Hämodilution

Das hierbei gewonnene Produkt ist nicht lagerfähig und die Retransfusion ist bis höchstens 6 Stunden nach Beginn der Entnahme zulässig. Neu dazugekommen sind nun Anforderungen an Qualitätskontrollen bei der ANH, die jedoch letztendlich nur eine visuelle Kontrolle beinhalten (Tabelle 3.2.5.2).

3.2.5.3 Maschinelle Autotransfusion

Auch hier entsteht wie bei der ANH kein lagerfähiges Produkt und die Retransfusion ist bis höchstens 6 Stunden nach Beginn der Sammlung zulässig. Qualitätskontrollen sind nun auch für die MAT vorgeschrieben und zwar bei mindestens 5 % aller Einsätze, mindestens jedoch einmal pro Monat und Gerät. Zu bestimmen sind Hämatokrit (Sollwert > 50 %) am aufbereiteten Präparat und die Eliminationsrate von Gesamteiweiß oder Albumin (Sollwert > 90 % des Ausgangswertes). Näheres zur Umsetzung siehe beispielsweise bei Hansen et al. (2002).

| Prüfparameter | Prüfkriterium | Prüfzeitpunkt/-häufigkeit |
|---------------------------|---|-------------------------------------|
| Visuelle Kontrolle | Beutel intakt, keine Hämolyse erkennbar keine Koagel erkennbar | nach Herstellung/ alle Einheiten |

Tabelle 3.2.5.2: Qualitätskontrollen für Vollblut aus akuter normovolämischer Hämodilution

4. ANWENDUNG VON BLUTPRODUKTEN

Abgesehen von den Hinweisen auf das Konzept des PBM finden sich hier Hinweise und Anweisungen für die autologe Hämotherapie bei der Aufklärung der Patienten (4.3.1), bei der Identitätssicherung und den vorbereiteten Kontrollen vor der (Re-)Transfusion (4.9.3).

4.3.1 Aufklärung

Die hier festgelegten Anforderungen, den Patienten bei planbaren Eingriffen mit einer Transfusionswahrscheinlichkeit von mindestens 10% (z.B. definiert durch haus-eigene Daten), nicht nur über die mögliche Gabe von Fremdblut aufzuklären, sondern auch auf die Möglichkeit der Anwendung autologer Hämotherapieverfahren hinzuweisen und individuell aufzuklären, fand sich fast wortgleich im Kapitel 4.3 der früheren Richtlinien.

4.9.3 Autologes Blut

Hier finden sich Regelungen, die früher unter 4.6.1 („präoperative Eigenblutspende“) und 4.6.5 („Perioperativ hergestellte Blutpräparationen“) festgelegt waren. Diese sind unverändert für das präoperativ entnommene Eigenblut, ANH- und MAT-Blut. Mit anderen Worten: Beim präoperativ gewonnenen Eigenblut ist der ABO-Identitätstest (Bedside-Test) in jedem Fall nicht nur mit dem Blut des Empfängers, sondern im Falle von erythrozytenhaltigen Präparaten auch mit diesen vorzunehmen. Die serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) hingegen kann entfallen.

Sowohl für MAT-Blut, als auch für ANH-Blut kann auf den ABO-Identitätstest verzichtet werden, wenn diese Präparate unmittelbar am Patienten verbleiben und zwischen Entnahme und Rückgabe kein personeller Wechsel stattgefunden hat.

4.10.4 Transfusion von autologem Blut

Die hier festgelegten Regelungen zur Indikationsstellung, Durchführung und Identitätssicherung entsprechen den früher in Kapitel 4.6 festgelegten und werden lediglich um den Hinweis darauf ergänzt, dass die Dokumentationsvorschriften gemäß § 14 Abs. 2 TFG bei Eigenblut sinngemäß anzuwenden sind.

4.11.2 Nicht angewendete autologe Blutentnahmen bzw. Blutprodukte

Bislang unter 4.6.4 weitgehend wortidentisch geführt. Neu hinzugekommen ist der Hinweis, dass gesammeltes und nicht prozessiertes MAT-Blut den Status von Drainageblut hat und eine Dokumentationspflicht somit entfällt.

WAS IST ALSO NEU IN DER 2017ER NOVELLE DER HÄMOTHERAPIERICHTLINIEN?

Im Gegensatz zu vielen anderen Kapiteln hat es im Bereich der autologen Hämotherapie doch einige deutliche Anpassungen gegeben, die bislang vorhandene Lücken schließen und diskutierte Fragen beantworten. Dies sind insbesondere:

- wesentlich dezidiere Beschreibung des rechtlichen Hintergrundes
- insbesondere Klärung des rechtlichen Rahmens von MAT und ANH
- Festlegung von Qualitätskontrollen für MAT und ANH
- Festlegung der Dokumentation für die MAT
- Festlegung, dass bei MAT und ANH keine infektiologischen Untersuchungen erforderlich sind
- Qualifikationsvorgaben für das eingesetzte Personal

Die Novellierung trägt dem aktuellen Stand der Technik und der Entwicklung der letzten Jahre Rechnung und ist aus unserer Sicht als durchaus gelungen zu bezeichnen.

Die Autoren



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



Dr. med. Robert Deitenbeck
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen
r.deitenbeck@bsdwest.de

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

Anmerkungen zu Kapitel 4

der überarbeiteten Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie)

Zusammenfassung.

Kapitel 4 der „Richtlinie Hämotherapie“ (Gesamtnovelle 2017) beschäftigt sich mit dem Transfusionswesen im Krankenhaus und in der Praxis. Die bislang darin enthaltenen Abschnitte zur Beobachtung und Meldung von Transfusionsreaktionen erhielten Raum in einem eigenen Kapitel 5, was ihren international wachsenden Stellenwert hervorhebt. Im neuen Kapitel 4 macht ein gelungener Abschnitt zur Aufklärung und Einwilligung nun den Auftakt. Danach folgen die aktualisierten Vorgaben zur Lagerung und zum Transport von Blutprodukten sowie die Vorstellungen zur Vorbereitung, Durchführung und Dokumentation einer Transfusion. Im Abschnitt zur Bestimmung von RhD und anderer Antigene warf die Anpassung an den Stand von Wissenschaft und Technik zahlreiche Fragen auf, so dass eine Kommentierung durch die Sektion gefordert wurde. Es sei aber an dieser Stelle auch darauf hingewiesen: Zu detaillierte Regelungen bringen neue Fragen mit sich und engen den Entscheidungsspielraum ein. Der aktuell gesteckte Rahmen erlaubt der Fachärzteschaft, sich auf ihre Expertise zu besinnen und Entscheidungen situations- und patientenbezogen zu treffen.

Summary

Chapter 4 of the German "Guideline Haemotherapy" contains the recommendations for the administration of blood components. In the revised guideline 2017, the recommendations for reporting of adverse reactions were moved to a new, separate chapter, emphasizing the growing importance of haemovigilance. Recommendations for patient information and for documentation of the informed consent were included. The requirements for storage and transport of blood components were updated, as were the regulations for the transfusion process. The updates for determination of RhD and other blood group antigens raised several questions, which may require some clarification by the Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (German Society for Transfusion Medicine and Immunohaematology). However, too many and too detailed regulations may restrict decision making.

EINLEITUNG

Auf Grundlage des Transfusionsgesetzes §18 legt die Richtlinie Hämotherapie den Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zur Anwendung von Blutprodukten fest. Damit stellt die Richtlinie die Ausführungsbestimmung des Transfusionsgesetzes (TFG) dar. Adressaten der Richtlinie sind Ärzte, auch solche deren Hauptarbeitsgebiet nicht in der Transfusionsmedizin liegt (1.1 „Gesetzlicher Auftrag und Anwendungsbereich“). Durch die Richtlinie Hämotherapie sollen sie detaillierte, verständliche und im Arbeitsalltag umsetzbare Vorgaben finden. Beim Lesen der ersten Absätze 4.1 bis 4.3 stellt der erstaunte Leser fest, dass die Autoren vermutlich Juristen sind und deshalb ein ausgeprägter juristischer Duktus Einzug gehalten hat. An vielen Stellen wird Bezug genommen auf das Transfusionsgesetz sowie auf andere Normen wie das Arzneimittelgesetz (AMG), die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) und das Bürgerliche Gesetzbuch (BGB). Die Verweise unterbrechen den Lesefluss und erwecken beim Rat suchenden Arzt den Eindruck er fände die Antwort auf seine Fragen nicht in der Richtlinie, sondern müsste in den anderen

Regelwerken nachschlagen.

Das vierte Kapitel wurde bei seiner Überarbeitung neu strukturiert und viele Textpassagen mit anderen Forderungen und Empfehlungen neu in Kontext gesetzt. In den folgenden Abschnitten werden die relevanten Änderungen besprochen und kommentiert.

4.3. AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG DES EMPFÄNGERS VON BLUTPRODUKTEN

Zu Beginn des Kapitels findet der Leser jetzt eine ausführliche und klare Darstellung der Aufklärungspflichten sowie ausführliche Hinweise zur Einholung der Einwilligung. Gegenüber der alten Richtlinie erfolgte durch die Aufspaltung in die Kapitel 4.3.1 „Aufklärung“ und 4.3.2 „Einwilligung“ eine klare Trennung von Aufklärung und Einwilligung in zwei unabhängige Prozesse. Neu ist auch die besondere Erwähnung der nachträglichen Sicherungsaufklärung. Vielleicht bedeutet es eine Überfrachtung der Richtlinie, doch wurde von Ärzten in Fortbildungsveran-

staltungen zu der neuen Richtlinie der Wunsch nach mehr Präzision und Verbindlichkeit geäußert. So wurden beispielsweise folgende Fragen diskutiert: Über welche Risiken der Hämotherapie sollte aufgeklärt werden, wann ist der richtige Zeitpunkt der Aufklärung oder bis zu welchem Alter eines Kindes muss das Familiengericht eingeschaltet werden?

