

Kind  
Rh+

Mutter  
Rh-

**Deutsches Rotes Kreuz**   
DRK-Blutspendedienste

- Patientenbezogenes Rückverfolgungsverfahren bei Verdacht auf transfusionsbedingte Übertragung von HIV, HCV oder HBV
- Neue Therapieoptionen in der Behandlung der Hämophilie
- Inhibitoren des Komplementsystems
- Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen
- Andere Gene – gleiche Chancen
- Neue E-Health-Plattform
- Vom Beruf zur Berufung
- Blutspendewesen in Laos

## 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: 18.210 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

### Zitierweise:

hämotherapie, 31/2018, Seite ...

## Inhalt

<b>Editorial 31/2018</b>	<b>3</b>
<b>Patientenbezogenes Rückverfolgungsverfahren bei Verdacht auf transfusionsbedingte Übertragung von HIV, HCV oder HBV</b>	<b>4–9</b>
PD Dr. med. Thomas Zeiler, Dr. med. Angelika Reil	
<b>Neue Therapieoptionen in der Behandlung der Hämophilie</b>	<b>10–16</b>
Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach, Dr. med. Joachim Schwäble, Dr. med. Markus M. Müller, Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Erhard Seifried	
<b>Inhibitoren des Komplementsystems</b>	<b>17–28</b>
Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Dr. med. Sixten Körper, Dr. med. Christof Weinstock, Dr. med. Markus Anliker, Dr. med. Britta Höchsmann	
<b>Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen</b>	<b>29–37</b>
Prof. Dr. med. Tobias J. Legler	
<b>Andere Gene – gleiche Chancen</b>	<b>38–40</b>
Tanja Reimer, Prof. Dr. med. Peter Horn, Dr. med. Johannes Fischer, Dr. med. Dr. phil. Lambros Kordelas, Dr. med. Carlos Luis Jiménez Klingberg, PD Dr. med. Thomas Zeiler	
<b>Neue E-Health-Plattform</b>	<b>41–42</b>
<b>Vom Beruf zur Berufung</b>	<b>43–44</b>
<b>Leserfrage</b>	
<b>Delegation der Blutentnahme an nicht-ärztliches Personal</b>	<b>45–46</b>
PD Dr. med. Thomas Zeiler	
<b>Leserfrage</b>	
<b>EK-Temperatur vor Transfusion bei Patienten mit dem Antikörper Anti-I</b>	<b>46–47</b>
Dr. med. Christof Weinstock	
<b>Blutspendewesen in Laos</b>	<b>48–53</b>
Dr. med. Ernst-Markus Quenzel, Dr. med. Hans-Jürgen Ebbing	
<b>Die Autoren</b>	<b>54–56</b>



**Prof. Dr. med. Siegfried Görg**  
Institut für Transfusionsmedizin I  
Leitung, Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein



**Prof. Dr. med. Holger Hennig**  
Institut für Transfusionsmedizin  
(Lübeck) | Stellv. Direktor,  
Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein

## SEHR GEEHRTE LESERINNEN, SEHR GEEHRTE LESER,

wir freuen uns sehr, dass uns die Redaktion der „hämotherapie“ gebeten hat, anlässlich der 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) ein Editorial für die 31. Ausgabe zu verfassen. Passend zum vielfältigen Themenangebot auf der diesjährigen Jahrestagung werden in der aktuellen Ausgabe wieder sehr unterschiedliche Themen rund um die Transfusionsmedizin und zu angrenzenden Gebieten präsentiert. Das Themenspektrum reicht von den grundlegenden Erfordernissen einer Basisversorgung mit Blutprodukten über empfindliche Nachweismethoden von Blutmerkmalen bis hin zu modernen Therapieansätzen bei Patienten mit Erkrankungen des Blutes. Außerdem gibt es wieder einen Beitrag zu einem regulatorischen Thema, der das komplexe Rückverfolgungsverfahren bei Verdacht einer Infektionsübertragung durch Blutprodukte auf sehr verständliche Weise näherbringt.

Die Fortschritte der letzten Jahre in der Gendiagnostik waren gewaltig und haben in der Transfusionsmedizin zu einer passgenaueren Versorgung mit Blutbestandteilen beigetragen. Ganz besonders gilt das für die Charakterisierung von Blutgruppenmerkmalen, die sich dank hochsensitiver Analysesysteme auch in geringen Mengen im Blut bestimmen lassen. Mittlerweile ist es möglich, kindliche Blutzellen im peripheren Blut von Schwangeren nachzuweisen und daraus das Rhesus D (RhD)-Merkmal des ungeborenen Kindes ohne riskante Eingriffe zu bestimmen. Der Artikel von Herrn Prof. Legler gibt den aktuellen Stand rund um die Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen schwangeren Frauen umfassend wieder.

Große Fortschritte gibt es auch in der Behandlung der Hämophilie. Neue Behandlungsoptionen gehen über das bisherige Therapieprinzip der Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors und deren Limitationen hinaus. Der Artikel von Herrn Prof. Miesbach und Ko-Autoren fasst die herkömmlichen Behandlungsstrategien prägnant zusammen und stellt die Vorteile sowie Herausforderungen der neuen Therapieformen dar.

Die aktuelle Ausgabe der hämotherapie beschäftigt sich auch mit einer völlig neuartigen Therapieform, nämlich der Komplementinhibition. In dem Artikel von Herrn Prof. Schrezenmeier und Kollegen werden neue Behandlungsoptionen bei unterschiedlichen Erkrankungen mit pathophysiologischer Rolle des Komplementsystems vorgestellt und diskutiert. Mit Blick auf hämolytische Erkrankungen, hämolytische Transfusionsreaktionen oder ABO-inkompatible Organtransplantationen könnte diese Therapieform auch eine große Bedeutung für die Transfusionsmedizin erlangen.

Bereits in Heft 26 der hämotherapie hat es einen Beitrag zu immunhämatologischen Besonderheiten bei Menschen mit Migrationshintergrund und daraus resultierenden Blutversorgungsproblemen gegeben. Die Versorgung von Menschen mit Migrationshintergrund mit Blut- und Stammzellpräparaten gestaltet sich in Deutschland aufgrund der unterschiedlichen Verteilung von Blutgruppen- und HLA-Antigenen zwischen Migranten und der einheimischen Spenderpopulation mitunter sehr schwierig. Schlüssel zu einer besseren, weil passgenaueren Versorgung dieser Patienten ist eine möglichst hohe Spendebereitschaft von Bevölkerungsgruppen mit Migrationshintergrund. Der Artikel von Frau Reimer und Kollegen stellt die laufende Kampagne „BluStar.NRW“, ein aus EU- und Landesmitteln gefördertes Gemeinschaftsprojekt der Universitätsmedizin Essen, des Universitätsklinikums Düsseldorf, des DRK-Blutspendedienstes West, der Westdeutschen Spenderzentrale (WSZE) und der Caritas, vor. Auch diese Ausgabe der hämotherapie schaut wieder über den eigenen Tellerrand hinaus und blickt diesmal auf die Entwicklung des Blutspendewesens in dem Entwicklungsland Laos. Die Demokratische Volksrepublik Laos macht zwar gute Fortschritte in Bezug auf die allgemeine und wirtschaftliche Entwicklung, das Gesundheitssystem ist jedoch an vielen Stellen noch stark unterentwickelt.

Hilfreich für diejenigen, die Funktionen in der Hämotherapie bekleiden, dürfte auch der Beitrag von Herrn Prof. Zeiler und Frau Dr. Reil zum Thema „Patientenbezogenes Rückverfolgungsverfahren“ sein. Darin wird der sogenannte Look Back Prozess unter Berücksichtigung praktischer Aspekte dargestellt. Anhand von konkreten Fragestellungen und Beispielen werden dem Leser die komplexen Abläufe und regulatorischen Anforderungen des Rückverfolgungsverfahrens nähergebracht.

Einige der in diesem Heft dargestellten Themen der Transfusionsmedizin und angrenzender Gebiete werden auch auf der 51. Jahrestagung der Fachgesellschaft DGTI thematisiert. Im Rahmen von Plenarsitzungen mit Vorträgen international renommierter Referenten und in Vortragssitzungen mit eingeladenen Referenten und Rednern ausgewählter Abstracts werden die neusten Forschungsergebnisse präsentiert. Schwerpunktthemen werden in diesem Jahr die Stammzelltransplantation, die Zelltherapie, das perioperative Anämie-Management und die Infektionssicherheit von Blutprodukten sein. Des Weiteren werden technische Neuerungen wissenschaftlich in Kooperation mit den industriellen Partnern demonstriert und diskutiert.

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

Herzlichst,  
**Siegfried Görg und Holger Hennig**

# Patientenbezogenes Rückverfolgungsverfahren bei Verdacht auf transfusionsbedingte Übertragung von HIV, HCV oder HBV

Erfahrungen, Ergebnisse und Informationen für die Praxis

## Zusammenfassung

Patientenbezogene Rückverfolgungsverfahren dienen dazu, beim Verdacht auf das Vorliegen transfusionsbedingter Infektionsübertragungen die Zusammenhänge zu klären, mögliche weitere Infektionsübertragungen zu ermitteln, respektive zu verhindern. Das Vorgehen hierzu ist in Deutschland durch Gesetze, Richtlinien und Voten des Arbeitskreises Blut geregelt. Im vorliegenden Artikel wird der Look Back Prozess unter Berücksichtigung praktischer Aspekte dargestellt.

## Summary

Look back procedures as a part of the haemovigilance system are established to investigate suspected transfusion transmitted infections, to identify infectious blood donors and to avoid further transfusion transmitted infections. In Germany, look back procedures are regulated by law, regulations and votes from the "Arbeitskreis Blut". This paper describes the look back procedure with respect to working experience of the authors.

Trotz umfangreicher und sehr wirkungsvoller Maßnahmen zur Vermeidung der Übertragung von viralen Infektionen durch Blutprodukte kann dieses Risiko nie gänzlich ausgeschlossen werden. Standardisierte Rückverfolgungsverfahren, wie sie in Deutschland gemäß § 19 des Transfusionsgesetzes (TFG) vorgeschrieben sind, dienen dazu, beim Verdacht auf das Vorliegen einer transfusionsassoziierten Infektion (TTI) deren Ursache zu klären, diese Daten zentral zu sammeln und nach Möglichkeit aufgrund dieser Erkenntnisse weitere Übertragungen zu vermeiden. Im Folgenden möchten wir aus der langjährigen Erfahrung der Stufenplanbeauftragten (AR) und des Leiters (TZ) eines großen Blutspendedienstes mit patientenbezogenen Rückverfolgungsverfahren berichten und den meldepflichtigen Ärzten in den Einrichtungen der Krankenversorgung Hinweise zur Durchführung geben.

Transfusionsassoziierte Infektionsübertragungen zählen in der westlichen Welt nicht zu den häufigsten, sicherlich aber zu den bekanntesten und zu den gravierendsten Risiken einer Bluttransfusion. In der wohl umfassendsten Erfassung und Auswertung von transfusionsassoziierten Problemen und Risiken in Europa, dem SHOT Report aus Großbritannien, beziehen sich im Jahr 2016 aus einer Gesamtzahl von 3.091 Meldungen 133 auf den Verdacht einer Infektionsübertragung. Davon betrafen 108 Verdachtsfälle die Übertragung von Bakterien und 25 Verdachtsfälle die Übertragung von Viren. Bestätigt wurde letztendlich nur ein einziger Fall einer Infektionsübertra-

gung mit Hepatitis-E (ANNUAL SHOT REPORT 2016; [www.shotuk.org](http://www.shotuk.org)).

Für Deutschland liegen hierzu die publizierten Daten des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) vor. Von den dort im Zeitraum von 2012 bis 2015 gemeldeten 226 Verdachtsfällen auf Übertragung viraler Infektionen ließen sich lediglich zwei Hepatitis-E Übertragungen bestätigen. Von den im gleichen Zeitraum beim PEI gemeldeten 133 Verdachtsfällen auf bakterielle Infektionsübertragung entsprachen immerhin 18 den geforderten Kriterien und wurden damit als bestätigt eingestuft (Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Institutes 2015).

Transfusionsassoziierte Infektionsübertragungen werden also offenbar deutlich öfter vermutet als letztendlich bestätigt. Die Aufklärung wird oft dadurch erschwert, dass die erforderlichen Informationen für eine definitive Abklärung der Zusammenhänge nur schwer einzuholen sind oder nur unvollständig vorliegen. Auch wir als Blutspendedienst und pharmazeutischer Unternehmer erhalten immer wieder Verdachtsmeldungen auf transfusionsassoziierte Infektionen, die unzureichend dokumentiert und abgesichert sind. Diese verursachen auch bei uns sehr hohen Bearbeitungsaufwand und erweisen sich dann bei genauerer Betrachtung der vorliegenden Daten – so diese endlich nach mehreren Rückfragen vorliegen – oft schon allein dadurch als unbegründet. Gerne möchten wir Ihnen aus dieser Erfahrung heraus Informationen zur

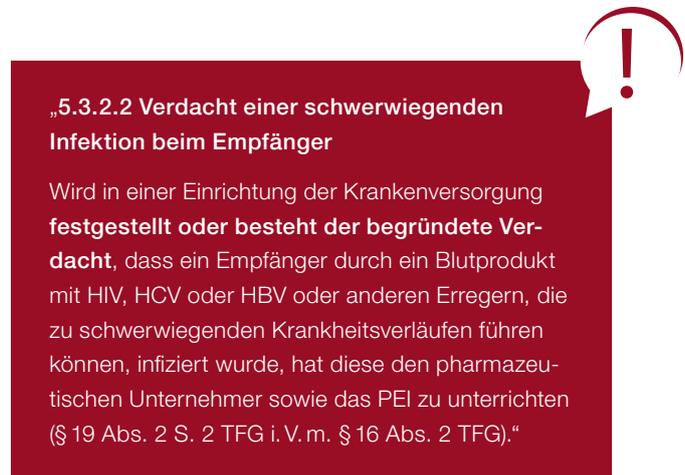
effektiven Durchführung patientenbezogener Rückverfolgungsverfahren bei Verdacht auf Übertragung von viralen Infektionen geben.

An dieser Stelle sei übrigens noch angemerkt, dass die Verpflichtung, ein vom Patienten ausgehendes Rückverfolgungsverfahren durchzuführen, jede Einrichtung der Krankenversorgung betrifft, unabhängig davon, ob die angeschuldigte Transfusion dort durchgeführt wurde oder nicht. Wir beschreiben hier nachfolgend insbesondere das Vorgehen in Ihrem Hause. Falls Sie bei Ihren Recherchen auf Transfusionen stoßen, die in anderen Einrichtungen der Krankenversorgung durchgeführt wurden, haben sie mit dieser Einrichtung Kontakt aufzunehmen, um die Ermittlung potentiell infektiöser Blutkomponenten auch dort voranzutreiben.

Die Meldung von – ganz allgemein gefasst – transfusionsassoziierten Ereignissen an die Bundesbehörde (PEI) ist in Deutschland weitgehend auf den Aspekt der Arzneimittelnebenwirkung reduziert und in Gesetzen und Richtlinien festgelegt. Unerwünschte Ereignisse sind gemäß § 14 Abs. 1 TFG zu dokumentieren und gemäß § 16 Abs. 1 TFG **zunächst hausintern** zu kommunizieren und zu bewerten. Erst dann, wenn sich aus dieser Bewertung der Verdacht einer unerwünschten Reaktion oder Nebenwirkung eines Blutproduktes ergibt, also dann, wenn ein Mangel des Medikamentes vermutlich die Ursache des Ereignisses ist, wird gemäß § 16 Abs. 2 TFG eine Meldung nach außen erforderlich. Diese hat zunächst an den pharmazeutischen Unternehmer (PU, also den Hersteller des Blutproduktes) zu erfolgen und sofern es sich um eine schwerwiegende Nebenwirkung handelt, zusätzlich dann auch an das PEI.

**Tabelle 1** fasst das Kapitel 5.3. („Unterrichtungs- und Meldepflichten sowie deren Dokumentation“) aus der Richtlinie Hämotherapie synoptisch zusammen.

Beim Verdacht auf das Vorliegen einer transfusionsassoziierten Infektionsübertragung handelt es sich immer um eine schwerwiegende Nebenwirkung. Dazu siehe auch Richtlinie Hämotherapie:



**„5.3.2.2 Verdacht einer schwerwiegenden Infektion beim Empfänger**

Wird in einer Einrichtung der Krankenversorgung **festgestellt oder besteht der begründete Verdacht**, dass ein Empfänger durch ein Blutprodukt mit HIV, HCV oder HBV oder anderen Erregern, die zu schwerwiegenden Krankheitsverläufen führen können, infiziert wurde, hat diese den pharmazeutischen Unternehmer sowie das PEI zu unterrichten (§ 19 Abs. 2 S. 2 TFG i. V. m. § 16 Abs. 2 TFG).“

### WANN LIEGT EIN BEGRÜNDETER VERDACHT AUF EINE TTI VOR?

Die **Feststellung** oder der **begründete Verdacht** auf eine transfusionsassoziierte Infektionsübertragung ist also immer an das PEI zu melden. Wie wird nun aber die Feststellung der Infektion definiert und wann liegt nun dieser begründete Verdacht vor und wie stellt man fest, dass ein Empfänger tatsächlich durch ein Blutprodukt und nicht auf anderem Wege infiziert wurde?

Ereignis/Reaktion/Nebenwirkung	Verpflichteter	Verpflichtung	Gesetzliche Regelung
Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion oder Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkung eines Blutproduktes  (auch Fehltransfusion mit entsprechender schwerwiegender unerwünschter Reaktion oder Nebenwirkung)	behandelnder Arzt	<b>Dokumentation/ Unterrichtung</b> des Transfusionsbeauftragten und des Transfusionsverantwortlichen  <b>Unterrichtung</b> der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	§ 14 Abs. 1 TFG § 16 Abs. 1 S. 2 TFG § 16 Abs. 3 TFG i.V.m. § 6 MBO-Ä bzw. der entsprechenden Norm in der jeweiligen BO
	von der Einrichtung der Krankenversorgung im Rahmen des QS-Systems festgelegte Person	<b>Unterrichtung</b> des pharmazeutischen Unternehmers und des PEI	§ 16 Abs. 2 TFG

**Tabelle 1: Zusammenfassung des Kapitels 5.3 („Unterrichtungs- und Meldepflichten sowie deren Dokumentation“) Richtlinie Hämotherapie**

Hier hilft uns das Votum 34 des Arbeitskreis Blut aus dem Jahr 2006 mit seiner Aktualisierung aus dem Jahr 2013 weiter. Damit der Verdacht begründet ist, müssen nämlich zunächst einige Kriterien erfüllt sein. Es reicht also nicht, wenn der pharmazeutische Unternehmer (in diesem Falle der Blutspendedienst) ein anwaltliches Schreiben (der nachfolgende Text ist übrigens leider nicht erfunden) erhält, das folgenden Inhalt hat:

„Mein Mandant hat am TT.MM. im Jahr JJJJ anlässlich seines Krankenhausaufenthaltes im XYZ Hospital von Ihnen mit Hepatitis-B verseuchtes Blut erhalten. Hiermit beantragen wir ein Schmerzensgeld von xx.xxx € und die Zusicherung der Übernahme aller bisherigen und zukünftigen Therapiekosten sowie ...“

So geht es nicht, hier muss schon etwas sorgfältiger gearbeitet werden. Das Votum 34 führt hier unter 1.3 aus wie folgt:

„Der **begründete Verdacht** der Übertragung einer HIV-, HBV- oder HCV-Infektion durch Blut und Blutprodukte ergibt sich beim Empfänger, wenn eine Infektion nachgewiesen ist und ernst zu nehmende Anhaltspunkte (z. B. vor Applikation negative Serologie, klinische Symptome im zeitlichen Zusammenhang mit der Transfusion) bestehen, dass die Infektion durch verabreichte Blutprodukte übertragen wurde.“

Aus unserer praktischen Erfahrung heraus bestehen hier oft erhebliche Mängel in der Feststellung des Zusammenhanges zwischen dem Vorliegen einer Infektion und der Transfusion. Bitte berücksichtigen Sie bei der Beurteilung des Falles stets vorhandene Vorbefunde und ob diese Befunde und die klinische Symptomatik zu der vermuteten Übertragung und dem vermuteten Übertragungszeitpunkt passen.

Das Votum führt weiter aus:

„Bei Verdachtsfällen auf Übertragung einer HIV-, HBV- oder HCV-Infektion, die vor der Einführung einer Testung stattgefunden haben, ist kein Rückverfolgungsverfahren einzuleiten. Solche Fälle sind lediglich nach § 63b AMG zu melden; das Vorkommnis ist einzustufen als „Kausalität nicht beurteilbar“.

Hier zu Ihrer Information die Daten, ab wann in Deutschland auf HBV, HIV und HCV getestet wurde:

Testung ab:

- 1968 HBV (PCR nicht verpflichtend)
- 1985 HIV (PCR ab 2004 verpflichtend)
- 1992 HCV (PCR ab 1999 verpflichtend)
- HEV: derzeit keine Testung vorgeschrieben, aber in Diskussion bzw. laufendes Stufenplanverfahren, vermutlich Einführung 2019

Wann ist nun aber eine Infektion beim Empfänger nachgewiesen? Hier hilft uns wiederum das Votum 34 weiter. Dort steht unter 1.4:

„Eine Infektion beim Empfänger ist nachgewiesen bei:

- Wiederholt positivem bzw. reaktivem Ergebnis in einem serologischen Testsystem

**und**

- Positivem Ergebnis in einem Bestätigungstest

**und/oder**

- Nachweis von Virusgenom in zwei unabhängigen Untersuchungsproben“

Die Infektion muss also zunächst erst einmal gesichert sein, denn ohne vollständige Diagnostik ergibt es keinen Sinn, eine Look Back Meldung an den pharmazeutischen Unternehmer und das PEI zu senden! Ein einmalig positives Ergebnis in einem serologischen Screeningtest muss zunächst abgeklärt bzw. bestätigt werden. Ist dies geschehen und hat sich der Verdacht einer Infektion bestätigt und besteht auch der begründete Verdacht einer Übertragung durch Blutprodukte, dann ist ein sogenanntes „patientenbezogenes Rückverfolgungsverfahren“ einzuleiten. Dies ist in § 19 (2) TFG gesetzlich geregelt.

Vergessen Sie bitte nicht, dass Sie gegebenenfalls nun auch eine Meldung gemäß Infektionsschutzgesetz an das zuständige Gesundheitsamt abfassen müssen.

## MELDUNG AN DEN PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMER UND DAS PAUL-EHRLICH-INSTITUT

Nun überschreiten Ihre Aktivitäten also die Grenzen des Krankenhauses, denn Sie haben nun Meldungen an das PEI und den PU zu machen. Die Verantwortlichkeiten für die konkrete Durchführung in Ihrem Hause sollten im transfusionsmedizinischen QM-Handbuch festgelegt sein. Natürlich ist der Transfusionsverantwortliche hier immer „gesetzt“, es empfiehlt sich jedoch auch stets, die Geschäftsführung zu informieren, da es sich durch-

aus um schwerwiegende Ereignisse handelt, von denen die Leitung des Hauses Kenntnis haben sollte, da sich hier nicht selten Klagen der betroffenen Patienten anschließen.

Praktisch gesehen haben Sie nun zunächst **alle** in Frage kommenden, verabreichten Blutprodukte (dass überhaupt transfundiert wurde haben Sie zu diesem Zeitpunkt ja schon geklärt) und den zugehörigen pharmazeutischen Unternehmer zu ermitteln. Dieser ist unverzüglich zu informieren. Da es sich beim Verdacht auf eine TTI stets um eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion handelt, ist auch die zuständige Bundesoberbehörde, also das PEI, zu informieren. Bei der Ermittlung der in Frage kommenden Blutprodukte empfehlen wir, nicht nur die Patientenakte zu konsultieren, sondern unbedingt auch die Ausgabedokumentation des zuständigen immunhämatologischen Labors, da diese aus unserer Erfahrung heraus stets vollständig ist und Sie damit auch leicht Informationen über alle in Ihrem Hause verabreichten Blutkomponenten erhalten. Aus der Labordokumentation, die meist elektronisch erfolgt, lassen sich die erforderlichen Daten meist leicht extrahieren. Falls Ihr Haus von verschiedenen pharmazeutischen Herstellern mit Blutprodukten versorgt wird, werden Sie bei dieser Gelegenheit feststellen, wie wichtig es ist, stets die komplette Konservennummer zu dokumentieren, denn nur dann können Sie die Produkte eindeutig dem Hersteller zuordnen. Stellen Sie also in Ihren hausinternen Audits sicher, dass bei der Dokumentation einer Transfusion immer die komplette Konservennummer festgehalten wird. Nur in der kompletten Konservennummer sind in eindeutiger Form Land, Hersteller, Jahreszahl und die Konservennummer hinterlegt. Hier bietet sich bei Papierdokumentationen die Verwendung der sogenannten Serviceetiketten an, welche an Blutkomponenten vorhanden sind. Dort ist der komplette Datensatz aufgedruckt, oft auch zusätzlich als Barcode.

Die Meldung an das PEI kann online durchgeführt werden. Die Formulare finden Sie auf der Homepage des PEI unter <http://www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/haemovigilanz/melden/meldeformulare-haemovigilanz-node.html> (siehe auch **Abbildung 1**).

Für die Meldung eines Verdachts auf eine transfusionsassoziierte Infektion kommen der Meldebogen **H 1a** (Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten (Transfusions-)reaktion nach § 63i AMG bzw. § 16.2 TFG (initial)) sowie der Bogen **H 2b** (Bewertung des Verdachts der Infektionsübertragung beim Empfänger (Abschluss der Initialmeldung 1a)) zur Anwendung. Es ist sehr sinnvoll, dieselben Meldeformulare auch für Ihre Meldung an den pharmazeutischen Unternehmer zu verwenden. Die For-



**Abbildung 1: Meldeformulare zur Arzneimittelsicherheit stehen auf der Website des Paul-Ehrlich-Instituts bereit**

Quelle: Paul-Ehrlich-Institut,  
<https://www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit-vigilanz/meldeformulare-online-meldung/meldeformulare-arzneimittelsicherheit-node.html>,  
Stand: 08.08.2018

mulare für die Durchführung der Meldungen an das PEI können online ausgefüllt und ausgedruckt werden. Damit sparen Sie sich immerhin das doppelte Ausfüllen von Formularen und die Daten sind auch übereinstimmend. Sie sollten sich auch ein Belegexemplar Ihrer Meldung behalten. Bitte achten Sie auch darauf, alle für die Beurteilung erforderlichen Laborbefunde in Kopie und eine Liste aller involvierten Konserven-Nummern in leserlicher Form beizulegen. Es bedeutet in unserer täglichen Praxis immer einen sehr hohen Aufwand, handschriftliche und unvollständige Einträge sowie mehrmals umkopierte und kaum mehr lesbare Faxkopien von Befunden zu entziffern und zu bewerten. Bitte bedenken Sie, dass die Konservennummer der einzige Schlüssel zum Spender ist. Durch eine falsche oder falsch gelesene Konservennummer gelangt man zwar auch zu einem Spender, aber sicher nicht zu dem, den man untersuchen sollte.

Für die Entgegennahme und Bearbeitung Ihrer Meldungen an den pharmazeutischen Unternehmer ist übrigens die/der Stufenplanbeauftragte zuständig. Im Idealfall senden Sie Ihre Meldung gleich an diese/n. Die Kontaktdaten finden Sie üblicherweise auf der Homepage des pharmazeutischen Unternehmers. Ansonsten werden Ihre Meldungen innerhalb des pharmazeutischen Unternehmens sicherlich an die entsprechende Stelle weitergeleitet.

Die Meldung muss eine Reihe von Angaben verpflichtend enthalten. Diese betreffen einerseits Daten, die das in Frage kommende Blutprodukt eindeutig identifizieren,

also Bezeichnung des Blutproduktes, Name oder Firma des pharmazeutischen Unternehmers, Präparatenummer oder Chargenbezeichnung. Bezogen auf den Empfänger sind dies mindestens Initialen des Namens, Geschlecht und Geburtsdatum.

Diese Daten reichen natürlich für die Beurteilung des Falles bei weitem nicht aus, weshalb die Meldebögen des PEI und der pharmazeutischen Unternehmer deutlich umfangreicher sind. Es ist sehr wichtig, bei den durchgeführten Tests auf Infektionsmarker auch die negativen Untersuchungsergebnisse mitzuteilen, da sich aus der Kombination positiver und negativer Befunde Hinweise auf das aktuelle Stadium der Infektion bzw. auf das Stadium der Infektion zu dem zu beurteilenden Zeitpunkt ergeben. Der PEI-Meldebogen ist hier leider so konzipiert, dass nur positive Befunde abgefragt werden und hat auch nur dafür entsprechende Eingabefelder vorgesehen. Wir sind Ihnen aber auch für die Angabe der negativen Befunde dankbar. So manches Look Back Verfahren lässt sich so bereits mit einigem Nachdenken abschließen. Eines der nachfolgenden Beispiele mag das veranschaulichen.

Genauere Kriterien bzw. Definitionen zur Bewertung des **kausalen Zusammenhangs** bei Verdacht auf die transfusionsassoziierte Übertragung einer Infektion finden sich ebenfalls im Votum 34. Die Definitionen und Flussschemata hier abzubilden, würde den Rahmen dieses Artikels sprengen, das Votum ist aber auf der Homepage des Robert-Koch-Institutes frei zugänglich unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK\\_Blut/Voten/voten\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Voten/voten_node.html)

Es lohnt sich hier einmal die verschiedenen Konstellationen für HIV, HCV und HBV anzusehen, denn daraus wird schnell klar, weshalb umfangreiche Informationen über die infektionsserologischen Befunde bei Spendern und Empfängern, den jeweiligen Zeitpunkt der Befunderhebung sowie die exakten Zeitpunkte der Applikation der inkriminierten Blutprodukte erforderlich sind, um die Kausalität zu beurteilen.

## ZWEI BEISPIELE AUS UNSERER PRAXIS

### Verdacht auf eine transfusionsassoziierte HCV-Infektion bei einer Patientin

Die angeschuldigte Transfusion lag zum Zeitpunkt der Erhebung der infektionsserologischen Befunde sieben (7!) Tage zurück. Bei der Patientin konnte eine positive HCV-PCR, aber auch bereits Anti-HCV nachgewie-

sen werden. Damit konnte die inkriminierte Transfusion bereits ausgeschlossen werden, da Anti-HCV erst ein bis zwei Monate nach der Infektion nachweisbar ist. Da aufgrund dieser Beurteilung frühere Transfusionen in der Vergangenheit durchaus die Ursache der Infektion gewesen sein konnten, wurde eine ausführliche Transfusionsanamnese erhoben, die aber negativ war. Eine transfusionsassoziierte Infektionsübertragung lag also nicht vor.

