



Deutsches Rotes Kreuz 
DRK-Blutspendedienste

TITELTHEMA

Blut und Bomben – die Blutversorgung bei Großschadensereignissen aus der Sicht eines Blutspendedienstes

WEITERE THEMEN IN DIESER AUSGABE:

- Hepatitis-E-Virus:
Anstehende Konsequenzen für die Transfusionsmedizin
- Störung der blutgruppenserologischen Untersuchungen durch therapeutische monoklonale Antikörper
- Transfusionsmedizin in der Mongolei
- Honorararzt beim Blutspendedienst

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 / 807-0
Fax: 0 23 31 / 88 13 26
E-Mail: redaktion@drk-haemotherapie.de

Redaktion:

Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul, Tübingen;
Dr. med. Christian Faber, Münster;
Claudia Müller, Münster;
Dr. med. Markus M. Müller, Frankfurt/M.;
Dr. med. Andreas Opitz, Bad Kreuznach;
Dr. Ernst-Markus Quenzel, München;
Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Ulm;
Prof. Dr. med. Axel Seltsam, Springe;
Prof. Dr. med. Torsten Tonn, Dresden;
PD Dr. med. Thomas Zeiler, Breitscheid.

Mit Autorennamen gekennzeichnete Fachartikel
geben die Meinung des Autors wieder und müssen
nicht unbedingt die Meinung der Redaktion und der
Herausgeber widerspiegeln.

Der Herausgeber der „hämotherapie“ haftet nicht für
die Inhalte der Fachautoren.

Die Fachinformationen entbinden den behandelnden
Arzt nicht, sich weiterführend zu informieren.

Realisation:

deltacity.NET GmbH & Co. KG
SIGMA-DRUCK GmbH
www.deltacity.net

Auflagen:

Gesamtauflage: 17.210 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 32/2019, Seite ...

Inhalt

Editorial 32/2019	3
Hepatitis-E-Virus: Anstehende Konsequenzen für die Transfusions- medizin	4–8
Prof. Dr. Jörg Hofmann, Dr. rer. nat. Michael Chudy	
Störung der blutgruppenserologischen Untersuchungen durch therapeutische monoklonale Antikörper	9–16
Dr. med Christof Weinstock	
Blut und Bomben – die Blutversorgung bei Großschadens- ereignissen aus der Sicht eines Blutspendedienstes	17–23
PD Dr. med. Thomas Zeiler, Dr. med. Andreas Opitz	
Transfusionsmedizin in der Mongolei und Handlungsbedarf hinsichtlich der Forschung	24–30
PD Dr. med. Erdenechimeg Günther	
Honorararzt beim Blutspendedienst – Rentables Upgrade mit Abwechslungs-Garantie	31–33
Cartoon „Der kleine Hämotherapeut“	34
Die Autoren	36



Dr. med. Andreas Opitz
DRK-Blutspendedienst Rheinland-
Pfalz und Saarland gemeinnützige
GmbH, Bad Kreuznach

SEHR GEEHRTE LESERINNEN, SEHR GEEHRTE LESER, LIEBE KOLLEGINNEN UND KOLLEGEN,

als neues Redaktionsmitglied freue ich mich über die Bitte der Redaktion, das Editorial für diese Ausgabe der Zeitschrift Hämotherapie zu verfassen. Ich möchte mich zuerst auch im Namen der Redaktion bei Herrn Kollegen Deitenbeck für seine in 13 Jahren und 25 Ausgaben geleisteten Beiträge und sein Engagement in der Redaktion bedanken und darf Ihnen gleichzeitig Herrn Kollegen Faber aus Münster als neues Mitglied der Redaktion vorstellen. Wir haben hier also eine „Austauschtransfusion“ vorgenommen.

Im ersten Beitrag „Hepatitis-E-Virus: „Anstehende Konsequenzen für die Transfusionsmedizin““ erläutern die Autoren Hofmann und Chudy die klinische Bedeutung des Hepatitis-E-Erregers und die Gründe, warum das Paul-Ehrlich-Institut ein Stufenplanverfahren eingeleitet hat. Ab 1.1.2020 dürfen nun nur noch Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate verwendet werden, die mittels einer geeigneten Nukleinsäureamplifikationstechnik negativ auf das Hepatitis-E-Virus-Genom getestet worden sind. Für in Quarantäne gelagertes therapeutisches Fischplasma gilt als Stichtag der 1.1.2021. Da die wenigsten Leser mit dem Arzneimittelgesetz vertraut sein dürften, ist es sicherlich interessant, an diesem Beispiel den Ablauf eines Stufenplanverfahrens kennenzulernen. Die Blutspendedienste wiederum werden durch die Testung auf das Hepatitis-E-Virus vor eine besondere Herausforderung gestellt werden, da aufgrund der hohen Prävalenz der Hepatitis E viele Blutspender mit klinisch unauffälligem Verlauf positiv getestet werden. Die Spender dürfen zwar nach einer viermonatigen Rückstellung wieder Blut spenden, die Erkrankung ist jedoch nach dem Infektionsschutzgesetz meldepflichtig.

Christoph Weinstock schildert in seinem Artikel „Störung der blutgruppenserologischen Untersuchungen durch therapeutische monoklonale Antikörper“ ein Phänomen, welches uns in den letzten Jahren im Laboralltag immer häufiger begegnet und große Schwierigkeiten bereitet: die Ursachen der Störung im Antikörpersuchtest und der Verträglichkeitsprobe durch den monoklonalen Antikörper Daratumumab, welcher gegen CD 38 gerichtet ist. Da sich bereits weitere neue monoklonale Antikörper, die auch gegen ABO-Blutgruppenmerkmale gerichtet sind, in der klinischen Prüfung befinden, ist absehbar, dass wir im immunhämatologischen Labor vor noch weit größeren Herausforderungen stehen. Den sehr übersichtlichen Artikel des Kollegen kann ich jedem, der in einem immunhämatologischen Labor tätig ist, wärmstens empfehlen, verbunden mit der Bitte an alle klinisch tätigen Kollegen den Einsatz dieser Antikörper den Laboren stets rechtzeitig mitzuteilen.

Die Autoren Zeiler und Opitz beschäftigen sich in ihrem Beitrag mit dem Titel „Blut und Bomben“, mit der Blutversorgung bei Großschadensereignissen aus der Sicht eines Blutspendedienstes. Beruhigend erscheint dabei einerseits die Tatsache, dass in Deutschland bei den derzeitigen Strukturen auch für derartige Großschadensereignisse die entsprechenden Mengen an Blutkomponenten zur Verfügung stehen, andererseits es aber weder eine ausreichende Integration der vorhandenen Blutspendedienste in die Organisation der zivilen Gefahrenabwehr, noch eine flächendeckende staatliche Sicherstellung für die zukünftige Existenz von Blutspendeeinrichtungen gibt. Bei der Analyse kommen die Autoren zu dem Schluss, dass auf Grund ihrer Größe die DRK-Blutspendedienste derzeit alleine in der Lage wären, auch größere Massenanfälle von Verletzten ausreichend mit Blut zu versorgen. Vor dem Hintergrund des zunehmenden ökonomischen Drucks und einem daraus bereits resultierendem Schrumpfungsprozess im Blutspendewesen besteht hier aus der Sicht der Autoren Handlungsbedarf in Bezug auf Sicherstellung und Kommunikationsstrukturen.

Wir sollten nicht vergessen, welche wichtige Rolle im Großschadensfall auch die Psychologie des Helfens spielt. So gehen die meisten Menschen davon aus, dass im Katastrophenfall sehr viele Blutspenden benötigt werden und wollen anlassbezogen spenden. Die Angaben in der Literatur zeigen jedoch, das meiste Blut wird innerhalb von 24 Stunden nach dem Ereignis benötigt. Deshalb muss es bereits in den Blutdepots vorrätig sein. Ein englischer Kollege hat dies sehr treffend mit den Worten „Blood required for today's disaster was donated yesterday“, formuliert. Dies kann auf Dauer nur gewährleistet werden, wenn die flächendeckende, freiwillige, unentgeltliche und regelmäßige Blutspende aufrechterhalten wird.

Bereits im letzten Heft wurde über das Blutspendewesen in Laos berichtet. In dieser Ausgabe stellt uns Frau Kollegin Günther das Blutspendewesen in ihrem Heimatland, der Mongolei, vor und zeigt auf, vor welchen Herausforderungen die Kolleginnen und Kollegen der Transfusionsmedizin dort stehen. Bereits 1938 wurde die erste Bluttransfusion in der Mongolei durchgeführt, jedoch ist die Transfusionsmedizin und das Blutspendewesen dort erst seit 2005 im Aufbau und somit ein junges Fachgebiet. Vor dem Hintergrund der begrenzten Ressourcen dort mögen uns Diskussionen, die wir in Deutschland und innerhalb unseres Fachgebietes führen, gelegentlich doch als ein Luxusproblem erscheinen.

Im letzten Artikel berichten die Kollegen Madei und Götz-Lurati über ihre Tätigkeit als Entnahmeärzte beim Blutspendedienst und welche durchaus vielseitigen Kenntnisse für die Beurteilung von Spendern, wie zum Beispiel umfangreiche Fachexpertise in Sachen Reisemedizin, erfordern. Die Tätigkeit als Honorararzt bietet eine interessante Nebentätigkeit und gleichermaßen eine ideale Möglichkeit, um nach einer Erziehungspause wieder in den ärztlichen Beruf einzusteigen.

Im Namen der Redaktion wünsche ich Ihnen viel Spaß beim Lesen der aktuellen Beiträge aus den sehr unterschiedlichen Bereichen der Transfusionsmedizin.

Herzlichst,
Andreas Opitz

Hepatitis-E-Virus: Anstehende Konsequenzen für die Transfusionsmedizin

Zusammenfassung

Das Hepatitis-E-Virus rückt wegen der aktuellen Diskussionen um die Einführung eines generellen Screenings für Blut und Blutprodukte in den Fokus der Fachgesellschaften. Grund dafür ist die Fähigkeit des Virus, im immungeschwächten Körper eine chronische Infektion zu etablieren. Neben dem Hauptübertragungsweg (fäkal-oral) ist auch eine parenterale Transmission, z. B. über Blut und Blutprodukte, möglich. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat

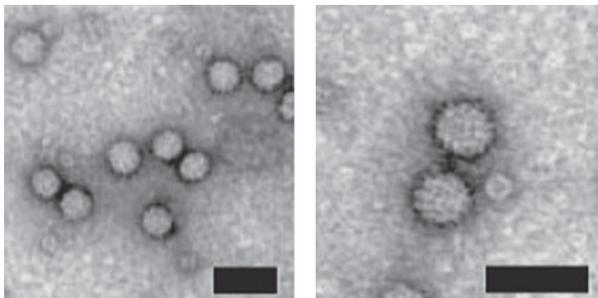
aus den Hämovigilanzdaten Fälle von transfusionsbedingten HEV-Infektionen ermitteln können. Zur Verringerung des Risikos einer HEV-Übertragung durch Blutprodukte eröffnete das PEI einen Stufenplan, der nach einem intensiven Informationsaustausch und Anhörung mit den pharmazeutischen Unternehmen in einer Anordnung zum verpflichtenden Screening der Blut- und Stammzellspenden auf HEV-RNA umgesetzt wird.

Hepatiden können durch eine Vielzahl an Viren, Bakterien, Parasiten und nichtinfektiösen Faktoren verursacht werden. Betrachtet man nur die viralen Hepatiden, liegt der Fokus auf den Hepatitis-A- bis E-Viren, aber auch zahlreiche sekundär hepatotrope Erreger müssen bei der Diagnostik in Betracht gezogen werden. Das Hepatitis-E-Virus (HEV) ist unter den primär hepatotropen Erregern

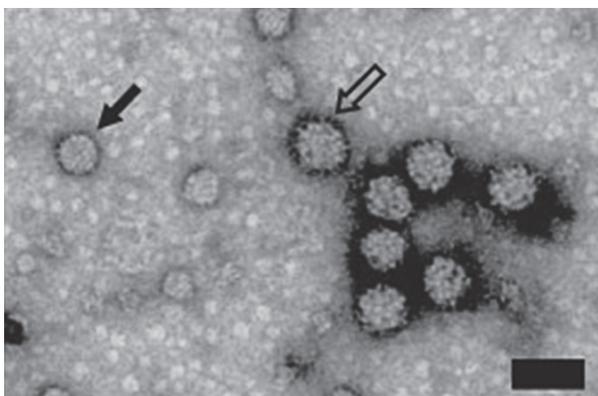
der zuletzt gefundene Vertreter. Es kann sowohl unbehüllt (vorwiegend im Gastrointestinaltrakt) als auch behüllt (überwiegend im Blut) vorliegen (**Abbildung 1**). In den Siebzigerjahren hat man festgestellt, dass das Hepatitis-A-Virus (HAV) nicht die einzige Ursache für fäkal-orale Transmission sein kann, insbesondere wenn infolge von Hochwasser und Flutkatastrophen Infektionen von z. T. mehreren 10.000 Menschen registriert wurden². Heute gehen Medizinhistoriker davon aus, dass große Ausbrüche im Mittelalter nicht wie ursprünglich angenommen durch HAV, sondern durch HEV verursacht wurden.

Inzwischen sind weltweit acht HEV-Genotypen identifiziert worden, von denen in Europa die Typen 3 und 4 am stärksten vertreten sind³ (siehe **Tabelle 1**).

Im Vergleich zu Infektionen mit den Genotypen 1 & 2 verlaufen HEV GT 3-Infektionen verhältnismäßig milde. Untersuchungen zur Seroprävalenz in Deutschland zeigten, dass knapp 17 % der Bevölkerung mit diesem Virus Kontakt hatten^{4,5}. Statistisch gesehen müssten pro Jahr etwa 100.000 Fälle registriert werden, tatsächlich waren es im Jahr 2018 laut Angaben des Robert Koch-Institutes nur 3.389 Fälle. Bei immunkompetenten Personen kommt es somit in weniger als 5 % der Fälle zur Erkrankung. Diese beginnen mit eher unspezifischen Krankheitszeichen wie Schwäche, Arthralgien, Myalgien oder Erbrechen, charakteristisch für den weiteren Verlauf sind Symptome einer Leberentzündung wie Ikterus, Pruritus und Oberbauchschmerzen. Eine Reihe extrahepatischer Manifestationen, z. B. akute Pancreatitis, Thrombocytopenie, aplastische Anämien, autoimmune Thyroiditis, Myositis, Kryoglobulinämie, Glomerulonephritis



Unbehülltes Zellkulturvirus (Balken = 50 nm)



Behülltes Zellkulturvirus (Balken = 50 nm)

Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von behülltem und unbehülltem Hepatitis-E-Virus¹

	HEV-GT 1	HEV-GT 2	HEV-GT 3	HEV-GT 4
Verbreitung	Asien, Afrika, Südamerika	Mexiko, Westafrika	weltweit	China, Ost-Asien, Europa
Ausbrüche	Epidemisch, endemisch		autochthon, sporadisch, regionale Ausbrüche	
Manifestation	50 % symptomatisch		< 5 % symptomatisch	
Chronifizierung	nicht berichtet		HEV 3: Organtransplantation, HIV, ...	
Reservoir	Mensch		Tiere (Schweine, Wildschweine, Rotwild)	
Transmission	Wasser, person-to-person, vertikal		Zoonotisch, berufliche Exposition	
Inzidenz/Jahr	64/1.000		Fr: 30/1.000, UK: 2/1.000, USA: 7/1.000	
Krankheitslast	3,4 Mio Fälle/J, 70.000 Todesfälle/J, 3.000 Totgeburten/J		Laufende Untersuchungen	

Tabelle 1: Charakteristika der Hepatitis-E-Genotypen 1 bis 4⁶

sowie einige neurologische Manifestationen wie Bellsche Parese, Enzephalitis, Brachialis- und periphere Neuropathie oder das Guillain-Barre-Syndrom können mit einer HEV-Infektion assoziiert sein⁷. In der Regel ist die akute Hepatitis E selbstlimitierend, in Ausnahmefällen kann eine schwere Hepatitis E bis zu einem akuten Leberversagen führen. Eine antivirale Therapie ist meist nicht erforderlich, wäre bei einem fulminanten Verlauf jedoch in Erwägung zu ziehen. Mittel der Wahl und zugleich auch einzige Option im Moment ist Ribavirin⁸.

Die Beobachtung, dass eine akute HEV-Infektion bei Patienten unter Immunsuppression in einen chronischen Zustand übergehen kann, hat dieses Virus schlagartig in den Fokus der Aufmerksamkeit geführt⁹. In retrospektiven Analysen wurde häufig festgestellt, dass Patienten schon lange Zeit bevor die Infektion diagnostiziert wurde, hochvirämisch gewesen sind. In solchen Fällen von anhaltender Virämie können innerhalb weniger Jahre Leberschädigungen (meist als Zirrhose) mit potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden sein. Man geht davon aus, dass Patienten mit mehr als drei Monaten Virämie keine spontane Clearance mehr erreichen werden und dann als chronisch infiziert angesehen werden. Die Tendenz zur Chronifizierung wird maßgeblich durch den Grad der Immunsuppression beeinflusst. Es kristallisiert sich heraus, dass bei nierentransplantierten Patienten die akute HEV-Infektion mit einer höheren Wahrscheinlichkeit chronifiziert als bei z.B. lebertransplantierten Patienten. Diese Beobachtung führt dazu, dass in einigen Transplantzentren die Therapie früher als erst nach drei Monaten begonnen wird. Bei nierentransplantierten Patienten muss zudem sehr genau die Dosierung abgestimmt werden, da die Nierenfunktion durch das Ribavirin gestört werden kann. Transiente, schwere Anämien sind beob-

achtet worden, die zum sofortigen Abbruch der Therapie geführt haben. Therapiepausen wie auch eine niedrigere Dosierung haben in vielen Fällen zur Resistenzentwicklung geführt. Inzwischen wurden mehrere Resistenzmutationen *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen¹⁰. Von einer Verlängerung der Ribavirintherapie profitiert der Patient dann nicht mehr. Ein weiteres Problem mit der Therapie scheint zu sein, dass in manchen Fällen die Viruslast unter die Nachweisgrenze der Methode abgesenkt werden kann, aber nach Absetzen der Therapie ein viraler Rebound auftritt. Die **Abbildung 2** zeigt 17 Patienten mit einer chronischen HEV-Infektion nach Nierentransplantation, die alle mit Ribavirin therapiert wurden, von denen einige trotz Therapie das Virus nicht dauerhaft eliminiert haben¹¹.

Während die Exposition mit HEV für immunkompetente Patienten meist keine ernsthafte Bedrohung darstellt, sollte sie bei immungeschwächten Patienten unbedingt vermieden werden. Es bleibt unbenommen, dass das Hauptübertragungsrisiko im Verzehr von kontaminierten und unzureichend erhitzten oder gereinigten Nahrungsmitteln liegt. Dafür spricht auch die Tatsache, dass das Gros der Patienten in **Abbildung 2** die akute HEV-Infektion erst Jahre nach der Transplantation gehabt hat, zu einem Zeitpunkt an dem Blut oder Blutprodukte nicht verabreicht wurden.

