hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

33
2019



TITELTHEMA

Herstellung von Blutkomponenten aus Vollblutspenden aus der Perspektive großer Blutspendedienste

WEITERE THEMEN IN DIESER AUSGABE:

- Kaltlagerung von Thrombozyten
- Ergebnisse der internationalen PBM-Konsensus-Konferenz in Frankfurt 2018
- Einhundert Jahre Frauenmilchbanken
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie
- Qualitätssicherung Hämotherapie in Hessen

Deutsches Rotes Kreuz
DRK-Blutspendedienste

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, 33/2019, Seite ...

hämotherapie

Inhalt

Editorial 33/2019 — 3

Kaltlagerung von Thrombozyten: Aktuelle Herausforderungen und zukünftige Perspektiven — 4–11
Dr. rer. nat. Irene Marini, Yoko Tamamushi, Dr. med. Karina Althaus

Patient Blood Management: Ergebnisse der ersten internationalen Konsensus-Konferenz in Frankfurt 2018 — 12–15
PD Dr. med. Thomas Zeiler

Herstellung von Blutkomponenten aus Vollblutspenden aus der Perspektive großer Blutspendedienste — 16–27
Dr. rer. nat. Garnet Suck, Dr. med. Veronika Brixner, Dr. med. Markus M. Müller, PD Dr. med. Thomas Zeiler

Einhundert Jahre Frauenmilchbanken – ein neues Betätigungsfeld für Blutspendedienste — 28–31
Dr. med. Veronika Brixner, Prof. Dr. med. Rolf Schlößer

Heparin-induzierte Thrombozytopenie: von der bakteriellen Abwehr zu einem neuen Mechanismus der Autoimmunität — 32–48
Prof. Dr. med. Andreas Greinacher

Qualitätssicherung Hämotherapie in Hessen — 49–51
Silke Nahlinger, Dr. med. Andreas Opitz, Nina Walter

Doc Esser und Katharina — 52–55
Claudia Müller

Cartoon „Der kleine hämotherapeut“ — 56

Die Autoren — 58–59



Prof. Dr. med. Hermann Eichler
1. Vorsitzender der DGTI
Direktor des Instituts für klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
am Universitätsklinkum des Saarlandes

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

Die wissenschaftliche Transfusionsmedizin ist eine zwar eine recht junge Disziplin – erst 1818 erfolgte die erste erfolgreiche Blutübertragung von Mensch zu Mensch durch Dr. James Blundell in London – doch inzwischen basiert die moderne Hochleistungsmedizin ganz wesentlich auch auf der jederzeitigen Verfügbarkeit von wirksamen und sicheren Blutkomponenten. Die aktuellste Auswertung des Paul-Ehrlich-Instituts zu den Meldedaten nach Transfusionsgesetz für 2018 zeigt, dass in Deutschland rund 593.000 Thrombozyten-Konzentrate (TK) von den Blutspendediensten hergestellt wurden, davon 54,4 % mittels Apherese-Verfahren und 45,6 % durch sogenanntes Pooling aus Vollblutspenden (www.pei.de/tfg-21). In dieser Ausgabe der hämotherapie wird unter anderem auch diese hoch standardisierte TK-Präparation in einem modernen Herstellungszentrum des DRK-Blutspendedienstes West im Detail beschrieben. Diese labilen TK-Präparate werden aktuell bei Raumtemperatur gelagert und haben daher eine relativ kurze Haltbarkeit von nur wenigen Tagen; als Konsequenz verfallen rund 15 % der wertvollen TK entweder bei den Herstellern oder den belieferten Einrichtungen der Krankenversorgung. Aktuelle wissenschaftliche Studien beschäftigen sich daher mit der Frage, wie die TK-Lagerung weiter optimiert werden kann, um bei stabiler Wirksamkeit einerseits die Lagerungszeit zu verlängern und damit den Verfall zu reduzieren, andererseits aber auch die Sicherheit dieser Präparate weiter zu erhöhen. Ein Beitrag aus der Transfusionsmedizin am Universitätsklinikum Tübingen befasst sich daher sehr ausführlich mit den verschiedenen Aspekten der TK-Lagerung bei +4 °C und beschreibt die möglichen Konsequenzen für die Produktqualität.

Die Transfusionsmedizin beschäftigt sich als klinisches Fach natürlich auch mit der sachgerechten Anwendung von Blutkomponenten auf der Basis neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse. Durch die entscheidende Initiative von Herrn Professor Seifried von der Goethe-Universität in Frankfurt wurde 2018 eine große internationale Konsensus-Konferenz zur klinischen Hämotherapie vorbereitet und durchgeführt, deren Ergebnisse bereits prominent publiziert wurden (Mueller MM, et al. JAMA 2019;321:983-997). In dieser Ausgabe finden Sie eine prägnante Zusammenfassung von relevanten Ergebnissen dieser überaus wichtigen Veranstaltung.

Als 1. Vorsitzender der DGTI und Kongresspräsident möchte ich Sie zum Abschluss ganz herzlich zur 52. Jahrestagung unserer Fachgesellschaft vom 18.–20.09.2019 nach Mannheim einladen (https://www.dgti-kongress.de/). Dort werden wieder die aktuellsten wissenschaftlichen Daten aus allen Bereichen der Transfusionsmedizin vorgestellt und diskutiert. Diese Leistungsbreite zeigt sehr eindrücklich, dass sich die Transfusionsmedizin aus den ersten Anfängen im 19. Jahrhundert bis heute zu einem hochspezialisierten klinischen Querschnittfach entwickelt hat, das die moderne Patientenversorgung entscheidend mitträgt.

Herzlichst,
Hermann Eichler

Dr. rer. nat. Irene Marini, Yoko Tamamushi, Dr. med. Karina Althaus

Kaltlagerung von Thrombozyten: Aktuelle Herausforderungen und zukünftige Perspektiven

Zusammenfassung

Thrombozyten spielen die Schlüsselrolle in der primären Hämostase, daher ist die Thrombozyten(konzentrat)-Transfusion, besonders im Fall von schweren Blutungen, essentiell. Die ersten Versuche Thrombozyten zu lagern erfolgten bei +4 °C. Aufgrund der eingeschränkten Funktionalität wurde jedoch bald die Lagerung bei +22 °C favorisiert. In den letzten Jahren hat sich jedoch die Lagerung von Thrombozyten auf Grund der mehr und mehr eingesetzten Additivlösung als Lagermedium deutlich gewandelt. Durch die Lagerung in Additivlösung scheint die Lagerbarkeit bei +4 °C günstig beeinflusst. Thrombozyten zeigen deutlich weniger Lagerungsschäden und die Lagerungsdauer lässt sich deutlich verlängern, ohne das Risiko für ein bakterielles Keimwachstum zu erhöhen.

Summary

Platelets play the key role in primary hemostasis, the transfusion of platelet concentrates is therefore essential in case of bleeding. Initially platelet concentrates were stored at +4 °C. Because of better platelet function and viability, platelet concentrates stored at +22 °C were soon favored compared to platelet concentrates stored at +4 °C. In recent years it has become more and more common to store platelets in additive solution. Additive solutions seem to be suitable for storage of platelets at +4 °C with comparable platelet function and properties compared to storage at +22 °C. Platelets have less storage lesions and an extension of the storage time seems possible without increasing the risk of bacterial contamination.

PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DER THROMBOZYTEN

Im Blut eines gesunden Menschen befinden sich 150.000 bis 400.000 Thrombozyten pro µL Blut. Sie sind die kleinsten korpuskulären Bestandteile des Blutes und ihnen kommt eine Schlüsselfunktion in der primären Hämostase zu. Sie bilden damit eine wichtige Grundlage für die Thrombusformation. Sie besitzen keinen Zellkern, sind jedoch eingeschränkt zur Proteinbiosynthese fähig. Ein Mangel an Thrombozyten kann sowohl durch eine unzureichende Bildung von Thrombozyten oder durch einen verstärkten Abbau derselben entstehen. Beide Formen sind sowohl angeboren als auch erworben möglich. Bisher sind z. B. über 80 Gene bekannt, die zu angeborenen Bildungs- und Funktionsstörungen führen. Es kommen jährlich neue Kandidatengene dazu. Die Knochenmarkssuppression im Rahmen von verschiedenen Chemotherapeutika ist eine der häufigsten Gründe für eine erworbene Bildungsstörung. Bei den erworbenen Thrombozytopenien durch beschleunigten Abbau richten sich meist Antikörper gegen bestimmte Oberflächenstrukturen auf den Thrombozyten und führen zu einem vorzeitigen Abbau dieser (siehe auch Beitrag: *Diagnostik von angeborenen und erworbenen Thrombozyten-Erkrankungen*; hämotherapie 28/2017).

WIE WERDEN THROMBOZYTENKONZENTRATE HERGESTELLT?

Die Thrombozytenkonzentrate werden entweder aus Buffy Coats der Vollblutspenden von vier bis sechs Einzelspendern als Pool-Thrombozytenkonzentrat (PTK) oder mittels Apherese (ATK) aus einer Einzelspende gewonnen (**Abbildung 1**). Anschließend werden sie in 100 % autologem Plasma oder in additiver Lösung gelagert. Pool-Thrombozytenkonzentrate und Apheresekonzentrate in additiver Lösung haben noch einen gewissen Restplasmagehalt. Dieser ist unterschiedlich hoch. In einer Studie aus unserer Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, dass bei Lagerung der Thrombozyten in 35 % Restplasma die Thrombozyten eine vergleichbare Qualität in Funktionalität und Überleben im Vergleich zur Lagerung in 100 % Plasma aufweisen. Die Lagerung bei 20 % Restplasma beeinträchtigt jedoch sowohl die Funktion, als auch das Überleben. Eine Lagerung von mehr als fünf Tagen scheint in additiver Lösung möglich, da die Zellen nur wenig von ihrer Funktionalität verlieren, dafür steigt im Zeitverlauf stetig das Risiko der Kontamination.