### Verdacht auf eine transfusionsassoziierte HBV-Infektion bei einem Patienten

Die angeschuldigte Transfusion lag zum Zeitpunkt der Erhebung der infektologischen Befunde drei Monate zurück. Befunde beim Patienten: HBsAg negativ, HBV-DNA negativ, Anti-HBc positiv, Anti-HBs positiv. Die Infektion war zwar nachzuweisen, lag aber sicherlich schon wesentlich länger als drei Monate zurück. Auch hier wurde versucht, eine ausführliche Transfusionsanamnese zu erheben, was aber nicht zufriedenstellend möglich war, da keine ausreichenden Unterlagen zugänglich waren.

In beiden Fällen müsste eigentlich gar keine Meldung nach außen an den pharmazeutischen Unternehmer und das PEI weitergeleitet werden, da bereits in der klinik-internen Aufarbeitung des Geschehens die Kausalität zur angeschuldigten Transfusion allein schon anhand der Befundkonstellation und der zeitlichen Zusammenhänge (besser „nicht-Zusammenhänge“) ausgeschlossen werden konnte. Erfahrungsgemäß werden diese Fälle jedoch an den pharmazeutischen Unternehmer und das PEI gemeldet.

## WAS GESCHIEHT BEIM PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMER MIT IHREN MELDUNGEN?

Die erforderlichen Schritte sind ebenfalls im Votum 34 vorgeschrieben. Der pharmazeutische Unternehmer bewertet den Vorfall, wird aber auf jeden Fall zunächst unverzüglich alle Spender, die den entsprechenden Blutkomponenten zugeordnet sind, identifizieren und dann wiederum alle Spenden, die diesen Spendern zugeordnet sind, ebenfalls identifizieren, sicherstellen und asservieren; und auf jeden Fall nicht an Patienten ausgeben bis der Fall vollständig geklärt ist. Vorhandene Labordokumentationen werden überprüft; die Spende Einrichtung überprüft, ob nachfolgende Untersuchungen der implizierten Spender eine entsprechende Infektion bereits ausschließen oder unwahrscheinlich machen. Dies ist gemäß Votum 34, 8.7 der Fall:

- „Falls der Spender 12 Wochen oder später nach der Spende Anti-HIV, HIV-1-NAT, Anti-HCV und HCV-NAT negativ war, ist die verdächtige Spende als nicht infektiös hinsichtlich HIV und HCV zu werten.“
- „Falls der Spender 16 Wochen oder später Anti-HBc und HBsAg und HBV-NAT negativ war, ist die verdächtige Spende als nicht infektiös hinsichtlich HBV zu werten.“

Hier kommen die im Votum 34 festgelegten Untersuchungs- und Bewertungsabläufe zur Anwendung. Auch vorhandene Rückstellproben/Nachuntersuchungsproben werden nach vorgegebenen Regeln und Zeiträumen untersucht. Nach unserer Erfahrung kann in den meisten Fällen bereits aufgrund der Untersuchungsergebnisse nachfolgender Spenden eine Infektiosität der betroffenen Blutprodukte ausgeschlossen werden. Dies insbesondere dann, wenn die angeschuldigten Transfusionen so lange zurückliegen, dass die implizierten Blutspender in der Zwischenzeit mehrfach mit unauffälligen infektionsserologischen Befunden Blut gespendet haben.

In anderen Fällen werden noch vorhandene Nachuntersuchungsproben von der betroffenen Spende nach vorgegebenen Regeln nachuntersucht. Nachuntersuchungsproben stehen jedoch nur für einen begrenzten Zeitraum (maximale Haltbarkeit des Produktes plus ein Jahr nach Verfall) zur Verfügung. Bei Vollblutspenden ist das am längsten haltbare Produkt aus einer Vollblutspende das Plasma mit bis zu drei Jahren Lagerungszeit. Daher sind Nachuntersuchungsproben meist maximal vier bis fünf Jahre im Zugriff. Manchmal müssen auch Spender zu Nachuntersuchungen einbestellt werden, falls keine entsprechenden Befunde oder Rückstellproben vorliegen. Eine rechtliche Verpflichtung der Spender zu den Nachuntersuchungen besteht jedoch nicht. Nicht alle Nachuntersuchungen können also endgültig abgeschlossen werden.

Ergeben die Nachuntersuchungen, dass bei keinem der in Frage kommenden Spender ein Anhalt für den entsprechenden Infektionserreger vorliegt, dann werden Sie vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechend informiert. Der pharmazeutische Unternehmer verfasst auch einen entsprechenden Bericht an das Paul-Ehrlich-Institut (Formular 2b), und das Look Back Verfahren ist damit bereits abgeschlossen.

Wird jedoch ein Spender identifiziert, bei dem der begründete Verdacht einer Infektion besteht, dann wird an dieser Stelle durch den pharmazeutischen Unternehmer ein vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren ein-

geleitet. Die Kausalität der Transfusionsübertragung wird möglichst durch einen Sequenzvergleich der Erreger bei Patient und Spender gesichert oder aber ausgeschlossen. Hierfür wird der pharmazeutische Unternehmer mit Ihnen Kontakt aufnehmen, damit die entsprechenden Untersuchungen durchgeführt werden können. Falls die Untersuchungen den Verdacht auf eine transfusionsassoziierte Infektion bestätigen oder ausschließen, erhalten Sie vom pharmazeutischen Unternehmer eine entsprechende Benachrichtigung, können den Patienten dann entsprechend informieren und Ihrerseits das Rückverfolgungsverfahren abschließen.

Beim pharmazeutischen Unternehmer erfolgen weitere Aktivitäten zur Aufklärung. Diese beziehen sich einerseits auf die Untersuchung, weshalb die Infektion bei der Untersuchung der Spende nicht erkannt wurde, andererseits auf die Untersuchung, ob durch andere Blutprodukte aus Spenden des betroffenen Blutspenders möglicherweise auch andere Patienten infiziert wurden. Auch dieses Vorgehen ist im Votum 34 des Arbeitskreises Blut ausführlich beschrieben. Ziel dieser weiteren Maßnahmen ist es, einerseits mögliche Schwächen bei der infektiologischen Diagnostik zu erkennen und zu beseitigen und andererseits mögliche weitere Infektionsübertragungen zu entdecken oder – noch besser – zu verhindern. Beides ist jedoch nur durch die von Ihnen veranlasste Rückverfolgung ermöglicht worden.

## Die Autoren



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



**Dr. med. Angelika Reil**  
 DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige  
 GmbH, Labor für Leukozyten- und  
 Thrombozytenimmunologie Institut Hagen  
 a.reil@bsdwest.de

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

# Neue Therapieoptionen in der Behandlung der Hämophilie

Nicht-Faktor-basierte Therapie und Gentherapie

## Zusammenfassung

Die Hämophilie ist eine angeborene x-chromosomal vererbte Blutungsneigung mit einer Prävalenz von 1:10.000 (Hämophilie A) bis 1:30.000 (Hämophilie B), die mit einer prophylaktischen oder bedarfsweisen intravenösen Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors behandelt wird. Verschiedene Techniken zur Verlängerung der Wirkdauer führten bei kürzlich zugelassenen Gerinnungsfaktorpräparaten dazu, dass insbesondere bei Hämophilie B der Gerinnungsfaktor deutlich seltener appliziert werden muss. In dem vorliegenden Artikel werden die bisherigen Fortschritte in der Therapie sowie neue Therapiemöglichkeiten der Hämophilie vorgestellt, die nicht weiter auf dem Ersatz des fehlenden Gerinnungsfaktors, sondern auf einem erweiterten Verständnis der Gerinnungsabläufe beruhen und die Limitationen der bisherigen Therapie überwinden. Die Nicht-Faktor-basierte Therapien werden subkutan appliziert und verfügen über eine längere Halbwertszeit, was einen größeren Schutz vor Blutungen bietet. Das Ziel der Gentherapie ist es, die regelmäßig durchzuführende Therapie durch eine einmalige Infusion zu ersetzen und dadurch dauerhaft eine Reduktion der Blutungsereignisse zu erzielen.

## Summary

Haemophilia is a congenital, x-chromosomal recessive bleeding disorder with a prevalence of 1:10,000 (haemophilia A) to 1:30,000 (haemophilia B) and is treated with prophylactic or on demand intravenous replacement of the missing coagulation factor. Various techniques to prolong the duration of action have led to a significant reduction in the need to administer the coagulation factor, especially in haemophilia B. This article presents the progress made so far in treatment of haemophilia as well as new treatment options for haemophilia which are no longer based on the replacement of the missing coagulation factor, but on an extended understanding of coagulation and can overcome the limitations of the previous therapy. In addition to subcutaneous injection, they have a longer half-life and are more effective in preventing bleeding. Finally, gene therapy of haemophilia aims to replace the regular therapy with a single infusion in order to achieve a permanent reduction in bleeding events.

## EINLEITUNG

Hämophilie ist eine Erbkrankheit, die vorwiegend bei Männern auftritt. Bei den Betroffenen gerinnt das Blut nicht oder sehr langsam. Auch spontan und ohne Verletzung können starke und schmerzhafte Blutungen – oft in die großen Gelenke – auftreten mit nachfolgender Gelenkschädigung. Ursache ist ein x-chromosomaler Gendefekt, der bei Frauen meist durch das zweite, nicht betroffene x-Chromosom kompensiert wird, weshalb Frauen meist nur als Überträgerinnen der Hämophilie (Konduktorinnen) auftreten.

Es gibt zwei Formen der Hämophilie: Bei der Hämophilie A fehlt der Gerinnungsfaktor VIII (FVIII), bei der Hämophilie B der Gerinnungsfaktor IX (FIX). Einer von 10.000 Menschen weltweit leidet an Hämophilie A, Hämophilie B betrifft einen von 30.000 Menschen. Hämophilie tritt bei etwa einem Drittel der Patienten aufgrund einer neuen Mutation des FVIII- oder FIX-Gens auf. Der Schweregrad der Hämophilie wird durch die Restaktivität der Gerinnungsfaktoren VIII und IX im Blut bestimmt. Bei schwerer

Hämophilie sind weniger als ein Prozent der Gerinnungsfaktoren vorhanden, bei leichter Hämophilie mehr als fünf Prozent.

## ANSTIEG DER LEBENSERWARTUNG UND -QUALITÄT VON HÄMOPHILEN

Noch in den zwanziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts lag die durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten mit schwerer Hämophilie bei lediglich 11 Jahren<sup>1</sup>. Seitdem ist sie mit Ausnahme des durch HIV- und Hepatitisinfektionen bedingten Einbruchs in den 1980er Jahren kontinuierlich angestiegen. So waren beispielsweise im Jahr 1978 nur 10 % aller Patienten des Hämophiliezentrums Bonn älter als 35 Jahre, im Jahr 2006 waren es dann bereits mehr als 50 % der Patienten mit schwerer Hämophilie<sup>2</sup>. Die Lebenserwartung von Hämophilen beträgt nach einer aktuellen Studie bei einer männlichen Gesamtlebenserwartung von ca. 76 Jahren inzwischen 71 Jahre<sup>3</sup>. Bei Patienten mit milder Hämophilie sowie ohne Begleiterkrankungen liegt sie höher<sup>4</sup>.

Vor allem vier Entwicklungen sind zu nennen, die in den letzten Jahrzehnten zu einem deutlichen Anstieg der Lebenserwartung geführt haben:

### **Therapie mit Faktor VIII- und IX-Präparaten**

Seit den Anfängen der Hämophilietherapie im Jahr 1935, als fehlende Gerinnungsfaktoren erstmals in einer wirksamen Konzentration durch die Gabe von Blutplasma übertragen werden konnten, kam es zu bedeutsamen Fortschritten in der Therapie und Diagnostik.

Als entscheidender Schritt gilt die Herstellung des ersten Faktor VIII-Präparats im Jahr 1955. Die 1958 von Inga Marie Nilsson eingeführte Heimselbsttherapie für Hämophilie ist ein weiterer Meilenstein. Im Jahr 1964 entwickelte Judith Pool erstmals Kryopräzipitate mit einem relativ geringen Volumen, die sowohl Bedarfsbehandlung als auch Prophylaxe von Blutungen wesentlich vereinfachten und zum ersten Mal auch in großen Mengen produziert werden konnten. Die Entwicklung lang haltbarer und leicht zu handhabender gefriergetrockneter Faktorpräparate im Jahr 1970 markierte den endgültigen Einstieg in die Phase der prophylaktischen Therapie der Hämophilie. 1984 wurde das Gen, das den menschlichen Faktor VIII kodiert, entdeckt und isoliert, wodurch der Entwicklung der ersten rekombinanten Präparate für den Faktor VIII im Jahr 1993 der Weg geebnet wurde. Rekombinante Präparate für den Faktor IX folgten im Jahr 1997.

### **Spezialisierte Zentren für die Behandlung der Hämophilie**

Auch die heute selbstverständliche, flächendeckende, ambulante und auf Maximalversorgung abzielende Behandlung von Hämophilen in multidisziplinären und hoch spezialisierten „Haemophilia Comprehensive Care Centers“ (CCC) begann aufbauend auf den beschriebenen Entwicklungen in den siebziger Jahren und wirkte sich positiv auf Lebenserwartung und -qualität von Hämophilen aus. Vor allem sollen die Patienten in die Lage versetzt werden, unter Instruktion des Arztes in Heimselbstbehandlung die Faktorpräparate selbstständig zu substituieren und in Notfällen oder zwecks Routineuntersuchungen auf das CCC zurückzugreifen. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische Gabe von Faktor VIII oder Faktor IX hoch effektiv ist, um Gelenkschäden zu verhindern und Folgeschäden wie Invalidität vorzubeugen<sup>5</sup>. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die Kosten für die Prophylaxe geringer ausfallen als die Behandlungskosten der langfristigen Folgeerkrankungen. Die Behandlung im CCC zielt neben der Unterstützung bei der Prophylaxe auf die Behandlung von akuten Blutungen und Nebenerkrankungen sowie die all-

gemeine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ab. Die enge Kooperation mit anderen Fachbereichen, wie etwa der Orthopädie, Infektiologie, Kardiologie, Chirurgie, Radiologie, Immunhämatologie, Angiologie, Neurologie oder Physiotherapie hat sich dabei als besonders effektiv erwiesen. Durch die Zusammenführung der Expertise aus verschiedenen Fachbereichen konnten sowohl Diagnostik als auch die Therapie von Hämophilie und Komorbiditäten wesentlich verbessert werden. Obwohl in CCCs behandelte Hämophiliepatienten sehr viel häufiger unter schwerer Hämophilie, schweren Lebererkrankungen, HIV-Infektionen oder AIDS leiden als Hämophile, die nicht im CCC behandelt werden, haben sie ein 40% niedrigeres Sterberisiko<sup>6</sup>.

### **Behandlung und Vorbeugung von HIV- und Hepatitis B- und -C-Infektionen**

Ende der 1970er bis Anfang der 1980er Jahre kam es bei Hämophilen in großem Ausmaß zu Infektionen durch HIV- und Hepatitis C-kontaminierte Blutprodukte. Zwischen 1990 und 2007 waren bei 43% aller Hämophilen HIV und bei 13% der Hämophilen Hepatitis und die damit zusammenhängenden Erkrankungen die Todesursachen<sup>4</sup>. Durch die Infektion mit HIV und Hepatitis sank der Altersmedian US-amerikanischer Hämophilie A-Patienten von 55 Jahren zwischen 1979–1982 auf 46 Jahre zwischen 1995–1998. Der Altersmedian lag zum Sterbezeitpunkt bei Hämophilen mit HIV-abhängigen Erkrankungen mit 33 Jahren weniger als halb so hoch wie derjenige von Hämophiliepatienten ohne HIV-abhängige Erkrankungen mit 72 Jahren<sup>7</sup>.

Das Risiko, sich heutzutage in einem hoch entwickelten Industriestaat durch verunreinigtes Blut oder Faktorpräparate mit HIV zu infizieren, ist verschwindend gering. Durch den Einsatz von Verfahren zur Blutreinigung und Virusinaktivierung wie der Pasteurisierung, Trockenhitze und Solvent/Detergent-Verfahren ist die Virussicherheit heutzutage in Deutschland für alle zugelassenen Präparate gewährleistet. Der Einsatz von rekombinanten Präparaten trägt dazu bei, die Risiken durch infiziertes Spenderblut auszuschließen. Zudem können verbesserte Verfahren zur Behandlung von HIV und Hepatitis, wie etwa die „Highly Active Antiretroviral Therapy“ (HAART) den Ausbruch von AIDS bedeutend hinauszögern. Obwohl nach wie vor ein Anstieg der Todesfälle durch Lebererkrankungen zu beobachten ist und HIV- oder Hepatitisinfektionen mit einer erhöhten Anfälligkeit für andere Krankheiten, z.B. maligne Erkrankungen, einhergehen, tragen regelmäßige Kontrolluntersuchungen von Patienten mit chronischer Hepatitis (u.a. mit Fibroscan) und die Möglichkeit von Lebertransplantationen zu einer verlängerten

Lebensdauer und verbesserten Lebensqualität infizierter Hämophiler bei.

### **Immuntoleranztherapie für FVIII- und FIX-Inhibitoren**

Die Hemmkörperbildung ist die zurzeit schwerste Komplikation bei der Behandlung Hämophiler. Die Bildung von FVIII- und FIX-Inhibitoren bei Hämophilen führt dazu, dass bei diesen die Substitutionstherapie nicht wirksam ist und Blutungskomplikationen durch sog. Bypass-Präparate (aktiviertes Prothrombin-Komplex-Konzentrat, rekombinanter aktivierter Faktor VII) behandelt werden müssen.

Bei 20 % bis 30 % der Patienten mit schwerer Hämophilie A tritt eine Bildung von Hemmkörpern gegen verabreichte Faktorenpräparate auf. Die Hemmkörperbildung stellt dabei eine komplexe multifaktorielle Immunreaktion dar, bei der sowohl patientenspezifische als auch behandlungsabhängige Faktoren eine Rolle spielen. Neben genetischer Disposition haben vor allem auch Verletzungen und Gewebeschäden bei bislang unbehandelten Patienten Einfluss auf das Eintreten von Immunreaktionen; sie führen zu einer Aktivierung des Immunsystems, was die Hemmkörperbildung auslösen kann.

Das höchste Risiko für die Entwicklung von Inhibitoren besteht in den ersten 20 bis 50 Expositionstagen nach Gabe des Faktorenpräparats. Eine wirksame Methode zur Beseitigung von Hemmkörpern stellt die 1994 erstmals von Brackmann angewendete Hochdosis-Immuntoleranztherapie dar<sup>8</sup>. Über Monate hinweg wird das Immunsystem durch tägliche Gaben hoher Dosen von Faktorenpräparaten bei gleichzeitiger Immunsuppression wieder an die Faktoren VIII bzw. IX gewöhnt. In über 90 % der Fälle verläuft die Therapie erfolgreich, ist jedoch auch mit hohen Kosten und Belastungen für den Patienten verbunden.

## **NEUE THERAPIEENTWICKLUNGEN IN DER HÄMOPHILIE**

Moderne Therapiekonzepte in der Hämophilie zielen darauf ab, neben verbesserter Wirksamkeit und Sicherheit auch eine individuell angepasste Behandlung zu ermöglichen, die die körperliche Tätigkeit sowie Komorbidität und Komedikation des Patienten berücksichtigt. Ein Ziel hierbei ist es, das Zeitintervall der Medikamentengabe zu verlängern. Zur Halbwertszeitverlängerung werden verschiedene Techniken eingesetzt, wie Fusionstechniken, Pegylierung und Protein-Sequenz-Modifizierungen. Präparate mit Halbwertszeitverlängerung sind bereits für die

Hämophilie A und Hämophilie B zugelassen und führen dazu, dass teilweise deutlich weniger Injektionen pro Monat erforderlich sind. Durch weniger Infusionen soll die Lebensqualität und Compliance der Patienten weiter verbessert werden. Im Gegensatz zur Hämophilie B sind die Möglichkeiten zur Verlängerung der Wirkdauer bei der Hämophilie A bedingt durch die Bindung von FVIII an den von-Willebrand-Faktor jedoch beschränkt.

Weitere Ansätze für neue Medikamente, die einen Paradigmenwechsel in der Hämophilie-Therapie ankündigen, sind subkutane Applikationsformen, z. B. mit einem bispezifischen Antikörper, der die Funktion von Faktor VIII imitiert. Andere subkutan zu applizierende Therapiearten werden eingesetzt unter der Vorstellung, dass das Gleichgewicht der Hämostase durch Veränderungen der natürlichen Antikoagulantien, wie Tissue Factor Pathway Inhibitoren, Antithrombin oder Protein C auch bei verminderten Gerinnungsfaktoren wie FVIII oder FIX wiederhergestellt werden kann. Nach subkutaner Injektion verfügen sie über eine längere Halbwertszeit als die herkömmliche Therapie.

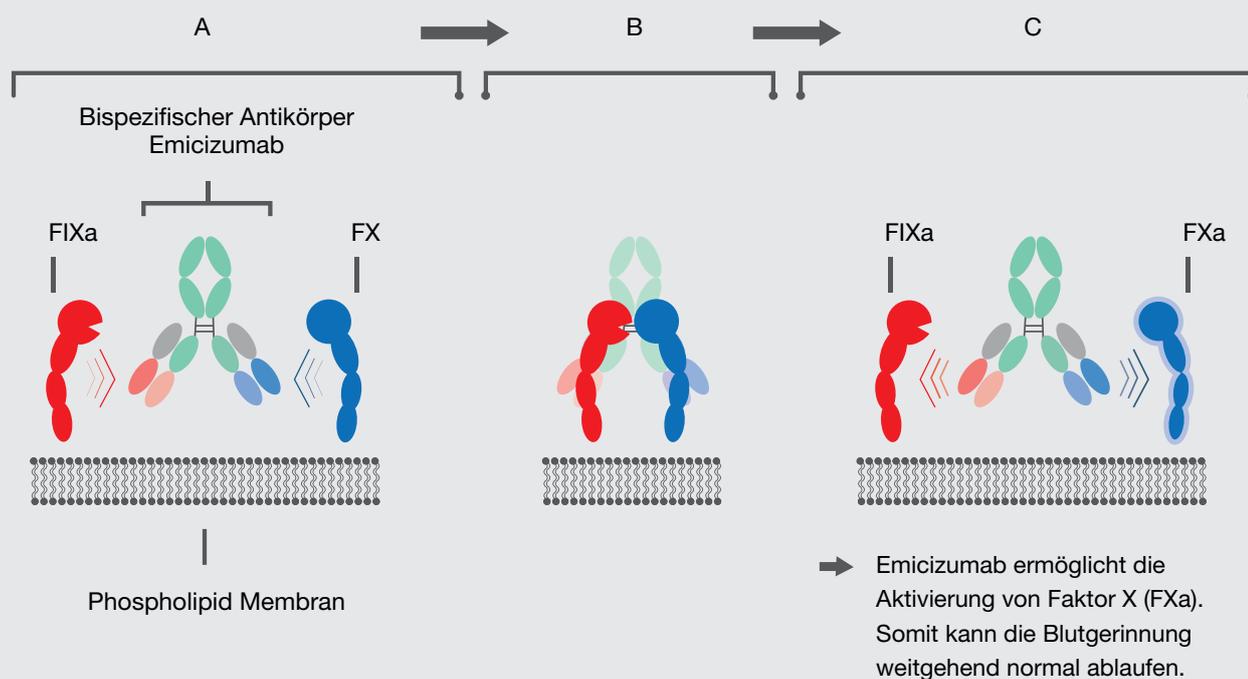
Schließlich strebt die Gentherapie der Hämophilie an, die regelmäßig durchzuführende Therapie durch eine einmalige Infusion zu ersetzen und dadurch dauerhaft eine Reduktion der Blutungsereignisse zu erzielen.

### **Die Nicht-Faktor-basierte Therapie der Hämophilie**

Gegenwärtig werden verschiedene neuartige Substanzen und Wirkprinzipien zur Therapie der Hämophilie in Studien getestet. Dabei ist die Entwicklung von drei verschiedenen Therapeutika am weitesten fortgeschritten, die nicht auf dem bisherigen Therapieprinzip beruhen, den fehlenden Gerinnungsfaktor zu substituieren, sondern auf unterschiedliche Art zu einer Stabilisierung der Gerinnung beitragen und subkutan appliziert werden können.

**Emicizumab (ACE910)** ist ein bispezifischer, humanisierter monoklonaler Antikörper, der speziell für Hämophilie A-Patienten mit Inhibitoren gegen FVIII entwickelt wurde und in Deutschland für diese Indikation unter dem Namen Hemlibra<sup>®</sup> bereits zugelassen ist. Eine weitere Zulassung für Patienten mit Hämophilie A ohne Hemmkörper steht unmittelbar bevor.

Die Substanz übernimmt die Funktion von FVIIIa und bindet mit einem Arm am Enzym Faktor IXa und mit dem anderen Arm am Zymogen Faktor X, wodurch die FIXa vermittelte Aktivierung von FX mit Formierung des Tenase-Komplexes initiiert wird (**Abbildung 1**). Wenn auch der



**Abbildung 1: Wirkmechanismus von Emicizumab**

Quelle: Roche, modifiziert nach Sampei Z. et. al., PLoS One 2013; 8(2): e57479

Effekt zur Wirkung von FVIII sehr ähnlich, bestehen Unterschiede in vielen Bereichen, wie Affinität und Regulation der Faktorenbindung<sup>9</sup>.

Die einmal wöchentliche subkutane Applikation konnte in den Zulassungsstudien nicht nur eine deutliche Reduktion der Blutungen, sondern auch eine Linderung der mit den Blutungen assoziierten Symptome und Gelenkschmerzen zeigen.

In eine Phase-3 Studie wurden 109 Patienten mit Hämophilie und einem Hemmkörper gegen FVIII mit einem Alter von über 12 Jahren eingeschlossen. Die mit Emicizumab behandelten Patienten wiesen eine signifikant geringere Blutungsrate auf als die Kontrollgruppe und 63% der Patienten hatten überhaupt keine Einblutung. In einer Gruppe von Studienteilnehmern, die zuvor zur Blutungsprophylaxe sogenannte Bypass-Medikamente erhalten hatten und bei welchen diese durch Emicizumab ersetzt worden waren, sank die Blutungsrate um 79%<sup>10</sup>. Bei insgesamt 5 Patienten sind schwere Nebenwirkungen aufgetreten, wie thrombotische Mikroangiopathie oder Thrombosen, die mit der Gabe von aktiviertem Prothrombin-Komplex-Konzentrat zur Behandlung von sogenannten Durchbruchblutungen assoziiert waren. Als Folge wurde im weiteren Verlauf der Studie die Kombination von Emicizumab und aktiviertem Prothrombin-Komplex-Konzentrat

unterlassen und es traten keine weiteren thromboembolischen Komplikationen auf.

Ein natürliches Antikoagulant im Gerinnungssystem ist Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), das durch Interaktion mit dem Faktor VII/Tissue Factor (Gewebefaktor)-Komplex und Faktor X die Aktivierung der extrinsischen Gerinnung inhibiert. Zur Hemmung von TFPI wurden unterschiedliche Moleküle entwickelt, wobei am weitesten fortgeschritten die Entwicklung humanisierter monoklonaler Antikörper ist, wie z. B. Concizumab, das bereits erfolgreich in einer Phase-1-Studie eingesetzt wurde<sup>11</sup>.

Eine weitere Möglichkeit der subkutanen Therapie besteht in dem sogenannten Gen-Silencing, was mit „Stilllegung von Genen“ übersetzt werden kann. Patienten mit Hämophilie A und Hämophilie B sowie mit Hemmkörper-Hämophilie werden aktuell im Rahmen von Studien mit small interfering RNA (siRNA) Molekülen (Fitusiran) behandelt, die einmal pro Monat subkutan verabreicht in den Hepatozyten die Synthese von Antithrombin, dem Gegenspieler von Thrombin, hemmen. Hierunter kommt es trotz Hämophilie zu einer ausreichenden Gerinnungsaktivierung, die u. a. durch die Thrombin-Generierung gemessen werden kann. In einer Phase-II-Studie fielen die AT-Spiegel der Teilnehmer um durchschnittlich 80% und blieben ein Jahr lang stabil niedrig. Etwa die

Substanz	Wirkprinzip	Indikation	Verabreichungsform	Halbwertszeit/ Behandlungszeit
Emicizumab (Hemlibra®)	FVIIIa -Mimetikum, bispezifischer, monoklonaler Antikörper	Hämophilie A mit und ohne Hemmkörper	Subkutan	30 Tage/einmal wöchentlich
Concizumab	Reduktion des natürlichen Antikoagulanz TFPI, monoklonaler Antikörper	Hämophilie A und B mit und ohne Hemmkörper sowie evtl. weitere Blutungserkrankungen	Subkutan	1–5 Tage
Fitusiran	Reduktion des natürlichen Antikoagulanz Antithrombin, small interfering RNA (siRNA)	Hämophilie A und B mit und ohne Hemmkörper sowie evtl. weitere Blutungserkrankungen	Subkutan	Einmal monatlich

**Tabelle 1: Charakteristika der subkutanen Non-Faktor-Therapien der Hämophilie**

Hälfte der 33 Studienteilnehmer hatte keinerlei Blutungen im Beobachtungszeitraum, 67 % keine spontanen Blutungen<sup>12</sup>. Allerdings ist bei einem Patienten nach zusätzlicher Behandlung mit hochdosiertem FVIII eine Sinusvenenthrombose aufgetreten, die zunächst fälschlicherweise als Blutung diagnostiziert wurde und in deren weiterem Verlauf der Patient verstarb.

In **Tabelle 1** sind die verschiedenen Ansätze der subkutanen Therapieoptionen der Hämophilie zusammengefasst.

### Die Gentherapie der Hämophilie

Die Hämophilie bietet sich auch als Modell für die Gentherapie an, da jeweils nur ein einzelnes, gut charakterisiertes und vollständig entschlüsselt Gen betroffen ist und ein bereits geringer Anstieg der Gerinnungsfaktoraktivität zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik führen kann.

Ziel der Gentherapie ist es, genetisch bedingte Erkrankungen durch eine Korrektur des defekten Gens zu beheben und nach einer einzigen Infusion dauerhaft hohe Faktorenspiegel zu erreichen, so dass bei der Hämophilie auch nach Stopp der prophylaktischen Faktorensubstitution keine spontanen Blutungen mehr auftreten und ein normales, infusionsfreies Leben geführt werden kann.