Eine akute HEV-Infektion bei immunkompetenten Patienten ist relativ einfach nachzuweisen. Die Diagnose wird in der Regel mit dem Nachweis von HEV-spezifischen IgG- und IgM-Antikörpern serologisch geführt. Deutlich erhöhte ALAT-, ASAT- und γ GT-Werte erleichtern zudem die Diagnose. Eine PCR zum Nachweis von HEV-RNA ist in den meisten Fällen nicht erforderlich, ebenso auch keine Genotypisierung, sofern der Patient keine ent-

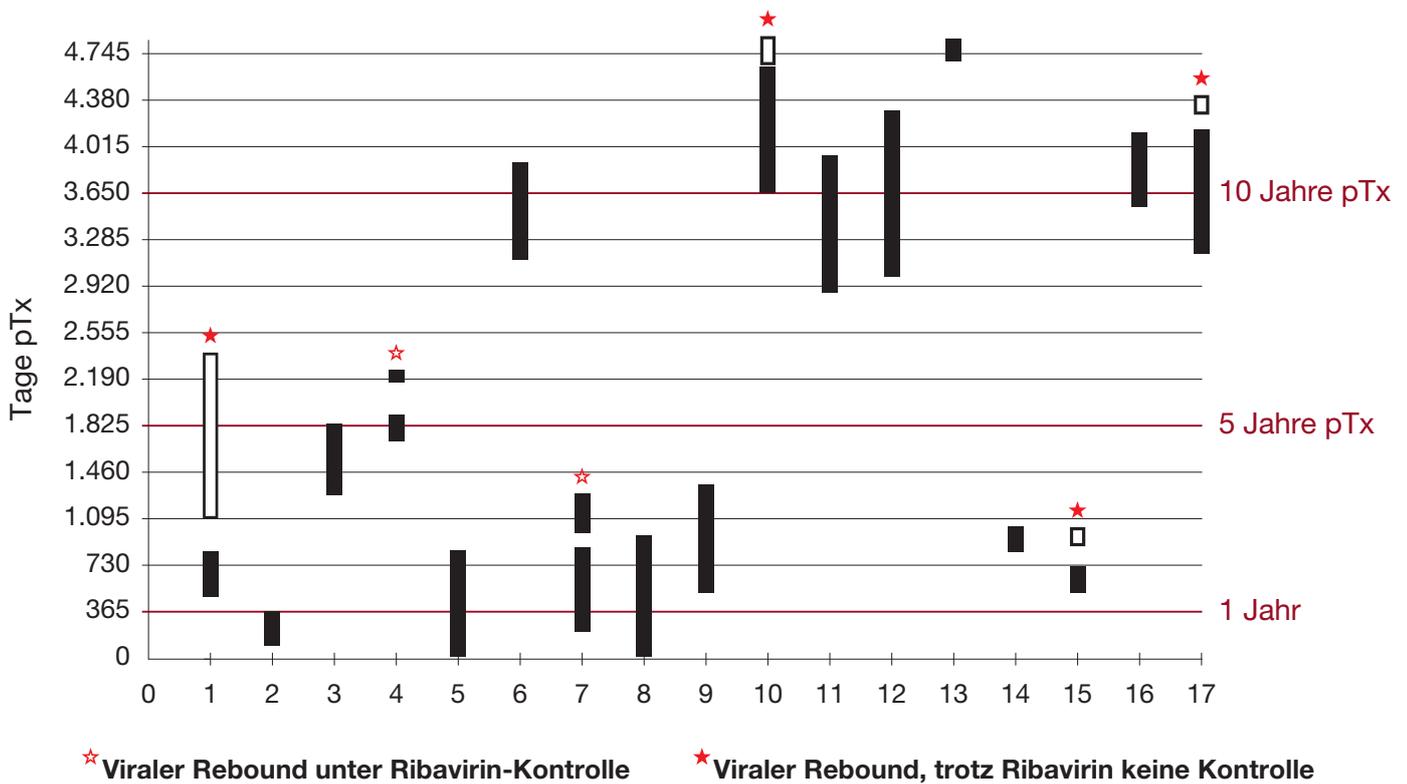


Abbildung 2: Beginn und Dauer der Virämie von 17 nierentransplantierten Patienten mit chronischer Hepatitis-E-Infektion

Gefüllte Balken entsprechen der Dauer der Virämie, offene Balken zeigen einen viralen Rebound nach Ribavirin Therapie (Patienten 1, 10, 15 und 17). Die y-Achse ist in Jahren skaliert, Beginn ist der Zeitpunkt der letzten Tx (90 Tage Virämie ist hier als Definition für chronische HEV verwendet worden).

sprechende Reiseanamnese (Aufenthalt in Endemiegebieten für Genotypen 1 und 2) aufweist. Die Diagnostik unter Immunsuppression ist im Gegensatz dazu aufwändiger. Immunsupprimierte Patienten haben zum Teil eine sehr lange verzögerte Serokonversion. Wenn Antikörper im Blut nachweisbar werden, persistieren IgM-Antikörper sehr lange. 16 der 17 Patienten aus **Abbildung 2** sind bis heute noch IgG- und IgM-positiv, unabhängig davon ob sie virämisch oder avirämisch sind. Der Nachweis und das Monitoring der HEV-Infektion bei solchen Patienten erfordert zwingend molekularbiologische Untersuchungen¹¹.

In den letzten Jahren wurde in verschiedenen westeuropäischen Ländern das Auftreten einer HEV-Infektion bei Blutspendern untersucht. Die festgestellte Virusprävalenz liegt signifikant höher als bei den klassischen über das Blut übertragenen Viren, wie das Hepatitis-B- und -C-Virus und das humane Immundefizienzvirus (**Tabelle 2**). Daraus resultierend wurde die Gefahr einer Virusübertragung durch Blutkomponenten thematisiert^{12,13,14,15,16}.

Bei den schwerwiegenden Transfusionsreaktionen, die dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zwischen 2013 und 2015 gemeldet wurden, konnte in mindestens sieben Fällen

eine transfusionsbedingte HEV-Infektion bestätigt werden (Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2015). Die Übertragungen ließen sich auf drei Thrombozytapherese- sowie vier Vollblutspender (drei Erythrozytenkonzentrate und ein Pool-Thrombozytenkonzentrat) zurückführen. Bei zwei der sieben Spender wurden nach der Spende Hinweise auf eine Hepatitis (Ikterus, Fieber) bekannt. Zwei Empfänger entwickelten nach der Transfusion erkennbare Krankheitssymptome und bei einem weiteren Patienten, der eine Stammzelltherapie erhalten hatte, kam es im Rahmen der HEV-bedingten Hepatitis zu einer Verschlechterung einer Graft-versus-Host-Erkrankung mit tödlichem Verlauf. Für die Jahre 2016 und 2017 wurden vier weitere HEV-Übertragungen durch Blutprodukte bestätigt.

Aufgrund des Risikos einer transfusionsbedingten Übertragung wurde bereits in mehreren europäischen Ländern eine HEV-NAT-Spendertesting etabliert bzw. ist eine Testung in Bälde geplant¹⁷. Die gegenwärtig verfügbaren Pathogenreduktionsverfahren für therapeutische Plasma- und Thrombozytenkonzentrate sind nicht effizient genug, um Viren wie HEV ausreichend zu inaktivieren.

Das PEI trat im Februar 2017 mit den pharmazeutischen Unternehmen in einen Informationsaustausch, um ein mögliches verpflichtendes Spenderscreening auf HEV-RNA mittels Verfahren basierend auf der Nukleinsäureamplifikationstechnik (NAT) zu eruieren. Nach Auswertung der Datenlage sah die überwiegende Mehrheit der Blutspendeeinrichtungen die Notwendigkeit der Bereitstellung von HEV-NAT-getesteten Blutkomponenten, wobei aber Klärungsbedarf hinsichtlich der Testbedingungen (Festlegung der NAT-Nachweisgrenze bezogen auf die Einzelspende) bestand. Zudem muss die Testung auf HEV-RNA in die bestehende Logistik des NAT-Screenings implementiert werden. Die Verfügbarkeit ausreichender NAT-Testreagenzien für den Nachweis von HEV-RNA ist gegeben. Auf dem europäischen In-vitro-Diagnostikmarkt sind sowohl CE-zertifizierte NAT-Screening-assays als auch CE-zertifizierte NAT-Tests für die Patientendiagnostik erhältlich. Diese können zum Teil auf die bereits bestehenden NAT-Testplattformen der Spenderlabore integriert werden, was die Umsetzung einer verpflichtenden Spender-Testung auf HEV-RNA erleichtert.

Bislang lagen keine ausreichenden Daten vor, die eine Mindestsensitivität für die HEV-NAT bezogen auf die Einzelspende vorgeben, um das Restrisiko einer durch Blutprodukte übertragenen HEV-Infektion ausreichend zu vermindern. Vom Arbeitskreis Blut wurde 2015 eine Sensitivität von ca. 100 IU/ml erwogen, um die Mehrheit aller infektiösen Spenden zu erfassen¹⁸. Die Abklärung der HEV-Übertragungen durch Blutkomponenten in Südostengland im Zeitraum Oktober 2012 bis September 2013 ergab, dass deutlich höhere Viruskonzentrationen als 100 IU/ml mit einer Übertragung assoziiert waren¹. Um die Frage der erforderlichen Testsensitivität nachzugehen, führte das PEI 2017 eine Risikosimula-

tion durch, basierend auf Daten der Prävalenz von Blutspendern in Deutschland, assoziiertes Plasmavolumen der Blutprodukte sowie der Anzahl der Blutkomponenten, die immunkomprimierten Empfängern transfundiert werden. Die Simulation wurde für eine HEV-NAT-Testung in unterschiedlichen Poolgrößen durchgeführt. Basierend auf einer angenommenen 95%igen analytischen Testsensitivität von 20 IU HEV-RNA/ml wurde für das Screening in einem 96er Spenderpool eine Risikoreduktion von rund 80% für die Übertragung einer HEV-Infektion berechnet. In der gleichen Größenordnung konnte auch eine chronische HEV-Infektion beim Empfänger verhindert werden. Für die Testung in einem 24er Spenderpool ergab das Simulationsmodell eine Risikoreduktion von rund 90% sowohl für eine HEV-Transmission wie auch für die Verhinderung einer chronisch verlaufenden HEV-Infektion¹⁹. Aufgrund der durchgeführten Berechnungen hält das PEI eine Nachweisgrenze für HEV-RNA von 2.000 IU/ml bezogen auf die Einzelspende für ausreichend, um den überwiegenden Teil der HEV-Übertragungen und der chronisch verlaufenden transfusionsbedingten HEV-Infektionen zu verhindern. Selbst bei Ausschöpfung der maximalen Poolgröße von 96 Einzelspenden für die NAT-Testung mit einer angenommenen analytischen Testsensitivität von 20 IU HEV-RNA/ml würden aufgrund der nicht normalverteilten Viren in der Endpunktverdünnung ca. 50% der HEV-positiven Blutspenden mit einer Viruskonzentration von etwa 500 IU/ml nachgewiesen werden sowie etwa jede vierte positive Spende mit einer HEV-RNA-Konzentration von ca. 200 IU/ml.

In der Stufe 2 des PEI-Stufenplans vom 04. Juni 2018 wurden die pharmazeutischen Unternehmer zur Einführung der HEV-NAT gehört. In Auswertung dieser Anhörung kam es im November 2018 zu einer öffentlichen

Land	HEV-RNA-positive Blutspenden	Jahr	Referenz
Dänemark	1:2.331	2016	Harrithøj et al., 2016 ²⁰
Frankreich	1:2.218	2012–2013	Gallian et al., 2014 ²¹
Deutschland	1:1.241	2012	Vollmer et al., 2012 ²²
Irland	1:2.778	2016	Domanović et al., 2017 ¹⁷
Niederlande	1:726	2016	Hogema et al., 2016 ²³
Spanien	1:3.333	2014	Sauleda et al., 2015 ²⁴
Großbritannien	1:1.340–5.000	2016	Domanović et al., 2017 ¹⁷

Tabelle 2: Prävalenz von Hepatitis-E-Virus-RNA-positiven Blutspendern in europäischen Ländern

Anhörung zum HEV-Stufenplan im PEI. Hierbei wurden vor allem Aspekte der Testung aller Blutspenden versus einer selektiven Testung (Risikopatienten) diskutiert. Das Fazit der Diskussion war, dass die Mehrheit für die Einführung einer generellen HEV-NAT-Testung (Mindestsensitivität 2.000 IU/ml bezogen auf die Einzelspende) ist, insbesondere im Hinblick auf den zu erwartenden regulatorischen und organisatorischen Aufwand bei einer selektiven Testung. Des Weiteren sollten bei der Umsetzung des Stufenplans die Zeiten der Einführung der HEV-NAT für quarantänegelagertes Frischplasma und kryokonservierte Stammzellprodukte entsprechend angepasst werden. Am 05. Februar 2019 ist der Bescheid des PEI zur Anordnung der Testung von Blutspendern zur Verhinderung einer Übertragung von HEV

durch Blutkomponenten zur Transfusion und Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution den Zulassungs- bzw. Genehmigungsinhabern dieser Arzneimittel zugestellt worden.

Die für die HEV-NAT-Testung notwendigen technischen Informationen sind in den „Anforderungen an die Validierung bzw. den Routinebetrieb von Nukleinsäureamplifikationstechniken zum Nachweis von Nukleinsäuren im Spenderblut“ aufgenommen worden (www.pei.de/spendertestung). Das PEI beschäftigt sich derzeit in Kooperation mit der Untergruppe Look Back des Arbeitskreises Blut mit den Festlegungen der Wiederzulassung von Blutspendern sowie mit der Regelung des Rückverfolgungsverfahrens.

Die Autoren



Prof. Dr. Jörg Hofmann
Institut für Virologie
Charité Universitätsmedizin Berlin und
Labor Berlin Charité-Vivantes GmbH
Joerg.Hofmann@laborberlin.com



Dr. rer. nat. Michael Chudy
Fachgebietsleiter Molekulare Virologie
Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische
Arzneimittel
Michael.Chudy@pei.de

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

Störung der blutgruppenserologischen Untersuchungen durch therapeutische monoklonale Antikörper

Zusammenfassung

Krankheiten und Medikamente verursachen bislang in Einzelfällen Störungen der blutgruppenserologischen Untersuchungen. Zwei der neuen therapeutischen monoklonalen Antikörper sind gegen Antigene gerichtet, die sich auch auf Erythrozyten befinden, und erschweren die Untersuchungen nun bei jedem der damit behandelten Patienten. Daratumumab (Anti-CD38) ist zur Therapie des Multiplen Myeloms zugelassen und wird breit angewendet, für Hu5F9-G4 (Anti-CD47) werden Studien in den USA und in Großbritannien durchgeführt. Daratumumab macht den Antikörpersuchtest und Verträglichkeitsproben im indirekten Antiglobulin-Test reaktiv und kann dadurch anti-erythrozytäre Antikörper verdecken. Der Artikel beschreibt die Möglichkeiten, trotz dieser Störung die serologische Verträglichkeit von Erythrozytenkonzentraten zu gewährleisten.

Summary

Illness and medication may interfere with blood group serology. Two of the new therapeutic monoclonal antibodies are directed against antigens which are also expressed by red blood cells and interfere with the diagnostic procedures in the immunohaematology laboratory. Daratumumab (anti-CD38) has approval for therapy of multiple myeloma, Hu5F9-G4 (anti-CD47) currently is tested in the United States and in Great Britain. Daratumumab interferes with the indirect antiglobulin test and may hide allo-reactive red cell antibodies. This article reviews the various methods to mitigate this interference.

ERKRANKUNGEN UND ARZNEIMITTEL KÖNNEN BLUTGRUPPENSEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN STÖREN

Der Auftrag des blutgruppenserologischen Labors ist die Bestimmung von Blutgruppenmerkmalen auf den Erythrozyten und die Entdeckung von Antikörpern gegen fremde Blutgruppenmerkmale im Plasma einer Blutprobe. Ziel aller Anstrengungen ist die Bereitstellung serologisch verträglicher Blutprodukte. Im Falle von Erythrozytenkonzentraten wird die serologische Verträglichkeit durch eine nicht-reaktive („negative“) Verträglichkeitsprobe, auch Kreuzprobe genannt, vorhergesagt.

Erkrankungen können Veränderungen mit sich bringen, die diese Untersuchungen stören. Leukämien lassen Blutgruppenmerkmale verschwinden, Erkrankungen, die mit erhöhten Konzentrationen von Plasmaproteinen einhergehen (z. B. Fibrinogen, α_2 -Makroglobulin oder IgM), fördern in vitro die Formation von sogenannten Geldrollen und täuschen dabei Agglutinationen vor und Autoimmunhämolysen werden von Antikörpern verursacht, die Suchteste und Kreuzproben reaktiv („positiv“) ausfallen lassen.

Zu diesen erkrankungsbedingten Störungen gesellen sich Störungen durch Medikamente. Dextran und Hydroxyethylstärke mit hohem Molekulargewicht befördern ebenfalls die Geldrollenbildung. In früheren Jahren brachten manche Chargen von Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) anti-erythrozytäre Antikörper mit, die bei den Patienten den direkten Coombs-Test und den Antikörpersuchtest positiv ausfallen ließen¹. Antibiotika, insbesondere Penicilline und Cephalosporine, bilden mit Antikörpern des Patienten Immunkomplexe und lagern sich auf den Patientenerthrozyten ab. Viele dieser Patienten bekommen so einen positiven direkten Coombs-Test (Antiglobulin-Test) und lassen das Labor im ersten Moment an eine immunhämolytische Reaktion und neu aufgetretene anti-erythrozytäre Antikörper denken. Andere Medikamente sind in der Lage, das Immunsystem zur Bildung von Wärmeautoantikörpern anzuregen, die dann ebenfalls an die Patientenerthrozyten binden und, wenn im Überschuss produziert, frei im Plasma vorliegen und den Antikörpersuchtest sowie Verträglichkeitsproben positiv ausfallen lassen. Bei einem Teil dieser Patienten verursachen die Wärmeautoantikörper eine medikamentenabhängige Immunhämolyse.

STÖRUNGEN DURCH NEUE ARZNEIMITTEL: DARATUMUMAB

Die eben beschriebenen Interferenzen wurden vereinzelt beobachtet, nur ein Teil der Patienten, die die auslösenden Medikamente erhielten, fiel tatsächlich durch Störungen der blutgruppenserologischen Diagnostik auf. Die Situation änderte sich, als im Jahr 2015 der humane monoklonale Antikörper Daratumumab (Darzalex®) in den immunhämatologischen Laboren aufschlug. Jeder mit Daratumumab behandelte Patient reagierte im Antikörpersuchtest und in den Verträglichkeitsproben positiv. Zunächst standen die Labore von Studienzentren vor dieser Herausforderung, 2016 nach der Zulassung zur Drittlinienbehandlung des Multiplen Myeloms waren dann auch großflächig die Labore anderer Kliniken und Praxen betroffen. 2018 wurde Daratumumab zur Erstlinientherapie zugelassen. Das heißt, nun dürfen auch Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen, von Beginn an mit Daratumumab behandelt werden (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison). Mit der Verbreiterung der Einsatzmöglichkeit des Daratumumab wird die zu erwartende Zahl an Patienten mit Störungen der Blutgruppenserologie noch einmal ansteigen. Und Daratumumab wird nicht alleine bleiben, derzeit werden mit Isatuximab (SAR-650984) und MOR202 zwei weitere monoklonale Antikörper von anderen Herstellern in klinischen Studien auf ihre therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Berichten der Labore der Studienzentren zufolge verhalten sie sich bei blutgruppenserologischen Untersuchungen ähnlich wie Daratumumab², so dass die im Folgenden berichteten Erfahrungen mit Daratumumab auch auf diese Antikörper übertragbar sein dürften.