Die TK werden bei Raumtemperatur (+22 ± 2 °C) in einem gasdurchlässigen Beutel unter ständiger Agitation gelagert. Sie dürfen i. d. R. max. vier Tage (Entnahme-

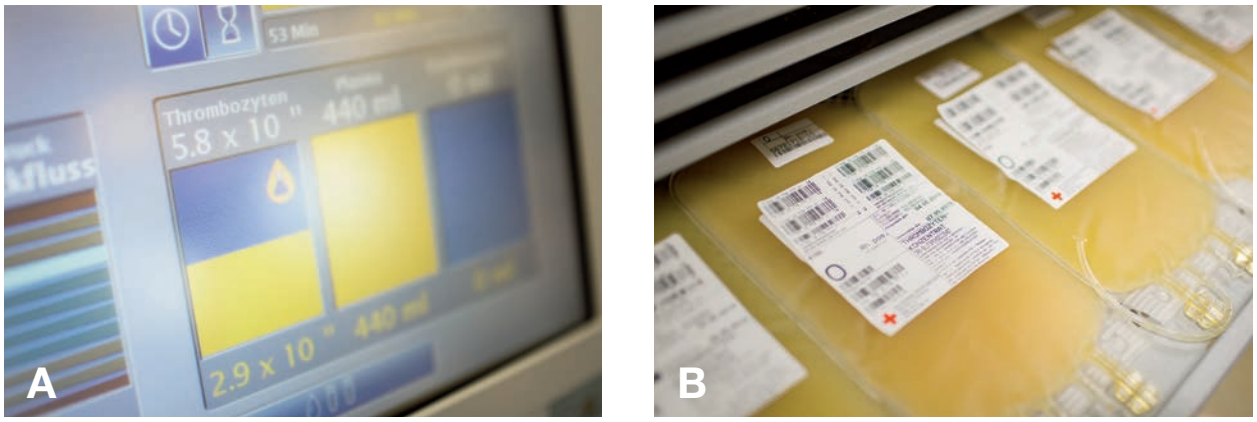


Abbildung 1: Bei einer Thrombozytapherese (A) wird das Blut in seine Bestandteile aufgetrennt. Aus einer Einzelspende können je nach Thrombozytenzahl und Gewicht des Spenders 1–3 Thrombozytenkonzentrate entstehen. Pool-Konzentrate (B) werden aus 4–6 Einzelspenden gewonnen.

tag + vier Tage) verabreicht werden, wenn nicht eine zusätzliche Testung auf Bakterien (Durchflusszytometrie- oder PCR-Testungen) oder eine Pathogeninaktivierung mittels Zugabe von lichtaktiven Substanzen wie z. B. Amotosalen oder Riboflavin (Vitamin B2) und einer anschließenden UVA- bzw. UVB-Bestrahlung erfolgt, welche die Haltbarkeitsverlängerung um einen Tag zulässt. Aktuell findet sich auch die UVC-Bestrahlung als mögliche Pathogeninaktivierung im Zulassungsverfahren für Thrombozytenkonzentrate.

WANN SOLLTEN THROMBOZYTEN-KONZENTRATE TRANSFUNDIERT WERDEN?

Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK) ist eine essentielle Intervention zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von Blutungen bei Störungen der primären Hämostase. Die prophylaktische Behandlung erfolgt zum Beispiel bei bestimmten Erkrankungen mit akut gestörter Bildung von Thrombozyten wie z. B. durch Chemotherapeutika oder chronisch bei hämatoonkologischen Erkrankungen wie z. B. der aplastischen Anämie oder dem myelodysplastischen Syndrom. Durch einen gesteigerten Umsatz kann es zu einem erhöhten Bedarf an Thrombozyten kommen. Bei den immunvermittelten Thrombozytopenien sollte die Suppression des Antikörpervermittelten Abbaus im Vordergrund stehen und Thrombozyten nur bei lebensbedrohlichen Blutungen verabreicht werden. Bei erhöhtem Verbrauch durch Sepsis und Verbrauchskoagulopathie nach Trauma kann die Anhebung der Thrombozytenzahlen Blutungsneigungen verringern, jedoch steht auch hier die Behandlung der Grunderkrankung und die chirurgische Blutstillung im Vordergrund. Besteht der Verdacht auf eine manifeste thrombozytärbedingte Blutung, kann auch bei normwertigen Thrombozytenzahlen die Gabe eines Thrombozytenkonzentrates indiziert sein, um das Eintreten der Hämostase zu gewährleisten. In **Tabelle 1** finden Sie weitere Beispiele, in denen die Transfusion von TK klinisch indiziert sein kann.

Die klinische Indikation zur Transfusion von Thrombozyten hängt von den Begleitumständen ab. So sollten Patienten mit akuter Leukämie ohne Blutungszeichen erst

Prophylaxe	Therapie
• Patienten mit krankheits- oder therapiebedingter passagerer Thrombozytopenie: 10.000/µl (ohne Risikofaktoren) 20.000/µl (mit Risikofaktoren, wie z. B. Fieber, Infektion, petechiale Blutungen, zusätzliche plasmatische Gerinnungsstörung etc.) • Vor invasiven Eingriffen (Zielwert: > 20.000/µl kleinere Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko; > 50.000/µl größere Eingriffe mit mittlerem Blutungsrisiko; 70.000/µl – 100.000/µl mit sehr hohem Blutungsrisiko)	• Blutverlust oder Blutungen durch vorbestehende Thrombozytopenie: Zielwert: > 100.000/µl

Tabelle 1: Indikationen der Thrombozytenkonzentrate

ab einer Thrombozytenzahl < 10.000 Plättchen (PLT)/µL transfundiert werden, wohingegen bei Patienten mit manifesten Blutungen, je nach Schwere und Lokalisation der Blutung, eine Thrombozytenzahl von > 50.000 PLT/µL oder > 100.000 PLT/µL bei vital bedrohlichen Blutungen angestrebt wird. Ein TK hebt die Thrombozytenzahl um ca. 20.000–40.000 PLT/µl an. Unsere Milz speichert ca. 30 % der Thrombozyten. Bei Splenomegalie kann der Anstieg der Thrombozytenzahl im peripheren Blut (Inkrement) deutlich geringer ausfallen. Wenn akut keine Blutung vorliegt, können Thrombozyten bis zu sieben Tage zirkulieren, bis sie in der Leber bzw. Milz abgebaut und aus dem Kreislauf eliminiert werden.

WELCHE ÄNDERUNGEN ERLEBEN DIE THROMBOZYTEN WÄHREND DER LAGERUNG BEI RAUMTEMPERATUR?

Die Thrombozyten verändern sich während der Lagerung in TK sowohl biochemisch, strukturell als auch funktionell. Eigentlich sollten die Thrombozyten während der Lagerung so gut wie möglich ruhen, sodass die Funktion nicht abnimmt. Jedoch findet auch bei der Lagerung unter ständiger Agitation eine Progression der Thrombozytenaktivierung statt. Die Folge ist ein Funktionsverlust, da den kernlosen Zellen die Fähigkeit fehlt, ihre Funktion wiederherzustellen.

Die Aktivierung durch Lagerung führt außerdem zu einer unkontrollierten Freisetzung von Stimulatoren aus den α-Granula, einer veränderten Glykoproteinexpression sowie zur Steigerung verschiedener prokoagulatorischer Prozesse.

Außerdem kann es zu einer gesteigerten Glykolyse kommen, was zu einer erhöhten Laktatproduktion und demzufolge zu einer pH-Erniedrigung führt. Es ist bekannt, dass Thrombozyten bei einem pH-Wert von 6,8 ihre Morphologie ändern und bei einem pH-Wert von 6,0 ihre Lebensfähigkeit verlieren.

Hinzu kommt, dass Thrombozyten nach der Aktivierung eine Vielzahl von Chemokinen und proinflammatorischen Faktoren wie den löslichen CD40-Liganden (sCD40L) ausschütten, als Zeichen der Immunantwort.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch vorzeitige Aktivierung während der Lagerung von TK bei Raumtemperatur eine Vielzahl von Funktionen der Thrombozyten in der primären Hämostase und Immunantwort nicht mehr ausreichend vorhanden sind. Ferner werden durch Lagerungsläsionen der Thrombozyten auch Zytokine freigesetzt, welche Nebenwirkungen nach der Gabe von Thrombozyten fördern können.

WAS PASSIERT MIT DEN THROMBOZYTEN NACH TRANSFUSION?