Dieses Ziel kann durch verschiedene Methoden erreicht werden:

- **Gentransfer:** Dies ist die klassische und am weitesten fortgeschrittene Form der Gentherapie. Eine korrekte Kopie des betroffenen Gens wird in den Organismus eingebracht, woraufhin im Zielgewebe des Gentransfers das entsprechende Protein produziert

wird und in die Blutbahn gelangt. Man kann zwischen einem Gentransfer in vivo (direkte Applikation in verschiedene Organsysteme innerhalb des Organismus) und ex vivo (Gentransfer außerhalb des Organismus) unterscheiden, z. B. bei der Korrektur von hämatopoetischen Stammzellen.

- **Genkorrektur:** Im Gegensatz zum Gentransfer erfolgt bei der Genkorrektur die Reparatur des eigentlichen defekten Genabschnitts durch gezielten, punktgenauen Austausch der fehlerhaften Gensequenz, z. B. mittels CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Dieser Mechanismus wurde zuerst bei Bakterien gefunden, die bestimmte Sequenzen im Virusgenom zerschneiden, um sich damit vor Viren zu schützen.

### Wie funktioniert die Gentherapie?

Die Gentherapie bei Hämophilen wird derzeit als in vivo Gentherapie durchgeführt.

Das intravenös zu injizierende Gentherapie-Produkt besteht aus dem Gen für den Gerinnungsfaktor in einem viralen Vektor, in diesem Fall Adeno-assoziiertes Virus (AAV). Die Vektoren enthalten zugleich die für die Expression des Gens in der Zielzelle notwendigen Kontrollelemente wie Promotor und Enhancer, die dafür verantwortlich sind, dass das Gen spezifisch in der Leber exprimiert wird (**Abbildung 2**).

Bei den AAV handelt es sich um rekombinant hergestellte, nicht-pathogene Viren, die eine Kapazität von 4,7 Kilobasen (kb) haben, um ein Gen zu transportieren. Es sind zahlreiche AAV-Serotypen bekannt, die sich in ihrem Tropismus für unterschiedliche Zielgewebe unterscheiden.

1. Produktion eines Vektors als Gen-Shuttle mit einer intakten Kopie des FVIII-Gens.

2. Der virale Vektor wird dem Patienten per Infusion in die Vene verabreicht.

3. Im Körper schleust das Virus das intakte FVIII-Gen in die Zielzellen (Hepatozyten) ein.

4. Mit dem intakten Gen kann der Patient nun FVIII selbstständig herstellen.

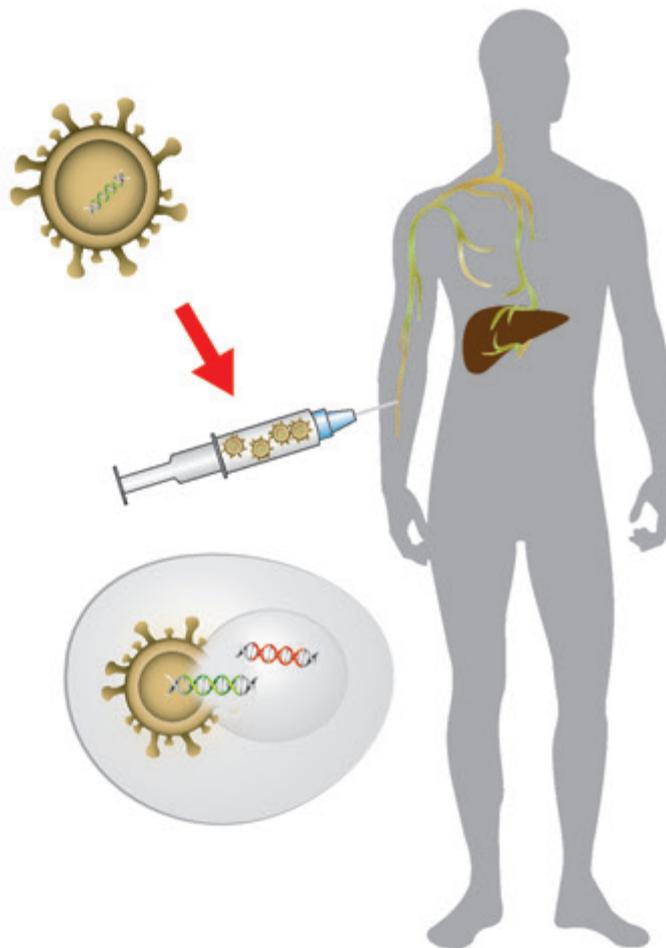


Abbildung 2: Vektorbasierte in vivo Gentherapie

AAV werden als virale Vektoren in der Gentherapie verwendet, weil sie nicht mit Krankheiten assoziiert sind, je nach Serotyp einen starken Lebertropismus zeigen und sich das virale Erbgut nur selten in das Genom der Wirtszelle integriert und somit das Risiko für eine sog. Insertionsmutagenese und damit verbundene Komplikationen wie beispielsweise Krebserkrankungen als sehr gering eingeschätzt wird.

Gegenwärtig finden klinische Studien der Phase 1 bis 3 mit verschiedenen Genapplikationen des Gentransfers für die Behandlung der Hämophilie A und Hämophilie B statt. Teilnehmen können erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie ohne Entwicklung eines Hemmkörpers und ohne ausgeprägte Komorbidität. Vor Teilnahme wird geprüft, ob Antikörper gegen AAV vorliegen, da dies das Ansprechen auf die Gentherapie vermindern kann.

### Aktuelle Studienergebnisse

Erstmalige, bahnbrechende Ergebnisse zur Gentherapie der Hämophilie B wurden in den Jahren 2011 und 2014 publiziert<sup>13,14</sup>. Nach Verabreichung der Therapie zeigte sich auch Jahre später ein konstant erhöhter FIX-Wert um 5–7%. Die Blutungsrate nahm um 90% ab, so dass ein

Teil der Patienten die regelmäßige prophylaktische Substitution mit einem Faktorenkonzentrat einstellen konnte. Trotz sportlicher Aktivitäten sind bei diesen Patienten keine weiteren Blutungen aufgetreten.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Wesentlichen durch eine weitere Studie bestätigt, die dasselbe Gen, jedoch einen anderen AAV-Serotyp, verwendete. Von 10 Patienten konnten 9 Patienten die prophylaktische Substitution mit einem Faktorenkonzentrat beenden und es zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Blutungen<sup>15</sup>.

In einer weiteren Studie, die eine hoch effektive Variante des FIX (Padua-Variante) verwendet, konnte sogar ein Anstieg der FIX-Aktivität auf über 30% erzielt werden, was einen Schutz vor Blutungen auch bei Verletzung bieten kann, wodurch die Blutungsrate insgesamt um 97% reduziert werden konnte<sup>16</sup>.

Kürzlich wurden erste Ergebnisse einer Studie zur Gentherapie der Hämophilie A veröffentlicht. Bereits nach wenigen Wochen konnte ein deutlicher Anstieg der FVIII-Aktivität erzielt werden<sup>17</sup>. In einer Pilotstudie hatten 15 Männer mit schwerer Hämophilie A über einen AAV-

basierten Vektor das Gen zur FVIII-Bildung erhalten. Ziel war es, eine Faktoraktivität von mindestens 5 % zu erzielen. Tatsächlich wurden jedoch mit Gesunden vergleichbare Faktor-Spiegel von 50 bis 150 IE/dL erreicht, die über ein Jahr lang konstant blieben. Es traten keinerlei spontane Blutungen mehr auf und selbst bei schweren Traumata oder notwendigen Operationen musste, abgesehen von einem Patienten, kein FVIII-Konzentrat substituiert werden.

Die vorliegenden Ergebnisse gehen somit von einem guten Ansprechen auf die Gentherapie und stabil erhöhten Gerinnungsfaktorwerten aus und werden gegenwärtig in umfangreicheren Phase-3-Studien überprüft.

Eine mögliche Nebenwirkung der Gentherapie ist eine nicht vorhersagbare, T-Zell-bedingte Immunabwehr gegen korrigierte Leberzellen, die Kapsidfragmente des viralen Vektors an ihrer Oberfläche präsentieren, was zu einer asymptomatischen Leberwerterhöhung und einem Verlust der therapeutischen Wirkung führen kann. Alle aufgetretenen Leberwerterhöhungen konnten bislang erfolgreich mit einer vorübergehenden immunsuppressiven Therapie, z.B. mit Kortison, behandelt werden. Bei manchen Patienten konnte jedoch der ursprüngliche Gerinnungsfaktorspiegel nicht wieder erreicht werden.

## ZUSAMMENFASSUNG

Neue Optionen zur Behandlung der Hämophilie gehen über das bisherige Therapieprinzip der Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors und deren Limitationen hinaus. Die Nicht-Faktor-basierten Therapien werden subkutan injiziert und verfügen über eine längere Halbwertszeit, was einen größeren Schutz vor Blutungen bietet. Vorteil ist auch die teilweise breite Anwendung bei Patienten mit Hämophilie A und B sowie bei Patienten mit Hemmkörpern. Studienergebnisse zur Gentherapie zeigen einen langanhaltenden Anstieg des Gerinnungsfaktors nach einer einmaligen Infusion. Es fehlen jedoch noch Langzeitdaten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität, die in weiteren Studien erhoben werden. Auch kann das Labormonitoring je nach verwendeter Substanz von der bisherigen Praxis abweichen. Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Patienten mit Hämophilie von den neuen Therapieoptionen deutlich profitieren können und der Schutz vor Blutungen wie auch die Lebensqualität ansteigen werden.

## Die Autoren



**Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach**  
Facharzt für Innere Medizin  
Zusatzbezeichnung Hämostaseologie,  
Universitätsklinikum Frankfurt  
wolfgang.miesbach@kgu.de



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



**Dr. med. Joachim Schwäble**  
Facharzt für Innere Medizin  
Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie Frankfurt  
j.schwaeble@blutspende.de



**Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Erhard Seifried**  
Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und  
Transfusionsmedizin, DRK-Blutspendedienst Baden-  
Württemberg – Hessen  
Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie  
e.seifried@blutspende.de

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

# Inhibitoren des Komplementsystems:

Erweiterung des therapeutischen Spektrums steht vor der Tür

## Zusammenfassung

Das Komplementsystem wird in der Transfusionsmedizin meist wegen seiner pathophysiologischen Rolle bei hämolytischen Transfusionsreaktionen beachtet. Darüber hinaus spielt es bei vielen Erkrankungen eine wesentliche Rolle: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS), Myasthenia gravis, Kälteagglutinin-Krankheit, Glomerulopathien, antikörpervermittelte akute Abstoßung von Nierentransplantaten, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Antiphospholipidsyndrom und weitere. Eculizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Komplementfaktor C5 ist der erste zugelassene Komplementinhibitor und ist die Standardtherapie bei behandlungsbedürftigen Patienten mit PNH oder aHUS. Dieser Erfolg zeigte das therapeutische Potential einer Komplementinhibition und stimulierte die Entwicklung weiterer Komplementinhibitoren, von denen viele inzwischen das Stadium klinischer Prüfungen (Phase I bis III) erreicht haben. Diese werden in diesem Beitrag vorgestellt. Es kann in naher Zukunft eine Erweiterung des Spektrums verfügbarer Komplementinhibitoren erwartet werden, welche neue Therapieoptionen für hämolytische Erkrankungen und darüber hinaus eröffnen.

## Summary

The complement system plays an important role in the pathophysiology of hemolytic transfusion reaction. This aspect is particularly noted in transfusion medicine. In addition, a deregulated complement systems is a crucial component in many other disorders, e.g. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), myasthenia gravis, cold agglutinin disease, glomerulopathies, antibody-mediated acute graft rejection after kidney transplantation, inflammatory bowel disorders, antiphospholipid syndrome and many others. Eculizumab, a humanized monoclonal antibody against the complement factor C5 is a first-in-class complement inhibitor and currently the standard of care for patients with PNH or aHUS who require treatment. The success of eculizumab therapy in these two rare disorders demonstrated the therapeutic potential of targeted complement inhibition and prompted the development of further complement inhibitors, many of which now have reached phase I to phase III clinical trials. This review summarizes the current status of this development. We can expect a rapidly growing armamentarium of complement inhibitors which will open new treatment options for hemolytic disorders and beyond.

## EINLEITUNG

Das Komplementsystem ist ein wesentlicher Teil des angeborenen Immunsystems. Es erfüllt eine wichtige Rolle bei der Elimination von apoptotischen Zellen und bei der Infektabwehr. Es ist ein multifunktionales System mit vielen Interaktionen (**Abbildung 1**). Das Komplementsystem besteht aus Proteinen, welche durch proteolytische Spaltung kaskadenförmig aktiviert werden (siehe aktueller Übersichtsartikel über Komplementaktivierung und Regulation<sup>1</sup>). Es kann durch verschiedene Auslöser aktiviert werden: durch Bindung von Antikörpern an ihr Antigen beim klassischen Weg oder durch das Mannosebindende Lektin (MBL) beim Lektinweg (**Abbildung 2**). Der alternative Weg der Komplementaktivierung zeigt eine kontinuierliche Basisaktivität, welche durch Infektionen oder Kontakt mit Fremdoberflächen massiv verstärkt werden kann. Durch die kaskadenförmige Aktivierung entstehen Spaltprodukte und Proteinkomplexe mit zahlreichen Funktionen, u. a. Anaphylatoxine mit inflammatorischer und immunregulierender Wirkung, Opsonisierung von Pathogenen und der Membranangriffskomplex, welcher zu Porenbildung in der Zellmembran führen kann. Auch gibt es zwischen dem Komplementsystem und dem

Gerinnungssystem zahlreiche Interaktionen in beide Richtungen<sup>2</sup>. Diese Systeme werden auch als ein einheitliches System aus Serinproteasen gesehen<sup>3</sup>. Durch Schutzmechanismen auf der Zelloberfläche und durch ein komplexes Gleichgewicht zwischen Aktivierung und Inhibitoren wird eine überschießende Komplementaktivierung verhindert und gesunde Körperzellen sind geschützt. Bei sehr starker Komplementaktivierung (z.B. bei hämoly-

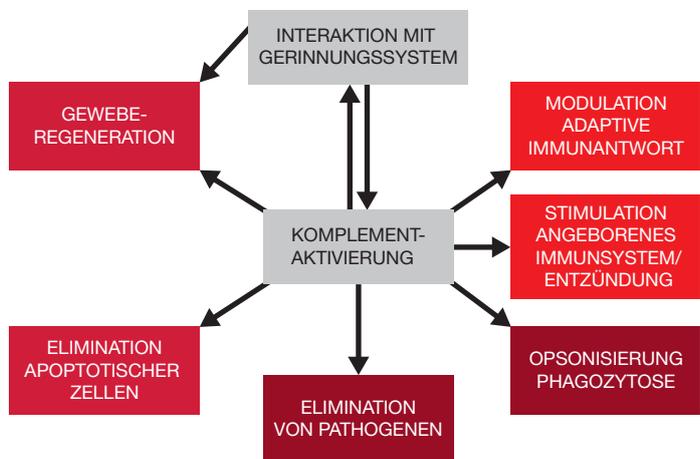
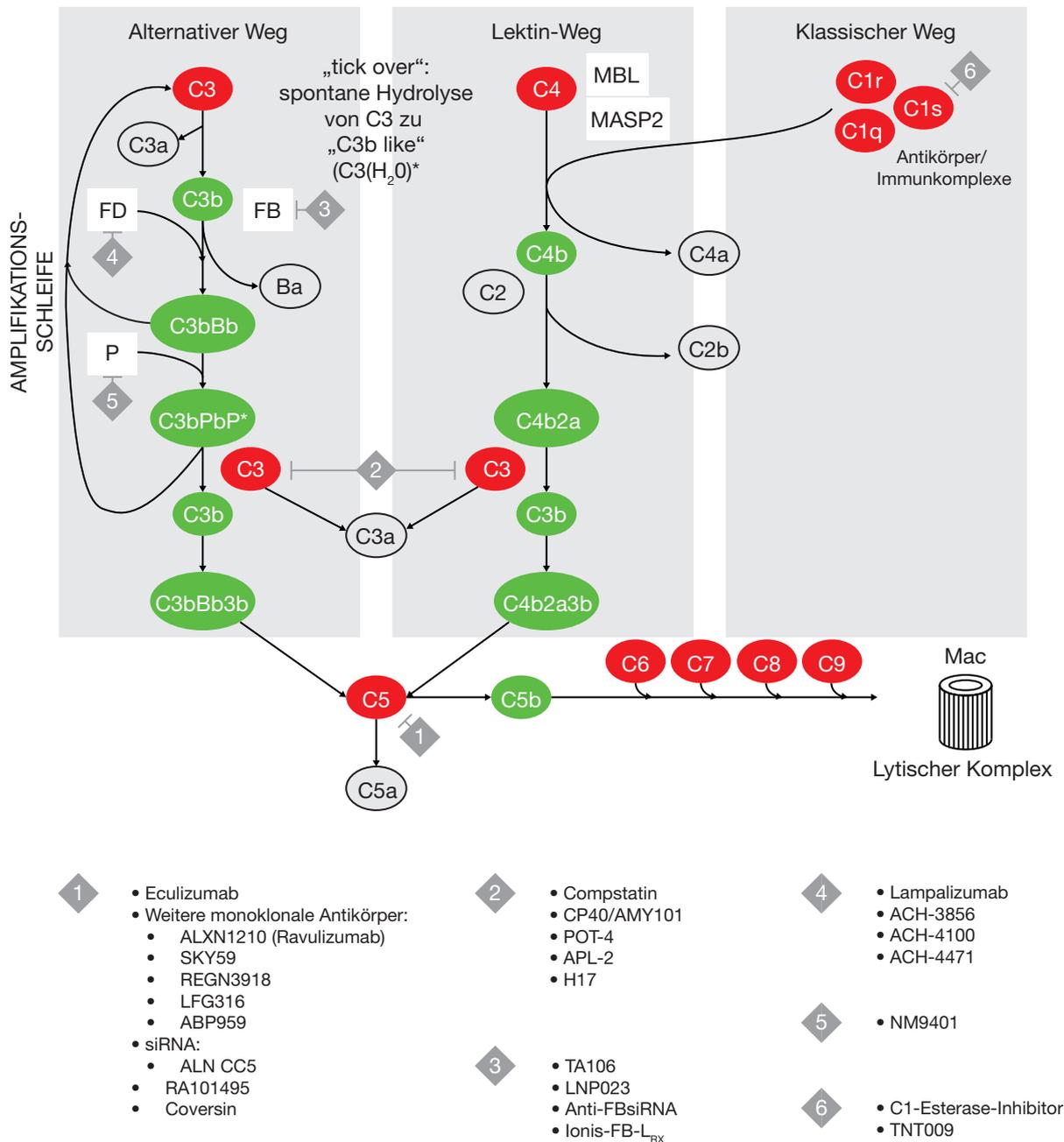


Abbildung 1: Physiologische Funktionen des Komplementsystems



**Abbildung 2: Schematische Übersicht über die Komplementaktivierungswege und die Angriffspunkte der Komplementaktivierung.**

\*„tick over“: spontane Konformationsänderung des C3, welche zu C3(H<sub>2</sub>O) führt und mit Faktor B die initiale C3-Konvertase (C3(H<sub>2</sub>O)Bb) bildet. Bei diesem Schritt entsteht noch kein C3a. Die grauen Rhomben zeigen die Angriffspunkte der Komplementinhibitoren, welche im Text und in den Tabellen 1–5 weiter erläutert werden.

tischer Transfusionsreaktion) oder bei einer Störung der Schutzmechanismen (z.B. bei PNH oder aHUS) kommt es jedoch zu einer Schädigung körpereigener Zellen.

Lange Zeit stand bei der Betrachtung des Komplementsystems seine Rolle in der Infektabwehr im Vordergrund. Zunehmend wurde jedoch deutlich, dass Defekte und Fehlregulationen des Komplementsystems bei zahlreichen Erkrankungen für die Pathophysiologie relevant sind oder gar den zentralen krankheitsverursachenden Aspekt darstellen.

Daher lag es nahe, Komplementinhibitoren zu entwickeln. Ein „first in class“ Komplementinhibitor ist Eculizumab. Dies ist ein monoklonaler, humanisierter Antikörper gegen den Komplementfaktor C5, welcher die Spaltung von C5 in C5a und C5b hemmt. Durch diese Hemmung in der gemeinsamen Endstrecke des klassischen, des alternativen und des Lektin-Aktivierungsweges wird die Bildung des terminalen Membranangriffskomplexes sowie die Freisetzung des sehr potenten Anaphylatoxins C5a gehemmt – unabhängig vom Aktivierungsweg. Andererseits bleibt die Bildung der C3-Opsonine und des Ana-

phylatoxins C3a (beides C3-Spaltprodukte) in der frühen Komplementaktivierungskaskade erhalten.

Im nächsten Abschnitt wird die Wirkung einer Komplementinhibition mit Eculizumab bei der PNH dargestellt. Diese führte zu wichtigen Erkenntnissen über das Potential aber auch die Limitationen der Komplementinhibition mit Eculizumab, welche für die Entwicklung neuer Komplementinhibitoren von Bedeutung waren. Diese werden im zweiten Abschnitt dieses Beitrages vorgestellt.

## PAROXYSMALE NÄCHTLICHE HÄMOGLOBINURIE:

### Modell einer Erkrankung mit zentraler pathophysiologischer Rolle des Komplementsystems

Die genetische Basis der PNH sind in den allermeisten Fällen erworbene, somatische Mutationen im PIGA-Gen einer oder weniger hämatopoietischer Stamm- oder Progenitorzellen<sup>4</sup>. Das Genprodukt von PIGA ist für die Synthese des Glycosylphosphatidylinositol-Ankers (GPI-Ankers) erforderlich. Zu den GPI-verankerten Proteinen zählen auch die Komplementregulatoren CD55 und CD59<sup>5-8</sup>. CD55 beschleunigt die Dissoziation der C3- und C5-Konvertasen. CD59 ist der einzige membranbundene Inhibitor des Membranangriffskomplexes. Bei Fehlen dieser Schutzmechanismen kommt es auch bei geringer Komplementaktivierung aufgrund der kontinuierlichen Aktivität im alternativen Weg und insbesondere bei verstärkter Komplementaktivierung (Infektionen, Operationen) zu einer Hämolyse. Klinisch ist die PNH durch eine Trias aus Coombs-negativer, erworbener hämolytischer Anämie, Thrombophilie und Knochenmarkversagen charakterisiert<sup>9-11</sup>. Die beiden erstgenannten Charakteristika resultieren aus dem Komplementregulationsdefekt und der dadurch entstehenden Hämolyse und den Veränderungen an den Thrombozyten. Der Zusammenhang zwischen PNH und Knochenmarkversagen ist nicht endgültig geklärt. Die Folgen der Hämolyse beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten. Die Zytopenie und insbesondere die Thrombophilie können lebensbedrohliche Komplikationen verursachen<sup>10</sup>. Thromboembolische Ereignisse sind die Haupttodesursache bei PNH<sup>10</sup>.

### Nachweis des therapeutischen Potentials der Komplementinhibition

Eculizumab ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper, welcher die proteolytische Aktivierung von C5 in C5a und C5b hemmt. Durch diesen Wirkmechanismus des Eculizumab (**Abbildung 2**) wird die Aktivierung der termina-

- Verringerte Hämolyse durch Eculizumab führt zur Besserung der Anämie:
  - Geringere Anzahl von Erythrozytentransfusionen ( $p < 0.000000001$ )
  - Transfusionsfreiheit bei der Hälfte der Patienten
  - Anstieg endogener PNH-Erythrozyten
  - Anstieg der Hämoglobinwerte ( $p < 0.0000001$ )
- Verringerung thromboembolischer Ereignisse
- Verringerung von Dyspnoe und pulmonarer Hypertonie
- Besserung oder Stabilisierung der Nierenfunktion
- Klinisch relevante Besserung von Fatigue und Verbesserung der Lebensqualität
- Anpassung der Überlebenszeit an die der Allgemeinbevölkerung

#### Auflistung 1: Wirkung von Eculizumab auf klinische Endpunkte bei Patienten mit PNH

len Komplementkaskade verhindert – unabhängig vom Auslöser der Komplementaktivierung. Es wurde zunächst in zwei Indikationen mit zentraler pathophysiologischer Bedeutung des Komplementsystems geprüft und zugelassen: PNH und aHUS.

Eculizumab wurde bei der PNH in klinischen Studien (TRIUMPH und SHEPERD) untersucht. Diese zeigten, dass Eculizumab die komplementvermittelte intravasale Hämolyse signifikant reduziert<sup>12-16</sup>. Dadurch werden auch die Anämie und die mit der intravasalen Hämolyse assoziierten Symptome gebessert (**Auflistung 1**). Eine Verminderung der Hämolyse tritt schon innerhalb einer Woche nach Therapiebeginn ein und besteht bei Patienten auch während jahrelanger Behandlung stabil fort<sup>12,14</sup>. Etwa die Hälfte der Patienten, welche zuvor Erythrozytentransfusionsbedürftig waren, wurden während der Eculizumab-Therapie transfusionsfrei<sup>12,14</sup>. Bei den weiterhin transfusionsbedürftigen Patienten wurde der Transfusionsbedarf um 44 % reduziert (TRIUMPH-Studie)<sup>14</sup>. Somit führt die Eculizumab-Therapie bei einem Teil der PNH-Patienten nicht zur Transfusionsfreiheit und Normalisierung der Hämoglobin-Konzentration. Verschiedene Faktoren tragen hierzu bei: Bei einigen Patienten besteht gleichzeitig eine hämatopoietische Insuffizienz. Bei starker Komplementaktivierung, welche zu einer hohen Dichte von C3b auf Zellen und zu einer Autoamplifikation im alternativen Komplementaktivierungsweges führt, kann auch

im Überschuss vorliegendes Eculizumab die C5-Aktivierung nicht komplett hemmen und es resultiert eine residuelle Hämolyse<sup>17</sup>. Die Reduktion der intravasalen Hämolyse ist bei vielen Patienten begleitet von einer verstärkten extravasalen Hämolyse<sup>18–22</sup>. Da Eculizumab die initiale Kaskade der Komplementaktivierung nicht blockiert, entstehen aufgrund des Fehlens von CD55 weiterhin vermehrt C3-Spaltprodukte, weshalb es zu einer Opsonierung der CD55/CD59-negativen PNH-Erythrozyten mit C3-Spaltprodukten kommt. Dies führt zu einer extravasalen Sequestration dieser Erythrozyten in Milz und Leber. Entsprechend wird der direkte Antiglobulintest (DAT) im monoklonalen Ansatz mit C3c und/oder C3d bei vielen Patienten unter Eculizumab-Therapie positiv<sup>18–22</sup>. Erst die Hemmung des terminalen Komplementweges – und damit der Hämolyse der PNH-Erythrozyten – macht diese Erythrozytenpopulation mit C3-Fragment-Opsonierung nachweisbar. Das Ergebnis des DAT hängt somit bei PNH vom Therapiestatus ab: DAT-negativ bei unbehandelten Patienten und (meist) DAT-positiv während Eculizumab-Therapie.

Hämoglobin, welches durch intravasale Hämolyse freigesetzt wird, bindet an Haptoglobin. Der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex bindet an CD163 und wird rasch aus der Zirkulation entfernt<sup>23</sup>. Ist die Kapazität dieses Entsorgungsmechanismus erschöpft, steigt das freie Hämoglobin an, welches mit Stickstoffmonoxid (NO) zu Nitrat (NO<sub>3</sub>) und Methämoglobin reagiert<sup>24</sup>. Die intravasale Hämolyse führt auch zur Freisetzung von Arginase aus Erythrozyten<sup>25</sup>, welche mit der NO-Synthase um L-Arginin als Substrat konkurriert und dieses zu Ornithin umwandelt. Diese Kombination aus verstärktem Abbau und reduzierter Synthese von NO aufgrund der intravasalen Hämolyse führt bei PNH-Patienten zu einer sehr deutlichen Depletion von NO<sup>26</sup>. Da NO ein essentieller Regulator des Tonus der glatten Muskulatur in Gefäßwänden und im Gastrointestinaltrakt ist, erklärt dieser Pathomechanismus einige der Symptome der PNH: Dyspnoe, pulmonale Hypertonie, abdominelle Schmerzkrisen, Dysphagie, erektile Dysfunktion. Eine Behandlung mit Eculizumab führt bei PNH-Patienten zu einer signifikanten Besserung dieser Symptome<sup>26</sup>. Diese Besserung kann schon in den ersten ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn eintreten, d. h. noch vor Anstieg des Hämoglobinwertes.

Die Ursache der Thrombophilie bei PNH ist multifaktorell<sup>2,27</sup>. Das Fehlen der GPI-verankerten Komplementregulatoren auf Thrombozyten und dadurch bedingte Thrombozytenaktivierung, die Folgen der intravasa-

len Hämolyse, u. a. die Toxizität von freiem Hämoglobin und die NO-Depletion, das Fehlen anderer GPI-verankerter Regulatoren, z. B. Urokinase-type Plasminogenaktivator-Rezeptor und eine endotheliale Dysfunktion tragen dazu bei<sup>28–37</sup>. Eculizumab führt zu einer signifikanten und anhaltenden Reduktion der Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems und des Endothels<sup>36</sup>. Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse bei der PNH wird durch Eculizumab um mehr als 80 % reduziert<sup>14,38</sup>.

Frühere Langzeitbeobachtungen vor der Eculizumab-Ära zeigten eine 5-Jahres-Mortalität von etwa 35 % und ein medianes Überleben von 15–20 Jahren<sup>9–11</sup>. Neuere Auswertungen zeigen, dass die Lebenserwartung von Patienten mit PNH unter Langzeit-Eculizumab-Therapie weitgehend normalisiert ist<sup>38,39</sup>.