Die Regelungen zur Anforderung von Blutprodukten und zu deren Anwendung wurden an mehreren Stellen überarbeitet und gegenüber der alten Richtlinie wurde das TFG wörtlich übernommen. So müssen laut Kapitel 4.4.1 Ärzte, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten Laboruntersuchungen durchführen oder anfordern, besonders sachkundig sein. Wann er das ist, kann man der Richtlinie an dieser Stelle nicht entnehmen (hier hilft der Kommentar zu § 13 TFG weiter: Der anfordernde Arzt ist sachkundig, wenn er in der Lage ist, die richtigen immunhämatologischen Untersuchungen anzufordern und deren Ergebnisse zu interpretieren). Der anfordernde Arzt kann die Entnahme der Blutprobe delegieren, ist aber weiterhin für deren Identität verantwortlich. Die bisherige Forderung nach der Unterschrift der abnehmenden Person ist entfallen, aber die abnehmende Person muss identifizierbar sein, vermutlich waren unleserliche Unterschriften oder Kürzel der Grund dieser Änderung. Damit dem anfordernden Arzt diese Verantwortung tatsächlich auch zugewiesen werden kann, muss er jetzt auf dem Untersuchungsantrag eindeutig ausgewiesen sein (4.4.3 Identitätssicherung). Der anfordernde Arzt muss dem Labor auf dem Anforderungsschein bzw. Verschreibungsdokument unter anderem mitteilen, ob der Patient Medikamente erhält, welche die blutgruppenspezifischen Untersuchungen stören können (4.4.4 „Untersuchungsmaterial“ und 4.8 „Verschreibung von Blutprodukten (Anforderung)“). Endlich wurden die bisher beispielhaft genannten Plasmaexpander und Heparin, welche vermutlich als Störfaktoren deutlich überbewertet waren, durch Medikamente ersetzt, die in den letzten Jahren als störend aufgefallen sind: Intravenös verabreichtes Immunglobulin G und Beta-Laktam-Antibiotika sind häufige Ursachen eines reaktiven direkten Antihumanglobulin-Testes (DAT); neuartige therapeutische Antikörper können den indirekten Antihumanglobulin-Test (IAT) stören. Prominentes, sicher aber nicht letztes Beispiel für einen solchen Antikörper, ist das gegen CD38 gerichtete Daratumumab, das mit CD38-positiven Testerythrozyten im IAT positiv reagiert.

Auf Grund der Erfahrungen mit Daratumumab wurden die Forderung nach Blutgruppenbestimmung und Antikörpersuchtest vor der ersten Gabe der Antikörper in die Richt-

linie (4.4.4 „Untersuchungsmaterial“) übernommen. Sinngemäß die gleiche Forderung besteht schon seit langem auch für Notfälle: Für eine eindeutige Blutgruppenbestimmung und für die Erhebung des Antikörperstatus bzw. für die nachträgliche Durchführung der Verträglichkeitsteste aus einer Probe unverdünnten Blutes sollte ein Röhrchen vor der ersten Transfusion entnommen werden. Diese Forderung unterstreicht die Richtlinie noch einmal durch die explizite Erwähnung im Abschnitt Notfälle (4.5 „Notfälle“). Die Blutprobe musste bislang „eindeutig“ beschriftet werden, was nun konkretisiert wurde durch die Forderung nach Angabe von Namen, Vornamen und Geburtsdatum ggf. zusätzlich Patientencode/Barcode (4.4.3 und 4.9.1 „Identitätssicherung“).

Lagerung und Transport

In der 2017 novellierten Richtlinie wird deutlich zwischen den Bedingungen für den Transport von Blutprodukten zu den Einrichtungen der Krankenversorgung und zwischen den Einrichtungen der Krankenversorgung (Tabelle 3.3.2) und den Bedingungen für die Lagerung und den Transport von Blutprodukten in den Einrichtungen der Krankenversorgung (Tabelle 4.7) unterschieden. Bislang mussten Blutprodukte im Krankenhaus nur getrennt von Lebensmitteln gelagert werden. Andere Arzneimittel im selben Kühlschrank waren aber bislang nicht ausgeschlossen und deshalb oft genug im Klinikalltag vorzufinden. Beim Hersteller dagegen war die gemeinsame Lagerung von Blutprodukten und anderen Arzneimitteln auch bisher schon nicht gestattet.

Die Lagerung von Blutprodukten beim Anwender wurde präzisiert, d.h. dass Blutprodukte nicht nur mit Lebensmitteln, sondern auch „nicht mit anderen Materialien, Stoffen, ... usw. gelagert werden dürfen.“ (4.7 „Lagerung und Transport in den Einrichtungen der Krankenversorgung“). Unklar bleibt, ob andere Arzneimittel auch darunter fallen, oder ob sie extra nicht genannt wurden, weil die gemeinsame Lagerung weiterhin erlaubt bleibt.

Die Transporttemperaturen der Präparate im Krankenhaus wurden geringfügig angepasst bzw. konkretisiert. Erythrozytenkonzentrate (EK) werden nun bei Temperaturen zwischen +2 und +10 °C transportiert (bisher +1 bis +10 °C). Gefrorenes Frischplasma sollte bislang „gefroren“ transportiert werden, nun wird es bei Temperaturen ≤ -18 °C transportiert. Werden Erythrozyten oder Plasma zur sofortigen Transfusion auf Station gebracht, können sie bei Raumtemperatur transportiert werden. Überraschenderweise wurde für SD-Plasma keine konkrete Temperatur angegeben, dieses Präparat soll weiterhin „tiefgefroren“ transportiert werden.

Bedside-Test

Für Kinder und Erwachsene gilt weiter: Vor der Transfusion von Erythrozyten- (EK) oder Granulozyten-Konzentraten (GK) muss ein Bedside-Test durchgeführt werden. Dies gilt auch in Notfällen und auch, wenn Erythrozytenkonzentrate der Blutgruppe 0 transfundiert werden. Neu festgelegt wurde, dass der AB0-Identitätstest direkt am Empfänger vorzunehmen ist. Kein Bedside-Test ist erforderlich vor der Transfusion von Thrombozytenpräparaten (TK) oder Plasma. Denn selbst bei AB0-minor-inkompatibler (Plasma-inkompatibler) Auswahl dieser Präparate verursachen die relativ geringen Mengen an Plasma beim Erwachsenen in der Regel keine bedrohliche Hämolyse. Bei der Plasmaaustausch-Therapie dagegen werden große Mengen Plasma gegeben. Würde hier versehentlich AB0-inkompatibles Plasma verwendet, wäre eine Hämolyse leicht möglich. Aus diesem Grund verlangen die Richtlinien nun für diese Behandlung eine vorherige Überprüfung der AB0-Blutgruppe des Patienten im Bedside-Test (4.9.2.1 „AB0-Identitätstest“).

Für Früh- und Neugeborene wurden die Regeln zum Bedside-Test ergänzt (4.12.2 „Besonderheiten der perinatalen Transfusionstherapie“). Werden EK der Blutgruppe 0 transfundiert, kann (zur Reduktion der Blutentnahmen beim Kind) auf den Bedside-Test verzichtet werden. Vor der Gabe von Plasma oder Thrombozyten dagegen muss der Bedside-Test nun bei diesen kleinen Patienten gemacht werden, sobald man diese Präparate mit einer anderen Blutgruppe als AB transfundiert.

Ausdrücklich wird darauf hingewiesen, dass der transfundierende Arzt seine Interpretation des Bedside-Tests in der Patientenakte dokumentieren muss, nicht die Testkärtchen. Diese müssen aus Gründen der Hygiene definitiv entsorgt werden (4.9.2.1 „AB0-Identitätstest“).

Weiterhin nicht erforderlich ist ein Bedside-Test für die intraoperativ durch akute normovolämische Hämodilution (4.9.3.2) oder maschinell für die Autotransfusion (MAT) (4.9.3.3) gewonnenen Eigenblutpräparate, sofern sie beim entnehmenden Arzt bleiben und durch diesen zurückgegeben werden, also eine Vertauschung ausgeschlossen werden kann.

Kontrolle der Präparate

Ebenfalls noch vor Beginn der Transfusion muss eine visuelle Kontrolle der Blutpräparate erfolgen (4.9.2 „Vorbereitende Kontrollen“). So können beispielsweise eine ungewöhnliche Verfärbung, eine Koagelbildung im Beutel oder eine Blähung des Beutels den Verdacht auf Bakterienwachstum erwecken. Dies hat der transfundierende Arzt

schnell kontrolliert, wenn er den Beutel pflichtgemäß auf Unversehrtheit und das Etikett des Präparates hinsichtlich Blutgruppe, Haltbarkeit und Chargennummer überprüft.

Transfundieren in Notfallsituationen

Die Forderung, im Notfall Erythrozyten der „Blutgruppe 0, möglichst Rh negativ (D negativ)“ zu transfundieren, war bereits in der alten Richtlinie entfallen und durch EK der Blutgruppe 0 ersetzt worden (4.10.5 „Notfalltransfusion“). Notfalldepots ohne 0 RhD-negative Erythrozytenkonzentrate sind damit weiterhin richtlinienkonform und sollten keine Schwierigkeiten mehr bei der Zertifizierung haben.

Bekommt ein RhD-negativer Empfänger im Notfall RhD-positive Erythrozyten transfundiert, ist nach der neuen Richtlinie der Empfänger aufzuklären und ihm zu empfehlen, eine serologische Untersuchung zwei bis vier Monate nach Transfusion zur Feststellung eventuell gebildeter Antikörper durchzuführen. Bereits nach der alten Richtlinie hatte der weiterbehandelnde Arzt die Aufgabe, 2 bis 4 Monate nach der Transfusion eine Antikörperkontrolle in die Wege zu leiten. Damit er das auch tun kann, wurde nun das transfundierende Krankenhaus in die Pflicht genommen, den weiterbehandelnden Arzt über die „Rhesus-Umstellung“ zu informieren (4.10.3.1 „Erythrozytenkonzentrate“).

Die bisherige Forderung, eine Immunisierung gegen erythrozytäre Antigene bei entsprechenden Patienten zu vermeiden, wurde ergänzt durch die Benennung der entsprechenden Antigene. Laut der neuen Richtlinie sollen Patienten mit vorhersehbarer langfristiger Transfusionsbehandlung oder nachgewiesenen Auto- bzw. irregulären Allo-Antikörpern sowie Mädchen und gebärfähige Frauen keine EK erhalten, die zu einer Immunisierung gegen Antigene des Rh-Systems (C,c,D,E,e) oder gegen das Antigen K führen können.

Blutgruppenserologische Untersuchungen bei Patienten

Die detaillierten Ausführungen zu den Qualitätskontrollen der Reagenzien entfielen an dieser (4.4.5.2 und 4.4.5.3) und anderen Stellen, stattdessen wird auf die Richtlinie zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen verwiesen, die ja in der Praxis schon vor mehreren Jahren Einzug gehalten hat.

Die Bestimmung der AB0-Antigene wird durch die Untersuchung der Serumeigenschaften (Isoagglutinine) bestätigt. Dafür sind jetzt nur noch Zellen der Blutgruppen A₁, B und 0 erforderlich, auf Zellen der Blutgruppe A₂ kann verzichtet werden. Die Verwendung von Testzellen der

Blutgruppen A₁ und A₂ sollte das Erkennen von schwachen A-Untergruppen mit Vorliegen eines irregulären Anti-A₁ erleichtern. Für die praktische Versorgung stellt der Wegfall dieser Prüfung aber kein Problem dar: Proben mit Blutgruppe A₂ oder A₂B und einem irregulären Anti-A₁ fallen durch die Diskrepanz zwischen ABO-Antigenen und Serumeigenschaften auf (und werden weiter untersucht). Lediglich die sehr selten vorkommenden, äußerst schwachen A-Untergruppen, bei denen die Zellen negativ mit Anti-A reagieren und die gleichzeitig ein irreguläres Anti-A₁ besitzen, werden nun „fälschlicherweise“ als Blutgruppe 0 deklariert. Da sie aber auch im Bedside-Test als Blutgruppe 0 bestimmt werden, sollten diese Patienten alleine schon aus diesem Grund mit EK der Blutgruppe 0 versorgt werden. Es kann vermutet werden, dass die restlichen Körperzellen solcher Individuen ebenfalls nur geringe Mengen an A-Antigen tragen und deshalb die Gabe von Plasma der Blutgruppe 0 für sie nicht mit relevanten Nachteilen verbunden ist. Großer Vorteil dieser Regelung ist die Kostenersparnis im Labor: Zum einen müssen A₂-Testzellen nicht mehr beschafft und können die Testkarten wirtschaftlicher genutzt werden, zum anderen entfällt die Nachuntersuchung der zahlreichen Proben, deren Anti-A in der Säulenagglutinationstechnik nur mit der A₁-Zelle, nicht aber mit der A₂-Zelle reagiert. Bei wirklichen Diskrepanzen muss weiterhin nach deren Ursache geforscht werden und bis zur endgültigen Klärung ist die ABO-Blutgruppe als „nicht endgültig“ zu kennzeichnen. Dies gilt auch für Neugeborene und Säuglinge, die physiologischerweise noch keine Isoagglutinine besitzen. Lag die Entscheidung bisher im Labor, ab welchem Alter die Serumgegenprobe angesetzt wurde, ist nun festgelegt, dass ab einem Lebensalter von drei Monaten nach den Isoagglutininen gesucht werden muss.