Lagerungsschäden von Thrombozyten, die zu einer verstärkten Voraktivierung und dem damit verbundenen vorzeitigen Abbau führen, verringern die Zirkulationsdauer. Bei Thrombozyten, die bei Raumtemparatur gelagert werden, kommt es zu einer verstärkten Granulaausschüttung mit dem damit verbundenen Funktionsverlust. Dagegen steht bei kaltgelagerten Thrombozyten die Bildung von Mikropartikeln im Vordergrund. Diese Mikropartikel führen zu einer verstärkten Aktivierung und damit zu einem beschleunigten Abbau nach Transfusion. Doch nicht nur Lagerungsschäden im Konzentrat oder aktive Blutungen können zu einem vorzeitigen Verbrauch von Thrombozytenkonzentraten führen. Liegt an diesen Stellen eine Läsion der Blutgefäßinnenwand vor, oder ist der Patient an einen Extrakorporalkreislauf angeschlossen, kommt es zur Thrombozytenaktivierung. Dieser Prozess wird als Initiierung der primären Hämostase bezeichnet. Durch die Verletzung des Endothels treten subendotheliale extrazelluläre Matrixproteine wie Kollagen, von-Willebrand-Faktor (vWF), Laminin etc. mit Thrombozyten in Kontakt, sodass letztere sich an den Ort der Läsion anheften. Die Thrombozyten adhärieren über die Membranrezeptorglykoproteine (GP Ia/IIa, GP Ib/IX) entweder direkt oder indirekt an die Subendothelschicht. Dies führt zuerst zur Aktivierung von Thrombozyten und zur Degranulation. Hierdurch werden aktivierende Substanzen wie ADP, Thrombin, CD63, Lamp 1 und Serotonin aus den dichten Granula (γ-Granula) freigesetzt. Diese Botenstoffe bedienen eine positive Feedbackkaskade in den Thrombozyten und rekrutieren wiederum weitere Thrombozyten aus der Zirkulation. Anschließend werden der Oberflächenrezeptor P-Selektin (CD62P) sowie die (prothrombotische) Faktoren V, XI und XIII für die Einleitung der Thrombozytenaktivierung und verschiedene Cytokine für die Immunreaktion aus den α-Granula ausgeschüttet. Daraufhin ändert der diskoidale Thrombozyt seine Konformation, indem er Mikrotubuli auf die Oberfläche umlagert und Pseudopodien aus Aktin-Myosinfilamenten bildet. Die Zelle schwillt an und die Organellen sammeln sich in die Zellmitte, wo sie von Mikrotubuli und Mikrofilamenten umgeben werden. Die Ausläufer mehrerer Thrombozyten verbinden sich über GPIIb/IIIa-Rezeptor und Fibrinogenbrücken zu einem dichten zellulären Netzwerk, dem sogenannten „Thrombozyten-Pfropf“ oder „weißen Thrombus“. In der

sekundären Hämostase wird ein stabiles Fibrinnetzwerk um den weißen Thrombus gebildet, sodass der Plaque stabilisiert wird. Zusammen mit der sekundären Hämostase dienen die Thrombozyten somit der Blutgerinnung.

WELCHE HERAUSFORDERUNGEN GIBT ES BEI DER VERSORGUNG MIT THROMBOZYTENKONZENTRATEN?

Die Kontaminationsgefahr mit Bakterien steigt deutlich ab dem Lagerungstag vier bei Raumtemperatur (RT) an. Eine gesteigerte Laktatkonzentration im Präparat sowie das Temperaturverhältnis bei der Lagerung begünstigen die Vermehrung der Keime. Daher ist die Haltbarkeit von TK auf vier Tage beschränkt. Trotz der beschränkten Lagerungsdauer wird in 1–20 pro 50.000 Fälle im Jahr eine bakterielle Kontamination beobachtet. In einer von Hong et al. 2016 in *Blood* veröffentlichten Studie verursachten ein Viertel aller kontaminierten Thrombozytenkonzentrate, die transfundiert wurden, eine febrile Transfusionsreaktion.

Ein weiteres Problem ist, wie auch bei anderen Blutprodukten, dass Angebot und Nachfrage schlecht kalkuliert werden können, sodass es schwierig ist, adäquate Reserven vorrätig zu haben, ohne dass es zu massivem Verwurf kommt. Dazu kommt, dass die kurze Haltbarkeit der TK eine große Herausforderung für kleinere Einrichtungen in ländlichen Regionen darstellt.

WIE KÖNNTE DIE HALTBARKEIT DER THROMBOZYTENKONZENTRATE VERLÄNGERT WERDEN?

Aktuell gibt es drei mögliche Optionen, von denen man sich erhofft, das Infektionsrisiko, welches das größte Problem darstellt, zu senken (**Tabelle 2**): Pathogeninaktivierung durch UV-Strahlung (wurde in der hämotherapie-Ausgabe 17/2011 bereits ausführlich behandelt), Kryokonservierung und Lagerung bei +4 °C.

KRYOKONSERVIERUNG VON THROMBOZYTENKONZENTRATEN

Bereits 1976 wurden die ersten klinischen Erfahrungen mit der Transfusion von kryokonservierten Thrombozytenkonzentraten publiziert. Zum TK wird 5 % Dimethylsulfoxid (DMSO) hinzugefügt. Nach der Inkubation mit dem Schutzmittel wird der Überstand entfernt, bevor das TK bei –80 °C eingefroren wird. Die Haltbarkeit der eingefrorenen TK beträgt in der Regel zwei Jahre. Das Konzentrat kann nun nach Bedarf aufgetaut werden. Nach dem Auftauen sollte es allerdings innerhalb von sechs Stunden transfundiert werden. Auch wenn das DMSO unter Reinraumbedingungen in das System appliziert wurde, gilt dieses als eröffnet und somit als potentiell kontaminiert. Momentan laufen Versuche, um die Haltbarkeit nach dem Auftauen auf 24 Stunden zu verlängern.

Die lange Haltbarkeit im gefrorenen Zustand kann in vielen Situationen von Vorteil sein. Außerdem wurde gezeigt,

		konventionell	Kaltlagerung	Kryokonservierung
Haltbarkeit		4–5 Tage	bis 21 Tage	2 Jahre
Kontaminationsgefahr		–	↓	↓
Metabolismus	Glykolyse	↑	↓	↓
	pH	↓ / unverändert	↑ / unverändert	↑ / ↓ / unverändert
Aktivierung	CD62P	↓ / unverändert	↑ /unverändert	↑
	Phosphatidylserin	↓ / unverändert	↑	↑
	aktiviertes Integrin αIIbβ3	↓ / unverändert	↑	↓
Funktion	ADP-induzierte Aggregation	↓ / unverändert	↑	↓ / ↑
	Kollagen-induzierte Aggregation	↓ / unverändert	↑	↓

Tabelle 2: Vergleich der Eigenschaften der Thrombozyten bei verschiedenen Lagerungstypen

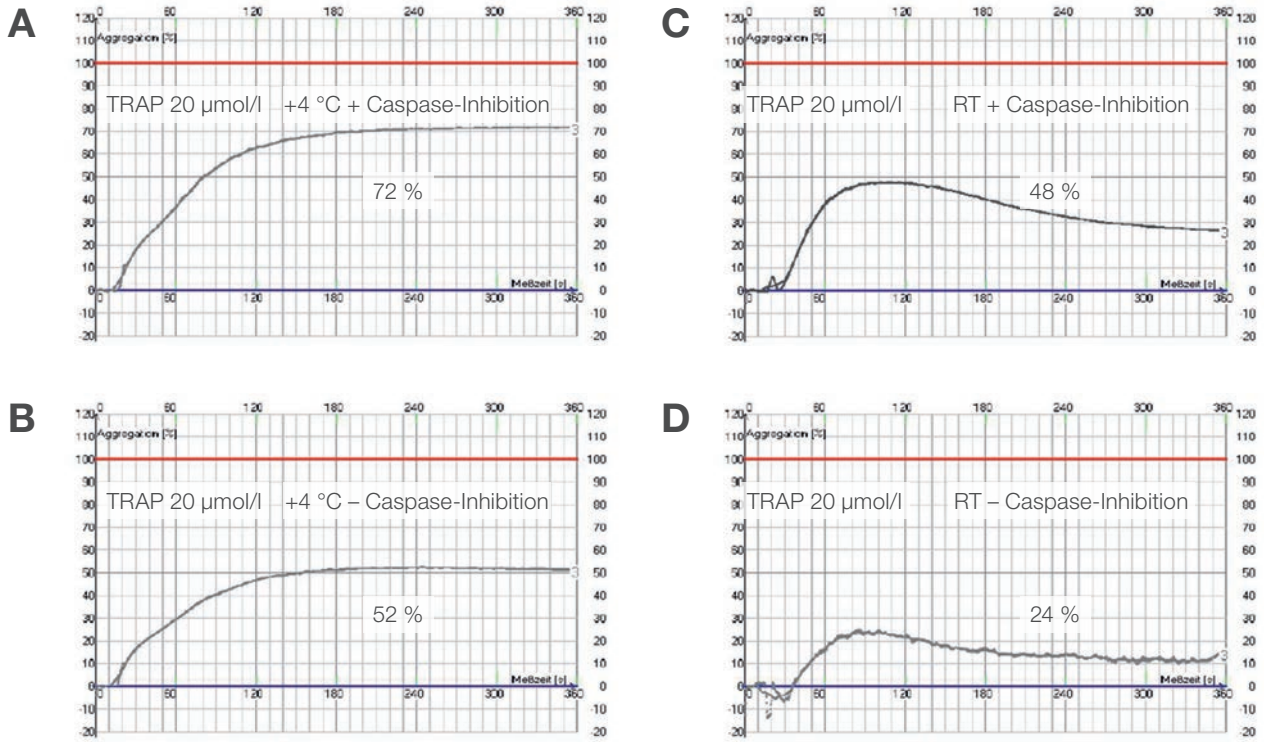


Abbildung 2: TRAP-6 Aggregation im Thrombozytenkonzentrat am Ende der Lagerung. Durch die Zugabe eines Caspaseinhibitors, der die Apoptose hemmt, kommt es am Ende der Lagerung zu einer deutlich besseren Funktionalität der Thrombozyten. (A) TRAP (thrombin receptor-activating peptide)-Aktivierung der Thrombozyten mit Lagerung bei +4 °C mit Caspaseinhibitor; (B) TRAP-Aktivierung der Thrombozyten mit Lagerung bei +4 °C ohne Caspaseinhibitor; (C) TRAP-Aktivierung der Thrombozyten mit Lagerung bei 22 ± 2 °C (Raumtemperatur (RT)) mit Caspaseinhibitor (D) TRAP-Aktivierung der Thrombozyten mit Lagerung bei 22 ± 2 °C ohne Caspaseinhibitor

dass die Thrombozyten trotz der drastischen biochemischen Veränderung ihre Hämostasefunktion nicht verloren haben. In vitro Studien zeigten z. B., dass die Thrombozyten sogar eine bessere Funktionalität als bei RT gelagerte Thrombozyten aufweisen. Die bessere Aktivierung der Thrombozyten ist wahrscheinlich zum einen durch die vermehrte Oberflächenexpression von CD62P, Phosphatidylserin und Ablösung von Mikropartikeln zu erklären. Aber auch die Gerinnungsfaktoren sind im gefrorenen Zustand stabiler. So haben kryokonservierte Konzentrate neben der erhöhten Menge an prokoagulatorischen Mikropartikeln auch signifikant höhere Konzentrationen an Gerinnungsfaktoren.