Die Komplementhemmung mit Eculizumab bessert alle PNH-assoziierten Symptome und die Lebenserwartung. Der Krankheitsverlauf wird nachhaltig modifiziert, obwohl der zugrundeliegende Defekt (Defizienz der GPI-verankerten Proteine) weiterbesteht. Für einen anhaltenden Therapieerfolg ist eine Langzeittherapie erforderlich. Eculizumab wurde im Jahr 2007 für die Therapie der PNH, 2011 für die Therapie des aHUS und 2017 für die Therapie der refraktären, generalisierten Myasthenia gravis mit Antikörpern gegen den Acetylcholin-Rezeptor zugelassen. Mit wachsender Patientenzahl und zunehmender Langzeittherapie-Erfahrung über viele Jahre zeigten sich auch Limitationen der Eculizumab-Therapie:

Die Therapie muss als intravenöse Kurzinfusion appliziert werden. Für die PNH sieht das zugelassene Dosierungsschema initial eine Gabe von viermal je 600 mg im Abstand von 1 Woche, dann 900 mg alle 14 Tage als Dauertherapie vor. Diese kontinuierliche Abhängigkeit von Infusionen in einem strikt einzuhaltenden Applikationsschema stellt für die Patienten eine Einschränkung ihrer Lebensführung dar. Bei ca. 20 % der Patienten ist das Standardschema nicht ausreichend und es kommt am Ende des Applikationsintervalls wieder zu verstärkter Hämolyse. In diesen Fällen muss eine Verkürzung der Applikationsintervalle und/oder eine Dosisescalation auf 1.200 mg vorgenommen werden. Etwa ein Drittel der Patienten bleibt Erythrozytentransfusionsbedürftig, unter anderem wegen residueller intravasaler Hämolyse und der Verschiebung hin zu verstärkter extravasaler Hämolyse. Schließlich kann es, vor allem in Situationen mit verstärkter Komplementaktivierung, z. B. bei Infektionen, zu Durchbruchhämolyse kommen.

## KOMPLEMENTHEMMUNG BEI WEITEREN KOMPLEMENTVERMITTELTEN ERKRANKUNGEN

Die Wirkung von Eculizumab bei PNH kann als Modell für die möglichen Effekte einer Komplementinhibition durch Eculizumab oder anderen Inhibitoren auch bei anderen Erkrankungen angesehen werden, bei denen eine deregulierte Komplementaktivierung eine wesentlich pathophysiologische Rolle spielt. **Auflistung 2** nennt einige Krankheitsbilder, für welche Komplementinhibitoren inzwischen entweder zugelassen sind oder für welche präklinische und bisherige klinische Studienergebnisse einen therapeutischen Effekt einer Komplementinhibition erwarten lassen.

Beim aHUS, einer Form der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA), ist die Regulation des Komplementsystems durch Defekte in den endogenen Inhibitoren gestört, z. B. durch Mutationen in den Komplementregulierenden Proteinen Faktor H, „Factor H-related“ (FHR) Proteine, „membrane cofactor protein“ (MCP) [CD46], Faktor I oder durch Autoantikörper, welche den Faktor H hemmen<sup>40</sup>. Eculizumab führt zu einer Besserung der TMA, u. a. messbar an einem Anstieg der Thrombozytenzahl und einer Verbesserung der Nierenfunktion. Die Häufigkeit weiterer TMA-Episoden wird durch Eculizumab reduziert<sup>41–45</sup>.

Bei der Anti-Acetylcholin-Rezeptor Antikörper positiven generalisierten, refraktären Myasthenia gravis führte die Eculizumab-Therapie im Vergleich zu dem Placebo in der REGAIN-Studie zu einer Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens, der Muskelkraft und der Lebensqualität<sup>46</sup>. Dieser Effekt der Therapie hält über mindestens 52 Wochen an.

Antikörpervermittelte Abstoßungen mit einem Anstieg der Isoagglutinine nach intentionaler ABO-inkompatibler Nieren- und Pankreas-Transplantation konnten erfolgreich mit Eculizumab behandelt werden<sup>47</sup>. Weitere Fallserien zeigten, dass eine erfolgreiche Nierentransplantation bei ABO-Inkompatibilität unter Eculizumab-Therapie möglich ist – auch ohne weitere Maßnahmen (z. B. Plasmapherese, i. v. Immunglobuline)<sup>48</sup>. Kasuistiken berichten über positive Wirkung von Eculizumab auf eine transplantationsassoziierte TMA, welche nach Nierentransplantation im Kontext einer ABO-inkompatiblen Transplantation aufgetreten ist<sup>49,50</sup>.

Fallberichte und eine klinische Studie (DECADE) zeigten positive Effekte von Eculizumab bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit<sup>51–54</sup>.

Da eine Komplementaktivierung eine zentrale Rolle im Pathomechanismus hämolytischer Transfusionsreaktio-

- Hereditäres Angioödem
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
- (Atypisches) hämolytisch-urämisches Syndrom
- Myasthenia gravis
- Kälteagglutinin-Krankheit (CAD)
- Hämolytische Transfusionsreaktion nach major-inkompatibler Erythrozytentransfusion
- Hyperhämolyse im Kontext einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion bei Patienten mit Sichelzellerkrankung
- Transplantatabstoßung nach Organtransplantation, insbesondere auch nach ABO-inkompatibler Organtransplantation
- Arthritis
- Vaskulitis
- Systemischer Lupus erythematodes
- Katastrophales Antiphospholipid-Syndrom
- Dermatomyositis
- Psoriasis
- Morbus Crohn
- Membranoproliferative Glomerulonephritis
- „Dense-deposit disease“; C3-Nephropathie
- Allergisches Asthma
- Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)
- Neuromyelitis optica (Aquaporin-Antikörper positiv)
- Multifokale motorische Neuropathie
- Kongenitaler CD59-Defekt (inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie)
- Sepsis, systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
- Gewebeschaden: Ischämie/ Reperfusionsschaden

**Auflistung 2: Erkrankungen, für welche therapeutische Komplementinhibitoren zugelassen sind oder, bei denen durch Komplementinhibition durch präklinische Daten und/oder klinische Prüfungen ein Effekt erwartet wird.**

nen spielt, könnte eine Komplementinhibition eine therapeutische Option darstellen – vorausgesetzt ein frühzeitiger Therapiebeginn mit einem Inhibitor, der rasch einen wirksamen Spiegel erreicht. Eine Kasuistik über einen Einsatz von Eculizumab bei ABO-major inkompatibler Erythrozytentransfusion berichtete über eine rasche Hemmung der Hämolyse und einen Verlauf ohne Komplikationen. Die Beobachtung, dass die inkompatiblen Erythrozyten gegen Hämolyse geschützt wurden und über mehrere Wochen in Zirkulation blieben, spricht für einen protektiven Effekt der Komplementinhibition. In weiteren Fallserien wurde berichtet, dass Eculizumab entweder alleine oder zusammen mit Immunsuppressiva zu einer Besserung der Hämolyse und Vaskulopathie bei schweren verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktionen mit Hyperhämolyse bei Patienten mit Sichelzellerkrankung führt<sup>55,56</sup>, allerdings gibt es auch eine Kasuistik über Hyperhämolyse im Kontext einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion bei einer Patientin ohne Hämoglobinopathie, welche auf Eculizumab-Therapie nicht angesprochen hat<sup>57</sup>.

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um zu ermitteln, welche Formen hämolytischer Störungen im Kontext von Erythrozytentransfusionen auf Eculizumab-Therapie ansprechen und welche Rolle hierbei der Zeitpunkt und die Dosis der Eculizumab-Gabe spielen und ob der Einsatz anderer Komplementinhibitoren oder eine Kombination von Komplementinhibitoren sinnvoll ist.

In dieser Hinsicht konnten wir schon zeigen, dass bei starker Komplementaktivierung eine hohe C3b-Dichte auf Zelloberflächen entsteht, wodurch ein einzelner C5-Inhibitor alleine keine komplette Hemmung der terminalen Komplementkaskade mehr erreichen kann. Dagegen kann mit einer kombinierten C5-Hemmung durch verschiedene C5-Inhibitoren, z. B. Eculizumab und Coversin (**Tabelle 1**) die residuelle Hämolyse bei starker Komplementaktivierung in vitro komplett unterdrücken werden<sup>17</sup>. Es muss noch untersucht werden, inwieweit diese in vitro Ergebnisse auch auf die Klinik übertragbar sind und in solchen Situationen mit sehr starker Komplementaktivierung und unzureichendem Ansprechen auf Eculizumab durch eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Inhibitoren eine Besserung erreicht werden kann.

Die komplementaktivierenden Eigenschaften der klinisch relevanten erythrozytären Alloantikörper sind sehr unterschiedlich. Um das Ausmaß der Komplementaktivierung in vitro zu quantifizieren, entwickelten wir einen sensitiven durchflusszytometrischen Test, welcher auf der erhöhten Komplementsensitivität von PNH-Erythrozyten beruht und charakterisierten in diesem Test ein breites Spek-

trum an erythrozytären Alloantikörpern<sup>58</sup>. Mit diesem Test kann geprüft werden, ob eine komplementvermittelte Hämolyse in vitro unterdrückt werden kann und welche Inhibitorkonzentration bzw. -kombinationen hierfür erforderlich ist<sup>58</sup>.

## WEITERE KOMPLEMENTINHIBITOREN: NACHAHMUNG IST DIE BESTE ART DER ANERKENNUNG

Die Zulassung von Eculizumab in mehreren Indikationen und die bei diesen Krankheiten in klinischen Studien nachgewiesenen substantiellen krankheitsmodifizierenden Effekte einer gezielten Komplementinhibition sowie die Daten zur Rolle des Komplementsystems bei weiteren Erkrankungen (**Auflistung 2**) führten zur Entwicklung einer ganzen Serie weiterer Komplementinhibitoren.

Die **Tabellen 1–5** stellen den Angriffspunkt, die Substanzklasse, die bisher erreichten Phasen der klinischen Entwicklung und die Indikationen laufender oder kürzlich abgeschlossener klinischer Studien mit diesen neuen Komplementinhibitoren dar. Ergänzende Informationen finden sich zum Download im Internet unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de).

Die Vielfalt der neuen Inhibitoren betrifft mehrere Aspekte, u. a. Angriffspunkte, Substanzklassen, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit:

In **Abbildung 1** wird der Angriffspunkt der Inhibitoren im Komplementsystem veranschaulicht. Die neuen Inhibitoren bieten ein breites Spektrum an Angriffspunkten: C5, C1s, Faktor D, Faktor B, Properdin, C3/C3b, C3-Konvertasen. Neben neutralisierenden monoklonalen Antikörpern gegen entsprechende Komplementfaktoren befinden sich auch „small molecules“, (zyklische) Peptide und siRNAs in klinischer Entwicklung. Das Spektrum der Applikation erstreckt sich von intravenöser und subkutaner Gabe bis zu oraler Gabe bzw. lokaler Gabe (z. B. intravitreal bei altersbedingter Makuladegeneration).

Es würde den Rahmen dieses Beitrages sprengen, alle Substanzen bzw. die entsprechenden klinischen Studien ausführlich zu besprechen. Die in **Tabellen 1–5** aufgelisteten Studiennummern aus dem Portal „clinicaltrials.gov“ erlauben eine gezielte Recherche weiterer Informationen. Für ausgewählte Substanzen wird der aktuelle Stand der Entwicklung nachfolgend kurz zusammengefasst, meist basierend auf aktuellen Studiendaten, welche bei den letzten Tagungen der American Society of Hematology

und der European Haematology Association, zuletzt im Juni 2018, vorgestellt wurden.

Einige der neuen Komplementinhibitoren sind C5-Inhibitoren – wie Eculizumab. Allerdings unterscheiden sie sich bis auf Ravulizumab im Zielepitop. Ravulizumab wurde auf der Basis von Eculizumab entwickelt. Durch Veränderungen an 4 Aminosäuren, je zwei in der „complemen-

tarity determining region“ (CDR) und im Fc-Teil des Antikörpers, wurde die Bindung an das Zielmolekül C5 sowie das Recycling über den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) so verändert, dass die Halbwertszeit deutlich länger ist<sup>59</sup>. In einer Phase-III-Studien mit intravenöser Kurzinfusion von Ravulizumab alle 8 Wochen war es im randomisierten Vergleich bei 246 Patienten mit PNH in den primären Endpunkten (Transfusionsvermeidung und LDH-Nor-

Name	Angriffspunkt	Substanzklasse	Phase klin. Entwicklung	Indikationen	clinicaltrials.gov
ALXN1210 (Ravulizumab)	C5	Monoklonaler Antikörper	I/II II III III III III III	PNH    aHUS	NCT02598583 NCT02605993 NCT03406507 NCT02946463 NCT03056040 NCT03131219 NCT02949128
SKY59 R07112689	C5	Monoklonaler Antikörper	I/ II	Gesunde Freiwillige PNH	NCT03157635
LFG316	C5	Monoklonaler Antikörper	I II II II I II II II II	PK vor NTX TAM PNH AMD  GA Panuveitis	NCT02878616 NCT02763644 NCT02534909 NCT01527500 NCT01255462 NCT01535950 NCT01624636 NCT02515942 NCT01526889
ABP959	C5	Monoklonaler Antikörper	III	PNH	2017-001418-27
Coversin / rVA576	C5	Rekombinantes Protein (aus dem Speichel der Zecke)	II II II	PNH PNH PNH	NCT02591862 NCT03427060 NCT03588026
RA101495	C5	Small molecule, zyklisches Peptid	II II II II	PNH   Myasthenia gravis	NCT03030183 NCT03225287 NCT03078582 NCT03315130
ALN-CC5 / Cemdisiran	C5	siRNA	I/II	Gesunde Freiwillige und PNH aHUS	NCT02352493 NCT03303313

**Tabelle 1: Inhibitoren des terminalen Komplementaktivierungsweges**

PNH = Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, aHUS = Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom, TAM = Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie  
AMD = Altersabhängige Makulardegeneration, GA = Geographische Atrophie, PK = Pharmakokinetik, NTX = Nierentransplantation

malisierung) und sekundären Endpunkten (Veränderung der LDH-Ratio, Verbesserung der Lebensqualität gemäß FACIT-Fatigue Score, Durchbruchhämolyse und Hb-Stabilisierung) einer Therapie mit Eculizumab-Standarddosis im Abstand von 2 Wochen nicht unterlegen<sup>60</sup>.

Weitere C5-Antikörper, welche derzeit in klinischen Studien geprüft werden, sind LFG316 (Novartis), RO711268/SKY59 (ROCHE)<sup>61</sup> und der Eculizumab-Biosimilar-Antikörper ABP-959 (AMGEN).

Coversin ist ein 16 kDa-Protein, welches ursprünglich aus dem Speichel der Zecke (*Ornithodoros moubata*) isoliert wurde<sup>62</sup>, somit ein xenogenes Protein darstellt. Es bindet an C5 (anderes Epitop als Eculizumab) und verhindert dessen Spaltung und hemmt die Bildung von Leukotrien B4. Es ist auch nach s.c.-Gabe gut bioverfügbar. In Phase-II-Studien bei PNH-Patienten hemmte Coversin

die Hämolyse und war gut verträglich – insbesondere gab es bisher außer milden Reaktionen an der Injektionsstelle keine Hinweise auf allergische Reaktionen<sup>63</sup>.

RA101495 wurde als kleines zyklisches Peptid aus natürlichen und nicht-natürlichen Aminosäuren synthetisiert und zeigt eine gute Bioverfügbarkeit nach subkutaner und auch oraler Gabe. Es bindet C5 an anderer Stelle als Eculizumab und hemmt dessen Spaltung<sup>64</sup>. Darüber hinaus soll es die Interaktion zwischen C5b und C6 hemmen und damit noch auf einer weiteren Ebene die Bildung des Membranangriffskomplexes unterdrücken<sup>64</sup>. RA101495 wurde als subkutane Behandlung in zwei Phase-II-Studien geprüft, zum einen bei nicht-vorbehandelten PNH-Patienten und bei Patienten, welche von Eculizumab-Therapie auf RA101495 umgesetzt wurden („switch“)<sup>65</sup>. Bei den Patienten ohne Vorbehandlung wurde eine rasche und anhaltende Reduktion der Hämolyse erreicht, ver-

Name	Hersteller	Angriffspunkt	Substanzklasse	Phase klin. Entwicklung	Indikationen	clinicaltrials.gov
TNT009 Sutimlimab	Bioverativ	C1s	Monoklonaler Antikörper	I	ITP	NCT03275454
	True North Therapeutics			I	Gesunde Freiwillige und Komplementvermittelte Erkrankungen	NCT02502903
	Bioverativ			III	CAD (mit Transfusionsbedürftigkeit)	NCT03347396
	Bioverativ			III	CAD (ohne Transfusionsbedürftigkeit)	NCT03347422
C1-Esterase Inhibitor**	ViroPharma	C1s	Humanes Protein (isoliert aus Plasma)	Ib	Neuromyelitis optica	NCT01759602
	Shire			II III	Antikörpervermittelte Abstoßung nach Nierentransplantation	NCT02936479 NCT02547220
	CSL Behring			III	Antikörpervermittelte Abstoßung nach Nierentransplantation	NCT03221842
	Shire			I	Spendervorbehandlung vor Nierentransplantation	NCT02435732

**Tabelle 2: Inhibitoren des klassischen Komplementaktivierungsweges**

ITP = Idiopathische thrombozytopenische Purpura, CAD = Kälteagglutin-Erkrankung

\*\* Cinryze, zugelassen zur Behandlung des hereditären Angioödems

Auswahl von Studien dargestellt (Phase-IV-Studien bzw. Studien zur zugelassenen Indikation hereditäres Angioödem sind nicht aufgelistet).

bunden mit Reduktion des Transfusionsbedarfes und Verbesserung der Lebensqualität. Bei den „Switch“-Patienten war die Besserung der Hämolyse uneinheitlich. Bei Patienten, welche unter Eculizumab-Therapie weiterhin transfusionsbedürftig geblieben waren, war der Therapiewechsel teilweise mit Durchbruchhämolyse assoziiert<sup>65</sup>.

ALNCC5 (Alnylam) ist eine „small interfering“ RNA (siRNA), welche die Synthese von C5 in der Leber ausschaltet.

Allerdings dauert es aufgrund dieses Wirkmechanismus etwa 2 Monate bis eine maximale Reduktion der C5-Spiegel erreicht wurde. Die C5-Serumkonzentration wurde um > 98 % reduziert und die Komplementaktivität im Serum um > 95 % gehemmt. Auch wenn dadurch in einer Studie bei PNH-Patienten eine gewisse Reduktion der LDH erreicht wurde, verblieben eine relativ hohe residuelle Hämolyse und relativ hohe LDH-Spiegel. Diese Beobachtung in der ALNCC5-Studie bestätigt, dass auch kleine

Name	Angriffspunkt	Substanzklasse	Phase klin. Entwicklung	Indikationen	clinicaltrials.gov
Lampalizumab FCFD45145	FD	Monoklonaler Antikörper			
„Inhibitor 2“	FD	Small molecule			
ACH-3856	FD	Small molecule			
ACH-4100	FD	Small molecule			
ACH-4471	FD	Small molecule	II II II  II II II II	C3G oder IC-MPGN Oder DDD  PNH PNH PNH PNH	NCT03459443 NCT03369236 NCT03124368  NCT03181633 NCT03053102 2016-002652-25* 2016-003526-16*
TA106	FB			Antikörpervermittelte Abstoßung nach Nierentransplantation	NCT02936479 NCT02547220
LNP023	FB	Small molecule	II II	PNH Entzündliche Nierenerkrankung	NCT03221842
Anti-FB-siRNA	FB	siRNA		Spendervorbehandlung vor Nierentransplantation	NCT02435732
lonis-FB-L <sub>rx</sub>	FB	Antisense			
NM9401	Properdin	Monoklonaler Antikörper			
TT30	C3-Convertase	Faktor H-basiertes Fusionsprotein	I	PNH	NCT01335165

**Tabelle 3: Inhibitoren des alternativen Komplementaktivierungsweges**

C3G = C3-Glomerulopathie, DDD = „Dense deposit disease“, IC-MPGN = Membranproliferative Glomerulonephritis durch Immunkomplexe

\*Eudra-CT-Nummer, FD = Faktor D, FB = Faktor B

Mengen von residuellem C5 (1–2 % des Referenzwertes) noch ausreichen, um eine klinisch relevante Aktivität des Komplementsystems aufrecht zu erhalten – wie wir experimentell bewiesen haben<sup>17</sup>. Diese residuelle Hämolyse unter ALNCC5-Therapie konnte durch geringe Mengen von Eculizumab (600 mg alle 4 Wochen) vollends reduziert werden. Daher könnte, trotz der Nachteile des langsamen Wirkungseintrittes und der inkompletten Hemmung, ein Einsatz von ALNCC5 in Kombination mit anderen C5-Inhibitoren sinnvoll sein, um durch die Reduktion des Zielmoleküls C5 den Bedarf an Inhibitoren zu reduzieren, z. B. bei Patienten, welche auf Standarddosierung von Eculizumab schlecht ansprechen<sup>66</sup>.

Für die o. g. C5-Inhibitoren stehen – bis auf Ravlizumab – die Ergebnisse prospektiv randomisierte Studien im Vergleich zu Eculizumab noch aus.

TNT009 ist ein Antikörper gegen die C1s-Untereinheit des Komplementfaktors C1 und hemmt die Aktivierung des klassischen Weges. Er wird in verschiedenen Indikationen geprüft<sup>67</sup>. In einer Phase-II-Studie bei Patienten mit Kälteagglutinin-Erkrankung (CAD) führte es zu einer raschen Hemmung der Hämolyse und Anstieg der Hämoglobin-Konzentration und Transfusionsfreiheit<sup>68</sup>. Aktuell wird TNT009 in zwei Phase-III-Studien bei CAD mit bzw. ohne Erythrozyten-Transfusionsbedürftigkeit geprüft (**Tabelle 2**).

Substanzen, welche gezielt den alternativen Weg der Komplementaktivierung hemmen, sind in **Tabelle 3** gelistet. Inhibitoren von Faktor D<sup>69</sup> und Faktor B hemmen ex vivo die Hämolyse und eine C3-Opsonisation der Erythrozyten. Die Faktor B- und Faktor D-Inhibitoren können oral appliziert werden. Derzeit werden damit klinische Studien bei PNH durchgeführt, entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Eculizumab (**Tabelle 2**). Ob eine Hemmung des alternativen Weges durch Faktor B- oder D-Inhibitoren alleine ausreicht oder Kombinationstherapien erforderlich sind, muss in weiteren Studien geklärt werden – letztendlich auch abhängig von der jeweiligen Indikation.

TT30 ist ein Fusionsprotein, welches die C3-Fragment-Bindungsdomäne des humanen Komplementrezeptors 2 (CR2/CD21) mit der „complement alternative pathway“ (CAP) regulierenden Einheit des Faktors H, einem wichtigen endogenen Regulator des Komplementsystems, kombiniert. TT30 wurde entwickelt, um eine gezielte Hemmung des alternativen Aktivierungsweges auf der Oberfläche von Zellen zu erreichen, während gleichzei-

tig die Aktivierung über den klassischen und Lektin-Weg erhalten bleiben soll<sup>70</sup>. In einer Phase-II-Studie war TT30 gut verträglich und zeigte auch Hemmung der Hämolyse<sup>71</sup>. Allerdings wird die Substanz derzeit wegen ihrer kurzen Halbwertszeit nicht weiterentwickelt<sup>71</sup>.

Inhibitoren, welche an C3/C3b angreifen, sind in **Tabelle 5** zusammengefasst. Es handelt sich teilweise um Peptide, welche von Compstatin<sup>72</sup> abgeleitet sind. Dieses bindet an C3 und C3b. Es hemmt die Spaltung von C3 durch C3-Konvertasen (**Abbildung 1**) und kann somit alle Aktivierungswege beeinflussen. APL-2 ist eine pegylierte Form eines Compstatin-Analogs. In klinischen Studien bei Patienten mit PNH wurde es als subkutane Injektion appliziert und war gut verträglich. In einer Studie bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Eculizumab (Paddock) konnte eine Besserung des Hämoglobinwertes, Reduktion des Transfusionsbedarfs und ein Reduktion der Eculizumab-Dosis, bei einigen Patienten sogar ein Absetzen von Eculizumab, erreicht werden<sup>73</sup>. In einer weiteren Studie bei nicht vorbehandelten PNH-Patienten (Pharao) führte die APL-2 Behandlung zu einem Anstieg des Hämoglobinwertes im Mittel auf 11.9 g/dl und fast völlige Transfusionsfreiheit<sup>73</sup>. Die Retikulozytenzahlen normalisierten sich. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die Hemmung auf Ebene C3/C3b nicht nur die intravasale Hämolyse durch den Membranangriffskomplex hemmt, sondern auch die extravasale Hämolyse durch Opsonisation der Erythrozyten mit C3-Spaltprodukten.

Aufgrund der multiplen Funktionen des Komplementsystems, insbesondere auch in der Infektionsabwehr (**Abbildung 1**), wird die sorgfältige Beobachtung und ggf. Prävention von Infektionsrisiken mit den verschiedenen Komplementinhibitoren von großer Bedeutung sein. Unter Eculizumab-Therapie ist das Risiko von *Neisseria meningitidis*-Infektionen erhöht (ca. 0.5/100 Patientenjahre), weshalb vor der Therapie eine Meningokokken-Impfung (möglichst gegen die Stämme A,C,W,Y und B) obligat ist – ebenso Information der Patienten und eine Sicherheitskarte, um bei Auftreten einer Infektion eine frühzeitige, gegen Meningokokken-gerichtete Therapie zu ermöglichen<sup>74</sup>. Wie sich die neuen Komplementinhibitoren, insbesondere diejenigen mit Angriff proximal des Faktors C5, auf die Infektionsneigung auswirken, bedarf noch sorgfältiger klinischer Prüfung, insbesondere auch im Hinblick auf langfristige Therapie oder Kombinationstherapien.

Name	Angriffs- punkt	Substanzklasse	Phase klin. Entwicklung	Indikationen	clinicaltrials.gov
Mirococept (APT070)	C3-Konvertase (C4bC3b und C3bBb)	Protein, basierend auf CR1verknüpft mit Fettsäure		Spendernieren- behandlung vor Transplantation	ISRCTN49958194*

**Tabelle 4: Inhibitoren des klassischen und alternativen Komplementaktivierungsweges**

\*ISRCTN Register

Name	Angriffs- punkt	Substanzklasse	Phase klin. Entwicklung	Indikationen	clinicaltrials.gov
CP40/ AMY101	C3/C3b	Peptid, analog zu Compstatin		Männliche Freiwillige	NCT03316521
POT-4	C3/C3b	Peptid, analog zu Compstatin		AMD	NCT00473928
APL-2	C3/C3b	Peptid, analog zu Compstatin	II  I/II I III III II  I I III III  II	Glomerulopathien  AMD und/oder GA  PNH  wAIHA/CAD	NCT03453619  NCT03465709 NCT02461771 NCT03525600 NCT03525613 NCT02503332  NCT02588833 NCT02264639 NCT03500549 NCT03531255  NCT03226678
H17	C3b/iC3b	Monoklonaler Antikörper			

**Tabelle 5: Inhibitoren des klassischen/alternativen und Lektin-Aktivierungsweges mit Angriffspunkt C3/C3b**

AMD = Altersabhängige Makuladegeneration, GA = Geographische Atrophie, PNH = Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, wAIHA = Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp, CAD = Kälteagglutinin-Krankheit

## AUSBLICK

Die aktuellen Entwicklungen einer Vielzahl von neuen Komplementinhibitoren lassen erwarten, dass in den nächsten Jahren weitere gezielte Komplementinhibitoren mit unterschiedlichen Angriffspunkten verfügbar sein werden (**Tabelle 1–5**). Damit besteht die Aussicht auf neue Behandlungsoptionen bei Erkrankungen mit pathophysiologischer Rolle des Komplementsystems (**Auflistung 2**). Da präklinische Daten eine verstärkte Komplementhem-

mung durch Kombination mehrerer Komplementinhibitoren zeigen, wird sich bei Verfügbarkeit weiterer Komplementinhibitoren die Frage nach einer Kombinationstherapie oder Sequenztherapien stellen.

Die Entwicklung lang wirksamer Antikörper sowie subkutan oder oral ausreichend bioverfügbarer Substanzen bietet die Chance, das von vielen Patienten in der Langzeittherapie als Einschränkung empfundene Eculizumab-Behandlungsschema (i.v. Gabe alle 12–14 Tage) abzu-

lösen. Gleichzeitig müssen Sicherheitsaspekte, insbesondere auch Infektionsrisiken, weiter untersucht werden.

Kurzum – die Ära der gezielten Komplementinhibition hat gerade erst begonnen und wird noch viele Herausfor-

derungen bieten und vor allem auch Chancen für bessere Therapien in einem breiten Indikationsspektrum – nicht zuletzt auch mit großer Relevanz für die Transfusionsmedizin mit Blick auf die hämolytischen Erkrankungen und hämolytische Transfusionsreaktionen.

## Die Autoren



**Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier**

Facharzt für Transfusionsmedizin und Innere Medizin, Ärztlicher Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin der Universität Ulm und Ärztlicher Leiter des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gGmbH  
h.schrezenmeier@blutspende.de



**Dr. med Sixten Körper**

Facharzt Transfusionsmedizin, Facharzt Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie, Abteilungsleiter Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm  
s.koerper@blutspende.de



**Dr. med. Christof Weinstock**

Facharzt für Transfusionsmedizin, Leiter Blutgruppenserologie und Immunhämatologie am Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm  
c.weinstock@blutspende.de

**Dr. med. Markus Anliker**

Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Facharzt für Transfusionsmedizin, Geschäftsführender Oberarzt am ZIMCL Innsbruck  
markus.anliker@tirol-kliniken.at



**Dr. med. Britta Höchsmann**

Fachärztin für Innere Medizin, Fachärztin für Transfusionsmedizin Institut für Transfusionsmedizin Universität Ulm  
b.hoechsmann@blutspende.de



**PD Dr. Christoph Schmidt**

Privatdozent am Institut für Naturheilkunde und Klinische Pharmakologie Universitätsklinikum Ulm  
christoph.schmidt@uni-ulm.de

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

Tabellen mit zusätzlichen Informationen finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)

# Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen

## Zusammenfassung

In Deutschland leben etwa 7,1 Millionen Mädchen und Frauen, bei denen es durch eine Schwangerschaft, Transfusion oder Transplantation zu einer Bildung von irregulären Antikörpern gegen Erythrozyten kommen kann, weil ihnen das Blutgruppenmerkmal RhD fehlt. Anti-D-Immunglobulin ist ein Medikament, welches für den deutschen Markt aus speziellen Plasmaspenden überwiegend in den USA gewonnen wird und in der Lage ist, als Anti-D-Prophylaxe eine Antikörperbildung zu verhindern. Durch die Einführung der prä- und postpartalen Anti-D-Prophylaxe hat die Häufigkeit einer hämolytischen Erkrankung bei Feten und Neugeborenen deutlich abgenommen. Seit Veröffentlichung der überarbeiteten Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer kann sowohl die postpartale als auch die präpartale Anti-D-Prophylaxe gezielt, also nach vorheriger Bestimmung des Merkmals RhD beim Kind, erfolgen. Das Beratungsverfahren beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur Finanzierung der gezielten pränatalen Anti-D-Prophylaxe durch die gesetzlichen Krankenkassen ist noch nicht abgeschlossen. In dieser Übersichtsarbeit werden die möglichen Auswirkungen einer gezielten und ungezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe gegenüber gestellt.