Alle drei Antikörper sind gegen CD38 gerichtet, ein 45-kDa-Glykoprotein, das von nahezu allen Zellen des Körpers zumindest in bestimmten Entwicklungsstadien exprimiert wird³. In der Zellmembran existieren zwei Varianten des CD38-Proteins: Die Typ-II-Variante zeigt mit der katalytischen Domäne in den extrazellulären Raum und ist das Antigen, an das Daratumumab bindet. Bei der Typ-III-Variante ist die katalytische Domäne intrazellulär orientiert⁴. CD38 katalysiert sowohl die Synthese als auch die Hydrolyse von zyklischem Adenosindiphosphat-Ribosyl (cADPR). Des Weiteren katalysiert CD38 die Umwandlung von Nicotinamidadenosinukleotidphosphat (NADP) in Nicotinsäureadenosinnukleotidphosphat (NAADP). Sowohl cADPR als auch NAADP sind Second Messenger, die Ca²⁺ aus intrazellulären Speichern freisetzen. Calcium-Ionen sind wichtig für viele intrazelluläre

Prozesse, darunter Genexpression und Zellteilung.⁵ Weitere Liganden und Funktionen von CD38, seine Interaktionen mit anderen Membranproteinen⁶ und seine Rolle in Zellphysiologie und Pathophysiologie werden intensiv untersucht⁷. Bei Multiplem Myelom und bei chronisch-lymphatischen Leukämien ist die CD38-Expression durch die malignen Zellen deutlich erhöht. Die erhöhte CD38-Expression wird zum einen als Marker für eine schlechte Prognose verwendet. Zum anderen wird sie therapeutisch genutzt: Nur an stark exprimierende Zellen binden genügend viele Anti-CD38-Antikörper und erreichen die kritische Dichte, die erforderlich ist zur Aktivierung der Effektormechanismen komplementvermittelte Lyse, antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität und Induktion von Apoptose⁷. Andere Körperzellen, einschließlich der Erythrozyten, tragen deutlich weniger CD38 auf ihrer Oberfläche und entkommen so den Angriffen von Daratumumab. Über Erythrozyten wurde berichtet, dass viele Menschen gleichzeitig eine stark und eine schwach exprimierende Population besitzen sollen⁸.

Die schwache Expression von CD38 schützt die Erythrozyten unter der Therapie mit Anti-CD38 vor messbarer Hämolyse⁹, sie reicht aber aus, um so viele Antikörper zu binden, dass sie im indirekten Coombs-Test durch positive Reaktionen entdeckt werden. Deshalb sorgten die Proben der mit Daratumumab behandelten Testzellen anfangs in den Laboren für größere Aufregung: Die Plasmen dieser Patienten reagierten mit allen Testzellen positiv. Das betraf sowohl den Antikörpersuchtest als auch die Verträglichkeitsprobe. Die Patientenerthrozyten waren überraschenderweise von dieser Störung nicht betroffen: Eigenkontrolle (Patientenerthrozyten inkubiert mit Patientenplasma, anschließend untersucht im Coombs-Test) und der direkte Coombs-Test der Patientenerthrozyten reagierten meistens unauffällig negativ. Warum, das ist bis heute unklar. Entweder werden die CD38 stark exprimierenden Erythrozyten der Patienten kurz nach der Infusion des Antikörpers hämolytisch⁸ oder die Antigene verschwinden unter der Wirkung des Antikörpers von der Zelloberfläche¹⁰.

Da die patienteneigenen Erythrozyten in der Regel nicht mit Daratumumab beladen sind, können die Blutgruppenmerkmale ganz normal bestimmt werden, auch der Bedside-Test vor der Transfusion von Erythrozytenkonzentrat wird nicht gestört. Gestört werden Antikörpersuchtest, Antikörperidentifizierung und Verträglichkeitsproben. Eine negative Eigenkontrolle und positive Reaktionen mit allen Testzellen läuten bei den Mitarbeitern im Labor die Alarmglocken, weisen sie doch auf einen Alloantikörper gegen ein hochfrequentes Antigen hin. Antikörper gegen hoch-

frequente Antigene bedeuten aufwändige und langwierige Untersuchungen zur Feststellung der Spezifität des Antikörpers und große Schwierigkeiten, kompatible Präparate oder Spender zu finden. Reaktive Antikörpersuchteste und Verträglichkeitsproben können eventuell vorhandene zusätzliche Antikörper maskieren. Lagen zum Beispiel noch ein Anti-Fy^a oder ein Anti-Jk^a vor, beides klinisch relevante Antikörper, die immer wieder Hämolyse verursachen, dann würde deren Reaktion in der Verträglichkeitsprobe überdeckt. Gäbe man notgedrungen Erythrozytenkonzentrate mit reaktiven Verträglichkeitsproben aus, könnte es passieren, dass Präparate darunter sind, deren Inkompatibilität man nicht erkannt hatte.

Die Titer des freien Daratumumab sind hoch, oft liegen sie bei 512 oder 1024, aber die Reaktionen sind im Verhältnis dazu überraschend schwach, sie fallen meistens zweifach positiv aus. Die geringe Antigendichte von CD38 auf den Erythrozyten reicht nicht für starke Reaktionsausfälle in den üblicherweise verwendeten Gelkärtchen aus.

MÖGLICHKEITEN DER STÖRUNGSBEGRENZUNG

Daratumumab verschwindet nur langsam aus dem Plasma. Nach Angaben des Herstellers muss noch sechs Monate nach der letzten Infusion mit Störungen im indirekten Coombs-Test gerechnet werden. Wie also kann ein Labor während der Therapie und in der nachfolgenden Abklingzeit die durch Daratumumab verursachten Störungen umgehen?

Die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) veröffentlichte 2016 eine Empfehlung zum Vorgehen bei serologischen Störungen durch den therapeutischen monoklonalen Antikörper Daratumumab¹¹. In der Empfehlung werden zwei Wege beschrieben, auf denen die Störungen durch Daratumumab umgangen werden können. Die Empfehlung dient der Bestätigung, dass Labore, die einen dieser Wege beschreiten zwar von der Richtlinie Häm-

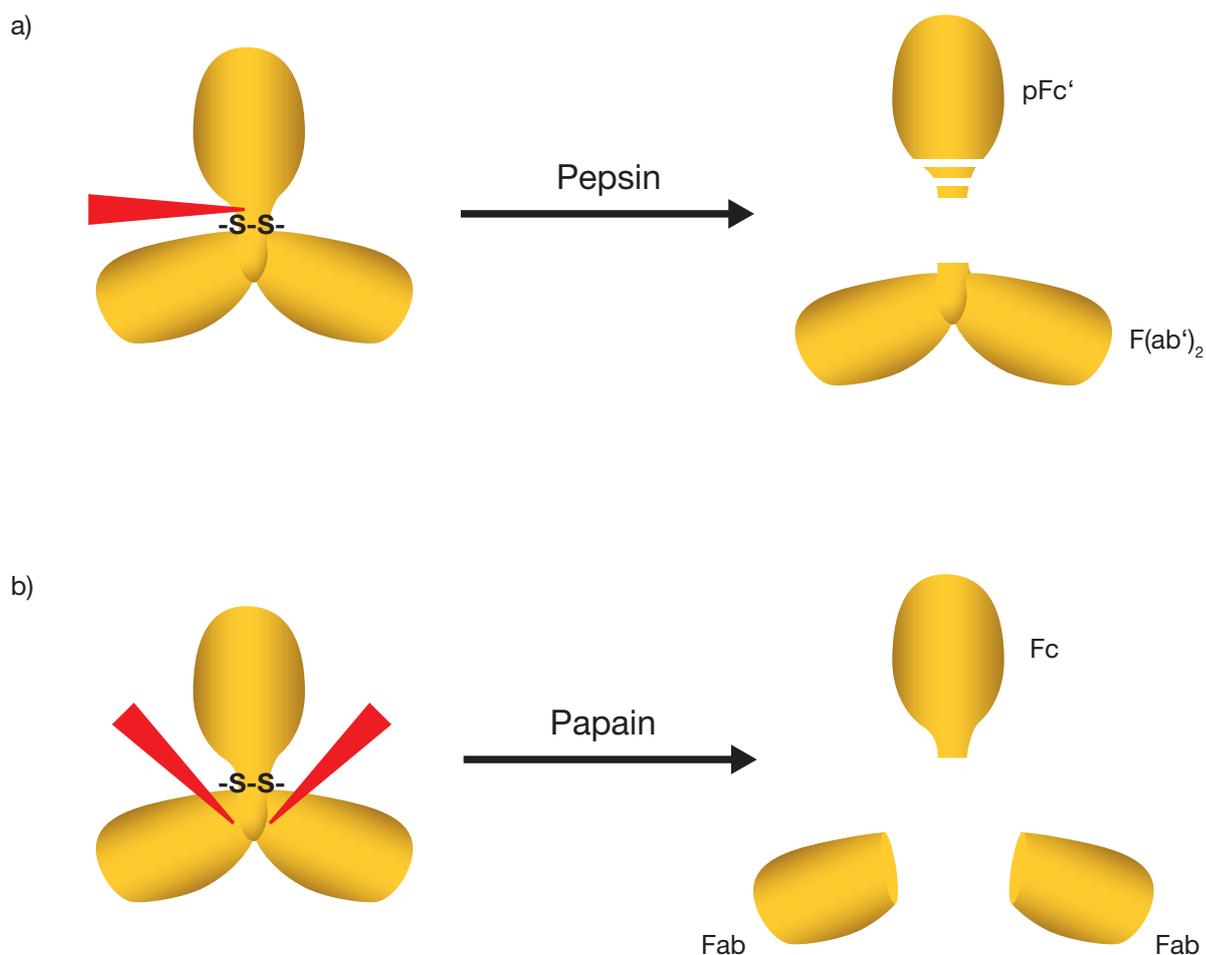


Abbildung 1a: Pepsin spaltet Daratumumab in ein F(ab')₂-Fragment, ein partielles Fc(pFc)-Fragment und in mehrere kleinere Fragmente

Abbildung 1b: Papain spaltet Daratumumab in zwei Fab-Fragmente und ein Fc-Fragment

therapie abweichen, dass diese Abweichung aber dem momentanen Stand von Wissenschaft und Technik entspricht. Einer der in dieser Empfehlung beschriebenen Wege ist die Behandlung der Testzellen mit Dithiothreitol (DTT) zur Zerstörung des CD38-Antigens. Häufig gelingt es mit DTT-behandelten Testzellen einen nicht-reaktiven Antikörpersuchtest und nicht-reaktive Verträglichkeitsproben zu erhalten. Oder falls zusätzliche Antikörper vorliegen gelingt es, diese zu erkennen und zu identifizieren. Alternativ kann das Risiko einer immunhämolytischen Reaktion umgangen werden, indem der Patient weitgehend antigenkompatible Erythrozyten erhält.

ENZYMATISCHE BEHANDLUNG DER TESTZELLEN MIT DITHIOTHREITOL (DTT)

DTT spaltet Disulfidbrücken und zerstört so bei der Behandlung der Erythrozyten des Antikörpersuchtests und der Verträglichkeitsprobe das CD38-Antigen. Damit bieten diese Zellen dem Daratumumab keine Bindungsstellen mehr und der indirekte Coombs-Test fällt negativ aus (sofern keine zusätzlichen anti-erythrozytären Antikörper vorliegen). Neben CD38 werden auch andere Strukturen mit Disulfidbrücken zerstört, darunter Antigene der Blutgruppensysteme Kell (KEL), Dombrock (DO), Indian (IN), Cartwright (YT), Lutheran (LU), Landsteiner-Wiener (LW), John-Milton-Hagen (JMH) und Knops (KN). Nun haben sich Antikörper gegen Antigene des KN-Systems oder gegen JMH als klinisch nicht relevant erwiesen. Zahlreiche Patienten wurden und werden aus Mangel an antigennegativen Präparaten gegen diese hochfrequenten Antikörper mit inkompatiblen Erythrozyten transfundiert, ohne dass (merkbare) Hämolysen auftraten. Diese Antikörper gelten als klinisch nicht relevant. Es ist unkritisch, sie nicht entdecken zu können, wenn Suchtest und Verträglichkeitsprobe mit DTT-behandelten Testzellen durchgeführt werden. Antikörper in den Systemen LU, YT und LW können Hämolysen verursachen. Sofern es in der Vergangenheit zu Hämolysen kam, wurden sie überwiegend als extravasal und mild verlaufend beschrieben. Auch für Antikörper aus diesen Systemen gilt: Wenn die mit DTT-behandelten Testzellen nicht entdeckt werden, ist das Risiko einer schwerwiegenden Hämolyse relativ gering. Dagegen werden Antikörper in den Systemen KEL, IN und DO respektvoll betrachtet, sie wurden als Ursache schwerwiegender und akuter Hämolysen beschrieben. Allerdings sind Antikörper gegen Antigene in den Systemen DO und IN in Mitteleuropa extrem selten. Anders verhält es sich mit dem KEL-System. Antikörper gegen die Antigene K und Kp^a sind häufig. Sie können aber leicht umgangen werden, wenn die Pati-

enten untersucht und kompatibel zu ihrem K- und Kp^a-Phänotyp versorgt werden. Seltene Antikörper gegen KEL-Merkmale bilden bei Verträglichkeitsproben mit DTT-behandelten Zellen ein Restrisiko. Diesem Risiko muss aber der Gewinn an Sicherheit gegenübergestellt werden, der dadurch entsteht, dass mit DTT-behandelten Erythrozyten häufiger vorkommende Antikörper wie Anti-S oder Anti-Jk^a gefunden werden.

Zwischenfazit

Die Verträglichkeitsprobe mit DTT-behandelten Erythrozyten hat nicht ganz die gleiche Vorhersagekraft wie eine Standard-Verträglichkeitsprobe mit unbehandelten Erythrozyten, da sie das Risiko birgt, Antikörper in den sieben genannten Blutgruppensystemen zu übersehen. Aber abgesehen von Antikörpern gegen KEL-Merkmale, sind diese Antikörper entweder sehr selten oder haben keine klinische Relevanz. Da DTT-behandelte Erythrozyten aber ermöglichen, klinisch relevante Antikörper in anderen Blutgruppensystemen zu erkennen, bietet eine Verträglichkeitsprobe mit ihnen mehr Sicherheit als gar nichts zu tun und die Präparate mit reaktiver Verträglichkeitsprobe, sozusagen blind auszugeben.

VERSORGUNG MIT KOMPATIBLEN ERYTHROZYTENKONZENTRATEN

Bei dieser Versorgungsstrategie werden Erythrozyten transfundiert, die möglichst dem Antigenmuster des Patienten entsprechen, die also keine Antigene tragen, gegen die der Patient relevante Alloantikörper gebildet haben kann. Der Schutz vor einer Immunhämolyse kommt nicht mehr durch die Verträglichkeitsprobe, sondern durch die Auswahl der Präparate zustande. Trotzdem wird man die Verträglichkeitsprobe durchführen. Zum einen fordert die Richtlinie die Durchführung von Verträglichkeitsproben ohne Ausnahmen zu benennen, zum anderen bieten diese einen Schutz vor ABO-Vertauschungen oder anderen sehr stark reaktiven Antikörpern gegen Antigene, die bei der Auswahl nicht beachtet wurden (z. B. Wr^a). Derart stark positive Reaktionen werden in der Verträglichkeitsprobe hinter dem Daratumumab-Schleier sichtbar.

Was versteht man nun in diesem Zusammenhang unter relevanten Antikörpern oder unter den Begriffen kompatibel bzw. „matched“? Hier gibt es keine offizielle Definition, die Entscheidung kann und muss vom Labor selbst getroffen werden. Es ist nicht möglich, alle der über 400 Blutgruppenmerkmale und Phänotypen zu berücksichtigen. Manche Befürworter dieser Strategie beachten neben der Rhesusformel und Kell zusätzlich die Anti-

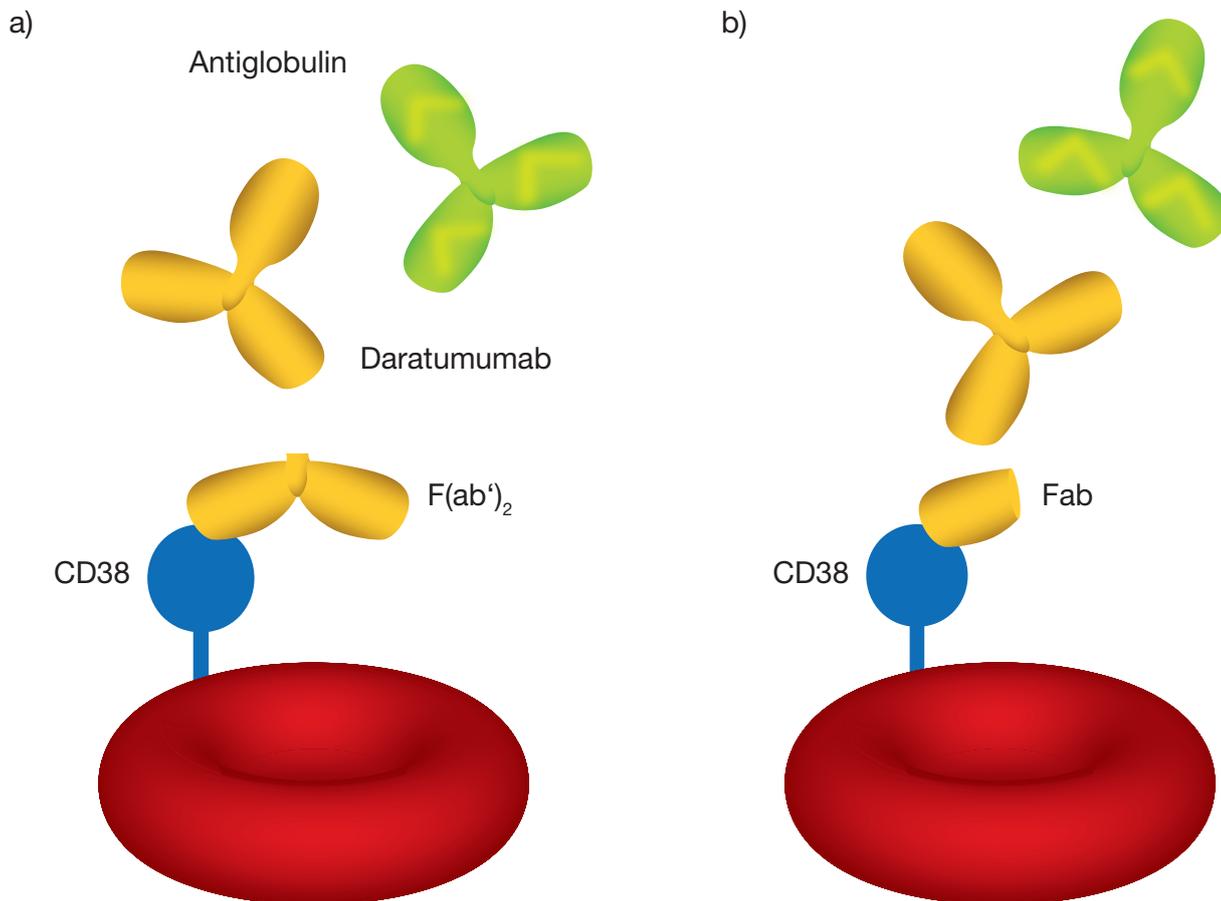


Abbildung 2:

Sowohl die F(ab')₂-Fragmente (a) als auch die Fab-Fragmente (b) binden an das CD38 der Testzellen und blockieren dieses für das mit dem Patientenplasma kommende Daratumumab. Das Antigliobulinserum kann weder an die gebundenen F(ab')₂-Fragmente noch an die Fab-Fragmente binden, der Antigliobulin-Test wird nicht durch das Daratumumab in der Patientenprobe gestört.

gene Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, S und s. Sie lehnen sich damit an Überlegungen an, die man für die Versorgung von Patienten mit Sichelzellerkrankung angestellt hat. Die meisten immunhämolytischen Reaktionen werden von diesen Antikörperspezifitäten (zusammen mit Antikörpern des RH- und des KEL-Systems) verursacht, so dass man mit Beachtung der genannten Antigene ebenfalls einen sehr großen Schutz vor immunhämolytischen Reaktionen erreicht. Auch bei dieser Vorgehensweise bleibt ein Restrisiko, da Antikörper gegen andere Blutgruppenantigene nicht erkannt und auch nicht umgangen werden.