Klinische Erfahrung mit der Kryokonservierung von Thrombozytenkonzentraten

In einer von Schiffer et al. 1983 veröffentlichten Studie wurden 155 Patienten unter Chemotherapie mit mehr als 700 autologen, kryokonservierten TK-Einheiten zwischen 1974 und 1981 transfundiert. Die Studie ergab, dass diese sicher und effektiv sind. Durch die rasche Einführung der HLA-typisierten TK auf den Markt stagnierte jedoch die Nachfrage nach autologen kryokonservierten TK.

Aktuell sind die kryokonservierten TK aufgrund der extrem langen Haltbarkeit unter anderem für das Militär attraktiv. Das niederländische Militär setzt seit 2001 bei –80 °C eingefrorene und bis zu zwei Jahre gelagerte Blutprodukte ein. Der TK-Einsatz von 2006 bis 2010 in Afghanistan wurde retrospektiv untersucht. Die Konzentrate wurden in fünf bis sieben Minuten auf +37 °C aufgetaut, und in AB-Plasma resuspendiert, bevor sie mehr als 1.000 Patienten transfundiert wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass diese Produkte hämostatisch effektiv und sicher sind. Der vermeintliche Nachteil ist hier von Vorteil, da sich die verstärkte Ausschüttung von Mikropartikeln günstig auf den blutenden Patienten auswirkt. Bei diesen Patienten ist die hämostatische Kapazität durch Blutverlust und EK-Transfusion eingeschränkt. Neben der erhöhten Anzahl an Mikropartikeln trägt auch die Resuspension der kryokonservierten Produkte in AB-Plasma zur verbesserten hämostatischen Funktion bei. So stellt die niederländische Gruppe ein Massivtransfusionsprotokoll vor (vier Erythrozytenkonzentrate (EK), drei Plasmen, ein TK), welches ohne kryokonservierte Produkte niemals den Bedarf an Thrombozytenkonzentraten decken könnte.

LAGERUNG BEI +4 °C

In den 70er Jahren war die Kaltlagerung im Kühlschrank zwischen +2–4 °C der Standard für TK-Konservie-

rung. Da jedoch bei dieser Methode die Lebensdauer der Thrombozyten auf zwei bis vier Tage im Blutkreislauf beschränkt war, wurde sie durch die Lagerung in Agitation bei +22 ± 2 °C ersetzt. Der Mechanismus, auf den die schnelle Elimination beruht, ist anscheinend durch die lagerungsinduzierte Anhäufung (Clustering) des Glykoproteins GPIbα zu erklären. Diese Clusterung führt zur Spaltung der Sialinsäure (Desialylierung) und Exposition der N-Acetylglucosamin (GlcNAc), welches einen Phagozytosemarker für die Makrophagen in der Leber darstellt. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass nach sieben Tagen Lagerung bei kaltgelagerten PLT die Plättchenfunktion besser als bei Raumtemperatur erhalten bleibt, allerdings wird dadurch die Überlebensdauer der Zellen verkürzt. So konnten wir feststellen, dass durch die Kaltlagerung der intrinsische Apoptoseweg induziert wird, was auch eine Rolle bei der Elimination der Thrombozyten spielt. Dieser kann mit Caspaseinhibitoren gehemmt werden (**Abbildung 2**). Die Frage, ob die Apoptoseinhibition die Zirkulation der Thrombozyten im Körper verlängern kann, trägt womöglich zum besseren Verständnis des ablaufenden Prozesses nach der Transfusion bei, aber auch möglicherweise zur Verhinderung der Zelleliminination aus dem Blutkreislauf (**Abbildung 3**).

FUNKTION DER THROMBOZYTEN-KONZENTRATE BEI +4 °C

Ein interessanter Aspekt ist, dass die Thrombozyten durch die Kaltlagerung eine neue Funktion gewinnen. Diese führt dazu, dass die kaltgelagerten Thrombozyten in vitro eine bessere Aktivierung als bei +22 ± 2 °C aufweisen.

Die Physiologie dahinter wird noch erforscht. Es wird vermutet, dass die Oberflächenvergrößerung durch die Konformationsänderung und die bessere Funktionsaufrechterhaltung dabei eine große Rolle spielen. Man weiß, dass die Thrombozyten eine irreversible Konformationsänderung vollziehen, wenn sie auf +4 °C heruntergekühlt werden. Nach zehn Minuten Kälteexposition unter +15 °C verändern die Thrombozyten ihre diskoidale Struktur durch den Verlust der Mikrotubuli in der Zellwand, wie bei der

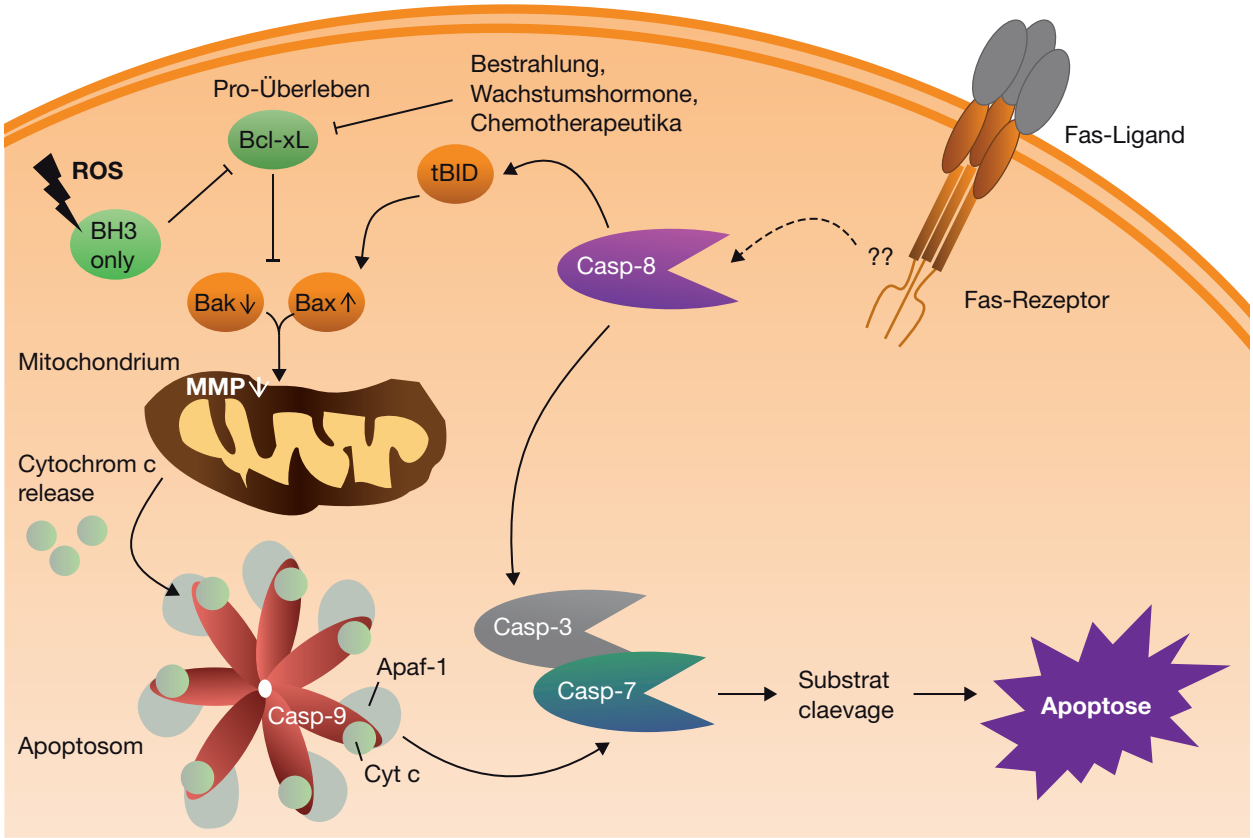


Abbildung 3: Apoptoseweg eines Thrombozyten: Extrazelluläre Signale oder das durch Reactive Oxygen Species (ROS) aktivierte pro-apoptotische BH3-only-Proteininhibieren hemmen das Bcl-xL Protein (anti-apoptotic B-cell lymphoma-extra large). Dieses leitet die Bcl (B-cell lymphoma 2) -Familienproteinenkaskade ein. Die Zunahme der Bax- und Abnahme der Bak-Proteine führen zur Erniedrigung des Mitochondrienmembranpotentials (MMP). Es kommt zur Cytochrom-C-Freisetzung. Zusammen mit dem Apoptose-auslösenden Faktor 1 (Apaf-1) und Caspase 9 bildet Cytochrom C ein Apoptosekomplex, das Apoptosom. Dieses aktiviert wiederum Caspase 3 und 7, wodurch es schließlich zur Apoptose kommt. Caspase 8 kann sowohl direkt über die Caspasen 3 und 7 als auch indirekt über die Bcl-2 die Apoptose einleiten. Dabei ist es jedoch noch unklar, ob Caspase 8 im Thrombozyten durch den extrinsischen Weg (Fas-Rez.) aktiviert werden kann.