## Summary

In Germany currently about 7.1 million female individuals are at risk of developing irregular red cell antibodies during or after pregnancy, transfusion or transplantation since they lack the RhD antigen. Anti-D-immunoglobulin, which is mainly produced from special plasma donated in the USA for the German market, is able to prevent an anti-D-alloimmunization. Through the introduction of ante- and postnatal anti-D-prophylaxis into clinical routine, the frequency of hemolytic disease of fetus and newborn decreased considerably. Since the publication of the latest German hemotherapy guideline issues by the German Medical Association, targeted anti-D-prophylaxis can be applied after delivery and during pregnancy, respectively. The discussion at the Federal Joint Committee about reimbursement of targeted antenatal prophylaxis by statutory health insurances has not been completed, yet. In this review, possible consequences of targeted and untargeted antenatal anti-D-prophylaxis are discussed.

## RHD-SENSIBILISIERUNG

Bei fast allen Frauen in Deutschland wird im Laufe des Lebens durch eine Blutgruppenbestimmung das Rhesus D (Rh)-Merkmal untersucht und ein Antikörpersuchtest durchgeführt. Diese Untersuchung erfolgt gleich nach der Geburt, zu Beginn einer Schwangerschaft, vor operativen Eingriffen vor Bluttransfusionen oder im Rahmen einer Blutspende<sup>1,2</sup>. Von den ca. 41,9 Mio. Mädchen und Frauen in Deutschland sind etwa 34,8 Mio. (83%) RhD-positiv und 7,1 Mio. (17%) RhD-negativ. Bei ca. 0,4–0,5% der RhD-positiven Frauen ist das RhD-Merkmal mit Antiseren schwächer nachweisbar, molekulargenetisch liegt ein weak D Typ 1, 2 oder 3 vor. Etwa 0,2–0,3% der als RhD-negativ deklarierten Patientinnen sind ebenfalls Träger einer RhD-Variante. Da bei ihnen weak D Typ 1, 2 und 3 nicht nachweisbar ist und damit eine RhD-Sensibilisierung nicht ausgeschlossen werden kann, werden sie als Transfusionsempfängerinnen und Schwangere entsprechend den Empfehlungen für RhD-negative Frauen behandelt<sup>2,3,4,5</sup>.

Bei den 7,1 Mio. RhD-negativen Mädchen und Frauen besteht die Gefahr einer RhD-Sensibilisierung. Da das Merkmal RhD für ihr Immunsystem fremd ist, kann es zu einer Alloimmunisierung mit der Bildung von Anti-D-

Antikörpern kommen. Eine Voraussetzung hierfür ist der Kontakt des Immunsystems mit RhD-positiven Erythrozyten<sup>6</sup>. Auch Erythrozyten mit einer schwach ausgeprägten RhD-Variante können eine RhD-Sensibilisierung hervorrufen<sup>7,8</sup>. Eine Immunisierung kann durch RhD-inkompatible Erythrozytentransfusionen, Thrombozytentransfusionen, Schwangerschaften und Transplantationen hervorgerufen werden. Ist der Vater eines Kindes RhD-negativ, besteht die Gefahr einer mütterlichen RhD-Sensibilisierung in der Schwangerschaft nicht. Es kann davon ausgegangen werden, dass in jeder Schwangerschaft fetale Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf übertreten. Jedoch ist für eine RhD-Sensibilisierung eine Mindestmenge fetaler Erythrozyten erforderlich. Im Verlauf einer Schwangerschaft nimmt die Menge übertretender Erythrozyten zu, daher steigt die Gefahr einer RhD-Sensibilisierung ab dem 3. Trimenon deutlich an<sup>6</sup>.

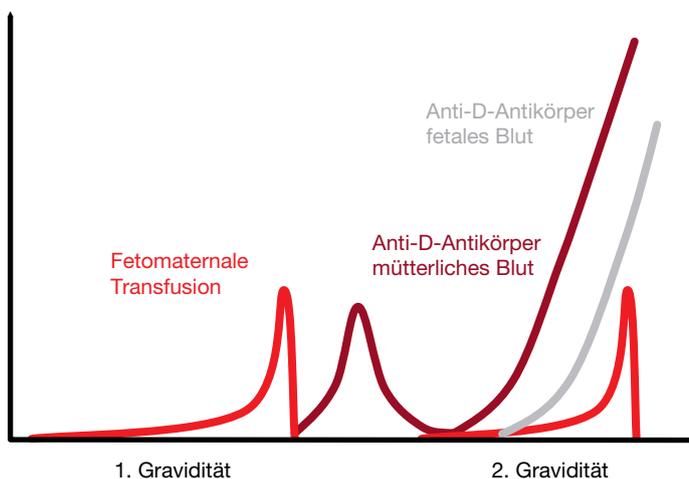
Wie eine Antikörperbildung nach einem Infekt hat eine RhD-Sensibilisierung, z.B. nach einer Entbindung, zunächst einmal keinen Krankheitswert. Die Kenntnis einer RhD-Sensibilisierung ist jedoch für Erythrozytentransfusionen extrem wichtig, daher sollten diese Patientinnen immer einen Notfallpass mit sich führen. Nach einer RhD-Sensibilisierung können RhD-positive Erythrozytenkonzentrate auch nicht mehr im Notfall transfundiert

werden, es stehen dann nur noch RhD-negative Erythrozytenkonzentrate zur Verfügung<sup>2</sup>.

## MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM DURCH RHD-INKOMPATIBILITÄT

Wird eine RhD-Sensibilisierung durch die Schwangerschaft mit einem RhD-positiven Kind hervorgerufen, so ist die Gefahr eines schweren Morbus haemolyticus fetalis und neonatorum (MHFN) in der aktuellen Situation gering. Die Bedeutung ändert sich jedoch schlagartig beim Eintritt einer weiteren Schwangerschaft mit einem RhD-positiven Fetus, es kann ein MHFN durch diese RhD-Inkompatibilität entstehen: Durch eine Verstärkung der mütterlichen Antikörperproduktion, einen Übertritt von Anti-D über die Plazenta in den fetalen Kreislauf und Bindung der Antikörper an fetale Erythrozyten kommt es zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Hämolyse fetaler Erythrozyten (**Abbildung 1**). In Deutschland wird jährlich in ca. 300 Fällen die Diagnose Rh-Isoimmunisierung beim Fetus und Neugeborenen (ICD P55.0) gestellt. Darunter können neben den Fällen mit Anti-D auch noch Fälle mit Antikörpern gegen andere Antigene des Rh-Blutgruppensystems erfasst sein<sup>9</sup>.

In 25 bis 35% der Fälle einer Anti-D-Alloimmunisierung der Mutter kommt es beim Kind zu einer Anämie und



**Abbildung 1:**

Das Ausmaß einer fetomaternalen Transfusion ist während der Schwangerschaft im 3. Trimenon und unter der Geburt am höchsten. Eine Primärimmunisierung einer RhD-negativen Schwangeren mit einem RhD-positiven Fetus zeigt sich am häufigsten erst nach der Entbindung des ersten Kindes und bleibt ohne einen erneuten Antikörpersuchtest unerkannt. Bei einer weiteren Schwangerschaft mit einem RhD-positiven Fetus kann es schon im ersten Trimenon zu einer Booster-Immunität kommen. Mit einer zeitlichen Verzögerung gelangt Anti-D über die Plazentaschranke und ist dann auch im kindlichen Kreislauf nachweisbar.

Hyperbilirubinämie, die zur Vermeidung einer Hirnschädigung mittels Fototherapie behandelt wird und manchmal auch Transfusionen erfordert. Bei weiteren 20 bis 25% der Feten entwickelt sich bereits beim Fetus eine schwere hämolytische Anämie, die durch Transfusionen über die Nabelschnur behandelt werden kann (**Abbildung 2**)<sup>10</sup>. Besteht in einer Schwangerschaft eine RhD-Inkompatibilität, so ist eine intensive Betreuung erforderlich. Diagnostik und Therapie sind komplex und sollten nur von erfahrenen Spezialisten durchgeführt werden. Dank sehr ausgereifter Diagnose- und Behandlungspfade wird jährlich nur 0–1 Todesfall durch MHFN auf Grundlage einer Rh-Inkompatibilität registriert<sup>6,9</sup>.

Bereits in der Mitte des letzten Jahrhunderts fiel auf, dass bei einer AB0-Majorinkompatibilität zwischen Mutter und Kind eine RhD-Sensibilisierung deutlich seltener auftritt als bei einer AB0-Majorkompatibilität. Natürliche Anti-A- und Anti-B-Antikörper verhindern in vielen Fällen die mütterliche Immunisierung. Eine passive Immunisierung mit Anti-D-Antikörpern hat eine noch deutlichere Wirkung: Durch die Injektion von Anti-D-Immunglobulin wird die Sensibilisierung gegen das Merkmal RhD in den meisten Fällen verhindert, daher wird diese Arzneimittelanwendung als Anti-D-Prophylaxe bezeichnet. Vor Einführung der Anti-D-Prophylaxe kam es bei ca. 4–8% der Geburten eines RhD-positiven Kindes zu einer Sensibilisierung, während der zweiten Schwangerschaft waren es bis zu 13%<sup>11</sup>.

Eine RhD-Sensibilisierung wird verhindert, wenn Antikörper an bereits 20% der Antigene auf RhD-positiven Erythrozyten gebunden haben. Die genaue Wirkungsweise der Anti-D-Prophylaxe ist noch nicht eindeutig geklärt, es werden folgende drei Hypothesen diskutiert:

1. Die Markierung fetaler Erythrozyten führt zur schnellen Elimination der Erythrozyten durch das mononukleäre Phagozytensystem der Milz, eine spezifische Immunantwort bleibt daher aus.
2. Die mit Antikörpern beladenen Erythrozyten stimulieren T-Suppressorzellen in Milz und Lymphknoten und verhindern über einen negativen Feedback-Mechanismus die Bildung spezifischer Plasmazellen.
3. Neben den spezifischen Anti-D-Antikörpern befinden sich zusätzlich antiidiotypische Antikörper in den Anti-D-Immunglobulin Präparaten und tragen zu einer Suppression der Differenzierung von B- und T-Lymphozyten bei<sup>12</sup>.

## ANTI-D-IMMUNGLOBULIN

Humanes Anti-D-Immunglobulin zur Anti-D-Prophylaxe wird für den deutschen Markt zu 100 % aus Ländern importiert, die nicht dem Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) angehören, der überwiegende Teil der Plasmaspenden wird in den USA entnommen<sup>13</sup>. RhD-negative Spenderinnen und Spender in diesem Programm lassen sich gegen eine meist monetäre Aufwandsentschädigung mit RhD-positiven Fremderythrozyten sensibilisieren, bilden Anti-D und stehen anschließend für eine Plasmaspende zur Verfügung. Aus diesem speziellen humanen Plasma entsteht nach industrieller Plasmaverarbeitung und Virusinaktivierung das Blutprodukt Anti-D-Immunglobulin. In Deutschland wird Anti-D-Immunglobulin von den Arzneimittelherstellern CSL Behring (Rhophylac 300) und Octapharma GmbH (Rhesonativ) vertrieben<sup>14</sup>. Zehn Mikrogramm (50 Internationale Einheiten) Anti-D-Immunglobulin reichen aus, um 1 ml RhD-positives Blut zu neutralisieren. Nach der Injektion einer Standarddosis (300 µg) ist Anti-D-Immunglobulin noch über Monate im Blutplasma nachweisbar, die Halbwertszeit beträgt 3–4 Wochen. Es soll, wenn möglich, intramuskulär verabreicht werden, aber auch intravenöse und subkutane Applikationen sind in Ausnahmefällen möglich. Allerdings sind für die letzteren Applikationswege nicht alle Medikamente zugelassen<sup>15,16</sup>.

Während es in Deutschland keine Möglichkeit gibt, an einem Plasmaphereseprogramm zur Herstellung von Anti-D-Immunglobulin teilzunehmen, können zwei Drittel der benötigten Anti-D-Dosen in den Niederlanden noch mit Hilfe von ca. 400 nationalen, überwiegend weiblichen Spendern hergestellt werden. Überträgt man die Erfahrungen aus den Niederlanden auf die deutsche Bevölkerung, so werden für eine nationale Selbstversorgung Deutschlands ca. 3.000 Spender benötigt, die bereit sind, an einem Anti-D-Immunisierungsprogramm teilzunehmen<sup>17</sup>.

Monoklonale Antikörper als Ersatz für die menschliche Quelle von Anti-D-Immunglobulin wurden intensiv über viele Jahre untersucht und mehrfach modifiziert. Bis zum Einsatz in den klinischen Alltag ist es jedoch bisher nicht gekommen<sup>18</sup>.

## ANTI-D-PROPHYLAXE NACH DER ENTBINDUNG

Das Risiko einer RhD-Sensibilisierung ist kurz vor und unter der Geburt am höchsten<sup>11</sup>. Innerhalb von 72 Stun-

den nach der Entbindung eines RhD-positiven Kindes müssen daher RhD-negative Frauen eine Standarddosis (300 µg) Anti-D-Immunglobulin erhalten<sup>1,2</sup>. Die Einführung der Anti-D-Prophylaxe nach der Entbindung eines RhD-positiven Neugeborenen Ende der 60er Jahre (BRD 1967, DDR 1970) hat zu einer deutlichen Reduktion der Sensibilisierungsrate von 4–13 % auf ca. 1 % geführt. Die Anzahl der Fälle mit einer Neugeborenenanämie sind damals um 90 % zurückgegangen<sup>6,11,19</sup>.

Die Anti-D-Prophylaxe ist auch erforderlich, wenn bei dem Neugeborenen eine RhD-Variante (weak D oder partial D) festgestellt wurde. Manchmal sind im mütterlichen Blut nach einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe noch Anti-D-Antikörper nachweisbar, aber auch in diesen Fällen muss die postpartale Prophylaxe verabreicht werden, um einen ausreichenden Schutz zu gewährleisten<sup>1,2</sup>. Ist bei einer Frau hingegen bei der Entbindung eine Anti-D-Immunisierung bekannt (z. B. Titer  $\geq 32$ ), so besteht die Indikation für eine Anti-D-Prophylaxe nicht mehr<sup>12</sup>. Ist die Frist von 72 Stunden nach Entbindung bereits verstrichen, so soll dennoch bis zu 14 Tage später eine Anti-D-Prophylaxe verabreicht werden, in solchen Fällen wird eine dreifache Standarddosis empfohlen<sup>11</sup>. In ca. 0,1–0,2 % der Geburten kann so viel kindliches Blut während der Geburt in den mütterlichen Kreislauf übertreten, dass 300 µg Anti-D nicht ausreichen, um alle kindlichen Erythrozyten zu maskieren. Diese Fälle können über eine Bestimmung der fetalen Erythrozyten (HbF-Zellen) oder über eine Quantifizierung der RhD-positiven Erythrozyten im Blut der Mutter identifiziert werden, eine zweite Standarddosis Anti-D-Immunglobulin muss dann appliziert werden<sup>20</sup>.

Das Konzept der gezielten postpartalen Anti-D-Prophylaxe basiert auf der korrekten Bestimmung des Merkmals RhD beim Neugeborenen. Die Richtigkeit der postnatalen RhD-Bestimmung wurde in den letzten Jahren ermittelt. In einer niederländischen Studie wurden bei 25.789 Untersuchungen 10 Probenverwechslungen zwischen Mutter und Kind im Kreißsaal beobachtet, weitere 22 Neugeborene mit RhD-Varianten wurden fälschlicherweise als RhD-negativ eingestuft. Die Sensitivität der postnatalen RhD-Bestimmung lag bei 99,8 %<sup>21</sup>. In einer kleineren Studie aus Deutschland wurden bei 1022 Getesteten eine Probenverwechslung und zwei falsch negative Bestimmungen bei Neugeborenen mit weak D Typ 2 beobachtet (Sensitivität der RhD-Bestimmung 99,5 %). In dieser Studie wurden keine falsch positiven Testergebnisse bei Neugeborenen festgestellt (Spezifität > 99,7 %)<sup>22</sup>.

## ANTI-D-PROPHYLAXE IN DER SCHWANGERSCHAFT

Nach einer Abortkürrettage oder vaginalen Blutung kommt es in 4 % der Fälle, nach einer Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese in 2 bis 5 % der Fälle, zu einer Sensibilisierung<sup>10</sup>. Zur Vermeidung einer Anti-D-Immunsierung wird daher bei einem spontanen bzw. drohenden Abort, einem induzierten Abort, Extrauterin gravidität, nach Amniozentese, Chorionbiopsie, Chordozentese, intrauteriner Transfusion, perkutanem Eingriff, präpartaler (transplazentarer) Hämorrhagie, Abruptio placentae, Placenta praevia mit Blutung, stumpfem abdominellen Trauma, äußerer Kindswendung, Blasenmole, intrauterinem fetalen Tod und Schwangerschaftsabbruch eine Anti-D-Prophylaxe empfohlen<sup>23</sup>. Wenn mehrfach in der Schwangerschaft eine Indikation für eine Anti-D-Prophylaxe gegeben ist, so sollte alle 12 Wochen eine Standarddosis Anti-D-Immunglobulin verabreicht werden. Jede Injektion einer Anti-D-Prophylaxe muss im Mutterpass vermerkt werden<sup>1</sup>. Darüber hinaus besteht eine Verpflichtung zur chargenbezogenen Dokumentation nach § 14 Transfusionsgesetz<sup>2</sup>.

Sind in der 24. bis 27. Schwangerschaftswoche (SSW) keine Anti-D-Antikörper nachweisbar, so soll entsprechend der Mutterschafts-Richtlinien seit dem 01. September 1990 in der 28.–30. SSW eine Standarddosis Anti-D-Immunglobulin appliziert werden<sup>1</sup>. Wurde in diesem Zeitraum eine Anti-D-Prophylaxe nicht durchgeführt, ist es sinnvoll, diese zu einem späteren Zeitpunkt nachzuholen<sup>11</sup>. Sind im Antikörpersuchtest Anti-D-Antikörper schwach nachweisbar und können diese durch eine zurückliegende Anti-D-Prophylaxe erklärt werden, so sollte eine weitere Anti-D-Prophylaxe durchgeführt werden. Kann eine RhD-Sensibilisierung jedoch nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden, so muss die weitere Diagnostik durch erfahrene Pränatalmediziner durchgeführt werden. Die Bestimmung des fetalen Merkmals RhD aus mütterlichem Blut durch eine molekulargenetische Untersuchung kann in diesen Fällen hilfreich sein<sup>9</sup>. Ausgenommen von der Anti-D-Prophylaxe sind nur Frauen, bei denen bereits eine nachgewiesene RhD-Sensibilisierung vorliegt, denn eine einmalige Sensibilisierung kann durch die zusätzliche Verabreichung von Anti-D-Immunglobulin nicht rückgängig gemacht werden<sup>12</sup>.

Vor der Einführung der präpartalen Anti-D-Prophylaxe zeigten retrospektive Kohorten-Studien, dass durch die routinemäßige präpartale Prophylaxe am Ende des zweiten bzw. Anfang des dritten Trimenons die Sensibilisierungsrate von ca. 1 % auf 0,1–0,2 % gesenkt werden kann<sup>24</sup>. Die daraufhin durchgeführten randomisierten Stu-

dien zeigten in einer Metaanalyse zwar auch eine Reduktion der Sensibilisierungsrate von 1,1 % (nur postpartale Prophylaxe) auf 0,36 % (prä- und postpartale Prophylaxe), der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant<sup>10</sup>. Diese fehlende Signifikanz kann durch eine zu geringe Gruppengröße erklärt werden. Eine niederländische historische Kohortenstudie zeigte einen Abfall der Sensibilisierungsrate von 0,67 % auf 0,31 % durch die zusätzliche präpartale Anti-D-Prophylaxe mit 200 µg in der 30. SSW und kam zu einem statistisch signifikanten Ergebnis. Vor dem Hintergrund dieser und weiterer Studien besteht daher kein Zweifel an der Wirksamkeit der präpartalen Anti-D-Prophylaxe, die Sensibilisierungsrate gegen RhD kann durch sie von ca. 1 % auf ca. 0,3 % gesenkt werden.

## RICHTLINIEN ZUR PRÄPARTALEN ANTI-D-PROPHYLAXE IN EUROPA UND IN DEN USA

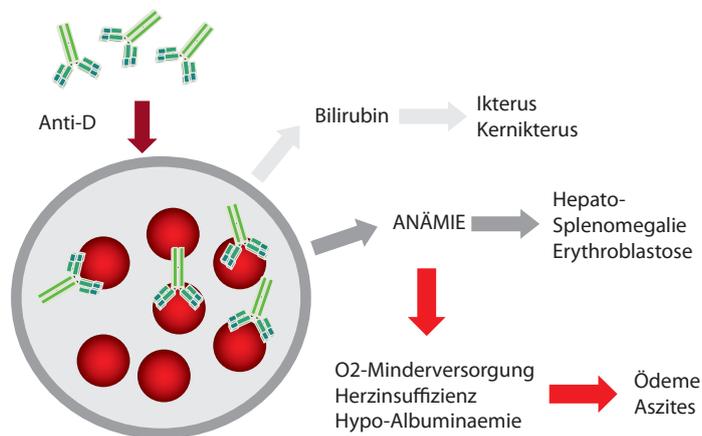
In Deutschland stehen jährlich ca. 130.000 Frauen (17 % von 790.000 Schwangerschaften, Aborte und Totgeburten nicht berücksichtigt) vor der Frage nach der Notwendigkeit einer Anti-D-Prophylaxe in der Schwangerschaft.<sup>25</sup> Etwa 35–40 % der Schwangeren, also ca. 50.000 (47.000–53.000) Frauen jährlich in Deutschland erhalten eine Anti-D-Prophylaxe, obwohl hierfür, abgesehen von den Mutterschafts-Richtlinien, keine Indikation besteht, weil das Kind RhD-negativ ist<sup>22,23</sup>.

Seit vielen Jahren steht ein Pränataltest zur Verfügung, mit dem mit sehr hoher Genauigkeit aus mütterlichem Blut bestimmt werden kann, ob es sich in einer Schwangerschaft um einen RhD-positiven oder RhD-negativen Fetus handelt<sup>9,22</sup>. Danach ist es möglich, nur denjenigen Schwangeren gezielt eine Anti-D-Prophylaxe zu applizieren, bei denen der Pränataltest für fetales RhD positiv ausfällt und auf einen RhD-positiven Fetus hinweist. In den USA wird jedoch immer noch die Auffassung vertreten, dass die generelle Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen in der Schwangerschaft trotz der Verfügbarkeit eines Pränataltest für RhD beibehalten werden soll<sup>26</sup>. Dahingegen wurden in den meisten europäischen Ländern Richtlinien in Kraft gesetzt, nach denen entweder der pränatale RhD-Test vor einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe vorgeschrieben ist, oder nach denen eine gezielte Anti-D-Prophylaxe nach vorheriger Testung als Alternative zur ungezielten Prophylaxe angeboten und von den Krankenkassen finanziert wird. Dänemark hat im Januar 2010 als erstes Land innerhalb eines nationalen Programms die gezielte Anti-D-Prophylaxe eingeführt, im Juli 2011 folgten

die Niederlande, Anfang 2014 Finnland und im November 2016 Großbritannien (**Tabelle 1**)<sup>21,27,28,29</sup>. Die gezielte Anti-D-Prophylaxe ist als Alternative zu der in Deutschland noch praktizierten ungezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe z. B. auch in Österreich, Schweiz, Frankreich und Belgien seit Jahren erhältlich<sup>9</sup>.

Eine Metaanalyse von elf zwischen 2008 und 2017 veröffentlichten Studien mit über 60.000 RhD-negativen Frauen ergab eine Sensitivität des Pränataltests für fetales RhD von 99,9% (95%-KI [99,5%; 100%]) und eine Spezifität von 99,1% (95%-KI [98,4%; 99,5%])<sup>10</sup>. Die Testgenauigkeiten des molekulargenetischen Pränataltests und des serologischen Postnataltests (d. h. die RhD-Bestimmung beim Neugeborenen) können demnach als gleichwertig betrachtet werden. Auch bei Mehrlingschwangerschaften wurden präzise Ergebnisse erhoben: Bei 92 Schwangerschaften in drei Studien wurden keine falsch negativen Testergebnisse festgestellt<sup>22,30,31</sup>.

Vor dem Hintergrund der biologischen Variabilität, der Komplexität der molekularen *RHD*-Varianten und der unterschiedlichsten präanalytischen Bedingungen kann bei 0,1–3,2% (je nach Studie) der Untersuchungen im pränatalen RhD-Test kein aussagekräftiger Befund erstellt werden (**Tabelle 1**). Dieser Anteil variiert sehr stark von Labor zu Labor und hängt auch maßgeblich von der ethnischen Herkunft der untersuchten Personen ab<sup>27</sup>. In ca. 50% dieser Fälle wird durch die pränatale molekulargenetische Untersuchung festgestellt, dass bei der Mutter eine schwache oder nicht exprimierte *RHD*-Variante vorliegt. Die Häufigkeit dieser Varianten ist in der kaukasischen Bevölkerung gering, jedoch häufig bei Personen afrikanischer oder asiatischer Abstammung. Die Wiederholung der Analyse und weitere aufwändige molekulargenetische Untersuchungen würden zu höheren Kosten führen und in der Regel ist auch die Schwangerschaft weit fortgeschritten. Da weak D Typ 1, 2 und 3 bereits zu Beginn



**Abbildung 2:**

Anti-D bindet während der Schwangerschaft an RhD-positive Erythrozyten des Fetus. Durch die bei höheren Antikörperkonzentrationen ausgelöste Hämolyse kommt es u.a. zur Hyperbilirubinämie mit Ikterus, in schwerwiegenden Fällen auch zum Kernikterus und zur zerebralen Schädigung. Die hämolytische Anämie kann eine Steigerung der Erythropoese und Erythroblastose, eine Sauerstoffminderversorgung lebenswichtiger Organe, Herzinsuffizienz, eine Hepato-Splenomegalie, eine Hypoalbuminämie, Ödeme und Aszites nach sich ziehen.

der Schwangerschaft ausgeschlossen werden kann, wird man bei diesen unklaren Befunden eine präpartale Anti-D-Prophylaxe empfehlen und die postnatale Anti-D-Prophylaxe auf Grundlage der serologischen Untersuchung des Merkmals RhD beim Neugeborenen verabreichen.

Die Probenentnahme zur Durchführung des RhD-Pränataltests sollte ab der 20. SSW erfolgen, da die Sensitivität des Verfahrens vor der 12. SSW abnimmt und für den Zeitraum zwischen der 12. und 20. SSW die Zuverlässigkeit noch nicht ausreichend validiert ist. In einer schwedischen Studie von Wikman et al. wurde eine deutlich reduzierte Sensitivität des RhD-Pränataltests in der frühen Schwangerschaft festgestellt (**Tabelle 1**). Der Zeitraum zwischen Probengewinnung und der Abtrennung von den Blutzellen sollte so kurz wie möglich sein und fünf Tage nicht überschreiten. Für hämolytische Proben wurde eine unzureichende Sensitivität beschrieben,

Land	Anzahl	Testzeitpunkt [SSW] <sup>1</sup>	Sensitivität %	Spezifität %	Unbestimmbar %
Niederlande <sup>21</sup>	25.789	27–29	99,9 (n=15.825)	97,7 (n=9.964)	0 (n=0)
Dänemark <sup>27</sup>	12.668	25	99,9 (n=7.647)	99,1 (n=4.747)	2,2 (n=274)
Finnland <sup>28</sup>	10.814	20–26	100 (n=7.081)	99,8 (n=3.647)	0,8 (n=86)
Schweden <sup>31</sup>	3.652	10 (3 bis 40)	97,3 (n=2.291)	98,2 (n=1.346)	0,4 (n=15)

**Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität der Bestimmung des fetalen RhD-Status aus mütterlichem Blut:**

Studienergebnisse aus den europäischen Nachbarländern.<sup>1</sup> SSW: Schwangerschaftswoche

daher muss vor der Nukleinsäureextraktion geprüft werden, ob das Plasma Hämolysezeichen aufweist. Die fetale DNA ist während des Transports bei 4 °C bis Raumtemperatur über einen Zeitraum von maximal fünf Tagen stabil<sup>21,32,33</sup>. Die Validierungsuntersuchungen wurden überwiegend mit Real-Time-PCR durchgeführt. Es muss mindestens 1 ml Plasma analysiert werden. Als Ursachen für falsch negative Testergebnisse konnten technische Probleme, Probenverwechslungen und menschliche Fehler identifiziert werden. Falsch positive Ergebnisse sind häufiger, da neben den genannten Fehlerquellen Kreuzkontaminationen, molekulare *RHD*-Varianten und ein Organtransplantat eines RhD-positiven Organspenders in Frage kommen<sup>9</sup>. Im RhD-Pränataltest müssen mindestens 2 unterschiedliche *RHD* Exons nachgewiesen werden. *RHD* Exon 7 ist besonders zuverlässig. In Studien mit hoher Sensitivität wurden mindestens 3 Parallelreaktionen (Replikate) untersucht<sup>21,22,27,28</sup>.

Ein Pränataltest zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und 7 in einer Real-Time Multiplex-Polymerasekettenreaktion wurde zunächst in einem internationalen Workshop (Legler et. al. 2007) und anschließend im niederländischen Screeningprogramm bei über 25.000 Schwangerschaften (De Haas et. al. 2016) umfangreich validiert<sup>21,34</sup>. In einem Testkit zum pränatalen Nachweis des fetalen RhD wurde diese Methode um eine Nachweisreaktion für *RHD* Exon 10 und eine interne Extraktions-Amplifikationskontrolle für eine noch höhere Sicherheit erweitert und ist kommerziell verfügbar (FetoGnost Kit RhD, Ingenetix GmbH Wien, Österreich). Ein weiterer Test zur pränatalen RhD-Bestimmung des Ungeborenen wird vom Institut de Biotechnologies Jacques Boy vertrieben (Free DNA Fetal Kit RhD). Dieser Test mit CE-Kennzeichnung sollte ab der 22. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Es handelt sich um ein Protokoll zur Durchführung einer Real-Time PCR zum Nachweis des Rhesus D Gens *RHD* Exon 5, 7 und 10 mit einem handelsüblichen Real-Time PCR-Gerät. Die Sensitivität des Testverfahrens wurde mit 100 % ermittelt (n=229), die Spezifität mit 97,5 % (n=81). Der positive prädiktive Wert lag bei 99,1 %, der negative prädiktive Wert bei 100 %<sup>35</sup>. Die Angaben zu Kosten des RhD-Pränataltests schwanken in der Literatur zwischen 20 und 150 €. Sie sind abhängig von den Reagenzienkosten, Lohnkosten und den gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen. Beispielsweise führt die Konzentrierung vieler Proben in einem Labor zu niedrigeren Kosten pro Schwangerschaft. Den Testkosten stehen in Deutschland Einsparmöglichkeiten von Arzneimittelkosten für Anti-D-Immunglobulin in Höhe von ca. 3,5 Mio. € gegenüber<sup>9,36,37,38</sup>.