Voraussetzung für diese Art der Versorgung ist die serologische Phänotypisierung oder die Genotypisierung des Patienten und ein großer Vorrat an Erythrozytenkonzentraten, aus dem geschöpft werden kann. Vernünftigerweise sollten Phänotyp oder Genotyp der Erythrozytenkonzentrate schon vorbestimmt sein, anforderungsaktuelle Typisierungsaktionen würden sehr aufwendig und teuer.

KOMMERZIELLES REAGENS ZUR INHIBITION VON DARATUMUMAB: DARAEX®

2018 kam das erste und bislang einzige kommerzielle Reagens zur Inhibition der Daratumumab-Störung auf den Markt¹². Es handelt sich dabei um Daratumumab, dem mit Pepsin das Fc-Stück abgespalten wurde (**Abbildung 1a**). Es wird mit den Test-Erythrozyten vorinkubiert, bindet an die CD38-Antigene und blockiert diese für das mit dem Patientenplasma kommende Daratumumab. Die F(ab')₂-Fragmente des DaraEx® werden im indirekten Coombs-Test vom Anti-Humanglobulin nicht erkannt (**Abbildung 2a**), Antikörpersuchtest und Verträglichkeitsprobe fallen negativ aus^{13,14}.

KOSTENERSTATTUNG

Die derzeitigen Kosten für DaraEx® überschreiten die nach den Gebührenordnungen erzielbaren Erlöse für Verträglichkeitsprobe und Antikörpersuchtest um ein Mehrfaches. Die Kosten für die DTT-Behandlung sind nicht ganz so einfach zu ermitteln. Die Zellen für die Verträglichkeitsprobe werden aktuell für jede Anforderung mit DTT behandelt. Die Zellen für den Antikörpersuchtest werden in manchen Laboren parallel zur Verträglichkeitsprobe behandelt, in anderen Laboren dagegen auf Vorrat hergestellt. Der Umfang der Kontrollen variiert und letztlich auch der erforderliche Zeitaufwand. Es ist aber unbestritten, dass auch die Kosten der DTT-Behandlung nicht durch die Erlöse für Suchtest und Verträglichkeitsprobe gedeckt werden.

Zum 1. April 2019 wurde für den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) die Einführung der Gebührenordnungsnummer 32557 beschlossen: „Zuschlag zu der Gebührenordnungsnummer 32545 oder 32556 für eine Vorbehandlung mit Dithiothreitol (DTT) zur Vermeidung von Interferenzen durch Daratumumab“. Die Nummer kann zusätzlich zum Antikörpersuchtest (GOP 32545) oder zur Verträglichkeitsprobe (GOP 32556) berechnet werden, maximal aber viermal pro Patient und Behandlungstag. Die Vergütung wird mit 19,20 € beziffert.

Es sind Bestrebungen im Gange, auch für den Einsatz von DaraEx® (und kommenden Inhibitoren) eine Gebührenordnungsnummer im EBM zu schaffen. Für die Abrechnung nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) gibt es derzeit keine speziellen Gebührenordnungsnummern.

WEITERE VERFAHREN

Inhibition von Daratumumab durch anti-idiotypische Antikörper

Der Hersteller von Daratumumab verfügt über anti-idiotypische Antikörper gegen Daratumumab (**Abbildung 3**). Diese werden für die Klinische Chemie, für die Serumelektrophorese und Immunfixationselektrophorese zur Verfügung gestellt¹⁵. Daratumumab wandert mit der gamma-Fraktion und verändert das kappa-/lambda-Leichtketten-Verhältnis. Um die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom dennoch überwachen zu können, werden die anti-idiotypischen Antikörper mit dem Patientenserum vorinkubiert und verändern nach Bindung an Daratumumab dessen Wanderungsverhalten im elektrischen Feld so, dass es abseits der natürlichen Serumproteine des Patienten auf dem Gel zum Liegen kommt. Für blutgruppenserologische Untersuchungen stehen sie leider nicht zur Verfügung.

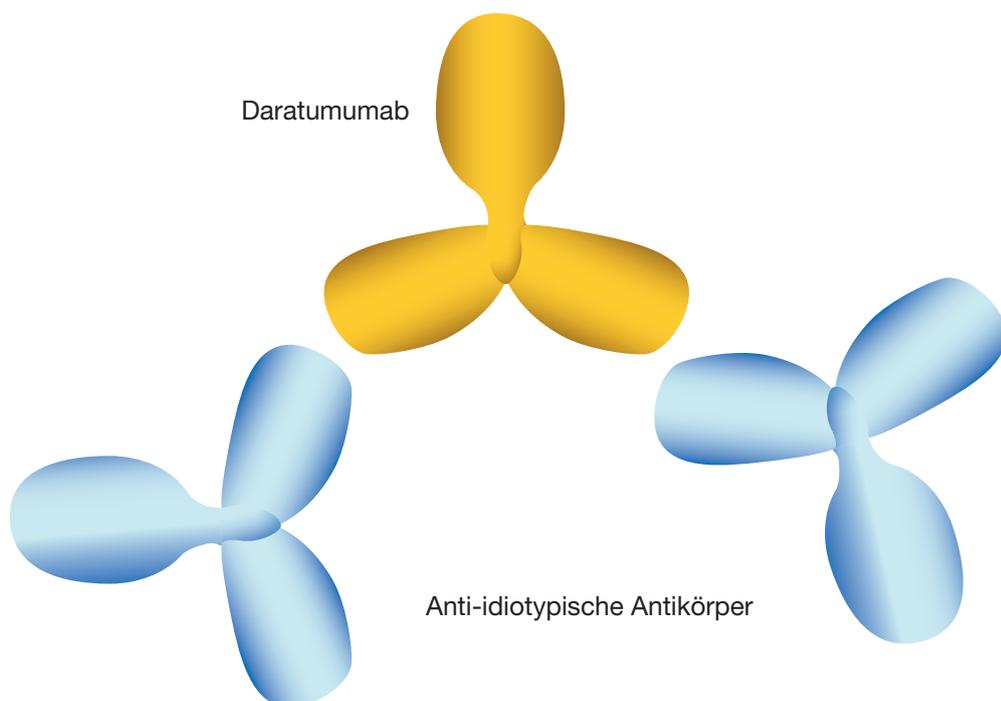


Abbildung 3:

Das Antigen, gegen welches die anti-idiotypischen Antikörper gerichtet sind, ist die Antigenbindungsstelle (Fab) eines anderen Antikörperklons. Sie können so Antikörper dieses Klons binden und blockieren.

Inhibition durch rekombinantes lösliches CD38

Rekombinante lösliche Blutgruppenantigene werden seit einigen Jahren erfolgreich zur Inhibition von Antikörpern eingesetzt¹⁶. Auch die Inhibition von Daratumumab wurde mit sCD38 versucht. Damit eventuell vorhandene zusätzliche anti-erythrozytäre Antikörper im Plasma der Patienten nicht unter die Nachweisgrenze verdünnt werden, darf nur ein kleines Volumen sCD38 für den indirekten Coombs-Test hinzugefügt werden. Unter Therapie werden Plasmaspiegel von bis zu 1.000 µg/ml Daratumumab erreicht¹⁷, was sCD38-Lösungen mit einer Konzentration von bis zu 100 mg/ml erfordert. Die auf dem Markt befindlichen rekombinanten Proteine erreichen jedoch nur eine Konzentration von 0,2 mg/ml sCD38. Einziger Hersteller hat sCD38 in einer Konzentration von 30 mg/ml¹⁸, setzt dieses aber bislang nur in ihrem Referenzlabor ein. Lösliches CD38 ist sicher die eleganteste Möglichkeit, diese Störungen zu beseitigen. Aber auch die Herstellungskosten für rekombinante Proteine sind hoch und im Falle einer Markteinführung müsste der Einsatz von sCD38 gut kalkuliert werden.

Inhibition von Daratumumab durch zellgebundenes CD38

Tremblay und Kollegen adsorbierten das Plasma von Daratumumab-Patienten an Zelllinien, die CD38 stark exprimieren¹⁹. Sie verwendeten dazu Zellen der Daudi-Linie und hatten nach zweimaliger Adsorption Daratumumab ausreichend aus dem Plasma entfernt. Versuche des Autors und Kollegen mit Daudi-, Raji-, Ramos-, Nawalma- und RPMI 8226-Zellen waren dagegen erfolglos (500 µl gepooltes Serum mit Titer 64 auf 10⁸ Zellen; 1 h, 37 °C). Auch wenn diese technischen Hürden überwunden würden, bliebe die Frage nach der akuten Verfügbarkeit dieser Zelllinien bei Eingang einer Anforderung und natürlich nach den Kosten, sollten diese Zellen nur für diesen Zweck gezüchtet werden.

Blockade von CD38 durch Anti-CD38 der Maus

Ebenfalls die Gruppe um Tremblay versuchte, mit Anti-CD38 von der Maus die CD38-Antigene auf den Erythrozyten zu blockieren¹⁹. Diesem Unterfangen war kein Erfolg beschied. Der Grund dafür ist unklar: Entweder war der Anti-Humanglobulintest nicht so speziesspezifisch wie erwartet und das Anti-Humanglobulin agglutinierte auch Erythrozyten, die mit dem Maus-Antikörper beladen waren oder Daratumumab verdrängte die Maus-Antikörper aus der Bindung und wurde richtig vom Anti-Humanglobulin auf den Erythrozyten entdeckt.

Inhouse Panels

Die Erythrozyten von Neugeborenen tragen noch kein oder nur sehr wenig CD38. Vereinzelt stellten sich Labore deshalb Zellpanels zur Antikörpersuche und -identifizierung aus Nabelschnurblut zusammen. Die Erythrozyten von Patienten unter Daratumumab-Therapie werden CD38-negativ. Sind diese Patienten nicht vortransfundiert, lässt sich auch aus ihren Zellen ein Panel an Testzellen zusammenstellen. In beiden Fällen ist jedoch eine intensive Sammlung der Proben mit Blutgruppe 0 und deren ausgiebige Phäno- oder Genotypisierung erforderlich.

Papain, Trypsin, Capture®-Technik

Es gibt Berichte über ungestörte Antikörpersuchen mit papainbehandelten Testzellen²⁰, bei einigen Patienten wurden auch erfolgreich trypsinbehandelte Testzellen eingesetzt²¹. Des Weiteren wurde berichtet, dass die Capture®-Technik der Firma Immucor weniger empfindlich gegenüber Daratumumab sei, etwa die Hälfte der untersuchten Proben konnte ohne Störung durch Daratumumab untersucht werden²². Das oben erwähnte DaraEx® besteht aus pepsingespaltendem Daratumumab. Statt Pepsin kann auch Papain verwendet werden, um Daratumumab in Fab- und Fc-Fragmente zu spalten (**Abbildung 1b**)²³. Die Fab-Fragmente blockierten die CD38-Antigene der Testerythrozyten und ermöglichten negative Coombs-Tests (**Abbildung 2b**) oder, sofern vorliegend, die Erkennung anti-erythrozytärer Alloantikörper in den Plasmen von Daratumumab-behandelten Patienten.

FAZIT

Die Störungen durch Daratumumab sind für die betroffenen Labore ärgerlich, weil mit erhöhtem Aufwand verbunden. Das Risiko für Patienten, während der Daratumumab-Therapie serologisch inkompatible Erythrozytenkonzentrate transfundiert zu bekommen, ist vermutlich aber recht gering. Dem Autor sind jedenfalls keine Fallberichte zu Alloimmunhämolysen bei solchen Patienten gegenwärtig. Bislang gibt es auch keine Hinweise, dass Patienten unter Daratumumab-Therapie häufiger als andere Patienten anti-erythrozytäre Alloantikörper bilden. Im Gegenteil, es ist eher zu erwarten, dass diese Gruppe seltener Antikörper bildet und wahrscheinlich sogar bestehende Antikörper (zumindest vorübergehend) verliert. Denn auch B-Lymphozyten und Plasmazellen exprimieren CD38 in großer Dichte und werden von Daratumumab dezimiert. Mit diesem Wirkungsmechanismus im Sinn wurde Daratumumab in mehreren Fällen von Autoimmunhämolysen nach Stammzelltransplantation erfolgreich eingesetzt²⁴.

ÜBER DARATUMUMAB HINAUS: WAS KOMMT AUF UNS ZU?

Die Entwicklung therapeutischer Antikörper ist vielversprechend und wird dementsprechend vorangetrieben: 570 Antikörper befinden sich zur Zeit in klinischer Untersuchung und jedes Jahr erhält eine niedrig zweistellige Zahl von Antikörpern die Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA)²⁵. Glücklicherweise stören die wenigsten von ihnen die blutgruppenserologischen Untersuchungen. Außer Daratumumab ist bisher nur ein zweiter Antikörper mit diesen Eigenschaften aufgefallen: Hu5F9-G4, ein monoklonaler Antikörper der Subklasse IgG₄, der gegen das Oberflächenmerkmal CD47 gerichtet ist²⁶. Die US-amerikanischen Zentren, in denen die ersten Studien durch geführt wurden, berichteten über massive Störungen der blutgruppenserologischen Untersuchungen.²⁷ Anti-CD47 stört nicht nur den indirek-

ten Coombs-Test sondern auch die Blutgruppenbestimmung durch falsch positive Agglutinationen sowohl bei der Untersuchung der Erythrozyten (z. B. bei der Bestimmung der ABO-Blutgruppe oder der Rh-Merkmale) als auch bei der Untersuchung des Patientenplasmas bei der Bestimmung der Serumeigenschaften und im Coombs-Test. Die Vorbehandlung der Testzellen mit Enzymen wie Papain, Ficin, Trypsin, Chymotrypsin oder DTT brachte keine Abhilfe. Es wurde beschrieben, dass das Antiglobulinserum von Immucor[®] kein IgG₄ erkennt und daher mit diesem Antiserum der indirekte Coombs-Test negativ ausfällt. Es bleibt abzuwarten, wie sich die Antiglobulinseren der Kartenhersteller verhalten werden, aber möglicherweise werden Patientenproben mit Anti-CD47 den bereits totgeglaubten Röhrchentest wiederbeleben. Zum jetzigen Zeitpunkt wird Anti-CD47 in Europa nur in zwei Studien in Großbritannien untersucht.

Der Autor



Dr. med. Christof Weinstock

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

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

Blut und Bomben – die Blutversorgung bei Großschadensereignissen aus der Sicht eines Blutspendedienstes

Zusammenfassung

Die sichere Versorgung mit Blut bei Großschadensereignissen stellt große Herausforderungen an die versorgenden Blutspendedienste. Im Folgenden werden zu erwartende Bedarfe, aber auch die Voraussetzungen für die gesicherte Versorgung und Verteilung dargestellt. Eine sichere Versorgung ist in Deutschland möglich. Sie ist aber nur dann zu gewährleisten, wenn unabhängig von aktuellen Ereignissen stets eine ausreichende Zahl von Blutspendern zur Blutspende kommt, die es den Blutspendediensten ermöglicht, einen Vorrat von ca. drei Tagesbedarfen sicher zu stellen. Darüber hinaus ist zur Sicherstellung der Versorgung im Krisenfall eine stärkere Einbindung der Blutspendedienste in die Strukturen der Krisenkommunikation und Organisation anzustreben.

Summary

A save and adequate blood component supply is essential to treat casualties in mass casualty events and at the same time it is a great challenge for blood donation services. We analysed the anticipated demand of blood components from the literature as well as the requirements for ensuring adequate stock levels of blood components and distribution logistics. Save and adequate stock levels of blood components can only be guaranteed with steady blood donations from committed volunteer donors and an organisation that ensures stock levels sufficient for three days. Furthermore, a stronger integration of blood donation services into the regional disaster planning and organisation is required.

EINLEITUNG

Die Verfügbarkeit von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und therapeutischen Plasmen wird heute in Deutschland als gegeben vorausgesetzt. Eine medizinische Versorgung der Bevölkerung auf dem heute bestehenden Niveau wäre ohne die ständige Verfügbarkeit von Blutkomponenten in vielen Fällen nicht möglich. Obwohl wir beim Gedanken an Bluttransfusionen meist spontan an Unfallopfer denken, wird im klinischen Alltag tatsächlich jedoch nur ein geringer Teil der transfundierten Blutkomponenten für die unmittelbare und unaufschiebbare Versorgung von Trauma-Patienten benötigt. Bei Versorgungsengpässen mit Blutkomponenten kann also im Routinebetrieb ein Teil der Transfusionen durchaus in gewissen zeitlichen Grenzen verschoben werden (z.B. durch Änderungen am OP-Plan mit Verschiebung von Eingriffen mit erwartbar großem Blutbedarf).

Dies ist jedoch nicht möglich, bei sogenannten Großschadensereignissen mit einer Vielzahl von Verletzten, bei denen unmittelbarer und nicht verschiebbarer Transfusionsbedarf aus vitaler Indikation besteht. Damit stellt sich vor dem Hintergrund einer sich in der letzten Dekade geänderten sicherheitspolitischen Lage die Frage, wie die unmittelbare Versorgung der Bevölkerung mit Blutkomponenten bei derartigen Ereignissen, wie sie die Attentate

von Paris, Marseille, Brüssel, Nizza und Manchester darstellen, sichergestellt wird. Diese Fragestellung geht damit deutlich über die Erstellung von Krisenplänen in einzelnen Einrichtungen der Krankenversorgung hinaus und stellt diese Situation aus der Sicht eines überregionalen Blutspendedienstes dar.