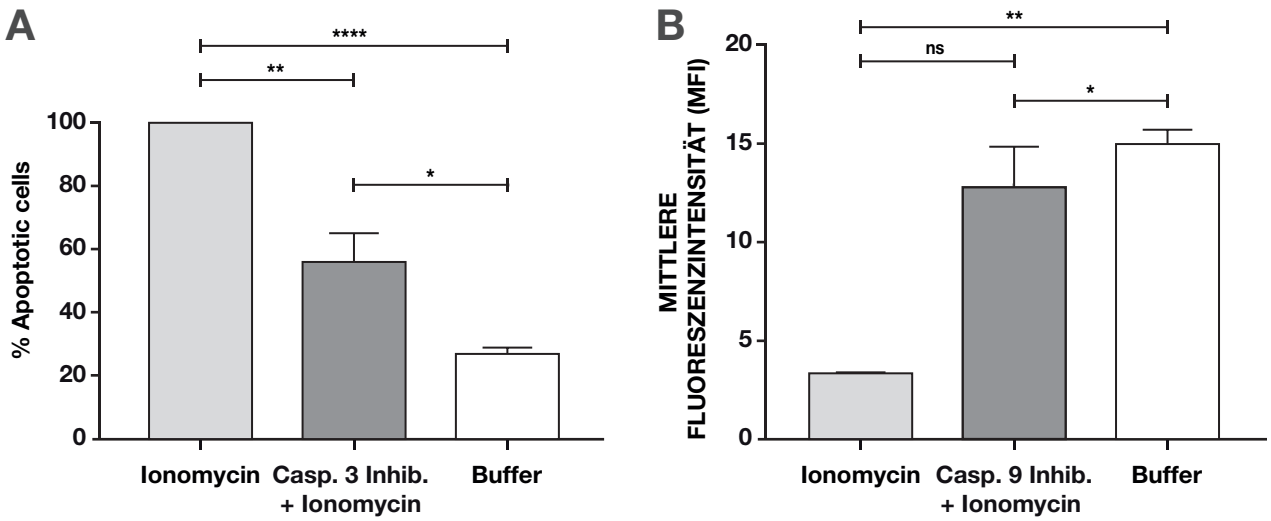


Abbildung 4: Anteil der apoptotischen Thrombozyten nach Caspase 3 Inhibitor-Behandlung mit einem Apoptoseinduktor Ionomycin als Positivkontrolle. 2b: Mittlere Fluoreszenzintensität des Markers für das Mitochondrienmembranpotential, Tetramethylrhodamin-methylester bei Thrombozyten nach Caspase 9 Inhibitorbehandlung mit Ionomycin als Positivkontrolle.

Aggregation. Kaltlagerung induziert den Zusammenbau von Aktin durch eine Entdeckelung der Enden des Aktins.

Kaltgelagerte Plättchen sezernieren Granulainhalte und exprimieren die Phosphatidylserine auf der Oberfläche, schnüren Mikropartikel ab, wie bei einer Aktivierung. Es wird vermutet, dass die Kälteexposition den intrazellulären Ca^{2+}-Anstieg triggert, sodass es zur Mediatorenausschüttung kommt. Die Eigenschaften der kaltgelagerten Thrombozyten ähneln dadurch denen frischer Thrombozyten. Die intrazelluläre Antwort bei kaltgelagerten Thrombozyten unterscheidet sich jedoch von derjenigen bei bei +22 °C gelagerter Thrombozyten. Die Zellorganellen kaltgelagerter Thrombozyten sind in der Zelle verstreut, wogegen frische Thrombozytenkonzentrate oder bei Raumtemperatur gelagerte Thrombozyten ihre Organellen nach der Aktivierung in die Zellmitte bewegen, welche von den Mikrotubuli und Mikrofilamenten umringt werden. Diese diffuse, ungeordnete Anordnung der Organellen nach Aktivierung führt zur Vergrößerung der Oberfläche, was zur Folge hat, dass die Oberflächenrezeptoren besser mit den Liganden interagieren können und damit auch besser aggregieren können, was eine schnelle Aktivierbarkeit der Thrombozyten bedingt.

Des Weiteren wurde beobachtet, dass die Lagerungsassoziierten Läsionen bei +4 °C im Vergleich zu RT geringer sind: Der Metabolismus wird herunterreguliert, was zu einem verminderten Glukoseverbrauch und einer reduzierten Laktatbildung führt und der pH-Wert wird aufrechterhalten. Eine hohe Laktatkonzentration verursacht den Verlust der Plättchenfunktion. Kaltgelagerte Thrombozyten haben insgesamt einen reduzierten Metabolismus und produzieren somit auch weniger Laktat, sodass die Mitochondrien weniger belastet werden. Demzufolge zeigen die kaltgelagerten Thrombozyten eine bessere mitochondriale Funktion bei der Aktivierung. Die beste Aggregationsantwort lässt sich bei den Thrombozyten mit der besten Mitochondrienfunktion beobachten. Kaltgelagerte Thrombozyten produzieren weniger reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und besitzen die Fähigkeit, mehr ROS zu produzieren, wenn sie von Thrombin getriggert werden. Laktat scheint die ROS-Produktion zu ermöglichen. Dies ist wiederum wichtig, um die Thrombozyten zu aktivieren, Phosphatidylserine auf der Membranoberfläche zu exponieren und die Gerinnungskaskade zu aktivieren. Allerdings zeigen kaltgelagerte Thrombozyten einen beschleunigten Abbau. Die verstärkte apoptotische Kapazität ist eine Ursache hierfür. **Abbildung 3** zeigt hierzu typische Apoptosewege im Thrombozyten. Nur wenn es gelingt, diese Wege zu inhibieren, lässt sich die Zirkulation von kaltgelagerten Thrombozyten verbessern. Ein vielversprechender Ansatz ist hier die Inhibition der Caspase 3 im Thrombozyten. Hier wird durch Suppression der Capsase 3 die Apoptose unterdrückt und dadurch gleichzeitig das Mitochondrienmembranpotential verbessert (**Abbildung 4**).

TK-Recyclingsystem (RT gefolgt von +4 °C)

Bei diesem Konzept sollen bei RT für den maximal erlaubten Zeitraum gelagerte TK abgekühlt und für weitere Tage kaltgelagert werden. Dabei werden die Vorteile der beiden Lagerungstypen kombiniert, um einen Verwurf der TK zu vermeiden. Hier wurde die hypotone Schockreation, pH, Laktatproduktion und Glucoseverbrauch im Konzentrat untersucht. Funktionell wurde die CD62P-Expression verglichen und die Anzahl an Mikropartikeln im Produkt bestimmt. Die TK bei RT könnten aufgrund ihrer verlängerten Zirkulationsdauer präventiv eingesetzt werden. Kaltgelagerte TK wären ggf. für Patienten geeignet,

die direkte Hämostaseverstärker bei zum Beispiel starken Blutungen benötigen. Im klinischen Bereich müssten noch mehr Studien erfolgen, die die unterschiedlich gelagerten Thrombozyten zur Transfusion je nach Indikation unterschiedlich einsetzen. Durch den Einsatz je nach Klinik des Patienten könnte die Thrombosegefahr durch die Kaltlagerung verringert werden.

Klinische Erfahrung mit der TK-Lagerung bei +4 °C

In der Mayo Klinik in den USA werden bereits seit 2015 kaltgelagerte Thrombozyten bei Patienten mit aktiver Blutung eingesetzt. Dabei werden ausschließlich in 100 % Plasma gelagerte Thrombozyten verwendet. Bis Sommer 2016 wurden letztendlich 21 (19,1 %) von 119 kaltgelagerten Thrombozytenkonzentraten an Patienten transfundiert. Die Kurzlagerung über drei Tage resultierte in einer gesteigerten Aggregatbildung in den Konzentraten, sodass 80,9 % aller Konzentrate verworfen werden mussten. Es wird suggeriert, dass die Plasmakonzentration der Konzentrate dies beeinflusst hat, denn die kaltgelagerten Thrombozyten neigen aufgrund ihrer besseren Aktivierbarkeit dazu, sich leichter an Fibrinogen zu binden. Deshalb wird bevorzugt eine Additivlösung aus Plasma und PAS verwendet, bei der die Fibrinogenkonzentration geringer ist, um der Aggregatbildung vorzubeugen und die hämostatische Funktion aufrechtzuerhalten. In unserer Studie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen TK in 100 % Plasma im Vergleich zu TK in 35 % Plasma / 65 % PAS festgestellt. Ferner haben wir keine Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion durch Plasma-Reduktion auf 35 % beobachtet.

Erste Ergebnisse aus einer laufenden randomisierten klinischen Studie zeigen, dass die Transfusion von kaltgelagerten Thrombozyten genauso wirksam bei der Behandlung postoperativer Blutungen von Herz-OP-Patienten ist wie bei Raumtemperatur gelagerte TK. Es gab weniger lebensbedrohliche Blutung bei den kaltgelagerten TK. Darüber hinaus traten nicht mehr Komplikationen bei den bei +4 °C gelagerten Thrombozyten auf als bei den bei RT gelagerten. Außerdem wurden bessere Aggregation und geringere postoperative Blutung nach Erhalt von kaltgelagerten Thrombozytenkonzentraten beobachtet.

ZUSAMMENFASSUNG

Vorteile der Kaltlagerung

Die Kaltlagerung von Thrombozytenkonzentraten verbessert die Verfügbarkeit von Thrombozyten zur Transfusion. So könnten logistische Engpässe an Wochenenden und Feiertagen sowie bei Massivtransfusion von mehreren Polytraumen gleichzeitig vermieden werden. Die hämostatische Funktion erscheint durch die erhöhte Anzahl an Mikropartikeln verbessert, sodass sich ein Einsatz gerade am blutenden Patienten als günstig erweist. Während der Kaltlagerung wird das Keimwachstum verlangsamt bzw. verhindert, sodass sich das Risiko einer transfusionsassoziierten Sepsis minimiert.