## RICHTLINIE DER BUNDESÄRZTEKAMMER ZUR PRÄPARTALEN ANTI-D-PROPHYLAXE

In regelmäßigen Abständen passt die Bundesärztekammer die Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) an den aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik für die Herstellung und Anwendung von Blutprodukten an. Die letzte Aktualisierung der Richtlinie wurde 2017 veröffentlicht. Es wird weiterhin akzeptiert, dass in der Schwangerschaft eine ungezielte Anti-D-Prophylaxe mit 28–30 Schwangerschaftswochen injiziert wird. Gleichzeitig wurde jedoch entsprechend dem wissenschaftlichen Fortschritt erstmalig bei dieser Richtlinienanpassung festgestellt, dass eine Anti-D-Prophylaxe bei der Schwangeren nicht notwendig ist, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren RhD-negativ bestimmt wurde. Die Bestimmung des RhD-Merkmals beim Neugeborenen aus Nabelschnurblut bleibt auch in diesen Fällen eine Empfehlung der Richtlinie.

Als ein validiertes Verfahren gilt der im vorangegangenen Kapitel beschriebene RhD-Pränataltest, der sich in anderen europäischen Ländern in breiter Anwendung befindet und auch in Deutschland verfügbar ist<sup>39</sup>. Darüber hinaus gelten Untersuchungen beim Kindsvater ebenfalls als validierte Verfahren: Ein Kind eines RhD-negativen Vaters und einer RhD-negativen Mutter wird ebenfalls RhD-negativ sein. Ist dahingegen eine Homozygotie für RhD beim Vater nachgewiesen, so ist mit größter Wahrscheinlichkeit (mit seltenen Ausnahmen molekulargenetischer Varianten) ein RhD-positives Kind zu erwarten. Aus unterschiedlichen Indikationen werden zurzeit etwa bei 6–7 % der Schwangeren in Deutschland invasive diagnostische Eingriffe vorgenommen. In diesen Fällen besteht die Möglichkeit, neben der indizierten human-genetischen Untersuchung auch eine molekulargenetische Bestimmung des fetalen RhD-Status vorzunehmen. In ca. 35–40 % der Schwangerschaften von RhD-negativen Frauen kann erwartet werden, dass es sich um RhD-negative Feten handelt. Bei etwa 3.000 Schwangeren jährlich in Deutschland könnte auf Grundlage der Ergebnisse einer überaus zuverlässigen molekulargenetischen RhD-Bestimmung im Rahmen invasiver Eingriffe für den restlichen Verlauf der Schwangerschaft auf eine präpartale Anti-D-Prophylaxe verzichtet werden.

## MUTTERSCHAFTS-RICHTLINIEN ZUR PRÄPARTALEN ANTI-D-PROPHYLAXE

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) herausgegebenen Mutterschafts-Richtlinien dienen der Sicherung einer nach den Regeln der ärztlichen Kunst und unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen ärztlichen Betreuung der Versicherten während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. Im Sozialgesetzbuch V ist im § 2 (Leistungen) festgelegt, dass die Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen haben. Die gezielte Anti-D-Prophylaxe nach der Entbindung unter Berücksichtigung des RhD-Status des Neugeborenen ist in den Mutterschafts-Richtlinien ebenso verankert wie in der Richtlinie der Bundesärztekammer<sup>1</sup>.

Seit 1990 hat der G-BA an der Empfehlung zur ungezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe in der 28. bis 30. Schwangerschaftswoche bis zur Erstellung dieses Manuskripts festgehalten. Die Notwendigkeit einer ungezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe unter Verzicht auf einen pränatalen RhD-Test wird jedoch geprüft: Im August 2016 hat der G-BA veröffentlicht, dass ein Beratungsverfahren zur „Nichtinvasiven Bestimmung des fetalen Rhesufaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“ eingeleitet wurde. Mit der Durchführung des Beratungsverfahrens wurde der Unterausschuss Methodenbewertung beauftragt, ein Ergebnis des Beratungsverfahrens ist noch nicht bekannt<sup>40</sup>.

Solange das Beratungsverfahren beim G-BA nicht abgeschlossen ist, kann der pränatale RhD-Test als Grundlage für eine gezielte pränatale Anti-D-Prophylaxe entsprechend der Richtlinie Hämotherapie eingesetzt werden, eine Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenkasse ist jedoch derzeit nur nach Rücksprache mit der jeweiligen Krankenkasse möglich.

## ANTI-D-PROPHYLAXE NACH RHD-INKOMPATIBLER FEHLTRANSFUSION

Nach RhD-inkompatibler Fehltransfusion eines RhD-positiven Erythrozytenkonzentrats bei einer RhD-negativen, gebärfähigen Patientin mit Kinderwunsch besteht die Möglichkeit, Anti-D-Immunglobulin zur Vermeidung einer RhD-Sensibilisierung einzusetzen<sup>41,42</sup>. Die Folgen der

durch Anti-D ausgelösten hämolytischen Reaktion sind bei einer Entscheidung für diese Therapie zu bedenken. Daher kann Anti-D-Immunglobulin nach RhD-inkompatibler Fehltransfusion nur in einer spezialisierten Einrichtung interdisziplinär unter Beteiligung von Transfusionsmedizinern und Intensivmedizinern eingesetzt werden. Ayache und Herman beschrieben in einer Publikation aus dem Jahr 2008 umfangreiche Details, die in diesen Fällen zu beachten sind<sup>43</sup>. Im Rahmen der vorliegenden Übersichtsarbeit wird deshalb auf die genaue Vorgehensweise nicht näher eingegangen.

## ANTI-D-PROPHYLAXE NACH THROMBOZYENTRANSFUSION

Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten bei RhD-negativen Mädchen und Frauen soll nach Möglichkeit mit Produkten von RhD-negativen Spendern erfolgen. Ist dies aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit dieser Präparate nicht möglich, so ist eine Standarddosis Anti-D-Immunglobulin geeignet, eine RhD-Sensibilisierung zu verhindern. Wegen der erhöhten Gefahr einer Hämatombildung nach intramuskulärer Injektion bei thrombozytopenischen Patientinnen sollte die Anti-D-Prophylaxe intravenös oder subkutan appliziert werden<sup>2</sup>.

## RISIKEN DER ANTI-D-PROPHYLAXE

In der Recherche zum möglichen Schaden einer unnötig verabreichten Anti-D-Prophylaxe fanden die Mitarbeiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) keine Studien, in denen eine messbare Erhöhung der Morbidität oder Mortalität von Mutter oder Kind nach Gabe einer Anti-D-Prophylaxe beschrieben wurde. Weiterhin wiesen sie darauf hin, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Anti-D-Immunglobulin nicht in den gängigen Datenbanken verzeichnet sind. Damit kamen die IQWiG-Autoren zu dem Schluss, dass der Nutzen der gezielten Prophylaxe unklar ist<sup>10</sup>.

Nach der Auffassung von Expertengremien<sup>29</sup> und unter Berücksichtigung der Gebrauchs- und Fachinformationen der Hersteller von Anti-D-Immunglobulin ist es geboten, vor jeder Applikation von Anti-D-Immunglobulin eine ärztliche Aufklärung über die möglichen Risiken durchzuführen. Obwohl es sich beim Anti-D-Immunglobulin um ein außergewöhnlich infektionssicheres Blutprodukt handelt, kann eine Infektionsübertragung nicht für alle Chargen und alle Erreger ausgeschlossen werden. Humanes Anti-D-Immunglobulin führt selten (Häufigkeit < 1/1.000

und  $\geq 1/10.000$ ) zu Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktischem Schock, Tachykardie, Blutdruckabfall, Dyspnoe, Übelkeit oder Erbrechen, Arthralgie sowie an der Injektionsstelle zu einer Schwellung, Schmerz, Erythem, Verhärtung, Wärme, Pruritus oder Hautausschlag. Gelegentlich (Häufigkeit  $< 1/100$  und  $\geq 1/1.000$ ) treten Kopfschmerz, eine Hautreaktion, Erythem, Pruritus, Fieber, Unwohlsein und Schüttelfrost auf<sup>15,16,29</sup>.

Weiterhin sind selbstverständlich mit der intramuskulären Injektion eines Medikaments in Abhängigkeit von den persönlichen Empfindungen kurzzeitige Schmerzen verbunden und auch eine lokale Verletzung von Gewebe, Gefäßen oder Nerven ist nicht ausgeschlossen. Das im Rahmen der ärztlichen Aufklärung vermittelte Wissen um diese Vielzahl von seltenen, aber möglichen unerwünschten Wirkungen führt bei den betroffenen Frauen zu einer psychischen Belastung, der RhD-positive Frauen nicht ausgesetzt sind.

## DISKUSSION

In einer Analyse der Versorgungssicherheit für Deutschland müssen bei der Bewertung von Anti-D-Immunglobulin höhere Risiken im Vergleich zu Blutprodukten mit einer Herstellungsstätte in Deutschland oder Europa festgehalten werden. Der in §3 des Transfusionsgesetzes festgelegte Versorgungsauftrag wird für humanes Anti-D-Immunglobulin nicht erfüllt<sup>44</sup>. Es handelt sich somit bei diesem Blutprodukt um eine wertvolle, knappe Ressource, deren Herstellungsbedingungen von der Gewinnung des Hyperimmunplasmas von zuvor immunisierten Spendern bis zum Vertrieb der Fertigarzneimittel nicht vollständig von nationalen oder europäischen Aufsichtsbehörden überwacht werden können. Ein verschwenderischer Umgang mit diesem Blutprodukt ist daher ethisch kaum vertretbar.

Das IQWiG hat im Auftrag des G-BA eine Bewertung der bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten über die nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung vorgenommen. Nach einer Analyse der bisher veröffentlichten

	Anzahl pro Jahr in Deutschland
Schwangerschaften pro Jahr (grobe Schätzung auf Grundlage der Anzahl der Lebendgeborenen 2016)	790.000
davon Schwangerschaften bei RhD-negativen Frauen (ca. 17 %)	134.300
davon RhD-negative Frauen mit RhD-positiven Feten (ca. 60 %)	80.580
Sensibilisierungen bei ungezielter präpartaler und 100 % zuverlässiger postpartaler Anti-D-Prophylaxe <sup>I</sup>	242
Zusätzliche Sensibilisierungen aufgrund eines Unterlassens der postpartalen Anti-D-Prophylaxe bei falsch negativem Ergebnis für das Merkmal RhD beim Neugeborenen (aktuelle Mutterschafts-Richtlinien <sup>1</sup> ) <sup>II,III</sup>	13
Zusätzliche Sensibilisierungen aufgrund eines falsch negativen Testergebnisses im pränatalen RhD-Test unter Beibehaltung der postnatalen RhD-Bestimmung (aktuelle Richtlinie Hämotherapie <sup>2</sup> ) <sup>IV</sup>	1
Zusätzliche Sensibilisierungen aufgrund eines falsch negativen Ergebnisses im pränatalen RhD-Test unter Verzicht auf die postnatale RhD-Bestimmung (alternatives Szenario) <sup>III,IV</sup>	6

**Tabelle 2: Einfluss unterschiedlicher Testszenarien zur Bestimmung des fetalen Merkmals RhD auf die Häufigkeit einer Anti-D-Sensibilisierung**

Die Berechnungen erfolgten aufgrund folgender Annahmen:

- I Die Sensibilisierungsrate nach ungezielter präpartaler Prophylaxe und einer 100 % zuverlässigen postpartalen Anti-D-Prophylaxe beträgt ca. 0,3 %.
- II Die postpartale Anti-D-Prophylaxe wird bei ca. 0,2 % der Entbindungen aufgrund eines falsch negativen Testergebnisses bei der serologischen RhD-Bestimmung des Neugeborenen unterlassen.
- III Die Sensibilisierungsrate nach Unterlassen einer postpartalen Anti-D-Prophylaxe aufgrund eines falsch-negativen RhD-Testergebnisses (prä- oder postpartal) beträgt ca. 8 %.
- IV Die Sensibilisierungsrate nach Unterlassen einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe und regelhafter Durchführung nach der Entbindung aufgrund eines RhD-positiven Ergebnisses im Postnataltest beträgt ca. 1 %.

Studiendaten kam das IQWiG zu dem Ergebnis, dass eine gezielte Anti-D-Prophylaxe nur bei den RhD-negativen Frauen, die nach einem Pränataltest ein RhD-positives Kind erwarten, nicht mit einer erhöhten Gefahr einer Anti-D-Sensibilisierung verbunden ist<sup>10</sup>. Damit haben nun unabhängige wissenschaftliche Gremien mehrerer europäischer Staaten bestätigt, dass die gezielte Anti-D-Prophylaxe genauso sicher ist, wie die bisher praktizierte ungezielte Anti-D-Prophylaxe<sup>29</sup>.

Rein rechnerisch könnten sogar Anti-D-Sensibilisierungen verhindert werden, indem die Unterlassung einer Anti-D-Prophylaxe nach der Entbindung aufgrund einer falsch negativen RhD-Bestimmung beim Neugeborenen vermieden wird. Die gegenteilige Meinung in den USA kam nur dadurch zustande, dass die Autoren von einer 100 % Sensitivität des Postnataltests beim Neugeborenen ausgingen, was in zwei europäischen Studien widerlegt wurde und auch nicht den Erfahrungen aus der täglichen Laborpraxis entspricht<sup>21,22</sup>. Unter der vereinfachenden Annahme einer Sensitivität von 99,8 % des serologischen Postnataltests für RhD beim Neugeborenen und einer RhD-Sensibilisierungsrate von 8 % in diesen Fällen ist zusätzlich zu den erwarteten mindestens 242 RhD-Sensibilisierungen (RhD-Sensibilisierungsrate 0,3 %) während einer Schwangerschaft mit ca. weiteren 13 Fällen jährlich in Deutschland zu rechnen (**Tabelle 2**). Würde die derzeitige Regelung einer ungezielten Anti-D-Prophylaxe durch eine der Richtlinie Hämotherapie entsprechenden gezielten pränatalen Anti-D-Prophylaxe unter Beibehaltung der postnatalen RhD-Bestimmung beim Neugeborenen ersetzt werden, so wäre nur mit einer zusätzlichen Immunisierung durch Testversagen zu rechnen. Zusammengefasst weist die gezielte präpartale Anti-D-Prophy-

laxe gegenüber der bisher praktizierten ungezielten Anti-D-Prophylaxe sowohl in medizinischer Hinsicht als auch unter ethischen Gesichtspunkten erhebliche Vorteile auf. Die durchschnittlichen Gesamtkosten zur Betreuung einer RhD-negativen Schwangeren in Deutschland werden nach den bisher vorliegenden Angaben zu den Testkosten in der Literatur vermutlich etwas ansteigen, eine Bewertung der Laborkosten durch den Bewertungsausschuss der Ärzte und Krankenkassen steht jedoch noch aus.

In den Niederlanden und in Dänemark hat die Einführung der gezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe nach einigen Jahren dazu geführt, dass auch die postpartale Anti-D-Prophylaxe auf Grundlage des pränatal erhobenen Testergebnisses für das fetale Merkmal RhD verabreicht wird. Die serologische Bestimmung des RhD-Status aus dem Nabelschnurblut des Neugeborenen wurde in diesen Ländern abgeschafft. Im Vergleich zur Einführung der gezielten Anti-D-Prophylaxe unter Beibehaltung des Postnataltests käme es beim einem Verzicht auf den Postnataltest in Deutschland möglicherweise zu ca. 5 zusätzlichen Sensibilisierungen (**Tabelle 2**). Über einen Verzicht des Postnataltests wird man daher erst einige Jahre nach Einführung der gezielten Anti-D-Prophylaxe diskutieren können, nachdem auch für Deutschland Kennzahlen zur Sensitivität und Spezifität des RhD-Pränataltests erhoben wurden. Auch wenn sich die hohe Sensitivität des Pränataltests von 99,9 % bestätigt, wird man dennoch über den medizinischen, ethischen und ökonomischen Nutzen bzw. Schaden diskutieren müssen, der durch den Verzicht auf den in der Richtlinie Hämotherapie geforderten Postnataltest auftreten könnte.

## Der Autor



**Prof. Dr. med. Tobias J. Legler**  
Universitätsmedizin Göttingen  
Georg-August-Universität,  
Abteilung Transfusionsmedizin  
tlegler@med.uni-goettingen.de

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

## Andere Gene – gleiche Chancen

Kampagne für mehr Blut- und Stammzellspenden von Migranten in  
Nordrhein-Westfalen

### Zusammenfassung

Die Versorgung von Menschen mit Migrationshintergrund mit Blut- und Stammzellpräparaten gestaltet sich in Deutschland aufgrund der unterschiedlichen Verteilung von Blutgruppen- und HLA-Antigenen zwischen Migranten und der einheimischen, vorwiegend mitteleuropäischen, Spenderpopulation mitunter sehr schwierig. Das Projekt „BluStar.NRW“, ein aus EU- und Landesmitteln gefördertes Gemeinschaftsprojekt der Universitätsmedizin Essen, des Universitätsklinikums Düsseldorf, des DRK-Blutspendedienstes West, der Westdeutschen Spenderzentrale (WSZE) und der Caritas soll hier Abhilfe leisten. Um die Versorgung von Menschen mit Migrationshintergrund mit Blut- und Stammzellpräparaten zu verbessern, spricht die Kampagne gezielt Menschen mit Migrationshintergrund an, um sie als potentielle Blut- und/oder Stammzellspenderinnen und -spender zu gewinnen. Umfangreiche Bestimmungen von Blutgruppen- und HLA-Merkmalen werden durchgeführt.

### Summary

Providing blood and stem cell products for patients with a migration background who live in Germany is difficult. Many of these people originate from regions, where the distribution of blood group- and HLA-antigens differs from the population represented in the registries. Here we describe a project, started in Northrhine-Westfalia, aiming at the recruitment of new blood and stem cell donors with a migration background. This project, called “BluStar.NRW” is funded by the country of Northrhine Westfalia and the European Development Fund 2014-2020 (ERDF)

### EINLEITUNG

Bereits in Heft 26 der hämotherapie hat uns Franz Wagner die immunhämatologischen Besonderheiten bei Menschen mit Migrationshintergrund nahe gebracht und auf mögliche Versorgungsprobleme hingewiesen, die sich daraus für erforderliche Bluttransfusionen bei diesen Patienten ergeben können.

Insbesondere bei Patientinnen und Patienten, die in den letzten Jahren aus den Ländern zugewandert sind, in denen Krankheitsbilder wie die Sichelzellenanämie und die  $\beta$ -Thalassämie häufig sind, kommt es bereits jetzt zu Schwierigkeiten in der Versorgung. Patientinnen und Patienten mit den vorgenannten Erkrankungen sind oft auf Bluttransfusionen angewiesen und haben dann aufgrund häufiger Transfusionen in der Vergangenheit oft Antikörper gegen erythrozytäre Antigene ausgebildet, welche in der einheimischen Bevölkerung in Deutschland weit verbreitet sind. Dies hat zur Folge, dass in der einheimischen Blut spendenden Bevölkerung nicht genug geeignete Spenderinnen und Spender vorhanden sind, um hier eine Versorgung sicher zu stellen. Universitäre transfusionsmedizinische Einrichtungen und überregionale Blutspendedienste sind hier gleichermaßen gefordert, die geeigneten Erythrozytenkonzentrate bereit zu stellen. Eine vergleich-

bare Situation ergibt sich bei Patientinnen und Patienten, die eine Stammzellspende benötigen. Auch hier stehen in unseren Datenbanken nicht ausreichend viele geeignete Spenderinnen und Spender zur Verfügung.

Zu lösen ist diese Herausforderung nachhaltig nur dadurch, dass geeignete Spenderinnen und Spender, also gesunde Personen mit Migrationshintergrund, als Blut- und/oder Stammzellspenderinnen und -spender gewonnen werden. Unter dem Motto „Andere Menschen – andere Gene – gleiche Chancen“ wurde folgerichtig das Programm „BluStar.NRW“ ins Leben gerufen. Fünf Kooperationspartner, der DRK-Blutspendedienst West, das Universitätsklinikum Essen, das Universitätsklinikum der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, die Westdeutsche Spenderzentrale (WSZE) und der Caritasverband für die Stadt Essen bringen ihre Kernkompetenzen in das durch die EU und das Land Nordrhein-Westfalen geförderte Projekt ein. Sie haben sich das Ziel auf die Fahne geschrieben, dem Thema Blut- und Stammzellspende unter Flüchtlingen und Migranten in Nordrhein-Westfalen die notwendige Aufmerksamkeit zu verschaffen und das Thema auch im medizinischen Kontext weiter voranzutreiben. Es sollen hier jedoch nicht nur Menschen mit Migrationshintergrund dazu zu motiviert werden, sich als Blutspenderinnen und Blutspender zu engagieren und typi-

sieren zu lassen. Im Rahmen des Projektes werden auch zusätzliche Blutgruppenbestimmungen durchgeführt, um Daten zur Blutgruppen- und Antigenverteilung in den Herkunftsländern zu gewinnen. Darüber hinaus wird eine molekularbiologische Hochdurchsatz-Routinemethode zur Blutgruppenbestimmung entwickelt, um gerade diese selteneren Blutgruppenkonstellationen rasch, sicher und kostengünstig bestimmen zu können. Das ist eine Voraussetzung, um möglichst viele geeignete Spenderinnen und Spender zu finden.

Schon seit Generationen leben in Nordrhein-Westfalen besonders viele Menschen mit unterschiedlichen Wurzeln zusammen. In den letzten Jahren ist das Spektrum der Nationen, aus denen Migranten nach Deutschland kommen, noch vielfältiger geworden. Hier geht es nun insbesondere um Menschen mit Wurzeln aus afrikanischen Ländern sowie dem Nahen und Mittleren Osten.

Nun sind aber Menschen mit Migrationshintergrund und insbesondere aus den zuletzt genannten Regionen in der Blut spendenden Bevölkerung in Deutschland bis heute massiv unterrepräsentiert. Die Gründe sind vielfältig. Neben kulturellen Unterschieden bestehen möglicherweise auch Vorbehalte gegen die Spendesituation als solche. Zum Teil werden die entsprechenden Bevölkerungsgruppen durch die klassische Blutspenderwerbung auch nicht erreicht. Ein wesentliches Problem bei der Durchführung der Blutspende ist die sprachliche Barriere. Um Risiken für Spenderinnen und Spender und potentielle Blutempfänger auszuschließen, ist die Verständigung zwischen den Spenderinnen und Spendern, der ärztlichen Person und dem Personal in der Blutspende Voraussetzung. Auch muss das Sprachverständnis ausreichend sein, um den Spenderfragebogen zu verstehen und zu beantworten. Der Einsatz eines Dolmetschers ist gemäß der Richtlinie Hämotherapie dabei nicht zulässig.

Kernstück der Bemühungen ist daher eine breit angelegte Informationskampagne, unter anderem mit Bereitstellung mehrsprachiger Informationsmaterialien (**Abbildung 1**), nicht nur für potentielle Blut- und Stammzellspender, sondern auch insbesondere für diejenigen Personen, die Menschen mit Migrationshintergrund in den verschiedensten Einrichtungen und Initiativen betreuen.

Nach dem offiziellen Start des Projektes waren zunächst noch einige Vorarbeiten erforderlich. Die WSZE als Knochenmark- und Blutstammzellspenderdatei konnte erste HLA-Typisierungen von Personen mit Migrationshintergrund dann bereits im Januar 2018 durchführen. Bis Ende Juni 2018 wurden im Rahmen des Projektes 808

Spendewillige in die Datei aufgenommen. Die Spendewilligen werden mittels Next Generation Sequencing auf HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ und -DP getestet. Eine Typisierungsaktion mit Patientenbezug verlief dabei im Juni 2018 besonders erfolgreich. Die Typisierung ist jeweils aus EDTA-Blut oder durch Gewinnung von Zellmaterial mittels eines Wangenschleimhautabstriches möglich. So ist die Gewinnung potentieller Knochenmark- und Blutstammzellspender und -spenderinnen im Rahmen mobiler DRK-Blutspendeaktionen, aber auch unabhängig davon zum Beispiel in Moscheen oder Einrichtungen, die bevorzugt von Menschen mit Migrationshintergrund besucht werden, möglich. Zur Information spendewilliger Personen wie auch betreuender Helfer und Helferinnen ist ein Informationsflyer in den Sprachen Deutsch, Englisch, Französisch, Türkisch, Arabisch und Persisch erstellt worden. Formulare zur Einwilligungserklärung liegen in deutscher und englischer Sprache vor. Die ethnische Herkunft der Spendewilligen wird erfasst, um daraus womöglich weitere Erkenntnisse ableiten zu können.

Im Mai 2018 ist das Projekt dann auch im Bereich der Blutspende angelaufen. In den ersten drei Monaten haben sich bereits 2.557 Blutspender mit Migrationshintergrund auf den Blutspendeterminen des DRK-Blutspendedienstes West eingefunden. Dabei haben sich nicht nur Spender vorgestellt, die erst vor kurzem nach Deutschland gekommen sind. Interessanterweise konnten nun im Rahmen des Projektes auch eine ganze Reihe von Spenderinnen und Spendern mit Migrationshintergrund erreicht werden, die bereits seit längerem in Deutschland leben, zum Teil sogar hier geboren wurden, aber bislang den Weg zur Blutspende nicht gefunden haben.

Die Herkunftsländer der Spenderinnen und Spender spiegeln die Bevölkerungsanteile in Nordrhein-Westfalen wider. Und – ganz im Sinne des Projektes – haben sich



**Abbildung 1: Informationsblätter**

in den Sprachen Deutsch, Englisch, Französisch, Türkisch, Arabisch und Persisch sollen Blutspender mit Migrationshintergrund akquirieren.

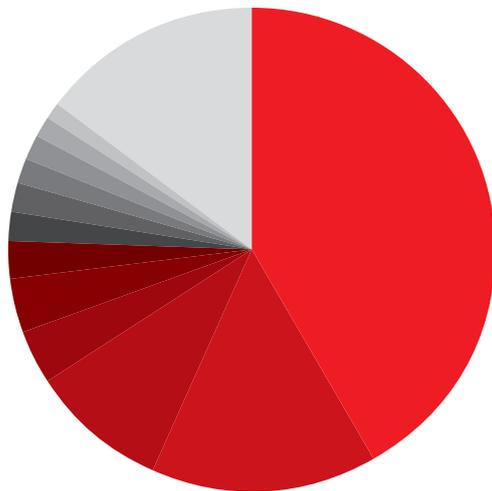


Abbildung 2: BluStar.NRW Q2 2018 – Herkunftsländer der Blutspender

nicht nur Spender aus dem Nahen und Mittleren Osten, sondern auch aus Ländern wie z. B. Guinea, Nepal, Burkina Faso und Togo eingebracht. Einzelheiten zeigt die **Abbildung 2**.

Bei den ersten 600 Spendern konnte bereits eine umfassendere Blutgruppenbestimmung durchgeführt werden. Dabei wurden zehn Spender mit der Blutgruppe Fy(a-b-) identifiziert, welche in der mitteleuropäischen Bevölkerung eine Frequenz von nur 0,06 % hat. Die Versorgung von Patienten mit Anti-Duffy-Antikörpern wird damit deutlich erleichtert.

Ein Projekt, das Schule machen kann – so sehen es auch die Europäische Union und das Land Nordrhein-Westfalen: Sie fördern die Kooperationspartner in ihren Anstrengungen mit Mitteln aus dem Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE), nachdem das Forschungsprojekt den Leitmarkt Wettbewerb „Lebenswissenschaften“ gewonnen hat. Denn es fördert Fortschritte in der forschungsintensiven Medizin, Medizintechnik und Biotechnologie. Und so fiel mit BluStar.NRW der Startschuss für ein mehrdimensionales Projekt, das Integration, Wissenschaft und – ganz besonders – medizinische Hilfe vorantreiben soll.