Hierzu werden verschiedene Aspekte betrachtet:

- Verfügbarkeit (Herstellung, Bevorratung & Haltbarkeit) von Blutkomponenten
- Bedarf im Schadensfall
- Logistik der Verteilung
- Blutspende vor dem Hintergrund von Großschadensereignissen

VERFÜGBARKEIT VON BLUTKOMPONENTEN

Die Versorgung mit Blutkomponenten erfolgt in Deutschland, anders als in einer Reihe unserer europäischen Nachbarländer, sehr heterogen durch ca. 80 verschiedene und unabhängige Blutspendedienste (BSD) und nicht einheitlich durch eine einzige hierzu verpflichtete staatliche oder halbstaatliche Organisation. Die Träger der

Versorgung in Deutschland sind private BSD und BSD der plasmaverarbeitenden Industrie (Private), staatlich-kommunale, andere gemeinnützige BSD, BSD an Krankenhäusern und Bundeswehr (StKB) sowie die überregionalen Blutspendedienste des Roten Kreuzes (DRK). Diese BSD entnahmen im Jahre 2017 insgesamt knapp vier Mio. Vollblutspenden, die sich wie folgt verteilen: DRK 74,5 %, StKB 18,6 % und Private 7 %.

Obwohl Blut in Deutschland als Arzneimittel gilt, besteht für Blutkomponenten keine staatlich geregelte Verpflichtung der BSD zur Bevorratung, wie dies beispielsweise bei der Versorgung der Bevölkerung mit apothekenverkäuflichen Arzneimitteln der Fall ist (§§ 15, 30 ApBetrO). Zwar ist der § 3 des Transfusionsgesetzes mit dem Titel „Versorgungsauftrag“ überschrieben – dort wird den

kenversorgung oder/und als selbstgewählte satzungsgemäße Aufgabe, wie die Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes. Letztendlich gibt es in Deutschland keine flächendeckende staatliche Verpflichtung von Einrichtungen Blutspenden durchzuführen und damit auch nicht zur Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung mit Blut und Blutkomponenten, auch nicht für den Krisenfall. Eine ausführlichere Diskussion dieser Situation findet sich unter dem Titel „Nationale Blutreserve“? in „Konturen einer Gesundheits-Sicherheitspolitik“¹.

Gleichwohl treffen alle Blutspendeeinrichtungen natürlich eigenverantwortlich ihre Vorkehrungen, um die Kontinuität der Blutversorgung sicher zu stellen. Grundvoraussetzung hierfür ist (die Vorhaltung einer geeigneten Organisation sei an dieser Stelle vorausgesetzt) die kon-



Spendeeinrichtungen dann auch die Aufgabe der Versorgung der Bevölkerung sowie die Verpflichtung zur Zusammenarbeit, insbesondere im Falle des Auftretens von Versorgungsengpässen, zugeschrieben – nirgends wird aber irgendeine Einrichtung verpflichtet, überhaupt einen Blutspendedienst zu betreiben. So haben in den letzten Jahren in Deutschland auch eine Reihe von Blutspendediensten ihre Tätigkeit aus wirtschaftlichen Gründen einfach einstellen können, ohne dass von staatlicher Seite hier Einwände geäußert worden wären oder gar der Versuch unternommen worden wäre, dies zu verhindern, geschweige denn eine Unterstützung seitens der Landesregierungen dies verhindert hätte. Diejenigen Einrichtungen, die Blutspenden durchführen und Blut und Blutkomponenten zur Versorgung der Bevölkerung bereitstellen, tun dies entweder aus kommerziellem Interesse, zur Versorgung der angeschlossenen Einrichtungen der Kran-

tinuierliche Durchführung von Blutspendeterminen zur Gewinnung von Blutspenden und der Aufbau wie auch die Sicherstellung eines ausreichend großen Lagerbestandes. Im Allgemeinen wird hier davon ausgegangen, dass die in Deutschland gegebene durchschnittliche EK-Reichweite von drei Tagen (gemeint sind hier die Vorräte bei den Blutspendediensten) zur sofortigen notfallmäßigen Versorgung von mehreren Tausend Patienten ausreichend ist (Bundesministerium für Gesundheit/Referat 115, Bericht zur Bevorratung von Blutprodukten und Materialien zur Herstellung von Blutprodukten im Krisen- und Katastrophenfall 2002). Auch im internationalen Schrifttum wird diese Menge als ausreichend angesehen. Beim Unterschreiten dieser Lagerbestände oder wenn dies bereits im Vorfeld abzusehen ist (z. B. Urlaubszeit) werden durch die Blutspendedienste Maßnahmen gestartet, um die Spendenzahlen zu erhöhen, wie zusätzliche Spende-

termine und verstärkte Spendenaufrufe in den Medien. Üblicherweise gibt es bei allen Blutspendediensten eine Sicherheitsreserve (Mindest-Bestandsmenge) die besonders „geschützt“ wird und für die Routineversorgung nicht, oder nur nach Rücksprache mit der Leitung des Blutspendedienstes, freigegeben wird.

Darüber hinaus ist allerdings auch zu berücksichtigen, dass vor dem Hintergrund der begrenzten Lagerfähigkeit von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten eine Bevorratung nur in engen Grenzen möglich ist. Der zeitlich limitierende Faktor ist bereits unter „normalen“ Bedingungen die sehr kurze Haltbarkeit der Thrombozytenkonzentrate von maximal vier bis fünf Tagen.

Es wird hier oft übersehen, dass eine Bevorratung nicht nur bei den Blutspendediensten, sondern in den Einrichtungen der Krankenversorgung stattfindet. Üblicherweise wird dort ebenfalls ein Bestand an Erythrozytenkonzentraten gehalten, der unter Routinebedingungen die Versorgung für bis zu drei Tagen sicherstellt. Dieses Volumen entspricht damit in etwa der Vorratshaltung bei den krankenhausunabhängigen Blutspendediensten.

Für Deutschland lassen sich damit die Zahlen der verfügbaren Blutkomponenten anhand der Jahresmeldungen nach § 21 TFG leicht nachvollziehen. So wurden im Jahr 2017 in Deutschland 3.510.733 Erythrozytenkonzentrate, 499.090 Thrombozytenkonzentrate und 772.639 therapeutische Plasmen transfundiert. Damit wurden an jedem Werktag umgerechnet etwa 13.000 Erythrozytenkonzentrate benötigt. An Wochenenden ist der Bedarf geringer, da meist nur Notfallversorgungen stattfinden. Unter Berücksichtigung der vorgenannten Depotkontingente in den Einrichtungen der Krankenversorgung und den Spendeinrichtungen existiert in Deutschland also ständig ein verfügbarer Vorrat von ca. 90.000 bis 100.000 Erythrozytenkonzentraten, der über die gesamte Fläche der Republik verteilt ist.

Das sollte – was die Menge betrifft – bei vernünftiger Allokation der Ressourcen für eine Akutversorgung bei einem

lokal begrenzten Massenansturm von Verletzten mit Transfusionsbedarf sicher ausreichend sein. Auf die Problematik der Blutgruppen werden wir unter dem Aspekt der Logistik der Verteilung noch zu sprechen kommen.

BEDARF IM SCHADENSFALL

Die erschütternden Ereignisse und Attentate der letzten Dekaden sind in der wissenschaftlichen Community der Transfusionsmediziner sorgfältig und umfangreich aufgearbeitet worden. Eine sehr gute Übersicht gibt der Artikel von Ramsey et al. aus dem Jahr 2017, welcher 24 Großschadensereignisse der Jahre 1980 bis 2015 umfasst. Dabei handelt es sich vorrangig um Bombenattentate und Attacken mit Schusswaffen, aber auch um Flugzeugabstürze².

Die Anzahl der benötigten Blutkomponenten wird dabei umgerechnet auf die Zahl der tatsächlich im Krankenhaus aufgenommenen Patienten. Dies führt im Einzelfall und in der Summe zu durchaus überraschenden Ergebnissen. So wurden im Zusammenhang mit 9/11, dem Flugzeugattentat auf die Twin Towers in New York im Jahr 2001, zwar 2.753 Verletzte und 3.750 Tote registriert, letztendlich wurden jedoch nur 339 Patienten stationär aufgenommen und für deren Versorgung wurden lediglich 224 Erythrozytenkonzentrate, 62 Einheiten Plasma und 12 Thrombozytenkonzentrate benötigt. 15 Jahre später wurden im Zusammenhang mit der Schießerei in Orlando für 44 aufgenommene Patienten 249 Erythrozytenkonzentrate, 160 Einheiten Plasma und 25 Thrombozytenkonzentrate benötigt. Es gab in der Zusammenstellung nur einen einzigen Fall (Explosion eines Tanklasters in Molo, Kenia), in dem nicht genügend Erythrozytenkonzentrate zur Verfügung standen. In allen anderen Fällen konnte die Versorgung sichergestellt werden.

Der Bedarf an Blutkomponenten korrelierte stark mit der Zahl der aufgenommenen Patienten. In Summe ergibt sich für die 24 ausgewerteten Ereignisse folgender gemittelter Transfusionsbedarf pro aufgenommenem Patienten:

	Erythrozytenkonzentrate/ Vollblut	Therapeutische Plasmen	Thrombozytenkonzentrate
Mittelwert	3,06	2,13	0,37
Median	2,71	1,22	0,27

Tabelle 1: Blutbedarf (Blutkomponenten) pro aufgenommenem Patienten²

Die Zahl der benötigten Blutkomponenten lag bei denjenigen Attentaten, die mit Bomben durchgeführt wurden, deutlich höher als bei Ereignissen ohne Bomben. Im Median war bei Bombenattentaten der Bedarf für Erythrozyten um den Faktor 2 und für Thrombozyten um den Faktor 4 höher. Der Autor führt weiter aus, dass die Bereitstellung von fünf Erythrozytenkonzentraten für die Versorgung von 87 % der aufgenommenen Patienten ausreichend gewesen wäre. Daraus ergibt sich aber auch, dass ein erheblicher Teil der Patienten (immerhin 13 %) individuell einen deutlich höheren Transfusionsbedarf hatte. Dieser lag bei den wenigen massiv transfundierten Patienten durchschnittlich bei 35 Erythrozytenkonzentraten, 17 Plasmen und fünf Thrombozytenkonzentraten. Das Problem liegt hier also primär nicht in der absoluten Menge der benötigten Produkte, die überraschend gering ist, sondern in der Verteilung und der Bereitstellung für diejenigen Patienten, die massiv zu transfundieren sind.

Bedeutsam für die Versorgung ist in diesem Zusammenhang sicherlich auch, dass die Masse der Transfusionen (67–84 %) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme erfolgte.

Basierend auf derartigen Berechnungen ist es möglich, Planungen für Notfälle auf Krankenhausebene zu erstellen und den Bestand an Blutkonserven entsprechend der aufgenommenen Patienten anzupassen (zu bestellen). Entsprechende Notfall-Schemata sind ebenfalls bereits publiziert, wie z. B. die Empfehlungen für die Versorgung während der olympischen Sommerspiele 2012 in London³.

Prio	EKs	Plasma	TKs	Definition der Patienten-kategorie
P1	10	6	1	Unverzüglich, unverzügliche Intervention erforderlich
P2	4	0	0	Dringend, Intervention < 6 Stunden erforderlich
P3	0	0	0	Verzögert, „walking wounded“

Tabelle 2: Leitlinie für Blutkomponenteneinsatz bei den „2012 London Olympics“

Damit gelangen wir zum nächsten Themenpunkt, der Logistik der Verteilung.

LOGISTIK DER VERTEILUNG

Wie wir bereits gesehen haben, ist der absolute Bedarf an Blutkomponenten bei Großschadensereignissen vergleichsweise gering. Umso schwieriger ist es jedoch, die vermutlich in ausreichender Menge vorhandenen Blutkomponenten zeitgerecht genau dorthin zu bringen, wo sie benötigt werden. Aus der persönlichen langjährigen Erfahrung einer der Autoren (TZ) ist die Hauptaufgabe der überregionalen Blutspendedienste in diesen Situationen zunächst die Verteilung der angeforderten Blutkomponenten (zunächst sogar bremsend) zu strukturieren. Hier zeigt die Erfahrung, dass die Ausgabe von Blutprodukten nicht unbedingt nach dem Windhund-Prinzip (first come, first serve) erfolgen darf. Erfahrungsgemäß bestellen manche Krankenhäuser sehr frühzeitig und auf Verdacht große Mengen an Blutkomponenten ohne zu wissen, ob sie überhaupt von den Rettungsdiensten angefahren werden oder ohne bereits Informationen über die Zahl der zu erwartenden Aufnahmen und die Schwere der Verletzungen zu haben. Sind diese Blutkonserven jedoch erst einmal vom Blutspendedienst ausgegeben, können sie nicht mehr umgeleitet werden. Eine Rücknahme und Neuausgabe bereits ausgegebener Blutkomponenten ist nach deutschem Arzneimittelgesetz (AMG) nicht zulässig. Weder das AMG, noch die darauf basierenden vorhandenen Strukturen der Vertriebslogistik und Kommunikation bei den bei Blutspendediensten oder bei den Krankenhäusern sind darauf ausgerichtet. Dies entspricht auch den berichteten Erfahrungen in anderen Ländern, wie z. B. anlässlich des Bombenattentats während des Boston Marathons im Jahre 2013⁴.

Ziel muss es also sein, Blutkonserven und Patienten in dieselben Häuser zu schicken. Dies kann jedoch gezielt erst dann erfolgen, wenn die Häuser durch die Leitstellen über die zu erwartenden Patienten informiert sind. Vorher sollte zurückhaltend geordert werden, dann muss es aber rasch gehen.

Gleichzeitig ist aber generell eine frühzeitige Information des versorgenden Blutspendedienstes im Rahmen der Rettungsketten erforderlich. Dann kann dieser bereits vorsorglich bei räumlich weiter entfernten Blutspendediensten die möglicherweise erreichbaren Bestände abfragen und eine rückwärtige Versorgung absichern. Alle Blutspendedienste verfügen hier eigenverantwortlich über Krisen- und Katastrophenpläne für ihren Bereich, da

es keine entsprechenden zentralen Krisen- oder Katastrophenpläne zur Blutversorgung auf Bundes- oder Länderebene gibt.

Um die beiden vorgenannten Anforderungen bestmöglich erfüllen zu können, ist es erforderlich, künftig die versorgenden überregionalen Blutspendedienste, Krankenhäuser mit eigenen Blutspendediensten sowie diejenigen Krankenhäuser, die über Blutdepots von relevanter Größe und funktionstüchtige immunhämatologische Labore verfügen, in die existierenden Krisen- und Organisationsstrukturen einzubinden. Dies könnte idealerweise unter Verwendung existierender georeferenzierter Patientenmanagement Systeme zur medizinischen Steuerung von Ressourcen, wie z. B. dem Interdisziplinären Versorgungs-Nachweis (IVENA), dem IG NRW-Bettennachweis oder dem System-Bettennachweis Rheinland-Pfalz realisiert werden.

Haben wir weiter oben die vergleichsweise geringen Transfusionsbedarfe angesprochen, so wurde bislang noch nicht auf die Problematik hingewiesen, die sich aus dem Bedarf an und Verfügbarkeit von Erythrozyten der Notfallblutgruppe 0 ergibt. Hier bestehen gelegentlich, insbesondere bei 0 RhD-negativ bereits im Routinebetrieb Engpässe. Jeder Blutspendedienst und jedes Krankenhausdepot ist stets darauf bedacht hier eine Notfallreserve zu halten für die Fälle, die absolut nicht auf 0 RhD-positiv umgestellt werden dürfen. Wenn diese Bestände im Falle eines Großschadensereignisses zu schnell aufgebraucht werden, dann entstehen rasch Engpässe, die für diejenigen Patienten lebensbedrohlich werden können, die bereits Antikörper gegen das Rh-Merkmal D besitzen. Daher ist es unerlässlich, auch in extremen Notfallsituationen möglichst rasch die Blutgruppe des Patienten zu ermitteln um bei allen Patienten, die nicht Blutgruppe 0 haben, unverzüglich in deren Blutgruppe zu transfundieren. Damit können die Bestände an Erythrozytenkonzentraten der Blutgruppe 0 massiv geschont werden.

Die retrospektive Analyse des Bombenattentats in Manchester mag dies illustrieren. Im Zusammenhang mit dem Attentat wurden 112 Krankenhausaufnahmen registriert. Der Blutbedarf in den ersten 24 Stunden war wie folgt:

Anzahl der Patienten	Blutkomponente	bestellt	transfundiert
23 erhielten	Erythrozytenkonzentrate	334	89
4 erhielten	Plasma	58	26
2 erhielten	Thrombozytenkonzentrate	18	4

Tabelle 3: Tatsächlicher Blutbedarf in den ersten 24 Stunden nach dem Bombenattentat in Manchester

Drei Patienten erhielten 44 % aller transfundierten EKs.

Bestellt wurden 334 EKs; 49% davon in der Blutgruppe 0 RhD-negativ und 24% davon in der Blutgruppe 0 RhD-positiv. Der versorgende Blutspendedienst berichtet, dass damit zwar nur 10% der vorrätigen Erythrozytenkonzentrate abgefordert wurden, andererseits jedoch 50% des Vorrats an 0 RhD-negativen Erythrozytenkonzentraten. Letztendlich lag dann die Ratio der bestellten versus der transfundierten Erythrozytenkonzentrate der Blutgruppe 0 RhD-negativ bei 5,3:1.

In der oben bereits zitierten Übersichtsarbeit berichtet Ramsey, dass der Anteil der Erythrozytenkonzentrate, die ausgegeben wurden bevor eine Kreuzprobe (respektive Blutgruppenbestimmung) durchgeführt werden konnte, bei lediglich 3–41 % aller transfundierten Erythrozytenkonzentrate lag². Er schließt daraus, dass in vielen Fällen genug Zeit gewesen wäre, um die Blutgruppe des Verletzten zu bestimmen und dann Erythrozyten in der Blutgruppe des Patienten zu transfundieren. Es müssen also nicht alle EKs Blutgruppe 0, geschweige denn 0 RhD-negativ sein.

Problematisch zu sehen ist hierbei die zunehmende Tendenz vieler Krankenhäuser, ihre Labore zu schließen und „outzulesen“. Diese Häuser, die nicht mehr vor Ort über ein Labor mit der Fähigkeit zur immunhämatologischen und hämostaseologischen Diagnostik verfügen, sollten aus der Sicht eines Transfusionsmediziners für Patienten mit erwartbarem Transfusionsbedarf nicht primär angefahren werden.

Ein weiterer Schwerpunkt über die reine Verteilungslogistik hinaus betrifft die Transportlogistik. Die übliche Routineversorgung der Krankenhäuser mit Blutkomponenten erfolgt im Regelbetrieb durch die Blutspendedienste zu festen Zeiten über sogenannte Verteilerfahrten. Im Notfall müssen hier zusätzliche Transportfahrten organisiert werden, die ggf. auf andere Transportmöglichkeiten zurückgreifen müssen. Da dies aufgrund des Zeitdruckes oft auch unter Nutzung von Sonderrechten (sog. Blaulichtfahrten) erfolgen wird, müssen hier bereits im Vorfeld die Kommunikationswege geklärt sein. Dies betrifft nicht nur

die Frage, welche Einrichtung über die entsprechenden Möglichkeiten, Kapazitäten und Erlaubnisse verfügt, sondern auch die Einweisung der Fahrer in den qualitätsgesicherten Transport von Blutprodukten und die Bereitstellung von geeigneten Transportboxen in ausreichender Menge, sofern diese durch den BSD zur Verfügung gestellt werden. Es ist nicht damit zu rechnen, dass diese während des Notfalls zur ausgebenden Einheit zurück gebracht werden.