Blutgruppenmerkmale über ABO und RhD hinaus sollen mit jeweils zwei verschiedenen Testreagenzien bestimmt werden, die unterschiedliche Klone enthalten. Dies gilt natürlich nur soweit monoklonale Antiseren verfügbar sind bzw. mit monoklonalen Antiseren gearbeitet wird. Die Verwendung polyklonaler Antiseren ist damit nicht ausgeschlossen.

Die Termini „Rh positiv (D positiv)“ und „Rh negativ (D negativ)“ wurden vereinfacht zu „RhD-positiv“ und „RhD-negativ“. Wobei darauf hingewiesen wird, dass es mehrere Nomenklaturen gibt und diese Schreibweise beispielhaft empfohlen wird; andere Schreibweisen sind also durchaus noch zulässig und niemand muss überstürzt seine Labor EDV umprogrammieren. In Kapitel 4.4.7 „Bestimmung des Rh-Merkmals D“ wurde der Erkenntnis Rechnung getragen, dass eine Unterscheidung zwi-

schen weak D (im Sinne nicht immunisierbar) und partial D mit Routinemethoden serologisch nicht getroffen werden kann. Schließlich wurden inzwischen über 130 weak D Allele und Dutzende partial D Allele beschrieben. Selbst die als „immunisierungssicher“ geltenden weak D Allele vom Typ 1 bis 3 zeigen nicht verlässlich ein typisches serologisches Reaktionsverhalten. Die sichere Bestimmung eines schwach reagierenden RhD-Antigens kann also nur die Genotypisierung leisten. Bei Schwangeren und Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf soll deshalb ausdrücklich die Genotypisierung angestrebt werden. Danach ist das weitere Vorgehen klar: Schwangere, Neugeborene und Patienten mit weak D Typ 1, 2 oder 3 werden als RhD-positiv betrachtet. Mit allen Konsequenzen: RhD-positive Blutpräparate bei Transfusionsbedarf, keine Anti-D-Prophylaxe in der Schwangerschaft.

Möglicherweise stellt sich in Zukunft heraus, dass sich auch die Träger weiterer RhD-Varianten nicht sensibilisieren lassen, zum heutigen Zeitpunkt fehlen aber ausreichende Erfahrungswerte. Deshalb werden die Träger aller anderen weak D Typen und alle Träger von als partial klassifizierten Antigenen als RhD-negativ betrachtet. Ebenfalls mit allen Konsequenzen hinsichtlich der Auswahl RhD-negativer Blutpräparate und der Gabe der Anti-D-Prophylaxe in der Schwangerschaft. Als RhD-negativ werden außerdem alle Patienten oder Schwangeren betrachtet, bei denen das serologisch diskrepant oder schwach positiv reagierende RhD-Antigen nicht weiter mit molekularbiologischen Methoden untersucht wurde.

Bestimmung des fetalen RhD-Genotyps

In Nachbarländern wie Dänemark oder den Niederlanden ist die Untersuchung fetaler DNA in mütterlichem Plasma etabliert. Schwangere, die RhD-negative Feten tragen, erhalten dort keine Anti-D-Prophylaxe mehr. Die neuen Richtlinien räumen diese Möglichkeit nun auch für Deutschland ein. Sicherheitshalber und als Qualitätskontrolle für das Verfahren soll das molekularbiologische Ergebnis aber nach der Geburt noch serologisch bestätigt werden (4.12.1.5 „Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen“).

Direkter Antihumanglobulintest (AHG-Test)

Für den direkten AHG-Test (4.4.9.2) gibt es eine organisatorische Erleichterung. Wurden bislang zwei verschiedene polyspezifische AHG-Reagenzien verlangt, genügt es nun, wenn sowohl C3d als auch Immunglobuline nachgewiesen werden können. Die meisten Labore verwenden für den Antiglobulin-Test heute Säulenagglutinationssysteme oder Festphasen-Systeme. Zur Erfüllung der alten Forderung musste im Labor eine zweite Charge von

AHG-Karten vorrätig gehalten werden, sofern diese vom jeweiligen Systemlieferanten überhaupt angeboten wurde. Analog zu Suchtest und Verträglichkeitsprobe genügt nun ein polyspezifisches Antiglobulinserum. Es sei darauf hingewiesen, dass in den Abrechnungsregelwerken EBM und GOÄ eine Vergütung den Ansatz von zwei verschiedenen Antiseren weiterhin voraussetzt. Eine entsprechende Anpassung an die aktuelle Hämotherapie-Richtlinie bleibt abzuwarten.

Ein positiver DAT beim Neugeborenen war bislang formal ein Hinderungsgrund, die Verträglichkeitsprobe bis zum Abschluss der vierten Woche für gültig zu erklären. Diese Forderung wurde fallengelassen, so dass jetzt auch Neugeborene mit einer inkompatiblen ABO-Konstellation zur Mutter oder mit einer Beladung mit Antikörpern der Anti-D-Prophylaxe eine verlängerte Laufzeit für ihre Verträglichkeitsprobe erhalten können (4.12.2 „Besonderheiten der perinatalen Transfusionstherapie“).

Meldepflichten

Bisher Teil des Kapitels vier werden die Meldepflichten jetzt in einem eigenen Kapitel erläutert. Ein Grund dürfte

sein, dass nicht nur die Meldung von unerwünschten Arzneimittelreaktionen beim Patienten Pflicht ist, sondern auch die Meldung unerwünschter Ereignisse bei Entnahme und bei Herstellung. Zudem wurden in dem neuen Kapitel fünf ausführliche Regelungen zur Rückverfolgung aufgenommen.

Bislang musste eine ABO-inkompatible Transfusion von Erythrozyten (Fehltransfusion) nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkung gemeldet werden, da ja in diesem Fall der Gebrauch des Präparates nicht bestimmungsgemäß erfolgte. Im Arzneimittelgesetz wurde die Einschränkung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs für Arzneimittel für den Menschen fallengelassen, der pharmazeutische Unternehmer muss nun alle bekannt gewordenen unerwünschten Wirkungen melden. Die Richtlinien tragen diese Änderung nun auch zum Anwender von Blutprodukten. Jedoch muss der, so die Tabelle 5.3, eine ABO-Vertauschung nur dann melden, wenn der Patient unerwünschte Wirkungen zeigt. Ob dies vom Gesetzgeber so vorgesehen war und im Sinne der Hämovigilanz ist, werden künftige Kommentierungen zeigen.

Die Autoren



Dr. med. Christof Geisen
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –
Hessen gemeinnützige GmbH,
Institut für Transfusionsmedizin und
Immunhämatologie Frankfurt am Main
c.geisen@blutspende.de



Dr. med. Christof Weinstock
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und
Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH
c.weinstock@blutspende.de



Dr. med. Andreas Opitz
DRK-Blutspendedienst Rheinland-Pfalz und
Saarland gemeinnützige GmbH, Bad Kreuznach
a.opitz@bsdwest.de

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

Ex vivo Thrombopoese: Könnten Blutplättchen im Labor produziert werden?

Zusammenfassung.

Die Normalwerte für Thrombozyten von Erwachsenen betragen ca. $150\text{--}400 \times 10^3/\mu\text{l}$ mit einer durchschnittlichen Lebensdauer von 7–10 Tagen. Die Thrombozytentransfusion ist ein integraler Bestandteil der modernen Medizin und wird zur Behandlung von thrombozytopenen Patienten bzw. Patienten mit Thrombozytenfunktionsstörungen angewendet. Thrombozyten werden bei Raumtemperatur gelagert, um die Funktionalität aufrecht zu erhalten. Dadurch wird das Risiko von bakteriellem Wachstum im Konzentrat gesteigert. Wegen der kurzen Haltbarkeit und der schwierigen Planung von Angebot und Nachfrage wurde nach alternativen Quellen für die Thrombozytenproduktion gesucht. Der nachfolgende Artikel widmet sich insbesondere der Überlegung Thrombozyten ex vivo zu generieren.

Summary

In the human body, normal platelet (PLT) count is around $150\text{--}400 \times 10^3/\mu\text{l}$ with a short life span of 7–10 days. Clinically, PLT transfusion is the first-line treatment for hematological diseases and trauma, for which growing and constant demand is severely limited due to the fact that PLT production is totally donor-dependent. Additionally, PLTs must be stored at room temperature to maintain viability, which limits their shelf-life to only 5 days increasing the risk of bacterial contamination. In this context, alternative sources for platelets production have received attention, especially those that generate platelets ex vivo.

EINFÜHRUNG IN DIE IN VIVO THROMBOPOIESE

Die Thrombopoese ist ein Prozess, durch den Thrombozyten (PLTs) als kernlose Zellen aus dem Knochenmark von den Megakaryozyten (MKs) freigesetzt werden. Die MKs sind polypoide Zellen (enthalten bis zu 64 vollständige Chromosomensätze) und sind unipotent, d.h. sie haben bereits den größten Teil der Differenzierungsmöglichkeiten von Stammzellen verloren und können sich nur zu Thrombozyten differenzieren. Die multipotenten Vorläuferzellen der MKs sind die hämatopoetischen Stammzellen (HSCs), die sog. CD34-positiven Zellen. Während des Differenzierungsprozesses treten HSCs in die Osteoblasten-Nische ein und migrieren in Richtung der perivaskulären Nische, wo sie sich vollständig differenzieren. Für die Differenzierung von HSCs zu MKs und deren weitere Differenzierung zu normalen Thrombozyten ist Thrombopoietin (TPO) verantwortlich.