## Die Autoren



**Tanja Reimer**  
Projektkoordinatorin BluStar.NRW,  
DRK-Blutspendedienst West  
t.reimer@bsd-west.de



**Dr. med. Dr. phil. Lambros Kordelas**  
Klinik für Knochenmarktransplantation,  
Universitätsklinikum Essen und Geschäftsführer  
Westdeutsche Spenderzentrale (WSZE)  
lambros.kordelas@uk-essen.de



**Prof. Dr. med. Peter Horn**  
Institut für Transfusionsmedizin,  
Universitätsklinikum Essen  
Peter.Horn@uk-essen.de



**Dr. med. Carlos Luis Jiménez Klingberg**  
Facharzt für Transfusionsmedizin, Leiter des  
Zentralbereichs Stammzelle DRK-Blutspendedienst  
West und Geschäftsführer Westdeutsche  
Spenderzentrale (WSZE)  
c.jimenez@bsdwest.de



**Dr. med. Johannes Fischer**  
Institut für Transplantationsdiagnostik und  
Zelltherapeutika, Universitätsklinikum Düsseldorf  
johannes.fischer@med.uni-duesseldorf.de

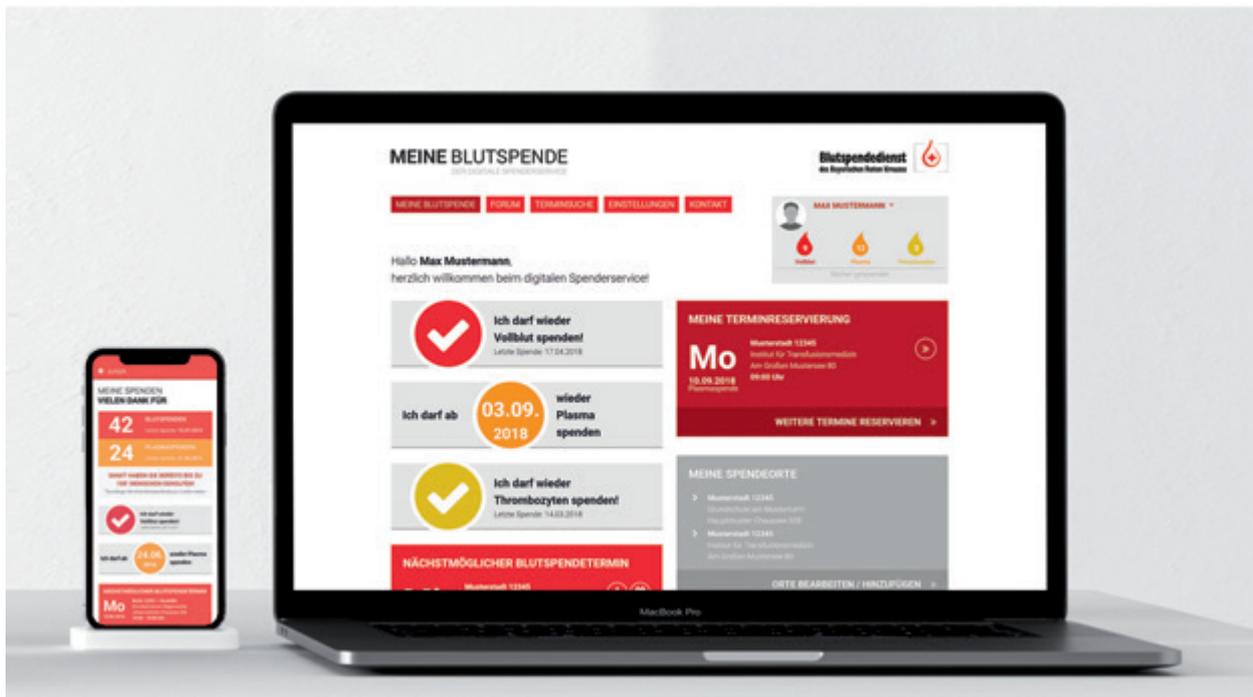


**PD Dr. med. Thomas Zeiler**  
Ärztlicher Geschäftsführer DRK-Blutspendedienst  
West gemeinnützige GmbH  
Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid  
t.zeiler@bsdwest.de

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

# Neue E-Health-Plattform

DRK-Blutspendedienste starten den digitalen Spenderservice



Meine Blutspende: Im Dashboard des Spenderservice sieht der Spender tagesaktuell, wann er wieder spenden darf.

## NEUER SERVICE FÜR BLUTSPENDER SOLL ZUR SPENDE MOTIVIEREN

Mit dem digitalen Spenderservice wird die Blutspende digitaler. Die Blutspendedienste des DRK launchten im April eine neue und umfassende E-Health-Plattform für Blutspenderinnen und Blutspender.

Der neue digitale Spenderservice ist mit Desktop, Smartphone oder Tablet als Webportal unter [www.spenderservice.net](http://www.spenderservice.net) erreichbar und als App für Android und iOS verfügbar.

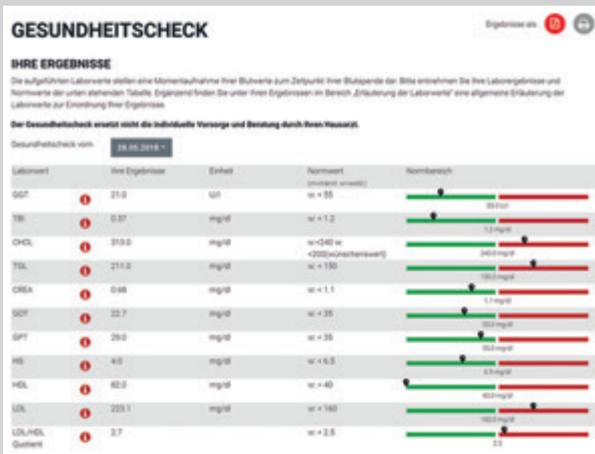
Ziel des Service-Portals ist es, die „Digital Donor Journey“ zu optimieren und dadurch die Spenderbindung und -frequenz zu verbessern. Die digitale und personalisierte Ansprache der Spender soll neben treuen Blutspendern vor allem junge Erstspender zur regelmäßigen Blutspende bewegen. Gleichzeitig können durch das bedarfsgerechte Service- und Kommunikationskonzept die Prozesse im Spendermarketing professionell analysiert und vor allem für die Spender immer weiter optimiert werden.

## ERFOLGREICHER LAUNCH, OPTIMALE REZEPTION

In den ersten drei Monaten haben sich bereits über 40.000 Blutspender registriert und mit über 100.000 monatlichen Besuchern erfreut sich die Plattform bereits jetzt großer Beliebtheit:

„Ich finde es einfach TOP! Meine bisherigen Blutspenden sind bereits erfasst. Ich erhalte wertvolle Infos zu meinem Blut – Wer kann mein Blut bekommen und von wem kann ich Blut bekommen? Finde ich richtig gut!“, freut sich ein Blutspender im Forum.

„Unsere Spender wünschen sich nicht nur den Austausch, sondern auch mehr Informationen zu ihrer Blutspendehistorie und mehr Serviceangebote rund um ihre Blutspende. Diesem Wunsch tragen wir mit dem digitalen Spenderservice Rechnung. Wir freuen uns, deutschlandweit und im Bereich der E-Health-Anwendungen einen Meilenstein zu setzen und das Blutspenden so noch leichter zu machen“, sagt Wolfgang Rüstig, Geschäftsführer des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH.



**Gesundheitscheck:**

Blutspender aus Bayern können die Ergebnisse ihres erweiterten „Gesundheitschecks“ im Spenderservice einsehen.

**TAGESAKTUELLE DATEN & INTELLIGENTE SERVICES**

Das E-Health-Portal ist an 6 verschiedene IT-Systeme der DRK-Blutspendedienste in Deutschland angeschlossen. Täglich werden über diese Schnittstellen bis zu 6,5 Mio. Spenderdaten synchronisiert. Im Rahmen des gesamten Digitalkonzepts ist der Spenderservice über weitere Schnittstellen an die Terminreservierungssysteme, E-Mail-Einladungssysteme und Terminortssysteme angeschlossen. Somit kann der Spender tagesaktuell informiert werden, wann er wieder spenden darf und ob eine zeitliche Rückstellung vorliegt.

„Nach mehr als zwei Jahren Entwicklungszeit freuen wir uns über den erfolgreichen Go-Live der neuen Service-Plattform, die neben den technischen Herausforderungen vor allem als digitale E-Health-Plattform nationale und europäische Gesetzgebungen zum Datenschutz und zur Datensicherheit berücksichtigt“, resümiert Andreas Telgmann, Geschäftsführer der Digital-Agentur deltacity.

Die bisherigen Spenden sowie zukünftige Terminreservierungen kann der Spender ebenfalls im Dashboard einsehen. Darüber hinaus werden ihm auf Basis seiner hin-



**Forum:**

Im Forum tauschen sich Blutspender und Blutspenderinnen aus ganz Deutschland aus.

terlegten Daten und seiner Einstellungen Spendetermine vorgeschlagen, die der Nutzer direkt über die App in seinen Kalender eintragen kann.

Im Portal können Spender mit wenigen Klicks ihre Einladung von Post auf E-Mail umstellen, ihre persönlichen Daten aktualisieren oder Terminorte hinzufügen. Somit wird der administrative Aufwand bei den Blutspendediensten reduziert und die Aktualität der Daten sowie der Service für die Spender erhöht.

Für Spender aus Bayern werden zusätzlich die Ergebnisse ihres „Gesundheitschecks“ im Spenderservice bereitgestellt und der Spender wird durch den Service benachrichtigt, sobald die Ergebnisse online vorliegen.

Für Fragen und Diskussionen zu aktuellen Themen bietet das Forum eine umfangreiche und gut genutzte Plattform, auf der die Spender miteinander kommunizieren, aber auch die Blutspendedienste Antworten und Tipps geben können.

**Den neuen digitalen Spenderservice finden Sie auf [www.spenderservice.net](http://www.spenderservice.net)**

# Vom Beruf zur Berufung

Als medizinische Fachkraft im Blutspendewesen angekommen



Neue Herausforderungen, Abwechslung, Wertschätzung und Teamwork sind häufige Anforderungen an den Traumjob. Britta hat diesen gefunden: als medizinische Fachkraft bei den DRK-Blutspendediensten. Einen Tag lang begleiten wir sie bei der Arbeit und bekommen Einblicke in ihren vielfältigen und kommunikationsreichen Tag.

14.00 Uhr – Die Teamfahrzeuge treffen am Spendeort ein. Zunächst verschaffen sich die Mitarbeiter einen Überblick über die Räumlichkeiten. Alles wie gehabt, die meisten Terminorte kennen sie bereits genau. Beim Ausladen des LKWs und dem Aufbau geht alles Hand in Hand. Jeder im Team hat eine feste Aufgabe und weiß genau, was zu tun ist. Parallel bereiten sich die ehrenamtlichen Helfer auf die Versorgung der Spender vor. Die Effektivität des Teams zahlt sich aus, so steht deutlich vor Beginn des Spendetermins das Equipment bereit und alle Liegen sind vorbereitet. „Die Zeit vor dem Termin nutzen wir, um nochmal kurz zu verschnauften, einen Kaffee zu trinken und vor allem, um uns noch einmal auszutauschen und die Abläufe mit der Teamleitung zu besprechen.“, erzählt Britta.

16.00 Uhr – Sobald die Spender eintreffen, steht das medizinische Personal unter Strom, denn bei der Blutspende und im Umgang mit den Spendern muss jeder Handgriff sitzen: Hb-Wert-Bestimmung, Etikettierung der Blutproben und -spenden sowie natürlich die Entnahme an sich. Dennoch herrscht im ganzen Raum eine positive, ruhige Atmosphäre und es sind nur lächelnde Gesichter zu sehen – sowohl auf als auch an der Liege: „Das Schöne an der medizinischen Arbeit beim Blutspendedienst ist, dass im Gegensatz zum Krankenhausdienst alle Menschen hier gesund sind und freiwillig zur Blutspende kommen, um anderen zu helfen. Die Spender sind fit, motiviert und führen auch gerne mal ein nettes Gespräch mit uns während ihrer guten Tat – da kommt die gute Laune automatisch!“

Gerade im Austausch mit Spendern ist Einfühlungsvermögen und Verantwortungsbewusstsein gefragt. Es gehört zum Job, vor allem Erstspendern Ängste zu nehmen und dafür zu sorgen, dass der Spender keine Schmerzen hat oder sich unwohl fühlt. „Zuvor habe ich als Fachkraft im Krankenhaus gearbeitet. Grundsätzlich hat mir



die Arbeit dort auch gut gefallen, ich kann einfach gut mit Menschen und ich bin gerne für andere da. Die langen Schichtdienste und teilweise auch der Umgang mit schwerkranken Personen setzten mir jedoch irgendwann zu. Ich wollte nicht ganz raus aus meinem Beruf, aber es musste sich etwas verändern. Bei der Suche nach Alternativen wurde ich auf den Blutspendedienst aufmerksam und mittlerweile kann mir nicht vorstellen, noch einmal etwas anderes zu machen.“

20.30 Uhr – Nachdem die letzte Blutspende entnommen ist, werden die Spenderliegen desinfiziert und das Material eingeladen. Das Team fährt gemeinsam zurück zum Standort. Dort werden noch die Blutkonserven zur Weiterverarbeitung entladen und das Teamfahrzeug abgestellt. Danach geht ein herausfordernder, aber erfüllender Arbeitstag zu Ende.

Sind Sie flexibel und auf der Suche nach einem abwechslungsreichen Job im Team? Die DRK-Blutspendedienste sind immer auf der Suche nach engagiertem medizinischen Fachpersonal für die mobile Entnahme. Neben MFA freuen wir uns über Bewerbungen aus weiteren medizinischen Berufsgruppen, z. B. MTA, Krankenschwestern, Gesundheitspfleger, Hebammen sowie Rettungsassistenten und -sanitätern (teilweise ist eine gesonderte Einarbeitung erforderlich). Alle Stellenausschreibungen und Infos unter:

<https://www.drk-blutspende.de/jobs>

# Delegation der Blutentnahme an nicht-ärztliches Personal

## LESERFRAGE:

Sehr geehrte Damen und Herren,

in unserer Zentralen Notaufnahme werden seit Beginn des Jahres die Blutabnahmen durch die Pflege durchgeführt. Dabei ist jetzt die Diskussion aufgekommen, dass ein EDTA-Röhrchen zur Blutgruppenbestimmung (z. B. bei anämischen Patienten) nicht von der Pflege abgenommen werden darf, sondern ausschließlich vom Arzt.

Ist das irgendwo schriftlich (Verfahrensweisung, Gesetz) festgehalten, dass eine solche Blutabnahme vom Arzt durchgeführt werden muss? Oder ist dies delegierbar?

Mit freundlichen Grüßen  
Dr. N.

## ANTWORT:

Sehr geehrter Kollege N.,

Sie sprechen hier ein viel diskutiertes Thema an. Die Frage, welche Leistungen ein Arzt delegieren kann, und wenn ja an wen, beschäftigt nicht nur stets die direkt Beteiligten vor Ort, sondern seit langem auch die Interessenverbände und Gerichte. Eine vergleichsweise aktuelle Darstellung findet sich im Deutschen Ärzteblatt (Delegation ärztlicher Leistungen an nichtärztliches Personal: Möglichkeiten und Grenzen Deutsches Ärzteblatt 2015; 112(3): [2]). Demnach kann „der Arzt an qualifiziertes, nicht-ärztliches Personal delegieren, wenn die Tätigkeit nicht dem Arzt eigene Kenntnisse und Kunstfertigkeiten voraussetzt“. Es gibt also eine Reihe genuin ärztlicher Tätigkeiten, die wir als Ärzte nicht delegieren dürfen, wie z.B. Therapieentscheidungen oder die Durchführung invasiver Therapien und operativer Eingriffe. Zu den durchaus delegationsfähigen Leistungen gehört jedoch unter anderem die Blutentnahme zu diagnostischen Zwecken.

Die neue Richtlinie Hämotherapie macht hier keine Ausnahme und engt den standesrechtlichen Spielraum in Bezug auf die Blutentnahme nicht weiter ein. Sie gibt nicht vor, dass der Arzt persönlich die Blutentnahme für die Durchführung von Blutgruppenbestimmungen und Kreuzproben durchführen muss. Dieser Aspekt wird in den Kapiteln 4.4.3 und 4.9.1 der neuen Richtlinie Hämotherapie abgehandelt. Beide Male steht hier, dass die abnehmende Person identifizierbar sein muss und dass der anfordernde Arzt für die Identität der Blutprobe ver-

antwortlich ist. Es steht hier nicht, dass der Arzt persönlich das Blut abnehmen muss. Das war übrigens bereits in der letzten Version der Richtlinie Hämotherapie im Kapitel 4.2.3 ebenso geregelt; nur dass dort noch zusätzlich festgelegt war, dass die „abnehmende Person“ die Anforderung unterschreiben muss und der anfordernde Arzt für die Identität der Blutprobe verantwortlich ist.

Im Gegensatz zu ärztlichen Leistungen wie z.B. der Einleitung der Transfusion, die ausdrücklich durch den Arzt zu erfolgen hat (Kapitel 4.10.2), haben Sie hier also bei der Blutentnahme die Möglichkeit der Delegation. Sie sollten dies aber in den Transfusionsrichtlinien für Ihr Haus eindeutig und verbindlich festlegen, um genau die von Ihnen angesprochene Diskussion (und Entscheidung) nicht in jeder aktuellen Situation, sondern nur einmal – und zwar in der Transfusionskommission – zu führen. Relevant erscheint mir dabei eine tragfähige Festlegung darüber, an welche Personen (Qualifikation, ggf. auch Nachweis einer Einweisung und Einarbeitung festlegen oder Personenkreis benennen!) die Blutentnahme delegiert werden kann, denn Sie tragen als anfordernder Arzt ja weiterhin laut Richtlinie Hämotherapie die Verantwortung für die Identität der Probe. Außerdem tragen Sie nach Standesrecht als delegierender Arzt auch die Verantwortung für die Befähigung des Personals, an das Sie die Durchführung der ärztlichen Leistung delegieren, d.h. sie müssen wissen, dass Schwester Y oder Pfleger F eingewiesen sind und wissen, was sie tun (idealerweise sind entsprechende Schulungen mit sogenannten „Punktionsscheinen“ personenbezogen hinterlegt).

Auch diesen Punkt sollten Sie in der Transfusionskommission gemeinsam mit den vorgenannten Punkten besprechen und festlegen.

Mir ist diese Fragestellung als Qualitätsbeauftragter Hämotherapie schon in verschiedenen Häusern begegnet, mit jeweils durchaus sehr unterschiedlichen hausinternen Regelungen. Das reichte im Einzelfall von der Blutentnahme stets durch den Arzt bis hin zur Einrichtung von sogenannten „i.v. Teams“, die Blutentnahmen im ganzen

Haus nach sehr gut standardisierten Prozessen durchführten. Die Richtlinie Hämotherapie und unser Landesrecht geben Ihnen hier also den Spielraum, diese Prozesse für Ihr Haus (ggf. auch für verschiedene Bereiche im Haus individuell angepasst) in der Transfusionskommission festzulegen.

Mit freundlichen Grüßen

**Thomas Zeiler**

## EK-Temperatur vor Transfusion bei Patienten mit dem Antikörper Anti-I

### LESERFRAGE:

Guten Abend,

gelegentlich wird im Antikörpersuchtest ein „Anti-I“ nachgewiesen. Bei der nachfolgenden Transfusion von EKs soll mit „leicht erhöhter Temperatur“ und langsam transfundiert werden. Ist hier normale Raumtemperatur gemeint oder erhöht bei ca. 30 °C (EK kurzzeitig [?] in den

Brutschrank) oder ist ein Durchflusswärmegerät (37 °C) erforderlich? Wie ist hier am praktikabelsten vorzugehen?

Vielen Dank und Grüße  
Dr. R. B.

### ANTWORT:

Sehr geehrter Herr Kollege B.,

wenn bei Ihren Patienten gelegentlich ein Anti-I gefunden und gleichzeitig die Empfehlung ausgesprochen wurde, angewärmt zu transfundieren, dürfte es sich in jedem dieser Fälle um einen Autoantikörper gehandelt haben. Nur der Vollständigkeit halber: Es gibt sehr, sehr selten auch Alloantikörper der Spezifität Anti-I, die in ihrer hämolytischen Wirkung den Isoagglutininen Anti-A und Anti-B vergleichbar sind. Im Folgenden soll jedoch die Rede sein von Autoantikörpern der Spezifität Anti-I.

Autoantikörper der Spezifität Anti-I binden optimal bei 0 °C an ihr Antigen. Bei steigenden Temperaturen, spä-

testens bei Temperaturen um die 37 °C, lösen sie sich wieder aus der Bindung. Sie werden deshalb als Kälteautoantikörper bezeichnet. Zur Unterscheidung von Autoantikörpern, die auch bei 37 °C binden und die deshalb als Wärmeautoantikörper bezeichnet werden. Zur Gruppe der Kälteautoantikörper gehören noch weitere Spezifitäten wie Anti-H (nicht zu verwechseln mit dem gleichnamigen Alloantikörper bei Oh-Phänotyp (Bombay-Phänotyp)), Anti-IH, Anti-Pr und noch einige exotische Spezifitäten. Diesen Kälteautoantikörpern ist gemein, dass sie natürlich, d.h. ohne Kontakt mit fremdem Blut, entstanden sind, dass es sich um Antikörper der IgM-Klasse handelt und dass sie gegen Kohlenhydratantigene der Glykokalix auf Erythrozyten und anderen Körperzellen (z.B. Endothelzellen) gerichtet sind.

Kälteautoantikörper sind an sich nichts Besonderes, Spezialisten sagen, jeder Mensch besäße welche<sup>1</sup>. Wie bereits erwähnt, finden wir sie in der Regel bei 0 °C. Auffällig im Labor und klinisch bedeutsam werden Kälteautoantikörper dann, wenn sie eine, wie wir sagen, erhöhte Temperaturamplitude zeigen, also auch bei Raumtemperatur und noch höheren Temperaturen binden. Im Extremfall kann die Temperaturamplitude erst knapp vor 37 °C enden.

Patienten, die Kälteautoantikörper mit einer hohen Temperaturamplitude oder mit einem hohen Titer besitzen, können an der Kälteagglutininkrankheit leiden. Diese kann sich bei Kälteexposition mit hämolytischen Episoden, Raynaud-Symptomatik oder Livedo reticularis zeigen. Die hämolytischen Episoden treten auf, wenn die Haut oder die Körperachsen soweit abkühlen, dass in den kalten Kapillaren die Kälteautoantikörper an die Erythrozyten binden und mit ihnen zurück in die größeren Venen und letztlich in den warmen Körperkern reisen, wo sie sich mit steigender Temperatur wieder von der Erythrozyten lösen. Als IgM-Antikörper binden sie hervorragend Komplement. Erreicht der mit IgM und Komplement beladene Erythrozyt die wärmeren Zonen bevor sich der Antikörper wieder ablöst (Temperaturamplitude!), wird die Komplementkaskade aktiviert und der Erythrozyt wird lysiert. Hämoglobinurie nach dem Winterspaziergang oder nach einem Bad in kaltem Wasser führen die Patienten dann zum Arzt.

Der gleiche Mechanismus kann auch bei einer Transfusion auftreten:

Werden kühlschrankkalte Erythrozytenkonzentrate zügig transfundiert, treffen an der Infusionsstelle kalte Erythrozyten auf bindungsfreudige Kälteautoantikörper und die aus der Bindung (auch wenn sie nur kurz währt) resultierende Komplementaktivierung kann eine lokal begrenzte, intravasale Hämolyse verursachen. Dass solche Hämolyse in der Praxis tatsächlich stattfinden, belegen Meldungen über hämolytische Transfusionsreaktionen, bei denen Kälteautoantikörper als einzige Ursache bleiben.

Dies versuchen die Kollegen in den Laboren zu verhindern, indem sie dem transfundierenden Arzt gegenüber die Empfehlung aussprechen, Erythrozytenkonzentrate angewärmt oder sehr langsam zu transfundieren. Mit sehr langsam ist hier gemeint: ein Erythrozytenkonzentrat über etwa zwei Stunden zu transfundieren.

Ob ein Patient ein auf 37 °C angewärmtes Erythrozytenkonzentrat benötigt, oder ob es genügt, das Präparat auf Raumtemperatur anzuwärmen, ist im Labor schwer vorherzusagen. Eine hohe Temperaturamplitude in vitro, oder komplementbeladene Patientenerthrozyten im direkten Coombs-Test (Antiglobulin-Test) lassen ein stärkeres Anwärmen anraten. Die Bestimmung der Temperaturamplitude im Labor mag eine grobe Orientierung über die Bindungsfreude der Kälteautoantikörper in vivo geben. Andererseits wissen wir, dass die Bindungstemperatur von verschiedenen Test-Parametern abhängt, so kann zum Beispiel eine kleine Änderung des Testmilieus die Bindungstemperatur nach oben verschieben. Dem Autor sind keine Studien bekannt, in denen die in vitro-Temperaturamplitude mit dem in vivo-Verhalten der Antikörper korreliert wurde.

Sofern Sie bei Ihrem Patienten nicht schon wissen, dass auf Raumtemperatur angewärmte Erythrozytenkonzentrate gut vertragen werden, ist die Erwärmung auf 37 °C (maximal 42 °C) anzuraten. Hierfür muss ein qualifiziertes Gerät verwendet werden. Behelfsmäßige Wärmemethoden, bei denen eine schädigende Wirkung auf das Arzneimittel nicht ausgeschlossen ist, oder Methoden, die den Beutel, insbesondere die Konnektoren kontaminieren könnten (wie z. B. Waschbecken oder Wasserbäder), sind nicht gestattet (Richtlinie Hämotherapie<sup>2</sup> 4.10.1). Unter diesen Aspekten müssten Sie den von Ihnen angesprochenen Brutschrank überprüfen, ob er für diesen Zweck geeignet ist. Steht ein geeignetes Gerät nicht zur Verfügung, bleibt noch die sehr langsame Transfusion.

Mit freundlichen Grüßen

**Christof Weinstock**

# Blutspendewesen in Laos

## EINLEITUNG

Der laotische Blutspendedienst begann 1975 in der Hauptstadt Vientiane. 1991 ging diese Aufgabe in die Zuständigkeit des Laotischen Roten Kreuzes (LRC) über. Seit 2006 besteht eine Zusammenarbeit mit dem Deutschen Roten Kreuz (DRK). Der Schwerpunkt der Zusammenarbeit liegt unter anderem in der Spenderwerbung. Die Kooperation wurde bisher vom Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (BMZ) finanziert. Im Mai 2017 wurde eine Zwischenevaluierung der Zusammenarbeit des DRK mit dem LRC durchgeführt.

## PRINZIPIEN DER INTERNATIONALEN ZUSAMMENARBEIT

Das DRK arbeitet international sowohl in der humanitären Nothilfe als auch in der längerfristigen internationalen Zusammenarbeit. In diesem Rahmen leistet das DRK seinen Beitrag zur Umsetzung der nachhaltigen Entwicklungsziele („Sustainable Development Goals“, kurz SDGs), basierend auf den Prinzipien der internationalen Rotkreuz- und Rothalbmondbewegung. Alle Aktivitäten des DRK sind hierbei darauf ausgerichtet, die Widerstandsfähigkeit (Resilienz) der jeweiligen Zielgruppen und der jeweiligen nationalen Schwestergesellschaft zu stärken.

Im Gesundheitsbereich geschieht dies vor allem durch die Gewährleistung einer Basisgesundheitsversorgung. Durch einen gemeindenahen und themenübergreifenden Ansatz („Community Based Health and First Aid“) sind in den vom DRK durchgeführten Gesundheitsprogrammen die von den Gemeinden als Hauptproblemfelder identifizierten Sachthemen kongruent zum dritten Ziel für nachhaltige Entwicklung: Abbau der Kinder- und Müttersterblichkeit, Förderung von reproduktiver Gesundheit, Programme zur Bekämpfung von HIV, Tuberkulose, Malaria sowie zur Reduktion von wasserbezogenen und anderen Infektionskrankheiten. Auch nicht übertragbare, chronische Erkrankungen werden in den vom DRK unterstützten Projekten entsprechend berücksichtigt.

Durch die Stärkung der Strukturen der Nationalen Rotkreuz-/Rothalbmond-Gesellschaften durch das DRK werden gemeindenahere Strukturen geschaffen, welche die

öffentliche Organisation im Gesundheitsbereich unterstützen und das zahlenmäßig oftmals unzureichende und überforderte Gesundheitspersonal entlasten. Dies beinhaltet auch die Schaffung von Systemen, welche den Zugang zu Gesundheitsleistungen erst ermöglichen, z.B. den Aufbau und Betrieb von Gesundheitsstationen und Blutspendestrukturen.

## ORGANISATIONSSTRUKTUR

### Hintergrund

Die Demokratische Volksrepublik Laos ist ein Binnenstaat in Südostasien mit einer im Jahr 2015 geschätzten Bevölkerung von rund 6,5 Millionen. Während das Land gute Fortschritte macht in Bezug auf die allgemeine und wirtschaftliche Entwicklung, zeigen Gesundheitsindikatoren einige der niedrigsten Werte für die Region.

Das nationale Bluttransfusionszentrum (NBTC) ist eine individuelle Organisation innerhalb des LRC und dient auch als Sekretariat für das nationale Bluttransfusionskomitee. Es ist beauftragt mit der Organisation des nationalen Systems und der Unterstützung der Regional-, Provinz- und Bezirksebene. Zur gleichen Zeit ist das NBTC das zentrale Blutzentrum in der Hauptstadt Vientiane und hat den höchsten technischen Standard im Land (z.B. Trennung von Blutkomponenten).

Die Organisation des Blutspendewesens richtet sich nach der Organisationsstruktur des Landes und orientiert sich dabei an den Krankenhausstrukturen. Es ist ein hierarchisches System mit dem NBTC an der Spitze in der Hauptstadt Vientiane gefolgt von der Provinzebene bis zu den Bezirken.

### QM-System

Standardarbeitsanweisungen (SOP) sind als Handbuch in Zusammenarbeit mit dem Japanischen Roten Kreuz (JRC) gemeinsam geschrieben worden. Eine regelmäßige Überprüfung und Lenkung sollte noch entwickelt werden.

Aufgrund nicht vorhandener externer Überwachung, z.B. durch Behörden des QM-Systems, ist ein weiterer Ausbau interner Audits anzustreben.

4	<b>Blutdepots in Bezirks-(20) &amp; Militärkrankenhäusern (6)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezirkskrankenhaus stellt Räumlichkeiten und Personal</li> <li>• NBTC sorgt für Ausrüstung und Schulung</li> <li>• Die Provinzblutspendezentren sorgen für Mindestbestand PBC</li> </ul>
3	<b>Blutbanken in Provinzkrankenhäusern (3)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Provinzkrankenhäuser stellen Räumlichkeiten und das Personal</li> <li>• Das LRC in der Provinz stellt das Personal für die Spenderwerbung</li> <li>• NBTC sorgt für Ausrüstung, Reagenzien, Schulung und Überwachung der Provinzzentren</li> </ul>
2	<b>Provinz-Blutspendezentren (14)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geleitet vom Laotischen Roten Kreuz (LRC)</li> <li>• Gesamtes Spektrum der Anwendung und Gewinnung von Blutspenden</li> </ul>
1	<b>NBTC (1)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geleitet vom LRC</li> <li>• Verantwortlich für ganz Laos</li> <li>• Gesamtes Spektrum der Anwendung und Gewinnung von Blutspenden inklusive Trennung von Blutkomponenten</li> <li>• Organisiert das Management, die Schulung und die Versorgung mit Materialien für die Blutspendezentren in den Provinzen, den Blutdepots in den Provinz- und Bezirkskrankenhäusern</li> </ul>

**Abbildung 1: Organisationsstruktur**

In Klammern die Anzahl der Einrichtungen, Quelle: Sekretariat des Laotischen Roten Kreuzes (modifizierte Darstellung).

## Technische Aspekte

Für eine Beurteilung der fachlichen Standards eines Blutspendedienstes ist es erforderlich, eine Norm als Vorgabe zu haben. In der EU und Deutschland sind dies der EU-GMP-Leitfaden und nationale rechtliche Vorgaben. Blutkomponenten sind in Deutschland als Arzneimittel deklariert, die gemäß dem Arzneimittelgesetz (AMG) und behördlich überwacht hergestellt werden. Eine solche Funktion besteht in Laos nicht.



**Abbildung 2: Regionales Blutspendezentrum**

Im Norden (Luang Prabang). Das Gebäude wurde finanziert durch das Pzikkommando der US-Army.