Erschwerend kann in Großschadenslagen oder in terroristischen Lagen hinzukommen, dass Wegstrecken durch gesperrte Gebiete führen. Hier sind die Kontaktdaten für die ggf. erforderliche Wegefreigabe durch die Behörden zu hinterlegen.

BLUTSPENDE VOR DEM HINTERGRUND VON GROSSSCHADENSEREIGNISSEN

Dies umfasst nicht nur die Logistik der Blutspendeeinrichtungen, sondern auch die Psychologie des Helfens. Wie wir vorausgehend dargestellt haben, ist der Bedarf an Blut auch bei Großschadensereignissen wesentlich geringer, als das in der Bevölkerung angenommen wird. Die Masse unserer Mitmenschen geht davon aus, dass in diesen Situationen akut ein sehr hoher Bedarf an Blutspenden besteht und hat eine hohe Motivation rasch Blut zu spenden. Ereignisse wie die Attentate in New York, Paris, Madrid und Boston motivierten insbesondere im regionalen Einzugsgebiet des Ereignisses in den nächsten Tagen bis Wochen meist sehr viele Blutspender. Auch in Deutschland war das im Jahre 1998 nach dem Zugunglück in Eschede zu beobachten. In den folgenden Wochen war damals eine sehr hohe Spendebereitschaft bei den Blutspendediensten in NRW zu verzeichnen. Auch als unlängst die Universität Münster im Frühjahr 2018 anlässlich eines Attentats mit vier Toten in der Innenstadt von Münster am Wochenende über die sozialen Medien zur Blutspende aufrief, war der Spenderandrang unmittelbar am Tag des Ereignisses bis in die späten Abendstunden so groß, dass er nicht zu bewältigen war. Erstaunlicherweise war jedoch an den folgenden Tagen auf den Routine-Blutspendeterminen nur im unmittelbaren Umfeld von Münster ein leichter Anstieg der Spenderzahlen zu verzeichnen und das auch nur für kurze Zeit.

Die sorgfältige Aufarbeitung der Großschadensereignisse der letzten Jahre erbrachte hier also Erkenntnisse, die

für die Steuerung von Blutspendeaktivitäten bei derartigen Schadensereignissen unbedingt berücksichtigt werden sollten. So fanden sich nach dem Attentat von 9/11 in New York im Folgemonat fast doppelt so viele Blutspender ein, wie in vergleichbaren Zeiträumen davor⁵. Einen Blutspender, der zur Blutspende kommt, in einer derartigen Situation nicht spenden zu lassen, ist schwer vermittelbar. Daher wurden keine Spender zurückgewiesen und so überstieg die Menge der in New York im Folgemonat über den üblichen Bedarf hinaus gewonnenen Vollblute die Menge der im Rahmen des Attentats benötigten Blute um das 175-fache. Es wurde also viel mehr Blut gespendet, als zur Auffüllung der Vorräte gebraucht wurde.

Nun könnte man spekulieren, dass bei dieser Gelegenheit viele Menschen zum ersten Mal zur Blutspende motiviert werden konnten, was ja gut wäre. Das traf zwar zu, nur konnten von diesen Erstspendern lediglich 4,5% für weitere Blutspenden gewonnen werden. Normalerweise beträgt diese Quote bei Neuspendern 41%. Darüber hinaus hatten viele regelmäßige Blutspender ihre turnusmäßige Blutspende lediglich vorgezogen und konnten dann in den folgenden Wochen nicht mehr spenden. Daraus resultierte dann in der Folgezeit nachdem diese gespendeten Blute verbraucht oder gar verfallen waren paradoxerweise tatsächlich ein Engpass! Die große Spendebereitschaft unmittelbar nach dem Ereignis riss also in der Folgezeit Lücken auf. Die jüngsten Ereignisse in Brüssel, Paris und Nizza sahen übrigens nicht anders aus^{6,7}.

Um es kurz zu machen: Spendenaufrufe zur Blutspende nach Attentaten sind in den meisten Fällen kontraproduktiv. Es dauert ca. 24 Stunden, bis das gespendete Blut zur Transfusion zur Verfügung steht. Für die Akutversorgung ist das zu spät. Das Blut, das bei einem Großschadensereignis benötigt wird, wurde in den Tagen vor dem Ereignis gespendet. Viel wichtiger ist es also, kontinuierlich dafür zu sorgen, dass regelmäßige Blutspenden stattfinden, um die geforderten drei Tagesbestände stets zu gewährleisten. Die Blutspendedienste weisen in ihren Informationen und Pressemitteilungen regelmäßig auf diese Tatsache hin. Allerdings sind diese Pressemitteilungen und Spendenaufrufe ohne einen aktuellen Notfallbezug für die Tagespresse meist nicht überragend wichtig.

Für die Gewährleistung einer gesicherten Blutversorgung ist letztendlich die kontinuierliche Durchführung einer ausreichenden Zahl an Blutspendeterminen und natürlich eine stete Bereitschaft der Bevölkerung zur Blutspende eine unabdingbare Voraussetzung.

WAS WÄRE AUS DER SICHT EINES ÜBERREGIONALEN BLUTSPENDE-DIENSTES ERFORDERLICH?

Bislang wurde die Versorgung mit Blutkomponenten in Deutschland auch in Situationen mit Massenansturm von Verletzten gut bewältigt. Die letzten größeren Ereignisse waren die Massenpanik anlässlich der Love Parade im Jahr 2010 in Duisburg mit 21 Opfern (aufgrund der dabei entstandenen Verletzungsmuster wurde jedoch kaum Blut benötigt), der Amoklauf in einem Einkaufszentrum in München im Jahr 2016 mit neun Toten und fünf Verletzten sowie das LKW-Attentat auf dem Weihnachtsmarkt in Berlin ebenfalls im Jahr 2016 mit zwölf Toten und 55 Verletzten. Ereignisse in der Größenordnung von Madrid, Paris oder Nizza haben sich zum Glück nicht ereignet, sind aber sicher nicht auszuschließen. Diese würden aber bezüglich der Versorgung mit Blut deutlich größere Anforderungen stellen. Daher sollten künftig in die Übungen und Planungen zur Bewältigung derartiger Ereignisse die Blutspendedienste stärker eingebunden werden. Dies betrifft insbesondere:

- eine stärkere Einbindung der regionalen und überregionalen Blutspendedienste in die Alarmierungspläne und die Krisenkommunikation
- eine Information über die Verteilung der Opfer in die Krankenhäuser, damit die Blutkonserven an der richtigen Stelle vorliegen (Lieferungen an nicht betroffene Häuser vermeiden)
- eine Information über die aktuellen Vorräte an Blutkonserven in den Krankenhäusern (IT-Plattform)

Wünschenswert wären darüber hinaus Möglichkeiten für einen einfacheren und unkomplizierteren Austausch von Blutkonserven zwischen den Krankenhäusern im Krisenfall.

KÜNFTIGE ENTWICKLUNGEN

Bislang kamen im zivilen Großschadensereignis außerhalb der Versorgung im Krankenhaus (prähospital) Blutkomponenten in Europa nicht (oder kaum) zum Einsatz. Erfahrungen aus dem militärischen und internationalen Bereich sprechen für mittlerweile einen prähospitalen Einsatz von Blutkomponenten. Ob das bei der in Deutschland vorhandenen Rettungs-Infrastruktur erforderlich ist, bleibt zu diskutieren. In der internationalen Literatur ist jedoch bereits ein Wandel in der Trauma-Versorgung weg von kolloidalen Volumenersatzmitteln hin zum frühzeitigen Einsatz von Blutkomponenten bei bestimmten Verletzungsmustern wie sie bei Attentaten typischerweise auftreten (Schuss- und Splitterverletzungen) zu erkennen. In Krisensituationen könnte sogar Vollblut wieder zum Einsatz kommen. Dadurch könnte in der Zukunft der Blutbedarf pro Opfer steigen, was dann insbesondere die Notfallblutgruppen 0 für EKs und AB für Plasma betrifft.

Die Autoren



PD Dr. med. Thomas Zeiler

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



Dr. med. Andreas Opitz

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

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

Transfusionsmedizin in der Mongolei und Handlungsbedarf hinsichtlich der Forschung

EINLEITUNG

Die Transfusionsmedizin in der Mongolei hat insbesondere in den vergangenen zehn Jahren eine enorme Entwicklung genommen. Damit befindet man sich auf einem guten Weg zum Erfüllen des fachlichen Standards der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der Transfusionsmedizin und des Blutspendewesens, wobei die vollständige Umsetzung jedoch noch nicht abgeschlossen ist. Dringender Handlungsbedarf besteht jedoch immer noch hinsichtlich der wissenschaftlichen Aspekte der Transfusionsmedizin in der Mongolei, da eine systematische Bewertung der Prozesse nicht erfolgt. In PubMed unter den Suchbegriffen „blood group antigens and mongolia“ oder „transfusion medicine and mongolia“ findet man kaum Publikationen. Ziel dieses Artikels ist es, über den aktuellen Stand der Transfusionsmedizin in der Mongolei zu informieren und die Aufmerksamkeit auf transfusionsmedizinische Belange und Probleme in Entwicklungsländern zu lenken.

Obwohl die erste Bluttransfusion in der Mongolei schon im Jahr 1938 durchgeführt wurde und sich das Gesundheitssystem insgesamt fortschrittlich entwickelt hat, hat die Transfusionsmedizin eine sehr langsame und gleichzeitig schwache Entwicklung vollzogen. Erst im Jahr 2007 wurde in der Mongolei ein nationales Programm für die Verbesserung der Sicherheit, Qualität, Verfügbarkeit und Zugänglichkeit von Blut und Blutprodukten gesetzlich verabschiedet. Seitdem ist eine intensive Bestrebung im Land festzustellen, internationale Standards zur Bluttransfusion und zum Blutspendewesen zu etablieren. Durch internationale Zusammenarbeit mit Hilfe von asiatischen Entwicklungsfonds hat sich eine Organisationsstruktur gebildet, innerhalb derer auch nationale Standards für Blutspenderauswahl, Testung auf durch Blut übertragbare Krankheiten, die sichere Herstellung, Transport und rationale Anwendung der Bluttransfusion festgelegt wurden. Dieser Artikel beabsichtigt nicht, die Struktur und Entwicklung der Organisationen in der Mongolei zu beurteilen und mit internationalen Standards zu vergleichen. Stattdessen soll ein besonderer Fokus auf die wissenschaftlichen Aspekte der Transfusionsmedizin in der Mongolei in den Vordergrund gestellt werden.

Informationen zur Mongolei

Die Mongolei ist ein Binnenstaat und Entwicklungsland mit ca. drei Millionen Einwohnern auf einer Hochebene, die viereinhalbmal größer ist als Deutschland. Nahezu die Hälfte der Bevölkerung ist in der Hauptstadt Ulaanbaatar (auch: Ulan Bator) angesiedelt. Das Land besteht aus 18 Großregionen (genannt Aimag), welche wiederum aus mehreren Subregionen (genannt Sum) bestehen. Die Mongolei erfuhr in den 90er Jahren einen politischen Wandel mit der Folge einer schweren wirtschaftlichen Krise. Das politische System gilt jetzt als parlamentarische Demokratie mit einem Einkammerparlament, das alle vier Jahre gewählt wird. Heute konkurrieren mehrere Parteien um die Macht und es gibt regelmäßige Regierungswechsel. Die Wirtschaft in der Mongolei entwickelt sich nur sehr langsam aus einem ursprünglichen Agrarland weiter in Richtung Industrialisierung.

AKTUELLER STAND DER TRANSFUSIONS MEDIZIN IN DER MONGOLEI

Organisationsstruktur der Transfusionsmedizin in der Mongolei

Auf der Basis des 1965 gegründeten Transfusionszentrums wurde 2007 das Nationale Transfusionszentrum (NCTM) im Rahmen des Nationalen Programmes zur Verbesserung der Sicherheit, Qualität, Verfügbarkeit und Zugänglichkeit von Blut und Blutprodukten gegründet. 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 NCTM an der Spitze in der Hauptstadt Ulaanbaatar gefolgt von den regionalen 26 Zentren (Aimags) in den Krankenhäusern bis zur „Sum“-Ebene (**Abbildung 1**). Das NCTM ist zuständig für die Planung, Umsetzung, Koordinierung und das Monitoring (Überwachung) des Blutspendewesens im gesamten Land. Es ist direkt dem Gesundheitsministerium zugeordnet und koordiniert die Arbeit der 26 regionalen Blutbanken und von drei Blutbanken in der Hauptstadt. 2012 wurde ein nationales Blutspender-Programm etabliert, in dessen Folge 2017 erneut nationale Standards der Bluttransfusion festgelegt wurden.

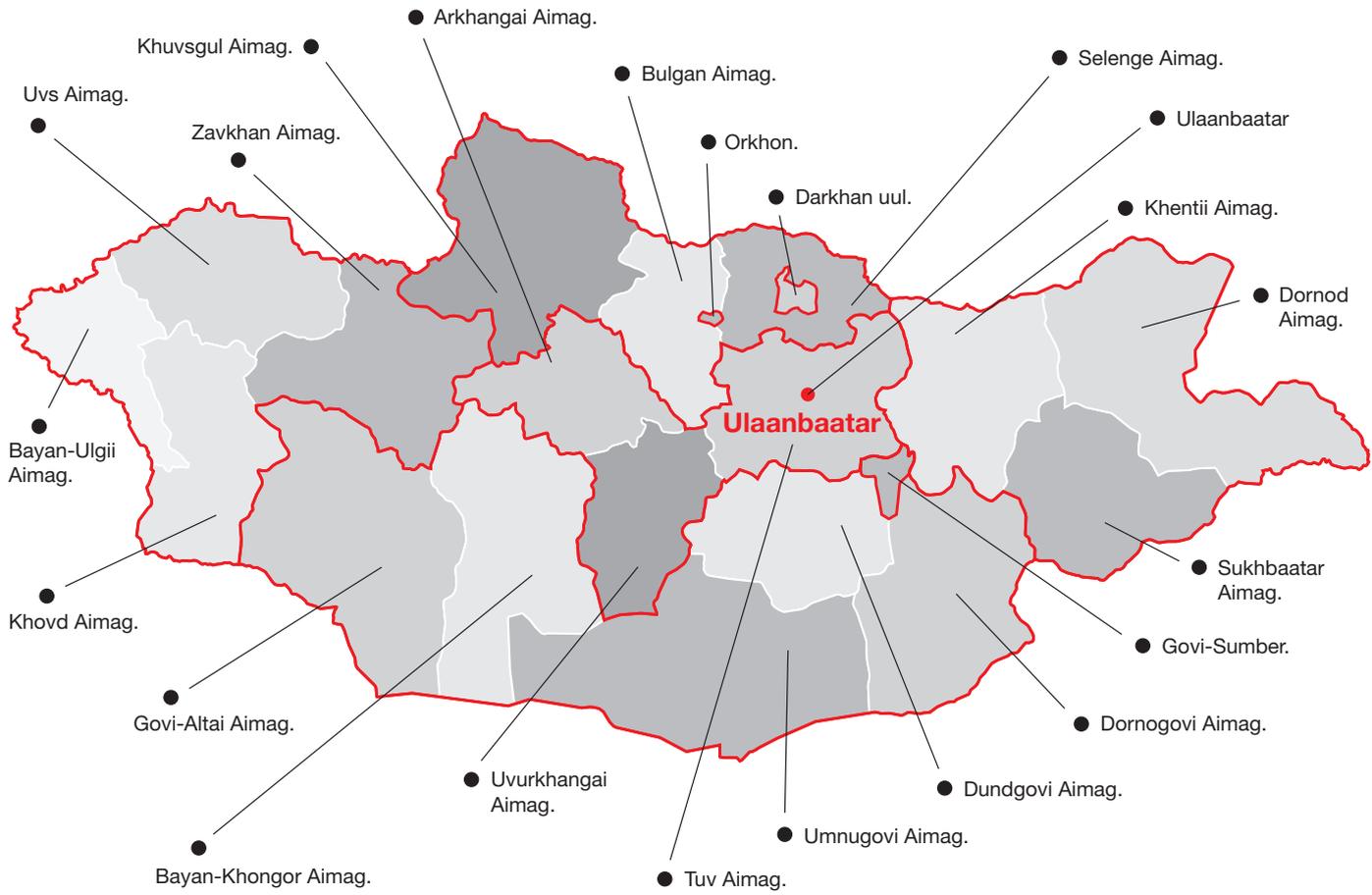


Abbildung 1: Organisationsstruktur der Transfusionsmedizin in der Mongolei

Das Nationale Transfusionszentrum (NCTM) in der Hauptstadt Ulaanbaatar bildet die Kernstruktur der gesamten Transfusionsmedizin in der Mongolei und koordiniert die Arbeit von 26 regionalen (Aimag) und drei in Ulaanbaatar befindlichen Blutbanken (Abbildung nach N. Erdenebayar).

Das Mongolische Rote Kreuz (MRK)

Im Jahr 1939 gegründet, wurde das MRK erst 1959 als das 84. Land im Verband der Internationalen Rotkreuz- und Rothalbmondbewegung aufgenommen. Basierend auf den Prinzipien der internationalen Rotkreuz- und Rothalbmondbewegung ist das MRK aktiv im Land tätig und deckt eine Vielzahl von Tätigkeitsfeldern ab. Dazu gehört die Armutsbekämpfung sowie die Unterstützung von Menschen bei Naturkatastrophen, wie z.B. extremer Kälte. Darüber hinaus werden viele Projekte zur Sicherung der Wasser- und Sanitärgrundversorgung wie auch der Hygiene betreut. Zusammen mit dem NCTM ist das MRK für die Blutversorgung der Bevölkerung an vorderster Front verantwortlich und organisiert die komplette mobile Entnahme und Spendertermine im ganzen Land (**Abbildung 2a und 2b**). So wie es dem ethischen Kodex der Internationalen Rotkreuz-Bewegung, der WHO und des Europarates entspricht, werden Blutspenden nicht vergütet.

Organisationsstruktur des NCTM

Das nationale Transfusionszentrum (NCTM) in der Hauptstadt Ulaanbaatar bildet die Kernstruktur der gesamten Transfusionsmedizin und des Blutspendewesens in der Mongolei. Mittlerweile ist in der Hauptstadt fast die Hälfte der Bevölkerung angesiedelt. Das NCTM ist verantwortlich für die Versorgung von 72 Krankenhäusern in Ulaanbaatar mit Blut und Blutprodukten, u.a. befinden sich in Ulaanbaatar die größten Kliniken und spezialisierten Zentren, die transfusionsmedizinische Versorgung benötigen. Aus diesem Grund spiegelt die Entwicklung des NCTM die transfusionsmedizinischen Fortschritte des ganzen Landes wider.