Die exakten Mechanismen der TPO-vermittelten Thrombozytenproduktion sind noch nicht vollständig geklärt. Vereinfacht dargestellt bindet das TPO an die c-MPL-Rezeptoren der CD34-positiven Zellen, um diese zur Osteoblasten-Nische zu leiten. Hier differenzieren sich die pluripotenten CD34-positiven Zellen in unipotente Zellen namens MK-Progenitorzellen (MKP). Anschlie-

ßend findet eine Reifung zum vollständig differenzierten MK (**Abbildung 1**) statt. Die Reifung von MKs ist geprägt von einer massiven Größenzunahme und der Anreicherung an hoch spezialisierten Granula (alpha- und delta-Granula). Der maximale Zelldurchmesser der MKs beträgt am Ende der Reifung ca. 50–100 µm. Der Grund für diesen großen Durchmesser ist, dass MKs von Mitose auf Endomitose, d.h. auf die Vermehrung der Chromosomenzahl ohne Kernteilung, umstellen. Dieser Mechanismus erklärt, warum reife MKs polypoide Zellen sind und einen DNA-Gehalt von bis zu 128N mit bis zu 64 Chromosomensätzen erreichen können. Diese Größenzunahme führt außerdem zur Bildung eines eingestülpten Membransystems, das als Membranreservoir für Proplatelets agiert. Die Polyploidie wird als wichtig für MKs erachtet, um den zytoplasmatischen Inhalt, der bei der Bildung der Thrombozyten benutzt wird, anzusammeln. Tatsächlich wird geschätzt, dass ein einziger MK im Knochenmark 1000–2000 PLTs erzeugen kann, bevor die Membran erschöpft ist. Danach wird der verbleibende Zellkörper abgebaut. Die von der Megakaryozytenmembran abgeschnürten Proplatelets treten in die Sinusoide des Knochenmarks ein und teilen sich in der letzten Phase der Thrombopoese durch den Blutfluss in Blutplättchen auf. Während des Differenzierungsprozesses ändern die Zellen ihren spezifischen Marker von CD34-positiv auf CD41-positiv und CD42b-positiv (**Abbildung 2**).

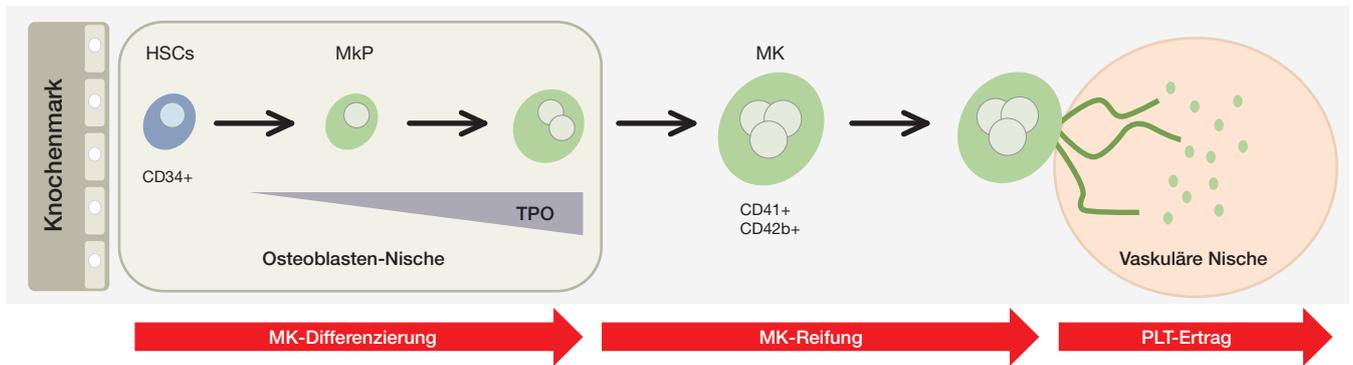


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Thrombopoese

Die hämatopoetischen Stammzellen (HSC) sitzen in der Knochenmark-Mikroumgebung, der sogenannten Osteoblasten-Nische. Die HSC beginnen bei Vorhandensein von Thrombopoetin (TPO) mit dem Reifungsprozess. Der erste Schritt ist die Differenzierung von HSC in die Megakaryozyten-Progenitoren (MkP). Diese Zellen durchlaufen einen Prozess namens Endomitose, der durch die DNA-Replikation ohne Zellteilung gekennzeichnet ist, wodurch die Größe der MK zunimmt. Am Ende des Reifungsprozesses weiten die MK ihre Membranen aus und erzeugen Proplatelets, die in die Sinusoide eintreten und Blutplättchen in den Blutstrom freisetzen.

Die MK-Differenzierung und Thrombozytenproduktion ist ein essentieller Schritt zur möglichen ex vivo Produktion von Thrombozyten zur Transfusion. Zur Überprüfung der Qualität und Funktionalität der gewonnenen Zellen gibt es mehrere Parameter, die mittels verschiedener Techniken überprüft werden können. Die Zellmorphologie und Organisation des Zytoskeletts kann durch die Mikroskopie analysiert werden. Darüber hinaus kann die Expression von spezifischen Markern und der spezifische DNA-Inhalt während der Differenzierungsschritte mittels Durchflusszytometrie bestimmt werden. Die diploiden CD34-positiven Zellen besitzen eine typische runde Form, MKs sind im Gegensatz dazu polyploide Zellen mit einem Membranfortsatz (**Abbildung 2A**).

In der Durchflusszytometrie werden überwiegend für den jeweiligen Reifungsgrad der Zelle spezifische Oberflächenmarker untersucht. So exprimieren HSCs den CD34-Marker, während reife MKs doppelt positiv auf die Marker CD41 und CD42b sind und Thrombozyten CD41 exprimieren (**Abbildung 2B**). Um die Qualität von MKs bezüglich ihrer potentiellen Teilungsfähigkeit zu beurteilen, ist es sinnvoll, die DNA-Menge durch Durchflusszytometrie unter Verwendung von Propidiumiodid (PI) zu quantifizieren (**Abbildung 2C**). Während der in vitro Differenzierung von MKs und PLTs sollten all diese Merkmale getestet werden, um eine korrekte Thrombopoese zu bestätigen.

ERKENNTNISSE ÜBER DIE THROMBOPOESE AUS ANGEBORENEN THROMBOZYTENSTÖRUNGEN

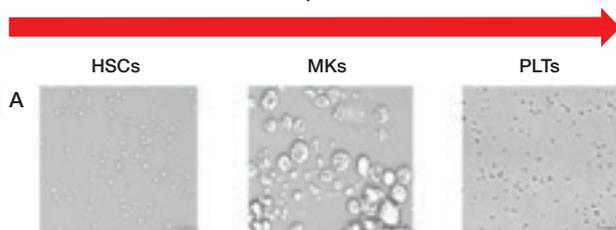
Forschung im Bereich der hereditären Thrombozytenerkrankungen unterstützt die Entdeckung von wichtigen

Proteinen und Wachstumsfaktoren, die für eine effektive Thrombopoese erforderlich sind. Die Möglichkeit, Megakaryozyten von Patienten mit angeborenen Thrombozytenerkrankungen zu kultivieren, hat unser Wissen über die zellulären und molekularen Mechanismen der Thrombopoese stark erweitert.

Einige Formen der angeborenen Thrombozytenerkrankungen sind gekennzeichnet durch das Fehlen von oder der stark reduzierten Menge an MKs im Knochenmark, zum Beispiel bei der kongenitalen amegakaryozytären Thrombozytopenie (CAMT). Die geringe Thrombozytenzahl bei Patienten mit CAMT wurde in Verbindung mit einer autosomal-rezessiven Mutation im MPL, dem Gen für den TPO-Rezeptor c-MPL, gebracht. Eine Mutation im MPL-Gen führt entweder zu einer Strukturveränderung im c-MPL-Rezeptor mit verminderter funktioneller Aktivität oder zum kompletten Ausfall des Rezeptors. Die Patienten haben eine hohe TPO Konzentration, jedoch lassen sich weder die hämatopoetischen Stammzellen, noch die Megakaryozyten durch TPO aktivieren. Die Erkenntnis, dass MKs bei CAMT fehlen oder stark reduziert sind, indiziert klar, dass die Interaktion zwischen TPO und c-MPL für die Determination und Differenzierung von multipotenten Stammzellen zu Megakaryozyten enorm wichtig ist. Der c-MPL-Rezeptor hat damit eine Schlüsselfunktion in der Thrombozytenproduktion.

Ein weiteres Beispiel ist das Gray-Platelet-Syndrom (GPS). Hier wurde festgestellt, dass es mit einem charakteristischen Defekt in der MK-Reifung verbunden ist, der zur Makrothrombozytopenie und zum Fehlen der Alpha-Granula führt. Biallelische Mutationen mit Funktionsverlust des Neurobeachin-like Protein 2 (NBEAL2) stellten sich als Ursache der Erkrankung heraus. Wir lernten von die-

Thrombopoese in vitro



| | | | | |
|----------|-------------------------|---------------|----------------------|---------------|
| B | Marker | CD34+: 98,1 % | CD41+/CD42b+: 84,7 % | CD41+: 99,5 % |
| C | Polyploidie (PI) | 2N | 2N, 4N, 8N, 16N | negativ |

Abbildung 2: Identifikation von in vitro produzierten Megakaryozyten und Blutplättchen

(A) Repräsentative Hellfeldabbildungen von hämatopoetischen Stammzellen (HSCs, Maßstabsbalken 20 µm), Megakaryozyten (MKs, Maßstabsbalken 20 µm) und Blutplättchen (PLTs, Maßstabsbalken 10 µm). (B) Durchflusszytometrie der Marker-Expression für jeden Zelltyp. HSCs sind CD34-positiv (98,1 %), MKs sind doppelt positiv auf CD41 und CD42b (84,7 %) und PLTs sind CD41-positiv (99,5 %). (C) Durchflusszytometrie des DNA-Inhalts unter Verwendung von Propidiumiodid (PI) als DNA-Farbstoff. HSCs sind diploide Zellen (2N), MKs sind polyploide Zellen (2N, 4N, 8N, 16N) und PLTs sind kernlose Zellen (negatives Signal für PI).

ser Erkrankung, dass fehlerhafte Interaktionen zwischen (Membran und intrazellulär) Proteinen zu einer beeinträchtigten Membran-Dynamik führen und damit auch den Vesikeltransport innerhalb der Zelle stören. Zusätzlich zum Mangel an Alpha-Granula kommt es durch strukturelle Anomalien von reifen MKs zu einer zytoplasmatischen Vakuolisierung, die zu einer anormalen Lokalisation des vWF in den vergrößerten Thrombozyten führt.

Bei anderen Formen von angeborenen Thrombozytenerkrankungen ist der hauptsächlich pathogene Mechanismus eine veränderte Bildung von Proplatelets, wobei die Differenzierung und Reifung von MK erhalten bleibt. Ein Beispiel dafür ist das Bernard-Soulier Syndrom (BSS), das durch biallelische Mutationen von GP1BA, GP1BB oder GP9 entstehen kann. Mutationen führen zu einer funktionslosen oder fehlenden Expression von GPIba, GPIIb und GPIX auf der Thrombozytenoberfläche. Die meisten dieser Patienten zeigen riesige Blutplättchen. Interessanterweise schnüren die von diesen Personen kultivierten MKs keine Proplatelets ab, was nahelegt, dass die angeborene Thrombozytenerkrankung von einem Defekt der letzten Phasen der Megakaryopoese verursacht wird. Dies bestätigt die Wichtigkeit der Interaktion zwischen Membranproteinen und extrazellulären Matrixproteinen, wie z.B. von Willebrand-Faktor und Kollagen. Zusammengefasst: Die translationale Erforschung der Thrombozytenstörungen bietet wertvolle Informationen zur Thrombopoese und wird zur Verbesserung der ex vivo Produktion von menschlichen Blutplättchen beitragen.