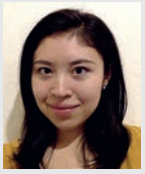
Nachteile der Kaltlagerung

Für die Thrombozytenkonzentrate gibt es bis jetzt noch keine alternative Lösung als Raumtemperaturlagerung, die evidenzbasiert und sicher ist. Auch für die Kaltlagerung gibt es keine standardisierte Richtlinie. Man steht noch sehr am Anfang der Forschung. Unterschiedliche Arbeitsgruppen versuchen die verschiedensten möglichen Settings, um die optimalen Bedingungen herauszufinden, weshalb der Vergleich und die richtige Interpretation verschiedener Studien erschwert sind. Folglich wird das erste Ziel sein, dass man ein Standardsetting mit optimaler Plasmakonzentration, Aufbereitungsmethode, Lagerungsdauer, Temperatur usw. findet, sodass Studien und die klinischen Phasen erfolgen können. Thrombozyten in Kaltlagerung werden beschleunigt über den Apoptoseweg abgebaut, sodass sie zur Grundversorgung von hämatoonkogischen Patienten aktuell nicht geeignet sind. Um dieses Ziel zu erreichen, bedarf es wiederum vieler Experimente. Denn der mögliche Einsatz der kaltgelagerten Plättchen könnte einen großen Fortschritt für die Transfusionsmedizin bedeuten.

Die Autoren



Dr. rer. nat. Irene Marini
Transfusionsmedizin-Universitätsklinikum Tübingen (UKT)
irene.marini@med.uni-tuebingen.de



Yoko Tamamushi
Doktorandin
Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gGmbH (ZKT)
yoko.tamamushi@student.uni-tuebingen.de



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

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

PD Dr. med. Thomas Zeiler

Patient Blood Management: Ergebnisse der ersten internationalen Konsensus-Konferenz in Frankfurt 2018

Bericht zur JAMA 2019-Special Communication-Veröffentlichung: "Markus M. Mueller, MD, et al.: *Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference.*" (JAMA.2019;321(10):983-997)

Dass die Transfusion von Blut in vielen Fällen die einzige und eine unersetzbare lebensrettende Maßnahme darstellt, steht außer Diskussion, ebenso aber auch die Erkenntnis, dass es in manch anderen Fällen auch Alternativen zu einer Bluttransfusion gibt. Zwischen diesen beiden Polen die richtige Entscheidung zu treffen, die für den jeweiligen Patienten das bestmögliche Ergebnis bewirkt, das ist die ärztliche Kunst. Lange Zeit war jedoch die Studienlage, die hier für die ärztliche Entscheidung die Grundlage bieten kann, ausgesprochen dürftig. Transfusionsregeln wie die berühmte 10/30er Regel (beim bluten den Patienten wird bei Unterschreiten des Hb von 10 g/dl oder bei einem Hkt unter 30 l/l transfundiert) oder „eine Konserve ist keine Konserve" waren, wie man so schön sagt, eher „eminenzbasiert" als evidenzbasiert.

Das änderte sich vor zwei Dekaden mit der bahnbrechenden Arbeit von Paul Hébert (Hébert et al. NEJM, 1999), der erstmals in einer prospektiven, randomisierten Studie die unterschiedlichen Hb-Werte als Transfusionstrigger zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten auf einer Intensivstation zur Anwendung brachte. Seine Feststellung, dass seine Patienten auch bei Anwendung restriktiverer Transfusionstrigger keinen Schaden nahmen, war Auslöser einer Vielzahl weiterer Studien und Publikationen, aber auch kontroverser Diskussionen.

Seither findet in den hochentwickelten Ländern eine Diskussion um die korrekten Indikationsstellungen zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) statt. Seit Mitte des letzten Jahrzehnts werden unter dem Begriff PBM (= Patient Blood Management; deutsch: Patienten-individualisierte Hämotherapie) vor allem die Themen präoperative Anämie, Vermeidung unnötiger Blutverluste und perioperative Transfusionstrigger für EK diskutiert.

Eine schier unüberschaubare Flut an Publikationen, insbesondere über die Auswirkungen einer Bluttransfusion auf die Gesundheit der Patienten, ist seither erschienen und hat relativ undifferenziert bereits Eingang in die Laienpresse gefunden. Leider werden hierbei häufig neben guten prospektiv randomisierten Studien auch Ergebnisse retrospektiver Beobachtungen zitiert, deren Bewertung und Beurteilung immer wieder einmal nicht die Mindestkriterien für eine Evidenz-basierte Entscheidungsfindung erfüllen. Insbesondere die Unterschiede zwischen Korrelation und Kausalität werden in retrospektiven Analysen gerne mal übersehen. So werden in retrospektiven Analysen gerne Schlüsse gezogen, die sich in prospektiven Studien mit adäquater Randomisierung oft nicht bestätigen lassen.

Die knappe Ressource Blut, die nur durch die freiwillige Spende gesunder Menschen bereitgestellt werden kann, scheint also nach wie vor eine erhöhte Wahrscheinlichkeit nicht-Evidenz-basierter Entscheidungen zu provozieren. Es war deshalb die Idee einer internationalen Expertengruppe aus Klinikern, Anwendern von EK und Herstellern, erstmals die Summe der veröffentlichten Studienergebnisse zur Diagnostik und Behandlung der präoperativen Anämie, zu perioperativen Transfusionstriggern für EK und zur Implementierung von PBM in Krankenhäusern zu sichten, in Metanalysen auszuwerten und daraus Evidenz-basierte klinische Empfehlungen zu formulieren. Dazu wurde das komplexe NIH (National Institute of Health der USA)-Verfahren für internationale Konsensus-Konferenzen (ICC) in der Medizin auf ein Zwei-Tage-„face-to-face"-Meeting mit einer Vielzahl von Telefonkonferenzen und Webinare adaptiert.

Die Hauptsponsoren AABB (American Association of Blood Banks), DGTI (Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie), EBA (European Blood Alliance), ISBT (International Society of Blood Transfusion), SFTS (Société Française de Transfusion Sanguine) und SIMTI (Società Italiana di Medicina Transfusionale e Immunoematologia) etablierten ein 23-köpfiges Scientific Committee (SC) aus 22 Experten für klinische Hämotherapie und einem Methodologen/Statistikexperten des

Centre for Evidence-Based Practice (CEBaP) des Belgischen Roten Kreuzes, der eine große Expertise in der Entwicklung von Evidenz-basierten Empfehlungen und Richtlinien sowie in der GRADE-Methode (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), der Auswertebasis der ICC PBM 2018, mitbrachte.

Die differenzierte methodische Herangehensweise verdient eine etwas nähere Beschreibung: Das SC formulierte 17 sogenannte PICO (Patients/Intervention/Comparison/Outcome)-Fragen, die als „Filter" für die Datenanalyse zu den drei PBM-Fragestellungen präoperative Anämie, Transfusionstrigger für EK und PBM-Implementierung fungierten. PICO-Fragen dienen dazu, die Frage eindeutig zu definieren, um die Aussage zu schärfen. Mit eigenen Worten: Bei welchem **P**atientenkollektiv wurde welche **I**ntervention durchgeführt und gegen welche Kontrollgruppe (**C**) wurde welches Ergebnis (**O**) verglichen?

Aus 17.600 Literaturstellen aus den vier Online-Datenbanken PubMed, embase, Cochrane Library und Transfusion Evidence Library, die sich dort zum Themenbereich des PBM fanden, blieben am Ende nur noch 145 Publikationen übrig, die den Anforderungen an eine gute wissenschaftliche Studie genügten. Es ist schon bemerkenswert, dass über 99 % der Literatur zum Thema schon aus methodischen Gründen ausschied! Die geringe Anzahl qualitativ und wissenschaftlich hochwertiger Studien und deren Publikationen zu einem Thema, das seit mehr als einem Jahrzehnt viele internationale Kongresse beherrscht, ist erschreckend, noch erschreckender jedoch die Anzahl publizierter Arbeiten, die aktuellen wissenschaftlichen Ansprüchen nicht genügen.

Die verbleibenden Arbeiten berichteten über 63 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 23.143 eingeschlossenen Patienten sowie 82 Beobachtungen (niedriges Evidenzlevel) mit mehr als vier Millionen beobachteten Patienten.