Die wichtigsten funktionalen Einheiten wie Entnahme, Herstellung, Zentrallabor und IT-Abteilung wie auch das Qualitätsmanagement (QM)-System sind bereits etabliert (**Abbildung 3**). Seit 2010 werden alle Patienten- und Spenderdaten elektronisch gespeichert.



Abbildung 2a: Versammlung der jungen Mitglieder des MRK, Quelle: <https://www.aspect-us.com/projects/the-mongolian-red-cross-society/>



Abbildung 2b: Studenten spenden Blut bei einer Blutspendeaktion beim MRK in Ulaanbaatar. Quelle: <https://www.ifrc.org/fr/nouvelles/nouvelles/asia-pacific/mongolia/mongolia-blood-donor-recruitment-faces-serious-funding-shortage-2007>

Mit Hilfe der Asiatischen Entwicklungsbank (ADB) wurde im Jahr 2016 ein neues Gebäude mit geeigneten Räumlichkeiten und Geräteausrüstungen gebaut. Nach Angaben des NCTM wurden im Jahr 2017 81.889 Einheiten von insgesamt 26 unterschiedlichen Blutprodukten hergestellt. Das INTERCEPT Blood System zur Pathogen-Inaktivierung in Plasma- und Pool-Thrombozytenkonzent-

traten sowie Bestrahlungsverfahren wurde 2018 neu eingeführt. **Abbildung 4** zeigt einige Herstellungsabläufe.

Das Zentrallabor ist die wichtigste Abteilung im NCTM und besteht aus dem Qualitätskontrolllabor, Infektionslabor und dem Immunhämatologischen Labor.

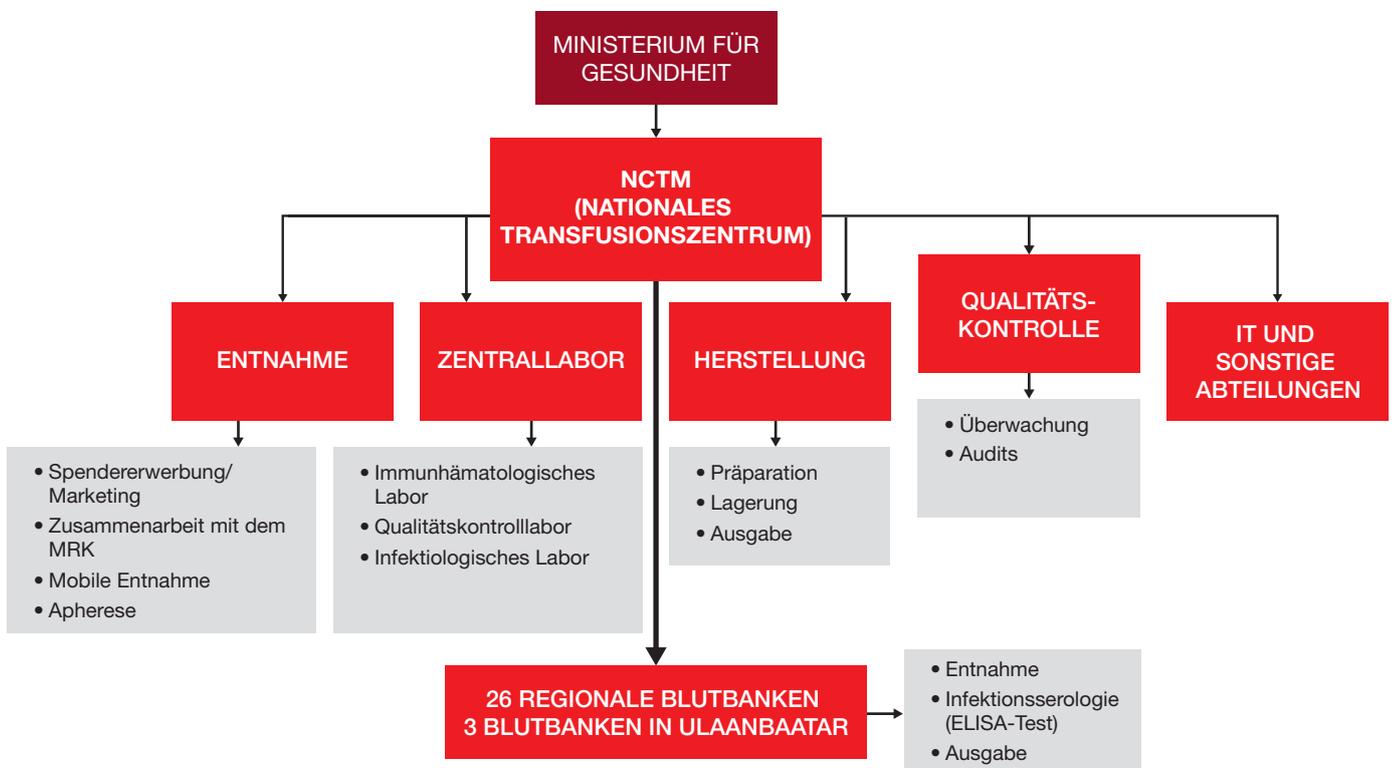


Abbildung 3:

Organisationsstruktur des NCTM. Direkt unter dem Ministerium für Gesundheit befindet sich das NCTM, verantwortlich für das gesamte Spektrum der Transfusionsmedizin für das ganze Land (Strukturdarstellung leicht modifiziert nach N. Erdenebayar).

Blutsicherheit und Untersuchung auf Infektionen

Ein bedeutendes transfusionsmedizinisches Problem in der Mongolei ist die Blutsicherheit. Das Land gehört zu den hochinfizierten Ländern der Welt mit Hepatitis und mehr als zehn Prozent der mongolischen Bevölkerungen sind mit Hepatitis B oder C infiziert (Daten von 2011, WHO-Bericht von 2015). Nach dem WHO-Bericht von 2015 stellen Hepatitis B und C mit ihren Folgeschäden die zweithäufigste Todesursache in der mongolischen Bevölkerung dar. 2017 startete die Mongolei ein nationales Leber-Gesundheitsprogramm mit großem Erfolg.

Gemäß der WHO-Empfehlung werden aktuell bei jeder Blutspende Testungen auf durch blutübertragbare Krankheiten wie HIV-I/-II, HBV, HBC und Syphilis als Standard geprüft. Im Jahr 2012 wurden Nukleinsäureamplifikationsverfahren (PCR) für HIV-I/-II, HBV sowie HBC eingeführt und seit 2016 sind diese zusammen mit dem ELISA-Verfahren verpflichtend für die Virus-, bzw. Antikörperdiagnostik. Dies jedoch nur im NCTM in Ulaanbaatar, auf Aimag-Ebene d.h. außerhalb der Hauptstadt Ulaanbaatar erfolgt die Virusdiagnostik ausschließlich mittels ELISA-Testung. Auf Sum-Ebene in den entfernten Provinzen findet die Testung nur durch Schnelltests statt, was eine höhere Fehleranfälligkeit sowie verminderte Sensitivität und Spezifität zur Folge hat. Bestätigungstests zur Überprüfung der Ergebnisse der Schnelltests sind nicht möglich.

Die Anzahl der Blutspender hat sich innerhalb der letzten zehn Jahre erfreulicherweise auf 32.609 verdoppelt. Auch zeigt sich eine sehr positive Entwicklung hinsichtlich der Eliminierung der durch Blut übertragbaren Infektionen von 30,8% in 2006 auf 6,7% in 2016 (**Abbildung 5**). Bemerkenswert ist, dass die Eliminierungsrate nach den aktuellen Daten von 2018 weiter auf 4% gesunken ist. Aus der Perspektive der westlichen Medizin sind diese Zahlen immer noch erschreckend hoch und benötigen weitere intensive Anstrengungen. Im Hinblick auf die gesunkene Rate von Infektionskrankheiten in Spenderblut ist davon auszugehen, dass die Aufklärung und Diagnostik bei Hepatitis-Erkrankungen in der Bevölkerung verbessert wurden. Eine wesentliche Rolle spielt hier die deutlich verbesserte Spenderauswahl. Nach der Anwendung der PCR-basierten Untersuchung auf Hepatitis-Viren seit 2006 besteht jedoch große Hoffnung auf weitere Eliminierung der Hepatitis-behafteten Blutprodukte.



Abbildung 4: Herstellungsabläufe im neuen Gebäude des NCTM, Quelle: zur Verfügung gestellt von N. Erdenebayar.

Blutbedarf und Spenderwerbung

Aktuell ist ein steigender Blutbedarf aufgrund der ansteigenden Anzahl der Transplantationen, vermehrtem Transfusionsbedarfs bei Geburten und einer ansteigenden Zahl diagnostizierter Krebserkrankungen (laut Angaben des nationalen Gesundheitsregisters 2017) zu verzeichnen. Obwohl der Anteil der Blutspender an der Gesamtbevölkerung zwischen 2011 und 2017 von 0,7 % auf 1,1 % angestiegen ist, reicht das wegen des ansteigenden Bedarfs nicht für die Versorgung der Bevölkerung aus (laut WHO-Empfehlung sollte die Blutspenderquote 3–5 % der Bevölkerung betragen). Die Blutversorgung wird nur zu 80 % des minimalen Blutbedarfs abgedeckt, da die Blutspenderquote zwei- bis fünffach niedriger ist als die von der WHO-empfohlene Spenderquote in Entwicklungsländern. Dies geht einher mit Finanzierungsschwierigkeiten bei der Spenderwerbung, Spendenaktionen und einer vernachlässigten Anerkennung der Bereitschaft zur Blutspende. Ein Blutspender-Register existiert, jedoch ist eine Blutspender-Datenbank noch nicht etabliert.

FEHLENDE WISSENSCHAFTLICHE DATEN IN DER TRANSFUSIONSMEDIZIN

Blutgruppenuntersuchung

Überraschend ist, dass es fast keine publizierten Daten zu allen transfusionsmedizinisch relevanten Daten inklusive der Blutgruppenverteilung gibt. Das NCTM hat aus den im elektronischen Datenbanksystem registrierten 124.993 Fällen die AB0- und RhD-Frequenzen analysiert (Tabelle 1). Die AB0- und RhD-Testung ist seit 2004 als Routine-Untersuchung für alle Blutspender verpflichtend.

Wie in der Tabelle zu sehen, ist der RhD-negative Bevölkerungsanteil mit 0,8 % sehr gering. Dadurch ist auch die Anzahl an RhD-negativen Spendern entsprechend gering. Andere Blutgruppenantigene wie Rhesus-Untergruppen, Antigene im MNS-, Kell-, Duffy-, Diego- und P-System wurden zwar gelegentlich untersucht (Kidd und weitere Systeme wurden nicht betrachtet), aufgrund der geringen Anzahl der Spender sind die Ergebnisse allerdings kaum

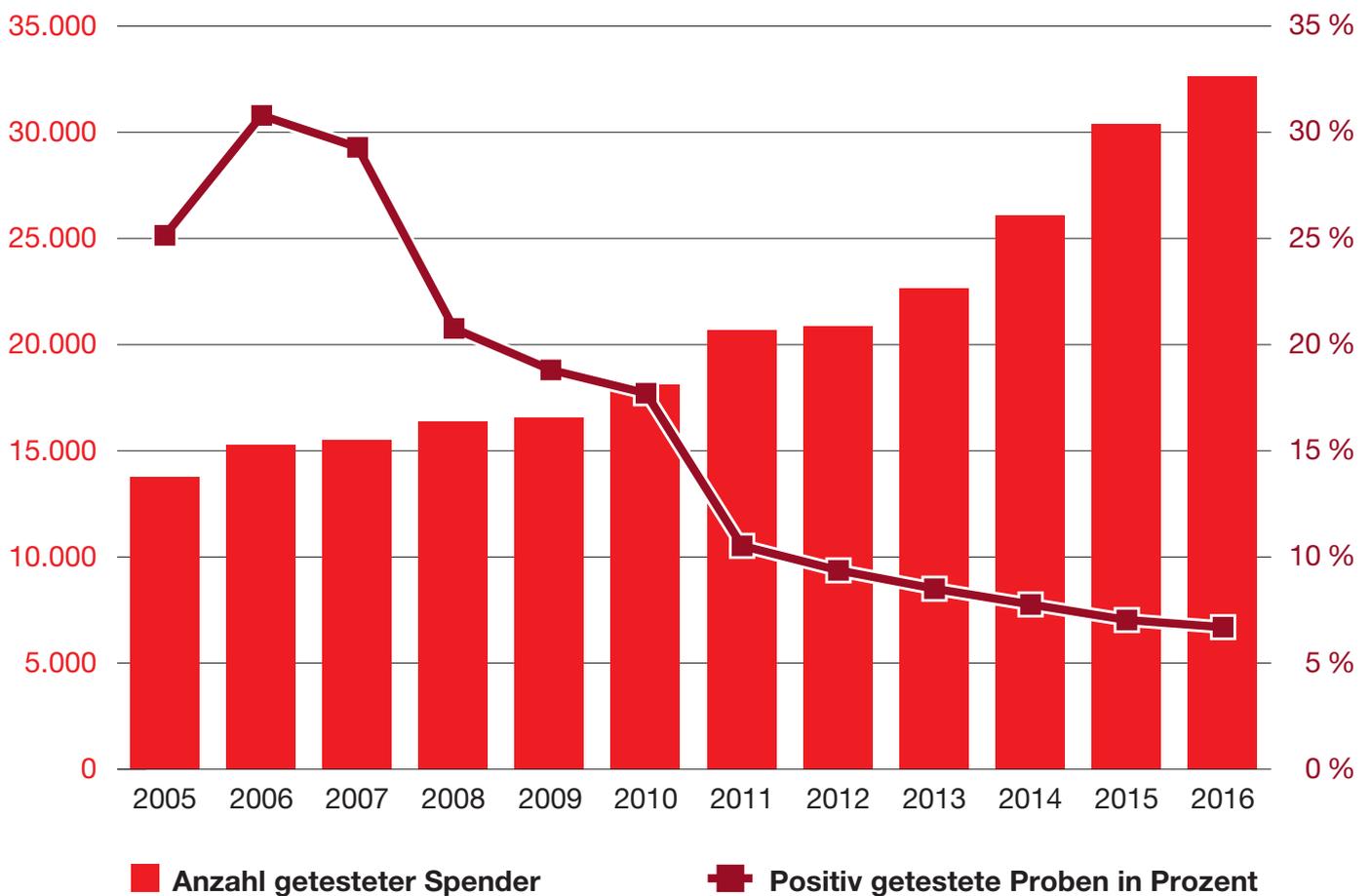


Abbildung 5: Ergebnisse der Bekämpfung gegen blutübertragbare infektiöse Krankheiten seit 2005 im Spenderblut

Die roten Säulen stellen die Anzahl der Spender pro Jahr zwischen 2005 und 2016 dar, die dunkelroten Punkte zeigen die Prozentzahl der positiv getesteten Proben auf Infektionskrankheit (Abbildung nach N. Erdenebayar).

Land	Mongolei				Deutschland			
Anzahl der Proben	124.993							
Blutgruppe, RhD-positiv Daten in %	0 38,8	A 22,1	B 30,9	AB 7,4	0 35	A 37	B 9	AB 4
Blutgruppe, RhD-negativ Daten in %	0 0,3	A 0,18	B 0,2	AB 0,12	0 6	A 6	B 2	AB 1

Tabelle 1: Blutgruppenverteilung in der Mongolei (Statistik 2018) im Vergleich mit Deutschland

repräsentativ. Untersuchungen in den Jahren 2003 und 2010 umfassten nur 177, bzw. 42 Spender. Eine systematisierte Analyse der Verteilung der Blutgruppenantigene steht daher noch aus und wäre sehr wichtig.

Molekularbiologische Typisierung

Eine molekularbiologische Typisierung der Blutgruppen bei unklaren serologischen Befunden und Identifizierungen seltener Blutgruppenantigen-Konstellationen ist bisher gar nicht begonnen worden. Eine nationale Erfassung der Verteilung von Blutgruppenantigenen inklusive der seltenen Blutgruppenantigene ist absolut notwendig. Ein weiteres wichtiges, ungeklärtes Thema ist, welcher Anteil von den 99,2% der RhD-positiven Bevölkerung einem Weak D oder Partial D zuzuordnen ist.

Antikörpersuchtest

Die Auswahl von Erythrozytenkonzentraten basiert bislang ausschließlich auf der Kompatibilität der bestimmten ABO- und RhD-Blutgruppen. Dadurch kommt es häufiger zu inkompatiblen Transfusionen. Das immunhämatologische Labor im NCTM verfügt als einziges Referenzlabor im ganzen Land erst seit 2015 über Antikörpersuchzellen, Testzellpanels, Gelkarten und die zugehörige Ausstattung. Es gibt keine systematisch erhobenen Daten zur Antikörperbildung bei Patienten und Spendern. Ebenso liegen keine Daten zur Häufigkeit transfusionsbedürftiger Krankheitsbilder z. B. Sichelzellanämie und die β -Thalassämie vor. Laut Angaben des Gesundheitsministeriums im Jahr 2012 hat das Labor die ISO-Norm 9001 der WHO noch nicht erreicht. Dies auch vor dem Hintergrund, dass permanent qualifizierte Ärztinnen und Ärzte sowie technisches Laborpersonal fehlen.

Thrombozytenkonzentrate

Pool-Thrombozytenkonzentrate (P-TK) werden seit 2010 ausschließlich im NCTM hergestellt. Die Gesamtzahl hergestellter Produkte ist relativ gering, aber die Tendenz steigend. Im Jahr 2018 wurden insgesamt 1.175 P-TK her-

gestellt. Es gibt weder eine HPA (Human Platelet Antigen)-Typisierung der Spender noch eine Thrombozyten-Antikörperdiagnostik. Wissenschaftliche Daten im Zusammenhang mit Inkompatibilitäten durch HPA- und HLA (Human Leukocyte Antigen)-Antikörper fehlen gänzlich.

Fetomaternale Inkompatibilität

Da erst ab dem Jahr 2015 Antikörpersuchtests durchgeführt werden, ist nicht bekannt wie häufig die Anti-D-Antikörperbildung ist. Bei den wenigen RhD-negativen Müttern ist das Immunisierungsrisiko durch ein RhD-positives Kind hoch. Im Norden des Landes in den Grenzregionen zu Russland ist eine hohe Anzahl fetomaternaler Inkompatibilitäten und erhöhter Hämolyseraten registriert worden (laut Angaben des nationalen Gesundheitsregisters 2017). Dies lässt vermuten, dass unter der Bevölkerung dieser Region die Anzahl der Rh-negativen Mutter höher sein könnte oder aber Inkompatibilitäten im Bereich anderer Blutgruppen vermehrt auftreten.

Sonstige Probleme

Das Gesundheitsministerium führt ein Register zur Erfassung schwerer Transfusionsreaktionen und unerwünschter Nebenwirkungen bei Blutprodukten, aber eine vergleichbare Überwachungsbehörde wie das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Deutschland existiert nicht. Das QM-System ist in Entwicklung, jedoch fehlt derzeit eine QM-Datenbank. Nach den Angaben des Gesundheitsministeriums im Jahr 2012 haben die Medizinstudenten kein curriculares Fach für Transfusionsmedizin.