EX VIVO THROMBOZYTENPRODUKTION

Auch unter der Anwendung der Erkenntnisse aus den angeborenen Thrombozytenerkrankungen hinsichtlich der Differenzierung von MKs haben Wissenschaftler versucht, CD34-positive Zellen ex vivo in die MK-Abstammungslinie einzuführen. CD34-positive Progenitorzellen können aus verschiedenen Quellen gewonnen wer-

den. Sie können aus dem Knochenmark, peripherem Blut, Nabelschnurblut, humanen embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) oder humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPSCs) gewonnen werden. Im Jahr 1995 wurde erstmals berichtet, dass menschliche Megakaryozyten und Blutplättchen in vitro aus CD34-positiven, aus dem peripheren Blut gewonnenen Vorläuferzellen erzeugt werden konnten. Leider sind aus Nabelschnurblut in vitro generierte MKs generell kleiner. Sie sind weniger polyploid, das heißt sie besitzen eine geringere Anzahl an Chromosomensätzen als in vivo und haben nur eine beeinträchtigte Funktionalität. Durch die geringere Masse schnüren sie wesentlich weniger Blutplättchen ab. So entstehen nur 3–10 Thrombozyten pro MK. Humane ES-Zellen und hiPCs verfügen über ein großes Potential als unbegrenzte Quellen für Zellen zu dienen, die in einer Kultur expandiert und in Megakaryozyten differenziert werden können. Genauer gesagt sind ES-Zellen pluripotente Stammzellen, die von der inneren Zellmasse eines Präimplantationsembryos im Frühstadium (Blastozystenstadium) gewonnen werden können. In den letzten Jahren wurden verschiedene humane ES-Zellreihen benutzt, um MKs und PLTs zu gewinnen. Jedoch gibt es auch hier Nachteile. Die gewonnenen MKs verfügen ebenfalls nur über eine begrenzte Expansionskapazität. Da es sich um Primärzellen handelt, besteht auch die Sorge hinsichtlich des Risikos einer Kontamination mit Viren, HLA-Inkompatibilität und von angeborenen Erkrankungen. ES-Zellen sollten vor der Benutzung genetisch untersucht werden. Ethisch gesehen ist die Gewinnung von MK-Zellen aus ES-Zellen, die die Zerstörung eines Embryos erfordert, kritisch. All diese Bedenken führen zu einer komplizierten behördlichen Zulassung für die Entnahme von Zellen.

Eine andere Möglichkeit, Thrombozyten in vitro zu produzieren, ist die Anwendung von hiPSCs. Diese Zellen sind pluripotente Stammzellen, die von adulten Zellen generiert werden können, indem Transkriptionsfaktoren eingeführt und verändert werden, um MKs und PLTs zu produzieren. HiPSCs können potentiell unbegrenzt in Kultur

gehalten werden und bieten so theoretisch eine unbegrenzte Anzahl von CD34-positiven Zellen. Durch die bessere Skalierbarkeit der Thrombozytenproduktion können die Einzelkosten von PLT weiter gesenkt werden.

VORTEILE VON IPSCS ALS QUELLE FÜR DIE THROMBOZYTENPRODUKTION

iPSCs werden als die favorisierte Quelle für die in vitro Thrombozytenproduktion betrachtet. Dies nicht nur auf Grund ihrer Fähigkeit, sich unbegrenzt zu vermehren, sondern auch wegen der deutlich geringeren ethischen Bedenken. Tatsächlich bietet der Einsatz von iPSCs als Quelle für die Generierung von Thrombozyten mehrere Vorteile. Zum Beispiel haben iPSCs die Fähigkeit, jegliche somatische Zellen im Körper zu einer potentiellen Quelle für MKs zu machen; sogar Zellen, die von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen stammen. Demzufolge sind autologe iPSCs und iPSCs von HLA-identen Spendern, die aktuell für potentielle Allografts gelagert werden, als Quelle zur Thrombozytentransfusion geeignet. Darüber hinaus könnten durch die Manipulation der HLA- oder HPA-Expression von iPSC abgeleiteten PLTs die von diesen Molekülen hervorgerufenen alloimmunen Reaktionen vermieden werden.

iPSCs Zellen können sich unbegrenzt teilen, bei gleichzeitiger Bewahrung der Unipotenz, wodurch weniger Bedenken hinsichtlich der Kontamination von Zellen bestehen. Einzigartig bei den aus iPSCs gewonnen MKs ist die Möglichkeit der Kryokonservierung, wodurch diese viel länger als andere abgeleitete MKs gelagert werden können. Hierdurch kann die Lebenszeit der MKs von 2 auf 5 Monate gesteigert werden. Diese Eigenschaft könnte den geringeren Ertrag an Blutplättchen pro MK kompensieren, da möglicherweise erreicht werden kann, eine größere Anzahl an MKs zu lagern und bei Bedarf darauf zuzugreifen. Beruhend auf diesen Überlegungen – auch wenn eine perfekte in vitro Methode für die Generierung der gleichen Menge an PLTs wie unter physiologischen Bedingungen noch nicht verfügbar ist – stellen iPSCs ein revolutionäres Werkzeug für die Transfusionsmedizin dar.

HLA-UNIVERSELLE IPSC-ABGELEITETE PLTS

Bei Patienten mit multiplen Transfusionen in der Anamnese wird teilweise ein Refraktärzustand gegenüber der Thrombozytentransfusion beobachtet. Diese Refraktärität wird im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignis-

sen, mit einem erhöhten Risiko an Blutungen und verringertem Überleben gesehen. Die Hauptursachen, die zum Refraktärzustand bei Thrombozytentransfusionen führen, sind die Alloimmunisierung gegenüber HLA- oder humanen Plättchenantigenen aufgrund einer vorherigen Transfusion, Schwangerschaft oder Transplantation. Zurzeit beruht die Behandlung von Patienten mit Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusion auf HLA-Matching oder Crossmatching der Thrombozyten. Vor kurzem wurde das Konzept der Generierung von HLA-universellen Blutplättchen entwickelt, wobei verschiedene Werkzeuge, wie RNA-Interferenz (RNAi) oder Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Cas9 (CRISPR/Cas9) benutzt wurden. Es wurde gezeigt, dass das Silencing der HLA-Expression unter Verwendung von RNAi eine allogene Immunreaktion in vitro und in vivo verhindert. Es ist zu beachten, dass die residuale Expression der HLA-Klasse I wesentlich ist, um die natürliche Killer-Zytotoxizität zu verhindern. Mehrere Studien haben gezeigt, dass in einem Maus-Modell für den PLT-Refraktärzustand von iPSC abgeleitete HLA-universelle Blutplättchen ausreichendes Überleben zeigten. Diese Daten legen nahe, dass in vitro hergestellten MKs und PLTs mit geringer Immunogenität bei auf Thrombozyten beruhenden Therapien eine Alternative zur Thrombozytenspende und somit eine Komponente bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Alloimmunisierung werden können.

AKTUELLER STAND DER GROSS(LARGE-SCALE)-PRODUKTION VON THROMBOZYTEN UNTER VERWENDUNG VON BIOREAKTOREN

Trotz aller Anstrengungen, MKs und PLTs in vitro zu produzieren, ist die Anzahl der generierten Zellen für klinische Anwendungen nicht ausreichend (3–10 Thrombozyten pro MK). Eine mögliche Erklärung ist, dass die ex vivo Generierung in einer statischen Kultur durchgeführt wurde, die nicht den Blutfluss, der die Proplatelets in der richtigen Größe erzeugt, nachahmte. Um diese Einschränkung zu beheben und die physiologischen Bedingungen in vivo zu imitieren, wurden verschiedene Arten von Bioreaktoren entwickelt. Bioreaktoren enthalten eine dreidimensionale Kultur, die die Oberfläche der MKs erhöht, um die Bildung von Blutplättchen durch solche Scherkräfte zu fördern, wie sie im Blutfluss vorliegen und die Bildung der Blutplättchen an der Proplatelet-Spitze innerhalb des Knochenmark-Blutgefäßes in vivo einleiten. Bioreaktoren, die auf optimale Scherkraft, Schichtdicke (extrazelluläre Matrixproteine) und Medienzusammensetzung aus-

gelegt sind, zeigten eine signifikante Steigerung sowohl der Anzahl als auch der Rate an gebildeten Blutplättchen (Ertrag von 30–70 PLTs pro MK). Außerdem können aufgrund der Unabhängigkeit der Bioreaktoren von der MK-Quelle diese einfach an zukünftige Differenzierungsmodelle bei den Stammzellkulturen angepasst werden. Ein Ertrag von ~100 PLTs pro MK reicht aus, um präklinische/klinische Studien zu unterstützen. Damit im Labor generierte PLTs im Vergleich zu von Spendern gewonnenen PLTs preislich wettbewerbsfähig sind, ist ein Ertrag von ≥ 1000 PLTs pro MK (physiologischer PLT-Ertrag) erforderlich.

GMP-PRODUKTION UND DER BEDARF AN QUALITÄTSKONTROLLEN

Zurzeit werden aufgrund ihrer Verfügbarkeit, großen Skalierbarkeit und geringen ethischen Bedenken native oder gentechnisch veränderte iPSCs als die vielversprechendste Quelle von Zellen für in vitro Blutplättchenproduktion angesehen. Um jedoch sichere klinische Produkte für die Transfusions- und regenerative Medizin von in vitro differenzierten PLTs zu erreichen, müssen die entwickelten Protokolle die spezifischen GMP-Anforderungen, einschließlich Durchführbarkeit, Praktikabilität und hohem PLT-Ertrag und -Qualität adressieren. Bei der GMP-konformen in vitro Herstellung von Blutplättchen müssen folgende Aspekte berücksichtigt werden:

1. Sicherheit der Quelle der Vorläuferzelle: Die Anamnese des Stammzellspenders sollte bekannt sein und die Strategie der Reprogrammierung der Zellen der Quelle für induzierte pluripotente Stammzellen muss in GMP-Compliance sein. Darüber hinaus sollte der Ansatz der Reprogrammierung vorzugsweise nicht-integrative Vektoren benutzen. Außerdem muss das Produkt der differenzierten PLTs oder MKs bestrahlt werden, um das Risiko von ruhenden, möglicherweise Tumor auslösenden Zellen zu reduzieren.
2. Differenzierungsprotokolle sollten xenogene Komponenten vermeiden. Dementsprechend werden eine Serum-/Feeder-freie Kultur und die Verwendung von tierfreien Antibiotika und Cytokinen empfohlen.
3. Es sollte jegliches Kontaminationsrisiko eliminiert werden, z. B. durch die Verwendung von automatisierten Systemen für die Kulturen. Die Umsetzung dieser Sicherheitsaspekte wird ein großer Schritt hinsichtlich der Umsetzung der ex vivo Thrombozytenproduktion in die klinische Anwendung sein.