Eine Anwendung dieser Regularien erscheint in Laos nicht angemessen. Die technischen Aspekte wurden deshalb auf der Basis des Handbuchs „Development of Safe and Sustainable National Blood Programmes“ des „Global Advisory Panel (GAP) on Corporate Governance and Riskmanagement of Blood Services in Red Cross and Red Crescent Societies“ im August 2014 bewertet.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass die zum jetzigen Zeitpunkt vorhandenen Systeme sich auf einem vernünftigen Niveau befinden. Allerdings gibt es noch Nachbesserungsbedarf, speziell in den Bereichen Qualitätsmanagement und Dokumentation. Mit verbesserter Blut-sicherheit als Ziel sollten Verbesserungen sich auch auf die Prüfsysteme für durch Transfusionen übertragene Infektionen (TTI) konzentrieren. Die bestehende Planung, die Testung in den Provinzblutzentren zu bündeln, ist wahrscheinlich ein richtiger Schritt in diese Richtung. Auch eine weitere Zentralisierung der Testung in den neu zu etablierten drei regionalen Blutspendezentren im Norden (Luang Prabang), im Zentrum (Vientiane) und im Süden von Laos (Champasak) könnte möglich und von Vorteil sein. Gleichzeitig würden die regionalen Zentren eine Dezentralisierung der Aufsichtsaufgaben ermöglichen, die derzeit nur zentral beim NBTC verfügbar sind.

Derzeit findet die Testung auf die durch Blut übertragbaren Viren HBV, HCV und HIV durch Schnelltests statt. Der Nachteil dieser Schnelltests ist eine höhere Fehleranfälligkeit und verminderte Sensitivität sowie Spezifität.



Abbildung 3: Spenderehrung am Schultermin in der Provinz Xayabury

Bei einem positiven Suchtest ist es in der EU Standard, dass ein Bestätigungstest folgt, um dem Spender eine sichere Aussage über seinen Infektionsstatus machen zu können. Im laotischen Blutspendedienst können derzeit noch keine Bestätigungstests gemacht werden. Dies hat die Konsequenz, dass auch Spendern, die nur einen positiven Suchtest haben, die Mitteilung einer Infektion gemacht wird, ohne dass tatsächlich eine Infektion vorliegt.

### System der Spenderwerbung und mobile Blutspende

Die in den Bezirks- und Provinzkrankenhäusern befindlichen Blutdepots fungieren meist auch als Blutspendeeinrichtungen. In diese können Spendewillige jederzeit kommen und Blut spenden. Diese Einrichtungen sind tatsächlich 24 Stunden täglich besetzt, obgleich nur vereinzelt Spender kommen.

Dies führt nur zu wenigen Blutspenden am Tag. Mehr Blut wird durch mobile Teams gewonnen. Diese fahren meist Schulen während der Unterrichtszeit an. Die Spender sind dann auch überwiegend Schüler. Spenderwerbung wird in Schulen durch ein Team von Mitschülern gemacht, das als „Youth Donor Club“ bezeichnet wird. Einen typischen Blutspendetermin mobiler Teams konnten wir in der Provinz Xayabury besuchen.



Abbildung 4: Spendearzt beim Termin in der Provinz Xayabury

Der Blutspendetermin ist in der besuchten Schule ein großes Ereignis mit dem Charakter eines Festes. Es wird Musik gespielt, der Direktor der Schule und der Leiter des Roten Kreuzes fordern über Mikrophon die Schüler zur Blutspende auf und leiten die Veranstaltung. Jedoch fällt auf, dass die Lehrer und andere ältere Menschen nicht spenden. Es besteht nach unserer Beobachtung in der älteren Bevölkerung in Laos noch eine große Scheu, Blut zu spenden. Die Blutspende ist noch nicht in der Mitte der Gesellschaft angekommen. Das System lebt von jungen Menschen und besonderen Einzelpersonen, die tatsächlich regelmäßig in den Zentren spenden. Diese Menschen sind aber Ausnahmen.



Abbildung 5: Landstraße nach Shing

Diese Art der Blutspendetermine mit dem Charakter eines Festes führt dazu, dass eine Vertraulichkeit des Arztgespräches nicht besteht.

Die Spender werden gleich am Termin geehrt und mit einem T-Shirt und einer Flasche Wasser belohnt.

### Walking Bloodbanks

Das Straßensystem in Laos ist noch unterentwickelt. So erlebten wir, dass die Fahrt von der Provinzhauptstadt Lunang Namtha in das nur circa 65 km entfernte Bezirkskrankenhaus von Sing zweieinhalb Stunden dauerte. Deshalb ist eine schnelle Belieferung des Bezirkskrankenhauses durch das übergeordnete Depot im Provinzkrankenhaus kaum möglich. Oft ist auch in den Provinzkrankenhäusern nicht genügend Blut vorhanden. Aus diesem Grund ist eine Liste von Notfallspendern vorgesehen. Diese wird als „Walking Bloodbanks“ bezeichnet und ist häufig deutlich überlappend mit dem Youth Donor Club der Schüler. Ob diese im Zweifelsfall tatsächlich mobilisierbar sind, blieb unklar.



Abbildung 6: Blutspendevorgang

### Blutlagerung

An den Standorten befinden sich Kühlschränke für die Lagerung von Blut. Häufig werden Mindestbestände vorgegeben. Diese sollten in einem Bezirkskrankenhaus drei Präparate der Blutgruppe 0, zwei Präparate der Blutgruppe A, ein Präparat der Blutgruppe B und ein Präparat der Blutgruppe AB sein. Es ist grundsätzlich Aufgabe der übergeordneten Blutspendezentren der Provinz, dafür Sorge zu tragen. Bei unserem Besuch 2018 zeigte sich aber, dass dies noch nicht immer klappt.

Die Lagerung findet in temperaturüberwachten Blutkühlschränken statt. Eine klassische Qualifizierung der Systeme fehlte jedoch.

### Verarbeitung

Nach der Spende findet eine Verarbeitung der Blutspenden im Sinne einer Trennung der Blutkomponenten in Plasma und Erythrozytenkonzentrat in den Bezirks- und Provinzblutspendezentralen in aller Regel nicht statt. Transfundiert wird somit das gesamte Vollblut. Die Form



Abbildung 7: Blutlagerschrank mit Darstellung des Mindestbestandes im Nationalen Blutzentrum in der Hauptstadt Vientiane



Abbildung 8: Funktionsprüfung der Blutentnahmewaage

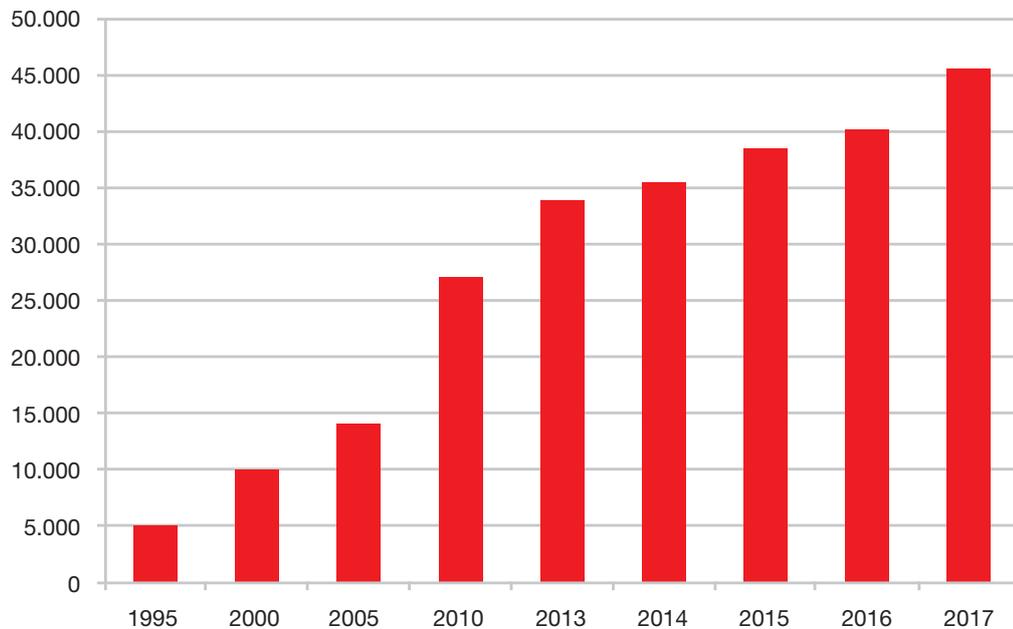


Abbildung 9: Entwicklung der Vollblutspenden in Laos

der Transfusion widerspricht unseren Prinzipien der Gabe von Blutkomponenten, ist aber ein in Ländern des Südens akzeptiertes Vorgehen.

### Technik der Blutentnahme

Für die Blutspende werden Haushaltswaagen eingesetzt, die Durchmischung mit dem Antikoagulant erfolgt manuell. Die Überprüfung der Waage wird mit einer Halbliterwasserflasche durchgeführt. Im nationalen Zentrum des NBTC in Vientiane finden sich als Geschenk des Japanischen Roten Kreuzes (JRC) moderne Blutmischwaagen. Der Einsatz der üblichen Haushaltswaagen wird aber auch dort vorgezogen. Es war interessant zu beobachten, dass ein einheitlicher Entwicklungsstandard insgesamt besser ineinandergreift.

### Der Bedarf ist sicher gegeben

Am Rande des Vietnamkrieges zwischen 1964 und 1973 wurden mehrere tausend Tonnen Munition auf Laos abgeworfen. Laos ist das pro Kopf der Bevölkerung am meisten bombardierte Land der Welt. Eine der Spätfolgen, unter denen das Land bis heute leidet, sind Blindgänger (d.h. nicht explodierte Munition), auch „UXO“ (Unexploded Ordnance) genannt. In Teilen von Laos, im Besonderen in ländlichen Gegenden, kommt es noch heute zu tödlichen Explosionen.

Die Nichtregierungsorganisation COPE kümmert sich um

die Überlebenden von UXOs mit medizinischer Unterstützung. Im Besucherzentrum fand sich die Geschichte von Mr. Bang aus einem kleinen Dorf in der Nähe der Hauptstadt Vientiane. Im Jahr 2006, im Alter von 16 Jahren, bei der Arbeit auf dem Reisfeld der Familie wurde er Opfer der Detonation eines Blindgängers. Er wurde von seinem Vater und einem Freund in das nächstgelegene Bezirkskrankenhaus gebracht. Dort konnte man ihm aber nicht helfen, da keine Möglichkeit einer Bluttransfusion bestand. Das Gleiche passierte Bang dann auch im Provinzkrankenhaus, in dem wieder kein Blut vorhanden war. Erst in einem Krankenhaus in Vientiane konnte ihm geholfen werden. Das Bein musste aber amputiert werden.

Neben Unfällen sind häufige Indikationen zur Transfusion postpartale Blutungen und Blutbildungsstörungen. Thalassämie ist in der Region stark verbreitet, sodass in manchen Krankenhäusern eine regelmäßige Versorgung von jungen Menschen mit der Diagnose Thalassämie möglich ist. Diese Kinder und Jugendlichen würden ohne Versorgung einer sehr ungewissen Zukunft entgegensehen und manche junge Mutter würde postpartal verbluten.

### Entwicklung

Seit der Übertragung der Verantwortung für das Blutspendewesen in Laos auf das Laotische Rote Kreuz sind die Anzahl der Vollblutspenden und damit verbunden der Ausbau der Infrastruktur kontinuierlich gestiegen.



Abbildung 10: Darstellung im COPE Besucherzentrum der Fall des Mr. Bang

## ZUSAMMENFASSUNG

Trotz der sehr schönen und guten Einwicklung ist der weitere Ausbau auch in der Zukunft nötig. Dies schließt ausdrücklich auch die Verbesserung des QM-Systems und andere qualitative Verbesserung wie z.B. die Testung der Blutspenden auf durch Blut übertragbare Erkrankungen ein. Es ist anzustreben, die Schnelltests durch zentralisierte Screeningtests zu ersetzen. Die Einführung von Bestätigungstests ist nötig. Diese weitere Entwicklung

wird auch in Zukunft vom Generalsekretariat des DRK unterstützt. Bei allen Verbesserungsmöglichkeiten in der Gewinnung, Verarbeitung, Lagerung, des Transports und der Testung der Blutspenden muss zur Kenntnis genommen werden, dass das Fehlen von Transfusionsmöglichkeiten die Menschen in Laos sehr schwer schädigen würde. Deshalb ist die Leistung des Aufbaus eines schon gut funktionierenden Blutspendewesens nicht hoch genug zu bewerten. Dies rettet täglich Menschenleben in Laos.

## Die Autoren



**Dr. med. Ernst-Markus Quenzel**  
 Facharzt für Transfusionsmedizin  
 Ärztlicher Leiter Mobile Blutspende  
 Leiter Qualitätsmanagement  
 Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes  
 e.quenzel@blutspendedienst.com



**Dr. med. Hans-Jürgen Ebbing**  
 Fachberater Gesundheit im Team Internationale  
 Zusammenarbeit beim Generalsekretariat des  
 DRK in Berlin  
 hjebbing@doctors.org.uk

Fotos: Dr. med. Ernst-Markus Quenzel

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

# Die Autoren

## Dr. med. Markus Anliker

Dr. med. Markus Anliker ist Facharzt für Laboratoriumsmedizin sowie Facharzt für Transfusionsmedizin. Nach seiner Tätigkeit beim Zentralinstitut für medizinische und chemische Labordiagnostik an den Universitätskliniken Innsbruck, wo er 2007 seine Facharztprüfung ablegte, war er von 2011-2017 am Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm tätig. 2014 absolvierte er dort seine Facharztprüfung Transfusionsmedizin. Seit 2017 ist er als Geschäftsführender Oberarzt am ZIMCL Innsbruck tätig.

Zentralinstitut für medizinische und chemische Labordiagnostik Innsbruck,  
markus.anliker@tirol-kliniken.at



## Dr. med. Hans-Jürgen Ebbing

Arzt und Master in Public Health, arbeitet seit fast 20 Jahren in der internationalen Zusammenarbeit und Humanitären Hilfe für verschiedene Organisationen, darunter auch immer wieder für das DRK. Seit Mitte 2015 ist er der Fachberater Gesundheit im Team Internationale Zusammenarbeit beim Generalsekretariat des DRK in Berlin.

Generalsekretariat DRK, hjebbing@doctors.org.uk



## Dr. med. Johannes Fischer

Dr. med. Johannes Fischer hat nach seinem Studium der Humanmedizin an den Universitäten Freiburg, Tübingen und Bonn zunächst an der Medizinischen Klinik der Universität Bonn mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie/Intensivmedizin gearbeitet und dort die Stammzellapherese- und Verarbeitungseinheit am Institut für experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin aufgebaut. Seit 1995 ist er am Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika des Universitätsklinikums Düsseldorf (ITZ) tätig und dort seit 2016 Leiter des ITZ und der Transfusionsmedizin im Universitätsklinikum Düsseldorf. Er ist seit 2007 Medizinischer Direktor National Marrow Donor Program USA (NMDP), Donor Center 114, Apherese Center 9925, Collection Center 2331. Die Schwerpunkte seiner wissenschaftlichen Tätigkeit sind: Stammzellmobilisierung, Hämatopoese, Zelltherapeutika, Transplantationsdiagnostik/Immungenetik, Natürliche Immunität (NK-Zelle) sowie zirkulierende Tumorzellen

Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika,  
Universitätsklinikum Düsseldorf, johannes.fischer@med.uni-duesseldorf.de



## Prof. Dr. med. Peter Horn

Prof. Dr. med. Peter Horn ist seit 2008 Lehrstuhlinhaber für das Fach Transfusionsmedizin an der Universität Duisburg-Essen und Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Essen. Als Fachkollegiat und stv. Vorsitzender der Sektion Krebsforschung und Regenerative Medizin/Stammzellforschung ist er für die Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG tätig. Seit 2013 fungiert er als Vorstandsmitglied der DGTI.

Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Essen,  
peter.horn@uk-essen.de



## Dr. med. Britta Höchsmann

Dr. med. Britta Höchsmann ist seit 2004 im Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm sowohl klinisch als auch wissenschaftlich mit dem Schwerpunkt der Pathophysiologie, Diagnostik und Behandlung nicht-maligner seltener Zytopenien tätig.

Sie hat das Studium für Humanmedizin an der Universität Ulm und University of Calgary absolviert. Die klinische Ausbildung und Promotion erfolgte in der Abteilung Hämatologie/Onkologie des Universitätsklinikums Ulm.

Es folgte die Anerkennung als Fachärztin für Innere Medizin 2004, die Anerkennung im Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie 2005, die Zusatzbezeichnung Palliativmedizin 2010 und die Anerkennung als Fachärztin für Transfusionsmedizin 2012.

Institut für Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH,  
Universität Ulm, b.hoechsmann@blutspende.de



## Dr. med. Carlos Luis Jiménez Klingberg

Dr. med. Carlos Luis Jiménez Klingberg ist als Facharzt für Transfusionsmedizin Leiter des Zentralbereichs Stammzelle der DRK-Blutspendedienst West gGmbH und Geschäftsführer der Westdeutschen SpenderZentrale (WSZE). Er hat in Münster und Köln studiert, ist Facharzt für Innere Medizin und trägt die Zusatzbezeichnung Hämostaseologie.

Geschäftsführer WSZE, c.jimenez@bsdwest.de



## Dr. med. Dr. phil. Lambros Kordelas

Dr. med. Dr. phil. Lambros Kordelas ist Oberarzt an der Klinik für Knochenmarktransplantation des Universitätsklinikums Essen und Geschäftsführer der Westdeutschen SpenderZentrale (WSZE). Er hat in Tübingen, New York und Heidelberg Medizin und Philosophie studiert und ist Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie.

Universitätsklinikum Essen (AöR), lambros.kordelas@uk-essen.de



## Dr. med. Sixten Körper

Dr. med. Sixten Körper ist Facharzt für Transfusionsmedizin und Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie. Er ist Abteilungsleiter im Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik. Er studierte Humanmedizin an den Universitäten Heidelberg und Ulm. Seine klinische Ausbildung begann er 1999 in Berlin und setzte diese in Ulm und danach in Stuttgart fort. Seit 2012 ist er wieder in Ulm und leitet hier die Abteilung Blutspende, Apherese und Hämotherapie. Im Rahmen seiner klinischen Tätigkeit beschäftigt er sich schwerpunktmäßig mit nichtmalignen hämatologischen Erkrankungen wie z. B. der Aplastischen Anämie, der Paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie oder der primären Kälteagglutininerekrankung. Im Rahmen dieser Tätigkeit ist er in unterschiedliche klinische Studien zu Komplementinhibitoren involviert.

Institut für klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm  
gemeinnützige GmbH, s.koerper@blutspende.de



#### **Prof. Dr. med. Tobias J. Legler**

Herr apl. Prof. Dr. med. Tobias Legler, Jahrgang 1965, ist Arzt für Transfusionsmedizin und Laboratoriumsmedizin. Er ist Oberarzt in der Abteilung Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Göttingen, Leiter der Immunhämatologie, des HLA-Labors, der Speziallabore, der Qualitätskontrolle und Sachkundige Person. Als Arzt des Medizinischen Versorgungszentrums der Universitätsmedizin Göttingen ist er darüber hinaus im UMG-Labor (Zentrallabor) tätig. Nach seinem Medizinstudium in Bonn, Mainz und Koblenz, Promotion 1992, einer Weiterbildungszeit im Fach Innere Medizin in Aachen und einer Post-Doc Zeit in Wien begann er 1994 mit der klinischen Weiterbildung, Forschung und Lehre im Fach Transfusionsmedizin in Göttingen. Nach seiner Habilitation 2001 über die Rhesus-Blutgruppenbestimmung mit molekularbiologischen Methoden begann er mit der Bestimmung des fetalen RhD-Merkmals aus mütterlichem Blut und wurde dabei von der DFG gefördert. Als Mitglied eines von der EU von 2004–2009 finanzierten Exzellenz-Netzwerks war er an der weiteren Entwicklung, Standardisierung und Validierung des Verfahrens maßgeblich beteiligt. In Würdigung dieser Arbeiten wurde er 2012 mit dem Philip-Levine-Preis der DGTI ausgezeichnet. Zu seinen wissenschaftlichen Schwerpunkten gehören neben der Immunhämatologie auch die Erhöhung der Blutsicherheit und die Entwicklung neuer Zelltherapeutika.

*Transfusionsmedizin, Universitätsmedizin Göttingen,  
tleger@med.uni-goettingen.de*

---



#### **Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach**

Prof. Dr. med. W. Miesbach ist Facharzt für Innere Medizin mit der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie in der Medizinischen Klinik-II/Institut für Transfusionsmedizin am Universitätsklinikum Frankfurt. Er leitet dort den Schwerpunkt Hämostaseologie/Hämophiliezentrum, wo zahlreiche Studien zur Zulassung sowie Effektivität und Therapiesicherheit neuer Medikamente für Hämophilie und von Willebrand Syndrom durchgeführt werden, wie z. B. im Jahr 2015 die ersten Studien zur Genterapie der Hämophilie in Deutschland. Herr Prof. Miesbach ist Mitglied verschiedener Fachgesellschaften und Editorial boards wissenschaftlicher Fachzeitschriften.

*Universitätsklinikum Frankfurt, Hämostaseologie/Hämophiliezentrum,  
Medizinische Klinik II/Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie,  
wolfgang.miesbach@kgu.de*

---



#### **Dr. med. Markus M. Müller**

Dr. med. Markus M. Müller ist Facharzt für Transfusionsmedizin mit der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt. Nach dem Studium der Humanmedizin und Promotion an der Universität Ulm im Fachbereich Innere Medizin – Hämostaseologie/Hämatologie und internistische Onkologie begann er seine klinische Ausbildung in der Inneren Medizin mit den Schwerpunkten Hämostaseologie und Hämatologie an der Universitätsklinik Ulm unter Prof. Dr. med. Hermann Heimpel. Er wechselte dann als Projektleiter für klinische Forschung zu einem global tätigen forschenden Arzneimittelunternehmen und leitete dort zwei Forschungsbereiche. Seit 2001 ist er am Institut in Frankfurt beschäftigt. Das Fortbildungs- und Schulungsangebot „Transfusionsmedizin“ für externe Kliniken wurde von ihm aufgebaut und geleitet. Als leitender Arzt ist er auch für die immunhämatologische Diagnostik an externen Kliniken verantwortlich und betreut Krankenhäuser als Qualitätsbeauftragter für die Hämotherapie. Er ist darüber hinaus Studienleiter einer Langzeitstudie zur Sicherheit freiwilliger gesunder Stammzellspender, beschäftigt sich wissenschaftlich mit Methoden zur Pathogeninaktivierung von Blutpräparaten und publizierte zusammen mit Kollegen Buchbeiträge und wissenschaftliche Übersichtsarbeiten auf den Gebieten der Hämostaseologie und der Transfusionsmedizin. Seit 2011 leitet der Oberarzt die Abteilung Blutentnahme am Institut Frankfurt.

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

---



#### **Dr. med. Ernst-Markus Quenzel**

Dr. med. Ernst-Markus Quenzel ist Facharzt für Transfusionsmedizin und seit 2015 für den Blutspendedienst des BRK tätig. Er ist als ärztlicher Koordinator für die Mobile Blutspende in Bayern verantwortlich. Seit Oktober 2016 leitet er zusätzlich die Abteilung Qualitätsmanagement des BSD des BRK. Die Weiterbildung erfolgte an der Universität Bonn bei Prof. Dr. P. Hanfland. Danach folgten einige Jahre in der Hämatologie und Onkologie am Uniklinikum Düsseldorf. Weitere Stationen waren Hagen, Schwerin und die Tätigkeit als ärztlicher Leiter des Blutspendedienstes am Klinikum München.

*Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes gemeinnützige GmbH,  
e.queznel@blutspendedienst.com*

---



#### **Dr. med. Angelika Reil**

Dr. med. Angelika Reil ist Ärztin und Apothekerin. Sie leitet seit 2004 das Labor für Leukozyten- und Thrombozytenimmunologie im Zentrum für Transfusionsmedizin des DRK-Blutspendedienstes West in Hagen. Seit 2010 ist sie Stufenplanbeauftragte des DRK-Blutspendedienstes West. Davor war sie am Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen sowie beim Blutspendedienst Bern des Schweizerischen Roten Kreuzes tätig. Ihr wissenschaftlicher Schwerpunkt ist die Granulozytenimmunologie.

*DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Institut Hagen,  
Labor für Leukozyten- und Thrombozytenimmunologie,  
a.reil@bsdwest.de*

---

**Tanja Reimer**

Tanja Reimer ist für die Projektkoordination von BluStar.NRW beim DRK-Blutspendedienst West verantwortlich. Als gelernte Marketingkommunikations- und Eventmanagerin verbindet sie die vielen Fäden und Aspekte des Projekts zu einem Ganzen. In enger Zusammenarbeit mit den Referenten vor Ort und den Zentren für Transfusionsmedizin in NRW wirbt sie um Spender und Unterstützer für das Projekt. Dabei zählt für sie vor allem der humane, integrative und internationale Ansatz von BluStar.NRW. Bei Interesse und Fragen freut sie sich über Ihre Kontaktaufnahme.

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

**PD Dr. Christoph Schmidt**

Dr. Christoph Schmidt ist Privatdozent und Arbeitsgruppenleiter am Institut für Naturheilkunde und Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Ulm. Er ist approbierter Apotheker und hat an der Ludwig-Maximilians-Universität München Pharmazie studiert. An der „University of Edinburgh“ (Edinburgh, UK) ist er im Jahr 2009 über eine proteinbiochemische und strukturelle Arbeit, die sich mit Komplementregulatoren befasst hat, promoviert worden. Bevor er an die Universität Ulm kam, beschäftigte er sich auch an der „University of Pennsylvania“ (Philadelphia, USA) als Postdoktorand mit Komplementmechanismen und der Erforschung neuer Methoden zur Komplementinhibition. Diese Forschungsbereiche, die zunehmend auch Protein-engineering mit einbeziehen, baut er in Ulm weiter aus. Dr. Schmidt ist ein aktives Mitglied in der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPHG), der „International Complement Society“ (ICS) sowie gewähltes Vorstandsmitglied in der pan-europäischen Wissenschaftsvereinigung „European Complement Network“ (ECN).

*Institut für Naturheilkunde und Klinische Pharmakologie,  
Universitätsklinikum Ulm, christoph.schmidt@uni-ulm.de*

**Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier**

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Facharzt für Transfusionsmedizin und Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie, ist Professor für Transfusionsmedizin an der Universität Ulm und Ärztlicher Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin der Universität Ulm sowie Ärztlicher Leiter des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gGmbH – eine gemeinsame Einrichtung des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg-Hessen gGmbH und des Universitätsklinikums Ulm AöR. Seine aktuellen Forschungsschwerpunkte umfassen die Entwicklung von „advanced therapy medicinal products“ (ATMP), vor allem mesenchymale Stromazellen für die regenerative Therapie, die Entwicklung molekularer Diagnostik im Kontext der Transfusions-/Transplantationsmedizin sowie Untersuchungen zur Pathophysiologie und Therapie der hämatopoetischen Insuffizienz und hämolytischer Erkrankungen. Ein Aspekt hiervon ist die Untersuchung molekularer Aspekte der Komplementregulation und die klinische Weiterentwicklung einer zielgerichteten Modulation des Komplementsystems. Diese Untersuchungen erfolgen in enger Interaktion der Komplement-Arbeitsgruppen am Standort Ulm und in nationalen und internationalen Kooperationen.

*Institut für klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm  
gemeinnützige GmbH, h.schrezenmeier@blutspende.de*

**Dr. med. Joachim Schwäble**

Dr. med. Joachim Schwäble ist Facharzt für Innere Medizin beim DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen sowie am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt. Herr Dr. Schwäble beschäftigt sich grundlagenwissenschaftlich und klinisch mit der Gentherapie für Hämophilien.

*Facharzt für Innere Medizin, Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie Frankfurt, j.schwaeble@blutspende.de*

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

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Erhard Seifried, Professor für Innere Medizin, Hämatologie und Transfusionsmedizin, ist Lehrstuhlinhaber für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main und Ärztlicher Direktor der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH. Professor Seifried ist Mitglied im Arbeitskreis Blut am Robert-Koch-Institut (RKI) Berlin, Altpäsident der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und der Internationalen Fachgesellschaft ISBT (International Society of Blood Transfusion).

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

**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. T. Zeiler ist Facharzt für Transfusionsmedizin und führt die Zusatzbezeichnung Hämostaseologie.

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

**Leser fragen –  
Experten antworten!**

# hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

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

● Ihre Frage: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

*Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.*

**hämotherapie-  
Abonnement/  
Adressänderung**

# hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

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



Name: \_\_\_\_\_  
Vorname: \_\_\_\_\_  
Straße, Hausnummer: \_\_\_\_\_  
PLZ/Ort: \_\_\_\_\_  
Telefon: \_\_\_\_\_  
Fax: \_\_\_\_\_

*Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.*

**Themenvorschläge**

# hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

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

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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

● Platz für Verbesserungsvorschläge!

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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

**Meine Adresse:**

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

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

\_\_\_\_\_  
Straße, Hausnummer:

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

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

Bitte  
ausreichend  
frankieren.  
Danke!

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

**Nehmen Sie Kontakt mit uns auf**

*Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.*

**Leser fragen –  
Experten antworten!**

**Bitte streichen Sie folgende Adresse aus Ihrem Verteiler:**

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

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

\_\_\_\_\_  
Straße, Hausnummer:

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

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

Bitte  
ausreichend  
frankieren.  
Danke!

**und ersetzen Sie diese durch:**

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

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

\_\_\_\_\_  
Straße, Hausnummer:

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

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

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

**hämotherapie-  
Abonnement/  
Adressänderung**

**Meine Adresse:**

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

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

\_\_\_\_\_  
Straße, Hausnummer:

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

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

Bitte  
ausreichend  
frankieren.  
Danke!

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

**Themenvorschläge**

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken



## Abo- und Redaktionservice

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



### Service-Postkarten

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

### Die „hämotherapie“ im Internet

Sie finden alle bisher erschienenen Ausgaben der „hämotherapie“ und weitere wichtige Informationen rund um die Fachzeitschrift online unter [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)



### Redaktionservice

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

Wir legen jede Frage unseren transfusionsmedizinischen Experten vor

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

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

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

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

## Abonnieren Sie die hämotherapie als digitale Ausgabe!

So verpassen Sie keine Ausgabe mehr!

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

Die hämotherapie erscheint als ebook und als PDF-Version.



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

Alle Ausgaben auch online als PDF & ebook