Die finanzielle Ausstattung der transfusionsmedizinischen Einrichtungen insbesondere in der Peripherie und die Verfügbarkeit von Forschungsmitteln ist wie in Entwicklungsländern zumeist üblich sehr eingeschränkt und lässt in naher Zukunft keine durchgreifenden Verbesserungen erwarten.

Ausblick und mögliche Hilfestellungen

Entwicklungsländer wie die Mongolei haben innerhalb der letzten Jahre durchaus deutliche Fortschritte im Bereich der transfusionsmedizinischen Versorgung gemacht. Um zu dem Niveau hochentwickelter Länder aufzuschließen zu können, bedarf es jedoch noch einer Reihe weiterer Anstrengungen. Diese liegen einerseits auf der administrativen Ebene des Landes, um durch die Gesundheitsbehörde entsprechende finanzielle Mittel, Strukturen und Ausbildungen bereitzustellen. Andererseits ist der internationale Austausch mit Transfusionsmedizinern hoch entwickelter Länder unabdingbar, um systematische Untersuchungen zu Blutgruppenfrequenzen, Antikörperbildung,

Transfusionsreaktionen, Produktsicherheit etc. durchzuführen und zu bewerten. Am ehesten könnte dies im Rahmen internationaler Kooperationsprogramme sowie dem Austausch von Studenten und Ärzten gelingen. Die Autorin ist offen für Fragen und Anregungen zum Thema.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Erdenebayar Namjil (MD, PhD), Generaldirektor des NCTM der Mongolei und Frau Ariunzaya Bat-Erdene (MD), Dozentin in der Schule der Biomedizin der Nationalen Medizinischen Universität der Mongolei für die Unterstützung mit aktuellen Informationen, Daten und Bildmaterial bedanken.

Die Autorin



PD Dr. med. Erdenechimeg Günther
DRK-Blutspendedienst Bad Kreuznach
Ärztin zur Weiterbildung als Fachärztin für
Transfusionsmedizin
Fachärztin für Innere Medizin (Mongolei)
e.guenther@bsdwest.de

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

Honorararzt beim Blutspendedienst

Rentables Upgrade mit Abwechslungs-Garantie



Honorararzt beim Blutspendedienst. Eine Tätigkeit, so facettenreich wie die Menschen und Aufgaben, mit denen man in Verbindung kommt. Als spannende sowie rentable Möglichkeit, den Arbeitsalltag abwechslungsreicher zu gestalten, bietet diese Tätigkeit allen interessierten Medizinerinnen und Medizinern die Chance auf berufliches Upgrade. Mit Dr. Martina Götz-Lurati und Dr. Werner F. Madei berichten zwei, die es wissen müssen, über ihre Erfahrungen und die Vorteile dieser attraktiven Aufgabe.

DR. WERNER F. MADEI



Dr. Werner Madei (64) ist seit 1985 als Honorararzt für den Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes freiberuflich tätig. Im gleichen Jahr begann auch die Bundeswehrkarriere von Dr. Madei, die ihn als Anästhesist, Intensiv- und Notfallmediziner an die Bundeswehrkrankenhäuser München und Amberg

geführt hat. Auf seinem beruflichen Werdegang hat ihn die Tätigkeit als Honorararzt nie losgelassen und die Transfusionsmedizin war auch immer integraler Bestandteil seiner beruflichen Laufbahn. Trotz zahlreicher Auslandseinsätze mit der Bundeswehr, in dessen Rahmen er sich weitere transfusionsmedizinische Kenntnisse aneignete, fand Dr. Madei immer ausreichend Zeit, als Honorararzt für die zahlreich angebotenen mobilen Blutspendetermine in ganz Bayern tätig zu sein.

„Durch die freiberufliche Tätigkeit als Honorararzt ist man mit einem sehr vielschichtigen Spenderklientel konfrontiert, das aus allen Gesellschaftsschichten stammt und muss sich ständig diesen unterschiedlichen Personengruppen in den ärztlichen Gesprächen anpassen. Die sich in einem regelmäßigen Modus ändernden Hämotherapierichtlinien müssen gesichtet, angepasst und umgesetzt werden. Im Laufe der Zeit entwickelt man eine sehr umfangreiche Fachexpertise in Sachen Reisemedizin, die oft über die Kenntnisse eines Hausarztes oder Allgemeinmediziners hinausreicht. Wenn man die Tätigkeit eines Honorararztes ernst nimmt, beschäftigt man sich auch unweigerlich mit Notfallmedizin, mit der Behandlung von Zwischenfällen und versucht, durch Hospitationen seine handwerklichen Fähigkeiten z.B. im Rahmen von Notfall- und Kollapsbehandlung zu verbessern und sich auf

einem aktuellen Stand zu halten. Sehr zu empfehlen ist es auch, sich mit der Vorgehensweise in anderen Ländern zu befassen und auf Kongressen internationalen Kontakt mit ausländischen Blutspendediensten aufzunehmen. Man sieht sehr schnell, dass es gerade in der Medizin einfach ist, auch noch dem kleinsten Fachgebiet hochinteressante Aspekte abzugewinnen. Langeweile kommt nie auf.“

Im November 2018 hat sich Dr. Madei bereit erklärt, die Interessen der freiberuflich tätigen Blutspendeärzte zu vertreten. Ziel ist es, in regelmäßigen Treffen mit der Geschäftsführung und dem ärztlichen Koordinator der mobilen Blutspende des Blutspendedienstes des BRK, die Interessen, Wünsche und „Herzensangelegenheiten“ in beide Richtungen zu vermitteln.



DR. MARTINA GÖTZ-LURATI



Dr. Martina Götz-Lurati ist seit fast 20 Jahren als Ärztin mit dem Blutspendedienst verbunden. Im Interview erzählt sie von ihren Erfahrungen mit der Tätigkeit auf den Blutspendeterminen.

Frau Dr. Götz-Lurati, welchen Stellenwert hat die Tätigkeit als Honorararzt beim Blutspendedienst aus Ihrer Sicht?

Der Honorararzt ist ein wichtiges Glied in der Kette der Blutversorgung in Bayern. Pro Tag werden hier 2.000 Blutkonserven für Patienten benötigt. Die große Bedeutung der Blutspende für das Gemeinwohl sollte sich jeder Arzt bewusst machen und in diesem Zusammenhang auch das Engagement der Spender schätzen. Ich bin gern Honorarärztin, weil mir der Kontakt zu den Spendern wichtig ist, ich flexibel und in Eigenverantwortung als Selbstständige arbeiten kann und es eine wertvolle Aufgabe mit einem guten Nebenverdienst für mich ist.

Was sind die konkreten Aufgaben eines Honorararztes?

Alle Freiwilligen, die zum Blutspenden kommen, zu untersuchen. Dazu gehört es, den Puls, Blutdruck und die Temperatur des Spenders zu messen. Der Arzt muss die Eignung zur Blutspende beurteilen. Bei Unklarheiten, die im beantworteten Spenderfragebogen auftauchen, gilt es, noch einmal nachzuhaken. Treten bei der Spende Komplikationen auf, muss der Spender direkt durch uns versorgt werden. Als Arzt muss man solange vor Ort bleiben, bis der letzte Spender den Termin in guter Verfassung verlässt.

Welche Fähigkeiten sollte man aus Ihrer Sicht mitbringen?

Formal muss man eine ärztliche Approbation besitzen. Das bedeutet, das Studium mit einer ärztlichen Prüfung abgeschlossen zu haben. Man sollte aufmerksam und geduldig sein und natürlich die Spendereignungskriterien kennen. Letztlich hat der Arzt die Verantwortung für den Spender und dessen gespendetes Blut auf dem Termin. Aufgrund der großen Anzahl an Spendern muss man zügig, aber dennoch genau über die Fragebögen gehen. Das wird irgendwann zur Routine.

Warum haben Sie sich für diese Tätigkeit entschieden?

Als ich angefangen habe, hatte ich ein kleines Kind und konnte keine festangestellte Vollzeitbeschäftigung ausüben. Da war die freiberufliche Honorararztstätigkeit bei

den Blutspendeterminen am Nachmittag ideal. Für mich war es von Beginn an eine bereichernde Arbeit, die sicher auch für pensionierte Kollegen interessant ist.

Wie oft ist der Honorararzt im Monat im Einsatz?

Ich habe manchmal vier bis fünf Termine im Monat übernommen, aber hin und wieder waren es ausnahmsweise auch mal mehr, je nachdem wieviel Zeit ich erübrigen konnte. Denn der Blutspendedienst bietet die Termine zunächst an, anschließend kann man frei wählen. Es kommen auch manchmal Spontananfragen. Bezahlt wird man auf Basis der geleisteten Stunden und der untersuchten Spender zuzüglich Fahrtkosten (Kilometer und Fahrzeit). Es besteht daher Freiheit und kein Angestelltenverhältnis mit der Pflicht zur Übernahme von Tätigkeiten.

Welche Ansprechpartner hat der Arzt auf den Terminen?

Die Ärzte pflegen viel Kontakt – zum einen zu den Entnahmeteams des BSD, außerdem zu den Ehrenamtlichen des BRK-Kreisverbands und natürlich zu den Spendern.

Wie gestaltet sich der Kontakt?

Die freiberuflichen Honorarärzte und die angestellten Mitarbeiter in den Einsatzteams kennen sich von vielen gemeinsamen Einsätzen. Die Zusammenarbeit mit den BSD-Mitarbeitern und BRK-Helfern läuft sehr partnerschaftlich ab. Zu einigen Spendern hat man über die Jahre sogar eine persönliche Bindung – und man kennt ihre Krankengeschichten. Generell ist der Kontakt zu den Spendern für mich fast immer positiv gewesen. Sie sind freundlich und offen. Den Spendern gebührt unser Respekt für das, was sie immer wieder leisten. Ich kenne viele, die regelmäßig kommen, um anderen Menschen zu helfen. Das ist beeindruckend!

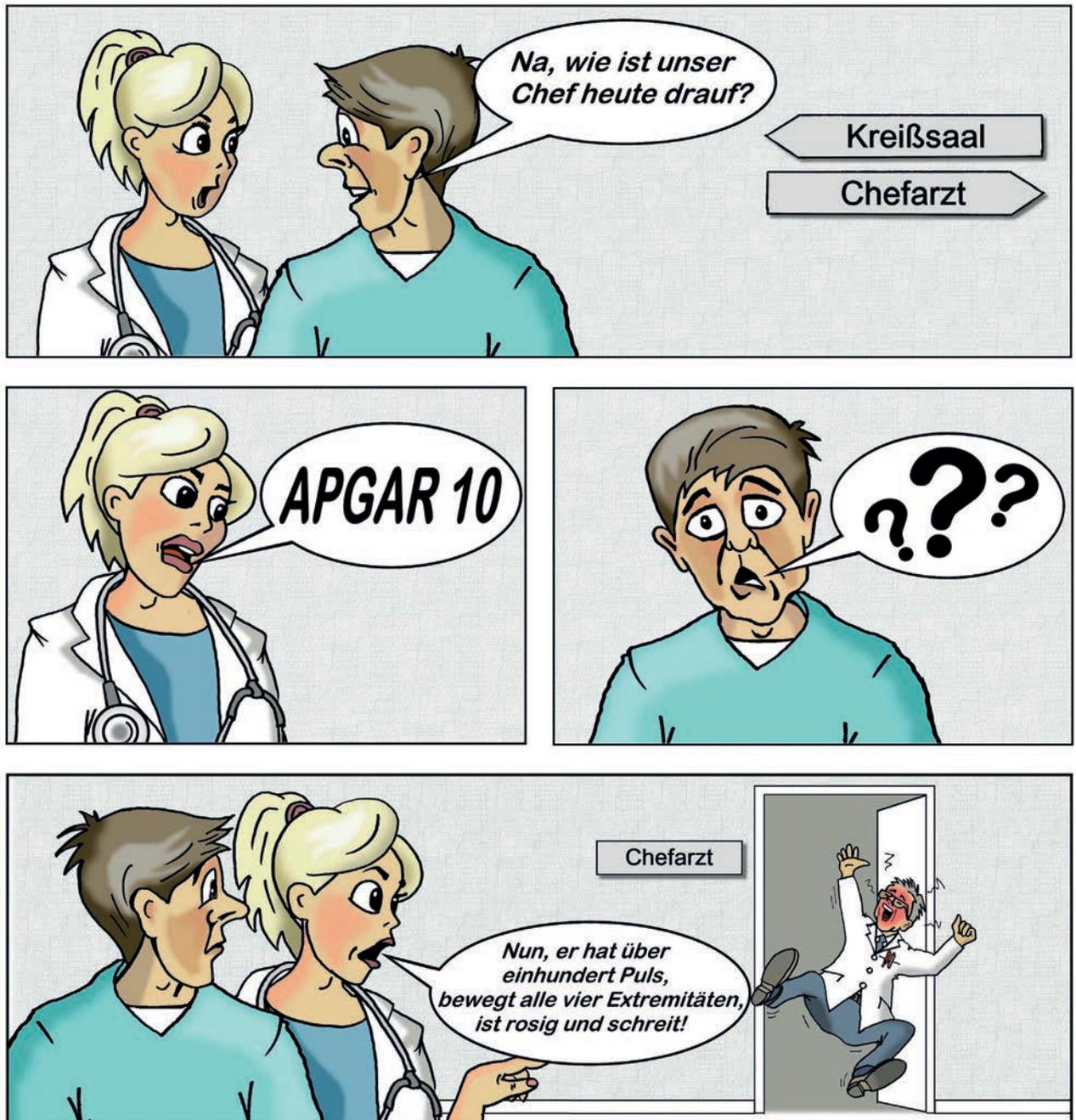
Frau Dr. Götz-Lurati, vielen Dank für das Gespräch und Ihren Einsatz!

Frau Dr. Götz-Lurati wechselte zum 01.10.2017 aus der freiberuflichen Tätigkeit in eine Festanstellung in den Innendienst des BRK-Blutspendedienstes und ist seitdem für medizinische Fragen im Bereich Spenderservice zuständig.

Der kleine Hämotherapeut: Neulich in der Geburtshilfe ...

Idee: M. M. Müller & C. Geisen

Illustration: L. Poggemann



Virginia APGAR (07.06.1909 – 07.08.1974) war eine amerikanische Chirurgin, Anästhesistin und Mitbegründerin der modernen Neonatologie, deren 1952 entwickelter **APGAR-Score** die Beurteilung des klinischen Zustands („Lebenszeichen“) von Neugeborenen revolutionierte und deren Score in ergänzter Form noch heute, 66 Jahre später, weltweit gebräuchlich ist. Dabei werden beim Neugeborenen standardisiert **A**tmung, **P**uls, (**M**uskel- oder) **G**rundtonus, **A**ussehen (= Hautfarbe) und **R**eflexe (→ **APGAR**-Score) eine, fünf und zehn Minuten nach der Geburt mit Punkten beurteilt. Für jedes der fünf Kriterien werden Punkte von 0 (= nicht vorhanden) bis 2 (= voll ausgeprägt) vergeben, so dass ein Wert zwischen 0 und maximal 10 Punkten zu jedem der drei o.g. Zeitpunkte erhoben wird. Werte unter 5 zeigen eine akute Lebensgefahr für das Neugeborene an.

Ihre Cartoon-Idee in der Hämotherapie!

SIE HABEN SELBST EINE IDEE FÜR EINEN
CARTOON ZUM THEMA MEDIZIN?

Senden Sie uns Ihre Idee schriftlich oder skizziert an
redaktion@drk-haemotherapie.de.



ANZEIGE

MEINE BLUTSPENDE

DER DIGITALE SPENDERSERVICE

Deutsches Rotes Kreuz 
DRK-Blutspendedienste



Die Blutspende-App

Der digitale Spenderservice
für Blutspenderinnen und
Blutspender.

Der digitale Spenderservice ist die neue Service-App
für Blutspenderinnen und Blutspender in Deutschland.

Sie können sich ganz einfach online auf
www.spenderservice.net oder in der Blutspende-App
mit Ihrer Spendernummer registrieren und haben damit
alle wichtigen Infos, Daten und Services rund um Ihre
Blutspende immer im Blick.

Weitere Infos und die Registrierung finden Sie auf:

www.spenderservice.net

Installieren Sie sich die Blutspende-App:



SPENDE
BLUT 
BEIM ROTEN KREUZ

Die Autoren



Dr. rer. nat. Michael Chudy

Dr. Michael Chudy ist Diplom-Biologe. Seit Januar 2015 leitete er kommissarisch das Fachgebiet Molekulare Virologie am Paul-Ehrlich-Institut und im Mai 2018 übernahm er die Leitung des Fachgebiets.

Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Langen, Michael.Chudy@pei.de



PD Dr. med. Erdenechimeg Günther

Privatdozentin Dr. med. Erdenechimeg Günther, geb. Shagdarsuren ist seit 2017 im DRK-Blutspendedienst in Bad Kreuznach als Weiterbildungsärztin im Fach Transfusionsmedizin tätig. Sie hat sowohl in der Mongolei als auch in Deutschland das Studium der Humanmedizin abgeschlossen. In der Mongolei war sie 7 Jahre ärztlich tätig, hat eine Facharztbildung für Innere Medizin erworben und arbeitete zuletzt als Dozentin in der Abteilung für Nephrologie an der Medizinischen Universität der Mongolei. Durch den Deutschen Akademischen Austauschdienst ist sie 1996 nach Deutschland gekommen. Nach einer kurzen klinischen Tätigkeit in der Klinik für Nephrologie und Hypertensiologie im Klinikum Berlin-Buch war sie bis 2017 in der medizinischen Forschung tätig, wobei sie zunächst in Berlin im Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin gearbeitet und 2006 zum Institut für Molekulare Kardiovaskuläre Forschung an der RWTH Aachen gewechselt ist. 2003 hat sie an der Universitätsmedizin Berlin, Charité im Fach Immunologie und Bluthochdruckforschung promoviert. An der RWTH in Aachen hat sie sich 2012 im Fach Molekulare Medizin habilitiert.

DRK-Blutspendedienst Rheinland-Pfalz und Saarland gGmbH, Bad Kreuznach, e.guenther@bsdwest.de



Prof. Dr. Jörg Hofmann

Prof. Dr. Jörg Hofmann ist seit 2006 am Institut für Virologie, Charité Universitätsmedizin Berlin als Leiter der klinischen Virusdiagnostik tätig. Auch nach der Gestellung an das Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH im Jahr 2013 verantwortet er diesen Bereich.

Institut für Virologie, Charité Universitätsmedizin Berlin und Labor Berlin – Charité-Vivantes GmbH, Joerg.Hofmann@laborberlin.com



Dr. med. Andreas Opitz

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

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

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

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

DRK-Blutspendedienst Rheinland-Pfalz und Saarland gGmbH, Bad Kreuznach, a.opitz@bsdwest.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 der DRK-Blutspendedienst West gGmbH 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 gGmbH, 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



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

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

Abonnieren Sie die hämotherapie als digitale Ausgabe!

So verpassen Sie keine Ausgabe mehr!

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

Die hämotherapie erscheint als ebook und als PDF-Version.



www.drk-haemotherapie.de

Alle Ausgaben auch online als PDF & ebook