SCHLUSSFOLGERUNGEN UND ZUKÜNFTIGE ASPEKTE

Thrombozyten werden zurzeit ausschließlich von menschlichen Spendern gewonnen, wobei ein begrenztes Angebot herrscht und Bedenken hinsichtlich der Sicherheit aufgrund der Lagerbedingungen bestehen. Während es zurzeit möglich ist, menschliche MKs von ES-Zellen, Nabelschnurblut und iPSCs zu isolieren und zu kultivieren, bleibt es ein Problem, menschliche MKs dazu anzuregen, eine ausreichende Anzahl an Blutplättchen zu produzieren, damit es klinisch und wirtschaftlich rentabel wird. Durch die weitere Erforschung von wichtigen physiologischen notwendigen Aspekten der Thrombozytenproduktion in skalierbaren mikro-/makrofluiden Bioreaktoren könnte es in der Zukunft möglich sein, weniger riskante und funktionelle menschliche, im Labor generierte Thrombozyten herzustellen, die die für die klinische Anwendungen erforderlichen Erträge erreichen.

Die Autoren



Dr. rer. nat. Irene Marini

Transfusionsmedizin-Universitätsklinikum
Tübingen (UKT)
irene.marini@med.uni-tuebingen.de



Dr. med. Karina Althaus

Fachärztin für Transfusionsmedizin,
Zusatzbezeichnung Hämostaseologie
Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin
Tübingen gGmbH (ZKT)
karina.althaus@med.uni-tuebingen.de



Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Facharzt für Transfusionsmedizin,
Zusatzbezeichnung Hämostaseologie
tamam.bakchoul@med.uni-tuebingen.de

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

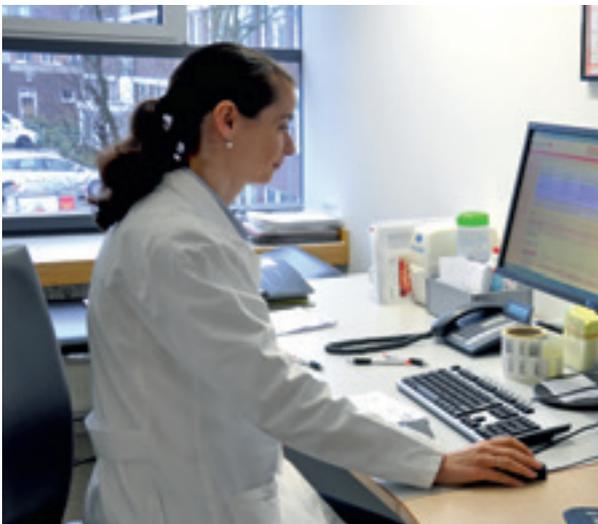
Die DRK-Blutspendedienste suchen neue Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Von der Küste und den Nordseeinseln bis in die Alpen rufen die DRK-Blutspendedienste unermüdlich zur Blutspende auf. In letzter Zeit häufen sich allerdings auch die offenen Stellenangebote der Blutexperten. Vor allem im medizinischen Bereich bleiben manche Stellen länger unbesetzt als gewünscht, weil geeignete Bewerber schwer zu finden sind. Unter www.drk-blutspende.de/karriere listet jeder DRK-Blutspendedienst seine aktuell offenen Stellen auf. Bewerberinnen und Bewerber sind willkommen, sich in ihrer Wunschregion umzuschauen.

Drei Beispiele aus NRW für die Möglichkeiten, die ein DRK-Blutspendedienst als Arbeitgeber bietet.

DR. ANNA BÖCKENHOFF

Dr. Anna Böckenhoff (41) arbeitet seit 2015 im Zentrum für Transfusionsmedizin Münster des DRK-Blutspendedienstes West. Sie spricht schnell, sie hat einen flotten Schritt und man glaubt ihr sofort, dass sie fleißig und effizient arbeitet. Ihr Medizin-Studium hat sie zum Beispiel durch eine halbe Stelle in ihrem erlernten Beruf als MTA finanziert.



Sie hat viele Arbeitsbereiche kennengelernt und als MTA unter anderem im Institut für Transfusionsmedizin und Transplantationsimmunologie und in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Münster gearbeitet. Sie war Assistenzärztin in der Inneren Medizin und in der Gynäkologie. Dr. Böckenhoff: „Natürlich war es schön, unmittelbar den Patientinnen helfen zu können, aber durch die oft langen Dienste auch sehr stressig. Ich kam gar nicht mehr richtig zur Ruhe.“

Für die Transfusionsmedizin hat sie sich entschieden, weil sie die Immunhämatologie und die Arbeit im Labor immer schon spannend fand. Vor allem aber auch, weil sie beim DRK-Blutspendedienst die Möglichkeit hat, Beruf und Familie unter einen Hut zu bringen. Die Geburt ihres Sohnes im Jahr 2014 ließ sie aktiv nach einer Teilzeitstelle mit klaren Arbeitszeiten und ohne 24-Stunden-Dienste suchen. In Münster bekam sie die Möglichkeit, zunächst 20 Wochenstunden zu arbeiten. Als die Kindergartenzeiten großzügiger wurden, passten 23 Wochenstunden. Gerne nimmt sie dafür in Kauf, die Facharztprüfung erst nach sechs Jahren (statt nach drei) ablegen zu können. „Es gefällt mir sehr gut, mir die Arbeit zum großen Teil selbst einteilen zu können. Ich schätze das kollegiale Miteinander und die gute Atmosphäre.“ Dr. Böckenhoff hat Leitungsaufgaben in der stationären Blutspende in Münster übernommen, ist verantwortliche Ansprechpartnerin für Apherese, Eigenblut und ambulante Transfusionen. Zusätzlich ist sie mittlerweile als Strahlenschutzbeauftragte und Qualitätsbeauftragte für Hämotherapie qualifiziert und darf als von der Bezirksregierung bestellte Sachkundige Person Blutprodukte freigeben.

GABRIELE ARLT

„Da liegen Welten dazwischen.“ Gabriele Arlt kann selbst kaum glauben, wie sich ihr Berufsleben verändert hat. Im Januar 2018 (zum Zeitpunkt dieses Interviews) steckt sie mitten in der Ausbildung zur Rettungsanwältin. Ab März wird die 47-jährige als Mitarbeiterin im Entnahmedienst des ZTM Münster bei den Blutspendeterminen im Münsterland unterwegs sein.

Man hört noch, dass sie in Baden-Württemberg geboren und aufgewachsen ist. Dort hat die ausgebildete Konditorin zunächst nicht nur in einer Konditorei, sondern auch in einem Batteriewerk und bei einem Brillenhersteller gearbeitet. Danach leitete sie zehn Jahre lang eine Pension mit Gästezimmern und Ferienwohnung. 2017 folgte sie ihrem Mann nach Münster. Durch Zufall hatte er gehört, wie zwei Mitarbeiterinnen des DRK-Blutspendedienstes sich darüber unterhielten, dass sie bei ihrer Arbeit in der Blutspendestation Münster dringend Unterstützung bräuchten. „Ich hab's mir dann mal angeschaut“, sagt Gabriele Arlt. Und es hat gepasst. Ob man Pensionsgäste oder Blutspender freundlich behandelt, ist vielleicht gar kein so großer Unterschied. Sorgfalt, Verantwortungsbewusstsein und die Fähigkeit, sich in andere hineinversetzen zu können, gehören für Gabriele Arlt ganz selbstverständlich zum Leben und bringen in allen beruflichen Stationen ein gutes Feedback. Zu lernen gab es dennoch jede Menge: Hb-Wert messen, Blutbeutel und Pilotröhrchen vorberei-

ten, Plasmapherese-Maschinen bestücken, Nadeln ziehen. „Ich bin selbst erstaunt, was ich alles schaffen kann“, sagt Gabriele Arlt, die am Morgen unseres Gesprächs eine kurze Nacht mit sieben Rettungsdienst-Einsätzen in acht Stunden hinter sich hat. Sie wirkt immer noch von sich selbst überrascht und freut sich auf die weitere Arbeit beim DRK-Blutspendedienst, die sicherlich noch die eine oder andere Herausforderung mit sich bringen wird. Als Teamhelferin war ihre Teilzeit-Stelle auf ein Jahr befristet. Nach abgeschlossener Rettungsanwältinnen-Ausbildung wird sie als Punktionskraft eingearbeitet und in Vollzeit angestellt.



REGINE RIETZ

Die Berufswahl war für Regine Rietz (50) gar keine Frage. Mit jedem Biologie-Experiment in der Schule stieg die



Gewissheit: „Ich will MTA werden.“ Die Bezeichnung Medizinisch-technischer Assistent/Medizinisch-technische Assistentin (MTA) bildet mittlerweile einen Überbegriff, hinter dem sich vier eigenständige Berufe verbergen: MTLA – Laboratoriumsmedizin, MTRA – Radiologie, MTAF – Funktionsdiagnostik, VMTA – Veterinärmedizin. Als Regine Rietz ihre MTA-Ausbildung 1986 im Gelsenkirchener Hygiene-Institut begann, gab es die Ausdifferenzierung in dieser Form noch nicht. Die Lüdenscheiderin fand ihren ersten Arbeitsplatz nach der bestandenen MTA-Prüfung in der Laborpraxis Dr. Krigar in Lüdenscheid. „Dort war zwar nicht alles auf dem neuesten Stand, aber ich habe unglaublich viel gelernt.“ Doch da war der Traum, mit Firmenwagen und Aktenkoffer als Außendienstler für Diagnostika durch die Lande zu reisen. Der Stellenwechsel klappte, der Traum wurde nicht wahr. „Ich fand das ziemlich einsam und trist.“ Regine Rietz kündigte 1995 und bekam vom Arbeitsamt die Empfehlung, sich beim DRK-Blutspendedienst in Hagen zu bewer-

ben. „Ich konnte mir in diesem Zusammenhang gar keine Tätigkeit beim DRK-Blutspendedienst vorstellen und fand die Überlegung, dort zu arbeiten, etwas sonderbar.“ Wieder war die Realität anders als die Erwartung. Ein gutes Vorstellungsgespräch, eine freundliche Begrüßung, neue Aufgaben, die Regine Rietz herausforderten und faszinierten. „Wir haben 700 bis 1 000 Pilotröhrchen mit Blutproben am Tag abgearbeitet. Das waren ganz andere Dimensionen als in der Arztpraxis. Am Ende des ersten Arbeitstages tanzten die Röhrchen-Nummern vor meinen Augen.“ Die Anforderungen an exaktes Arbeiten und Präzision waren hoch, denn bei Bluttransfusionen kann es schnell um Leben und Tod gehen.