Die durchgeführten Meta-Analysen und deren Darstellung in diversen Forest-Plots wurden mittels der GRADE-Methode sowie des EtD (Evidence to Decision)-Frameworks in klinische und Forschungs-Empfehlungen übersetzt. Damit ist eine Evidenz-basierte Auswertung der Metanalysen durch die Expert Panels gewährleistet. Diese drei Expert Panels (je ein Panel für jede der drei PBM-Fragestellungen) setzten sich aus internationalen Klinikern der jeweils betroffenen Fachgebiete (Gynäkologie, Chirurgie, Orthopädie, Anästhesiologie, Intensivmedizin, Neurologie, Neurochirurgie, Hämatologie/Onkologie, Immunologie, Transfusionsmedizin), Pflegepersonal

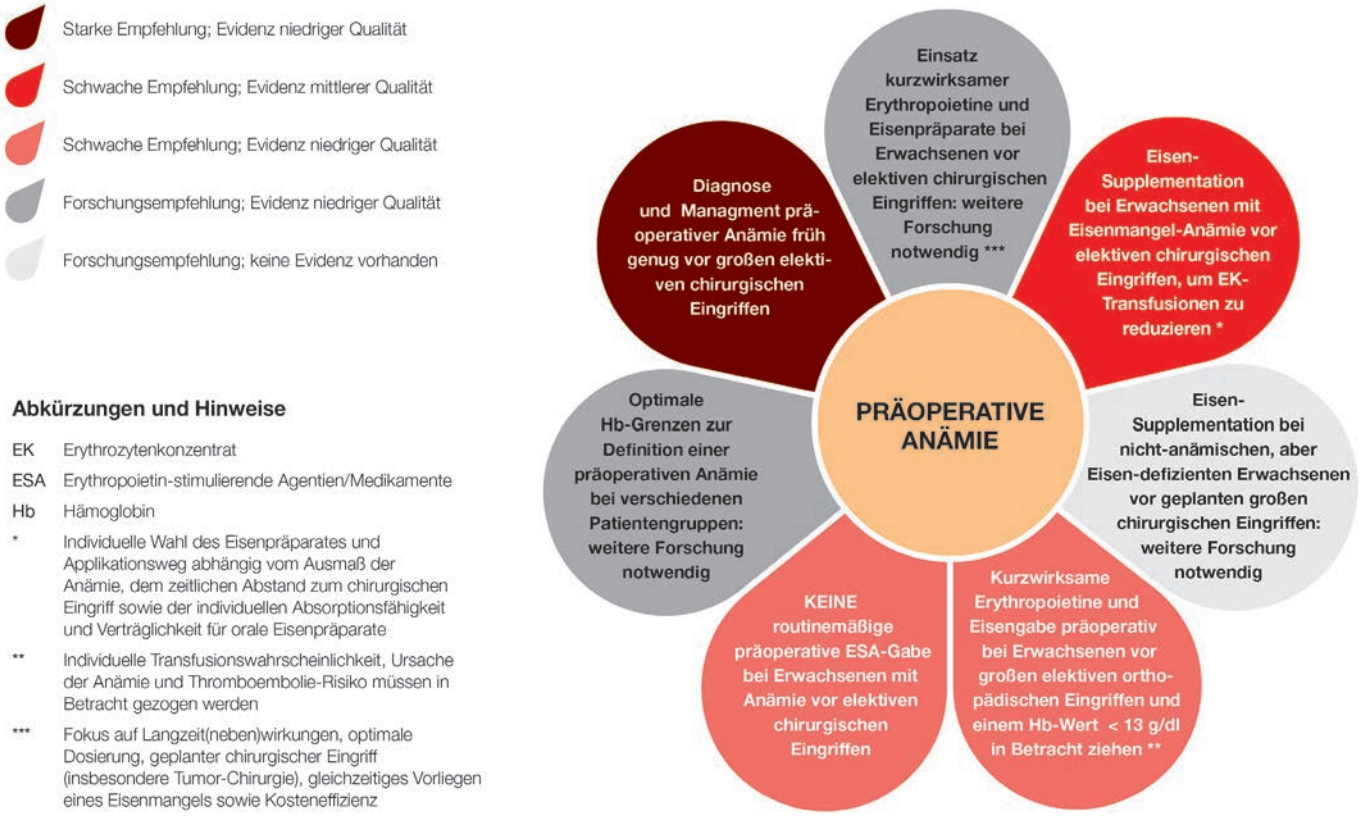


Abbildung 1: Klinische und Forschungsempfehlungen zur präoperativen Anämie

© 2019 American Medical Association: JAMA.2019;321(10):983-997

und Patientenvertretern zusammen. Hier kamen also die Anwender von Blut und nicht die Blutspendedienste (Hersteller) zu Wort. Die Gruppe hatte sich im Vorfeld darauf geeinigt, nur Daten erwachsener Patienten zu analysieren, da die pädiatrische Hämotherapie stark von der Erwachsenen-Hämotherapie abweicht. Pädiatrisches PBM sollte in einer eigenen ICC behandelt werden.

Die **Abbildungen 1 bis 3** stellen sog. „Evidence Flowers" zu den drei Themenkomplexen

- Präoperative Anämie
- EK-Transfusionstrigger
- Einführung von PBM

dar und bereiten die gefundenen zehn klinischen und zwölf Forschungsempfehlungen grafisch auf, um eine schnelle Orientierung über die Ergebnisse der Konsensus-Konferenz zu verschaffen.

Die publizierten Daten erlaubten dem **Expert Panel präoperative Anämie** nicht, einen Hb-Wert zur Diagnostik und Definition einer präoperativen Anämie festzulegen. Eine präoperative Anämie wurde allerdings als negativer prädiktiver Faktor für das perioperative Überleben definiert und deshalb frühzeitige Diagnostik sowie Management einer präoperativen Anämie als starke klinische Empfehlung gegeben. Welche Therapie einer präoperativen Anämie aber klinisch relevante Endpunkte wie perioperatives Überleben verbessern kann, ist bislang nicht untersucht. Mit anderen Worten: Wir wissen zwar, dass die präoperative Anämie einen negativen prädiktiven Faktor darstellt, aber wir wissen immer noch nicht, ob wir das „Outcome" überhaupt verbessern, wenn wir die präoperative Anämie korrigieren, geschweige denn welche Methode (Eisengabe, EK-Transfusion oder aber sogar Eigenblutspende) dann die geeignetste wäre. Klar ist nur, dass bei einem Teil der Patienten eine frühzeitige Diagnostik und Therapie die Transfusionsrate allogener EK verringern kann.