1997 entschied der DRK-Blutspendedienst NRW, ein mehr als eintausend Quadratmeter großes Zentrallabor für ganz NRW in Hagen aufzubauen. Seit 2003 untersuchen Regine Rietz und ihre Kollegen auch die Blutproben aus

Rheinland-Pfalz und dem Saarland. Aus den 700 Röhrchen sind derzeit bis zu 4 000 Fälle pro Tag geworden. Vieles läuft automatisch. Vor kurzem hat der Blutspendedienst ein neues System mit einer komplexen Laborautomation zur Testung der Serologie etabliert. Regine Rietz ist mittlerweile Labormanagerin und kann nur den Kopf schütteln, wenn sie sich anhören muss, dass sie und ihre 24 Kollegen ja nur Maschinen bedienen würden. „Ich muss genau wissen, was die Maschine macht, das Gerät beherrschen und Fehler beurteilen. Die Aufsichtsbehörden und unsere Kunden kontrollieren und auditieren uns häufig, denn wir müssen garantieren, dass jede Blutprobe genau nach den Vorschriften untersucht wird.“ Sie sagt es so, als könne sie sich keinen besseren Beruf vorstellen. „Ich habe vor über zwanzig Jahren aus der Not heraus beim DRK-Blutspendedienst angefangen. Jetzt bin ich schon lange hier zu Hause.“

Die Autorin



Claudia Müller

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

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

Konkrete Umsetzung der Richtlinie Hämotherapie

Dokumentierte Einweisung neuer ärztlicher Kollegen durch den Transfusionsbeauftragten

LESERFRAGE:

In der aktuellen Version der Hämotherapie Richtlinien 2017 wird mir als Transfusionsbeauftragtem nun auch die Aufgabe zugewiesen, alle Ärzte in meinem Zuständigkeitsbereich in die Durchführung der Bluttransfusion

einzuweisen. Gibt es hierzu Hinweise zum Umfang, zur Art und Weise, wie das zu geschehen hat und zur praktischen Durchführung?

ANTWORT:

Analog zu anderen ärztlichen Eingriffen ist natürlich auch für die Durchführung einer Bluttransfusion eine Einweisung der Person, die den Eingriff zum ersten Mal durchführt, erforderlich. Im Bereich des Transfusionswesens gibt es hierzu Vorgaben, die im Transfusionsgesetz und in der Richtlinie Hämotherapie festgelegt sind. Während das Transfusionsgesetz in § 13(2) nur allgemein festschreibt, dass ärztliche Personen, die eigenverantwortlich Blutprodukte anwenden, ausreichende Erfahrung in dieser Tätigkeit besitzen müssen, finden sich nun in der 2017 veröffentlichten Novelle der Richtlinie Hämotherapie genauere Ausführungen. Hier liest man unter 6.4.1.3.1 die folgende Anforderung an den transfundierenden Arzt:

„Jeder Blutprodukte anwendende Arzt muss die dafür erforderlichen Kenntnisse und ausreichende Erfahrung besitzen sowie von einem Transfusionsbeauftragten in die einrichtungsspezifischen Abläufe und Organisationsstrukturen dokumentiert eingewiesen worden sein.“

Passend dazu ist im Aufgabenspektrum des Transfusionsbeauftragten unter 6.4.1.3.3.2 unter anderem „die Einweisung aller Ärzte, die hämotherapeutische Maßnahmen durchführen, in die einrichtungsspezifischen Abläufe und Organisationsstrukturen“ aufgeführt.

Bemerkenswert dabei ist die Differenzierung, dass der Arzt, der Blutprodukte anwendet, die erforderlichen Kenntnisse und ausreichende Erfahrung besitzen muss (woher auch immer) und sich die Verpflichtung zur Einweisung für den Transfusionsbeauftragten sehr deutlich nur

auf die „einrichtungsspezifischen Abläufe und Organisationsstrukturen“ bezieht. Gleichwohl hat es sich in der Praxis bewährt, im Rahmen dieser Einweisung auch allgemein gültige Regeln für die Durchführung der Transfusion zu behandeln und sich der Kenntnisse und der Erfahrung der neuen Kollegin oder des neuen Kollegen zu versichern. Darüber hinaus ist es sicherlich seitens des Hauses sinnvoll zu dokumentieren, dass neue ärztliche Kolleginnen und Kollegen nicht nur in die einrichtungsspezifischen Abläufe eingewiesen wurden, sondern dass man sich auch vergewissert hat, dass sie die erforderlichen Kenntnisse besitzen.

Nachfolgend möchten wir aus der Sicht eines Transfusionsverantwortlichen (AR) und eines Qualitätsbeauftragten Hämotherapie (TZ) unsere Erfahrungen schildern. Das, was die Richtlinien Hämotherapie nun einfordern, wird in vielen Häusern schon seit Jahren praktiziert. Wir berichten über die bewährte praktische Umsetzung im klinischen Alltag. Dabei sind je nach der Größe und Organisation des Hauses verschiedene Abläufe möglich.

Zunächst muss der rein organisatorische Ablauf sichergestellt sein. Für jede neu eingestellte ärztliche Person (aber natürlich auch für alle anderen bereits transfundierenden ärztlichen Personen, so bis dato noch nicht geschehen) muss sichergestellt werden, dass sie durch den Transfusionsbeauftragten eingewiesen wird. Den Anstoß hierzu kann in größeren Häusern sinnvollerweise die Personalabteilung geben. Hier empfiehlt sich, diese Einweisung fest in den Einweisungsprozess des Hauses zu integrieren (ähnlich der Arbeitsschutz- und Datenschutzeinweisung und der Schlüsselübergabe). Es ist auch zu über-

legen, den Nachweis der Einweisung im Original durch die Personalabteilung zu dokumentieren und zu den Personalakten zu nehmen. Einer der Autoren (TZ) kann sich erinnern, dass die unterschriebene Transfusionsanweisung in einem Uni-Klinikum schon vor mehr als 25 Jahren Teil der Vertragsunterlagen bei der Einstellung waren. Damit sind die Vollständigkeit der Unterlagen und der Nachweis der dokumentierten Einweisung im Streitfall sichergestellt. Insbesondere für größere Häuser ist das empfehlenswert. In kleineren Häusern mit überschaubarem Personalbestand kann dies aus der Erfahrung eines der Autoren (AR) auch auf der Ebene des Transfusionsverantwortlichen oder Transfusionsbeauftragten geregelt werden. Wichtig ist es dann nur, dass der Transfusionsverantwortliche zeitnah die Information über neu eingestellte Mitarbeiter aus der Personalabteilung erhält.

Da die Einweisung dokumentiert zu erfolgen hat, hat es sich bewährt, hierfür ein Formular zu verwenden, in dem in Form einer Checkliste die wichtigsten Einweisungsinhalte aufgeführt werden. Im Rahmen der Einweisung können dann die besprochenen Punkte der Checkliste abgehakt werden. Anschließend wird das Protokoll vom Transfusionsbeauftragten und vom eingewiesenen Arzt unterschrieben und gemäß der Festlegung des QM-Handbuches archiviert.

Es ist sicherlich sinnvoll, zumindest die erste Transfusion gemeinsam mit einem erfahrenen Arzt durchführen zu lassen und dies dann auch noch im Einweisungsprotokoll zu dokumentieren. Ob dies in jedem Haus durch

den Transfusionsbeauftragten durchgeführt werden kann, ist im Einzelfall zu entscheiden, wünschenswert wäre es aber. In einigen selten transfundierenden Abteilungen wird das jedoch nicht möglich sein.

Das Verfahren ist im QM-Handbuch zu hinterlegen. Wir haben hier einen Muster Schulungs- und Fortbildungsplan Transfusionsmedizin zur Verfügung gestellt. Bitte auch die nicht ärztlichen Mitarbeiter, die am Prozess der Transfusion beteiligt sind, bei der Schulung und Einweisung nicht vergessen. Dies ist aber nicht Aufgabe des Transfusionsbeauftragten. Diese Verantwortlichkeiten sind durch die Transfusionskommission festzulegen.

Viele Inhalte der Einweisung können im Allgemeinen für jedes Haus in standardisierter Form übernommen werden, da natürlich viele Aspekte allgemein gültig sind. Darüber hinaus sind jedoch die jeweils spezifischen Regelungen für jedes Haus ggf. einzeln aufzuführen. Dies betrifft z.B. das Meldewesen und die Ansprechpartner. Hier ist es sinnvoll auf die Kenntnis der relevanten SOPs zu verweisen. Das Einweisungsformular sollte insgesamt nicht länger als eine Seite sein.

Als Anregung fügen wir hier zwei unterschiedlich umfangreiche Muster des Unterweisungs-Dokumentes sowie einen Schulungsplan bei, die gerne verwendet werden können und in editierbarer Form auf der Homepage der Hämotherapie heruntergeladen werden können.

Dr. med. Axel Runge und PD Dr. med. Thomas Zeiler

12th International Donor Registry Conference

Alle zwei Jahre veranstaltet die weltweite Dachorganisation aller Register freiwilliger Blutstammzellspender, die World Marrow Donor Association (WMDA), ihre Fachtagung, die International Donor Registry Conference (IDRC). Sie ist wohl die bedeutendste Veranstaltung, die sich spezifisch mit der Spende von Blutstammzellen beschäftigt und behandelt alle Aspekte von der Werbung und Auswahl von Spendern bis hin zur Transplantation und darüber hinaus.

Neben der Darstellung des Standes der Technik, aktueller Forschungsergebnisse und mittelfristiger Perspektiven bietet sie nicht nur Teilnehmern aus den internationalen Spenderregistern selbst, sondern auch ihren Kooperationspartnern in Transplantationszentren, Spenderdateien, Sucheinheiten und Entnahmeeinheiten eine ideale Plattform für den fachlichen Austausch.

Die Vorträge renommierter internationaler Referenten werden alle aktuellen Themenbereiche behandeln, wobei die inhaltlichen Schwerpunkte in folgenden Themenbereichen liegen werden:

- ethische Herausforderungen im Bereich der Blutstammzellspende
- aktuelle Themen bei der Spenderauswahl
- Suchsysteme der Zukunft
- rechtliche und regulatorische Aspekte
- aktuelle Themen aus der Blutstammzellspende und Transplantation
- Standardisierung und Integration aktueller Entwicklungen
- Forschung heute – Routine von morgen

Vor der eigentlichen IDRC finden zwei Tage lang die Sitzungen der zahlreichen Kommissionen und Arbeitsgruppen der WMDA statt.

12TH INTERNATIONAL DONOR REGISTRY CONFERENCE
AND WMDA WORKING GROUP MEETINGS

MUNICH
IDRC 2018

26 - 30 JUNE 2018
TOGETHER TOWARDS TOMORROW

We would be delighted to welcome you for a memorable
12th International Donor Registry Conference.

More information:
www.wmdamunich2018.com

MUNICH IDRC 2018 WMDA

Logo of the German Bone Marrow Donor Registry (ZKR)

Die IDRC wird traditionsgemäß von dem vor Ort zuständigen nationalen Spenderregister ausgerichtet. Dieses Mal lädt das Zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKR) die Teilnehmer ganz herzlich nach München in die Alte Kongresshalle ein. Die Kongresssprache ist Englisch, weitere Details sind auf der Homepage der Konferenz unter www.wmdamunich2018.com zu finden.



hämotherapie

15 Jahre



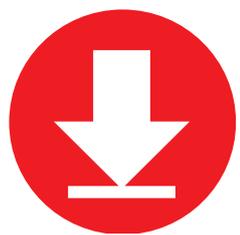
876 770

publizierte Magazine

224

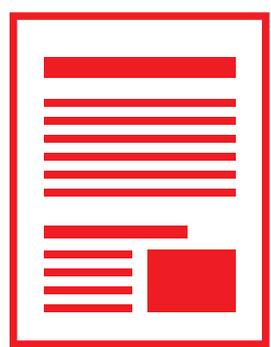
verschiedene Autoren





1 545 000
Downloads

346
Beiträge



jährlich
90 000
Besucher auf
der Website



Die Autoren



Dr. med. Karina Althaus

Dr. med. Karina Althaus ist Fachärztin für Transfusionsmedizin (2013) mit Zusatzbezeichnung Hämostaseologie (2014). Seit 2018 leitet Sie das HLA- und Thrombozytenlabor am ZKT in Tübingen. Nach dem Humanmedizinstudium in Jena (1999–2006) arbeitete Frau Althaus zunächst in der Transfusionsmedizin in Jena (2006–2007, Prof. Barz) und vervollständigte Ihre Facharztweiterbildung in der Transfusionsmedizin und Anästhesie in Greifswald (2008–2017 Prof. Greinacher (Transfusionsmedizin), Prof. Wendt (Anästhesie)).

Frau Althaus beschäftigt sich überwiegend mit den immunologisch und nichtimmunologisch vermittelten (hereditären) Thrombozytopenien.

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gemeinnützige GmbH (ZKT), karina.althaus@med.uni-tuebingen.de



Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Herr Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul leitet das Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin gGmbH (ZKT) in Tübingen als Ärztlicher Direktor und Geschäftsführer seit Februar 2016. Im Jahr 2007 promovierte Dr. Bakchoul zum Doktor der Humanmedizin am Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Zuvor war er als Assistenzarzt im Bereich der Plastischen Chirurgie, der Klinischen Hämostaseologie sowie Klinischen Immunologie und Transfusionsmedizin von 2004 bis 2007 in Damaskus, im Saarland und in Gießen tätig.

Nach einem einjährigen Auslandsforschungsaufenthalt in Milwaukee/USA übernahm Dr. Bakchoul von 2009–2011 die Leitung des Thrombozytenlabors am Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikum in Gießen und Marburg. Der Abschluss zum „Facharzt für Transfusionsmedizin“ folgte. 2012 wurde Dr. Bakchoul nach Greifswald auf eine W1-Professur berufen. Am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin in Greifswald leitete Dr. Bakchoul von 2012 bis 2016 auch das HLA- und Thrombozytenlabor. Ende 2015 habilitierte Dr. Bakchoul sich im Fach Transfusionsmedizin und absolvierte die Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Mehrfache Preise und Auszeichnungen kennzeichnen seinen Weg ebenso wie verschiedene Positionen und Mitgliedschaften in namhaften Verbänden und Gesellschaften seines Fachbereiches.

Herr Dr. Tamam Bakchoul ist Jahrgang 1978, verheiratet und hat drei Kinder. Er wohnt mit seiner Familie in Tübingen.

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin gemeinnützige GmbH, Tübingen, tamam.bakchoul@med.uni-tuebingen.de



Dr. med. Robert Deitenbeck

Dr. med. Robert Deitenbeck ist Facharzt für Transfusionsmedizin mit Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Nach dem Studium absolvierte er seine klinische Zeit an der Chirurgischen Klinik am Kantonalen Spital Walenstadt (SG) in der Schweiz. In den Jahren 1995–1998 absolvierte er seine transfusionsmedizinische Facharztweiterbildung am Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Universität Düsseldorf. Seit 1998 ist er im DRK-Blutspendedienst West gGmbH tätig. Hier war er zunächst

bis Ende 2005 als Leiter der Abteilung Entnahme am Standort Ratingen-Breitscheid tätig, bis er Anfang 2006 die ärztliche Leitung des Zentrums für Transfusionsmedizin Hagen übernahm. Der Standort Hagen beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der z. T. überregionalen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen erythrozytären Antigen-/Antikörperkonstellationen und betreibt für diese Zwecke eines von drei in Deutschland verbliebenen Depots mit kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten mit seltenen Blutgruppenmerkmalen.

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH,
Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen, r.deitenbeck@bsdwest.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,
c.geisen@blutspende.de



Prof. Dr. med. Harald Klüter

Herr Prof. Dr. med. Harald Klüter ist Professor für Transfusionsmedizin und Immunologie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunologie des DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –

Hessen gGmbH. Nach dem Studium der Pharmazie und der Medizin in Mainz und Lübeck folgten die Promotion an der Universität Hamburg und die Habilitation an der Medizinischen Universität zu Lübeck. Herr Prof. Dr. Klüter ist Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer und 1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI).

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie
Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg,
h.klueter@blutspende.de



Dr. rer. nat. Irene Marini

Dr. Irene Marini ist seit 2016 als Post-Doktorandin am Zentrum für Transfusionsmedizin Tübingen tätig. Im Rahmen ihrer Forschungstätigkeit wurde sie 2016 mit dem Best Abstract Award der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie ausgezeichnet. Ihre Promotion erlangte sie 2016 am Institut für Zellbiologie

und Immunologie der Universität Stuttgart, nachdem sie zuvor den Masterstudiengang Zell- und Molekularer Biologie an der Universität Rom erfolgreich absolvierte.

*Transfusionsmedizin-Universitätsklinikum Tübingen (UKT),
irene.marini@med.uni-tuebingen.de*



Claudia Müller

Claudia Müller ist seit 1993 Pressereferentin im Zentrum für Transfusionsmedizin Münster des DRK-Blutspendedienstes West gGmbH. 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



Prof. Dr. med. Michael Müller-Steinhardt

Herr Prof. Dr. med. Michael Müller-Steinhardt ist leitender Oberarzt und Abteilungsleiter am Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH. Nach Studium der Humanmedizin in Bonn und Lübeck folgte 1994 die Promotion am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Lübeck und 2004 die Habilitation für das Fach Immunologie und Transfusionsmedizin. Seit 2005 ist er Oberarzt am Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim.

*Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie
Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg,
m.mueller-steinhardt@blutspende.de*



Dr. med. Andreas Opitz

Herr Dr. med. Andreas Opitz wechselte 1994 nach seiner Weiterbildung zum Facharzt für Anästhesie am Klinikum Fulda in das Fachgebiet Transfusionsmedizin. Nach Stationen in Kassel und Würzburg legte er 1999 in München seine Prüfung zum Facharzt für Transfusionsmedizin ab. Es folgten diverse Zusatzqualifikationen, u.a. „Ärztliches Qualitätsmanagement“.

Nach insgesamt 13 Jahren am Universitätsklinikum Würzburg übernahm Herr Dr. Opitz von 2010 bis 2013 die Funktion des stellvertretenden Institutsleiters im Institut Kassel des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen gGmbH. Seit 2014 ist er ärztlicher Geschäftsführer der DRK Blutspendedienst Rheinland-Pfalz und Saarland gGmbH in Bad Kreuznach.

Des Weiteren nimmt er für mehrere Krankenhäuser im Versorgungsbereich die Funktion des Qualitätsbeauftragten Hämotherapie bzw. die Leitung des immunhämatologischen Labores wahr.

Herr Dr. Opitz ist Bereichsleiter Apherese der Muttergesellschaft DRK Blutspendedienst West.

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



Dr. rer. nat. Eduard K. Petershofen

Facharzt für Transfusionsmedizin und promovierter Diplom-Biologe.

Er ist ärztlicher Leiter des Standortes Oldenburg am Institut Bremen-Oldenburg. Er leitet die Kommission für Klinische Hämotherapie von DGTI & BDT und betreut die Webseite www.transfusionspraxis.de.

*DRK-Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige GmbH, Institut Oldenburg,
petershofen@bsd-nstob.de*



Dr. med. Axel Runge

Dr. med. Axel Runge ist Facharzt für Anästhesiologie mit der Zusatzbezeichnung Intensivmedizin und der Fachkunde Rettungsdienst. Er arbeitet seit 2002 als Oberarzt in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin im Evangelischen Krankenhaus Bethesda in Duisburg. Seit 2008 ist er dort Transfusionsverantwortlicher, seit 2012 auch Blutdepotleiter.

*Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Ev. Krankenhaus BETHESDA,
Duisburg, a.runge@bethesda.de*



Prof. Dr. med. Christian Weidmann

Prof. Dr. Christian Weidmann lehrt an der Hochschule Furtwangen im Studiengang „Angewandte Gesundheitswissenschaften“ mit dem Schwerpunkt Gesundheit im ländlichen Raum. Nach dem Studium der Soziologie und der Politischen Wissenschaft an der Universität Heidelberg arbeitete er zunächst am Robert Koch-Institut und am Mannheimer Institut für Public Health als wissenschaftlicher Mitarbeiter und promovierte zu den Entstehungsbedingungen langjähriger Blutspenderkarrieren. Anschließend arbeitete er als Datenanalytiker für die AOK Baden-Württemberg, ehe er 2016 an die Hochschule Furtwangen wechselte.

*Hochschule Furtwangen, Fakultät Gesundheit, Sicherheit, Gesellschaft,
christian.weidmann@hs-furtwangen.de*



Dr. med. Christof Weinstock

Dr. med. Christof Weinstock ist Facharzt für Transfusionsmedizin. Seit 2011 leitet er die Abteilung Blutgruppenserologie und Immunhämatologie am Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik in Ulm.

*Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm
gemeinnützige GmbH, c.weinstock@blutspende.de*



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. Dr. Zeiler ist Facharzt für Transfusionsmedizin und führt die Zusatzbezeichnung Hämostaseologie.

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

DIE REDAKTION DER HÄMOTHERAPIE



Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen
gemeinnützige GmbH, Tübingen



Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen
gemeinnützige GmbH, Ulm



Dr. med. Robert Deitenbeck

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH,
Hagen



Prof. Dr. med. Axel Seltsam

DRK-Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige GmbH,
Springe



Claudia Müller

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH,
Münster



Prof. Dr. med. Torsten Tonn

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gemeinnützige GmbH,
Dresden



Dr. med. Markus M. Müller

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen
gemeinnützige GmbH, Frankfurt/Main



PD Dr. med. Thomas Zeiler

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH,
Breitscheid



Dr. Ernst-Markus Quenzel

Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes
gemeinnützige GmbH, München

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 Redaktionsservice

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



Redaktionsservice

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

Wir legen jede Frage unseren transfusionsmedizinischen Experten vor

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

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

www.drk-haemotherapie.de/leserservice

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

Abonnieren Sie die hämotherapie als digitale Ausgabe!

So verpassen Sie keine Ausgabe mehr!

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

Die hämotherapie erscheint als ebook und als PDF-Version.



www.drk-haemotherapie.de

Alle Ausgaben auch online als PDF & ebook