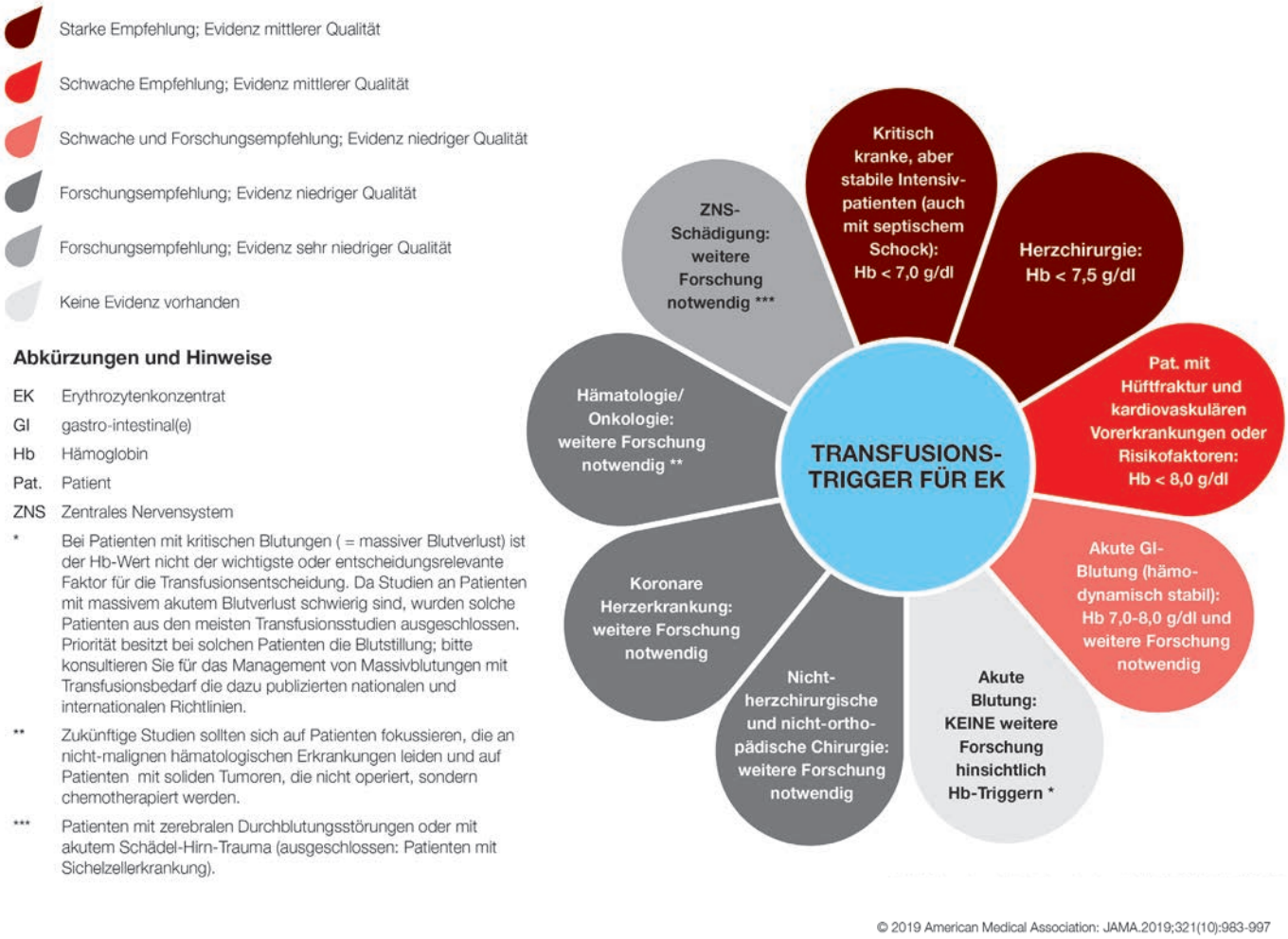


Abbildung 2: Klinische und Forschungsempfehlungen zu Transfusionstriggern für EK

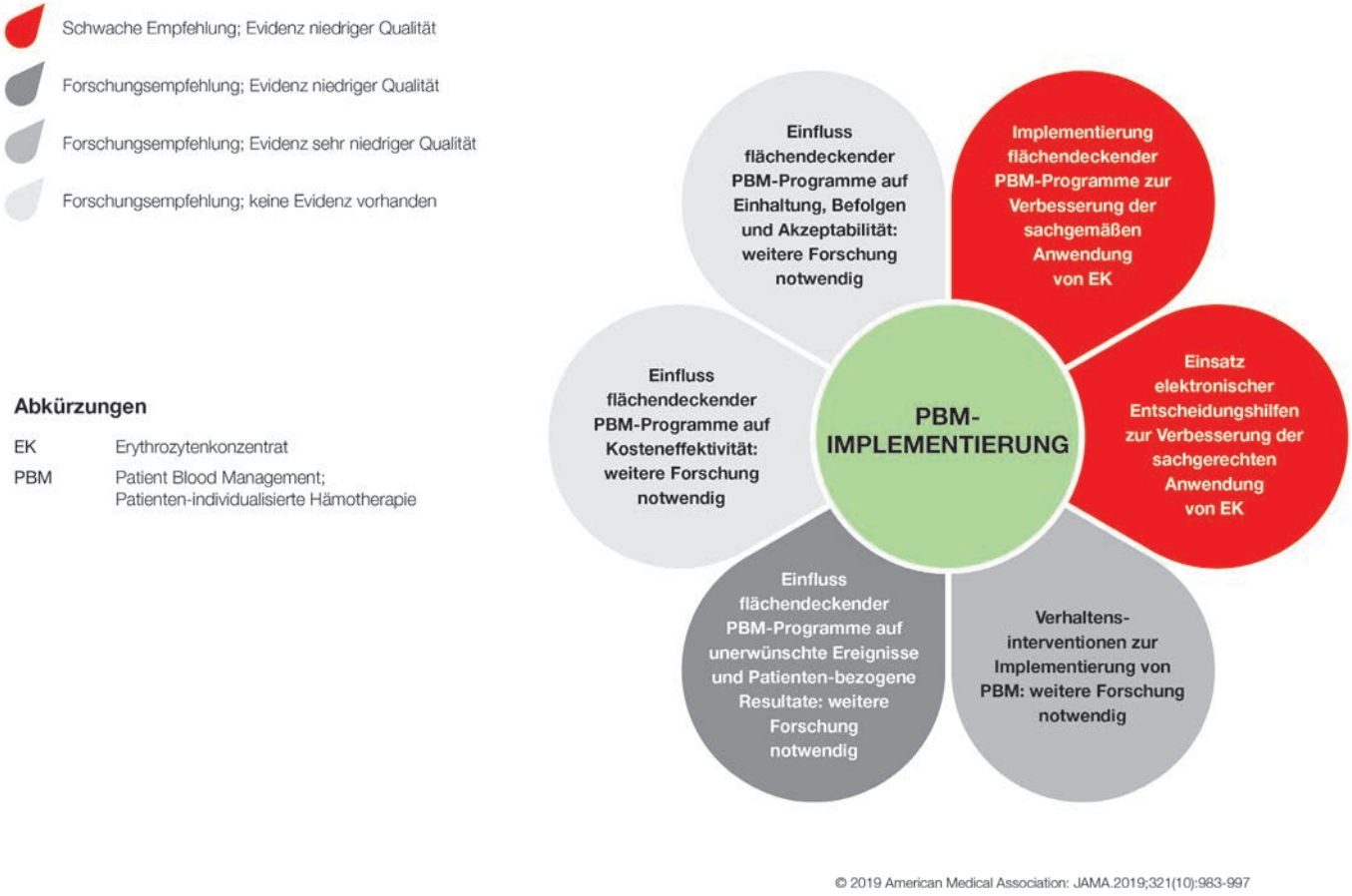


Abbildung 3: Klinische und Forschungsempfehlungen zur Implementierung von PBM

Das **Expert Panel EK-Transfusionstrigger** fand keine Evidenz für einen EK-Transfusionstrigger unterhalb des niedrigsten Triggers < 7g/dL. Damit sollten einige klinische Empfehlungen verschiedener Länder überdacht werden.

In Zukunft müssen die EK-Transfusionstrigger individueller und nach Erkrankung bzw. geplanter oder durchgeführter Operation adaptiert werden. „Einen EK-Transfusions-Trigger für alle Patienten" kann es aufgrund der publizierten Evidenz nicht mehr geben.

Für die sicherlich sinnvolle Einführung von PBM-Systemen in den Einrichtungen der Krankenversorgung gibt das **Expert Panel PBM** einige Empfehlungen, wie den Einsatz von IT-Lösungen, aber vor allem wurde auch hier noch erheblicher Forschungsbedarf konstatiert.

Dem ICC PBM 2018-Team ist es gelungen, eine wissenschaftliche ‚state of the art' Basis für die drei untersuchten PBM-Fragestellungen mit dem Veröffentlichungsstand 2018 zu publizieren. Dieser liegt aus der persönlichen Sicht des Autors deutlich niedriger als angenommen. So resümiert auch in einem begleitenden Editorial zur Veröffentlichung in JAMA der Editorialist Richard M. Kaufman von der Harvard Medical School: "[...] Ongoing and future studies will undoubtedly fill in many of the gaps. The PBM guideline, however, creates a solid and important clinical foundation for current practice." Der Autor würde hier noch ergänzen wollen: Und sie zeigt auf, wo noch erheblicher Forschungsbedarf besteht.

Und das ist doch genau das, was die Macher der ICC PBM 2018 in Frankfurt erreichen wollten. Chapeau!

Der Autor



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

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

Dr. rer. nat. Garnet Suck, Dr. med. Veronika Brixner, Dr. med. Markus M. Müller, PD Dr. med. Thomas Zeiler

Herstellung von Blutkomponenten aus Vollblutspenden aus der Perspektive großer Blutspendedienste

Zusammenfassung

In der modernen Medizin werden Bluttransfusionen nicht mehr direkt von Mensch zu Mensch durchgeführt. Heute sind wir in der Lage, den Patienten Blutkomponenten gezielt je nach Indikationsstellung zu transfundieren. Vollblutspenden freiwilliger Spender werden dazu in speziell ausgestatteten Blut-Manufakturen in ihre Bestandteile, Erythrozytenkonzentrate und Plasma, aufgetrennt. Zusätzlich werden aus den Restzellen, den sog. Buffy Coats, Pool-Thrombozytenkonzentrate aus jeweils mehreren Spenden hergestellt. Alle notwendigen Schritte werden in geschlossenen Kunststoffbeutelsystemen, die an keiner Stelle im Prozess eröffnet werden, abgebildet. Die Sterilität der resultierenden Blut-Medikamente ist damit gewährleistet. Dieser Artikel beschreibt die einzelnen Prozesse der Blutkomponentenherstellung aus der Perspektive der großen Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes und geht auf die zunehmende Einführung von automatisierten Arbeitsschritten und neue Entwicklungen ein.

Summary

Blood transfusion in modern medicine is no longer performed directly from human to human. Nowadays we are able to specifically apply blood components to patients according to given transfusion indications. For this purpose, whole blood donations from voluntary donors are separated into their components, red blood cell concentrates and plasma, in specially equipped blood-manufactories. In addition, pooled platelets are produced from so called buffy coats comprising residual cells from several donors. All necessary steps take place in closed synthetic bag-systems, which are never opened at any point during the process. Consequently, sterility of the resulting blood-medications is guaranteed. This article depicts the manufacturing processes of blood components from the perspective of the large German Red Cross blood donation services and addresses the increasing implementation of automation and new developments in the field.

I. EINLEITUNG HISTORIE

Die Transfusion von Blut ist heute eine unverzichtbare Therapieoption, die aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken ist. Der Wandel, den die Transfusion von Blut im Verlauf der letzten 100 Jahre durchgemacht hat, erschließt sich sehr deutlich aus dem Vergleich alter Bilder der unmittelbaren Blutübertragung von Mensch zu Mensch und aktueller Bilder der Herstellung von Blutkomponenten aus Vollblutspenden. Während bei der direkten Blutübertragung von Mensch zu Mensch der komplette Vorgang erkennbar in – ein und derselben – ärztlichen Hand lag, trifft das heutzutage im Wesentlichen auf der Spenderseite nur noch für die Zulassung Spendewilliger zur Blutspende und auf der Patientenseite für die Indikationsstellung sowie die Einleitung der Transfusion zu. Die dazwischenliegenden Prozesse, in denen aus der Vollblutspende das Medikament Blutkomponente entsteht, sind weniger bekannt. Ja, Sie haben richtig gelesen, Blutkomponenten sind in Deutschland heute Medikamente und ihre Gewinnung, Testung, Zubereitung und der Vertrieb unterliegen den strengen Regelungen des Arzneimittelgesetzes und weiterer Vorschriften. Aber nur dadurch, dass Spender und Empfänger von Blutpräparaten räumlich und zeitlich getrennt wurden, konnte eine Versorgungsstruktur entstehen, wie wir sie heute kennen und welche mit den „Blutbanken“ die zeitlich unbefristete Bereitstellung hochwertiger Blutprodukte für alle Notfälle und für die Regelversorgung für alle Krankenhäuser und niedergelassenen Kollegen in Deutschland garantiert.

Wir wollen Ihnen im Folgenden einen Überblick darüber vermitteln, wie aus dem gespendeten Vollblut letztendlich eine zur Transfusion freigegebene „Blutkonserve“ entsteht. Ein Prozess, der mit großer Präzision, Sicherheit und Akribie sicherstellt, dass Blutkomponenten mit guter Qualität zur Verfügung stehen, wenn sie gebraucht werden.

II. ROUTINEHERSTELLUNG VON BLUTKOMPONENTEN AUS VOLLBLUTSPENDEN

1. Vom Entnahmetermin zum Verarbeitungszentrum

In den modernen Blutspendeeinrichtungen werden heutzutage aus Vollblutspenden verschiedene Blutprodukte,



Abbildung 1: Übersichtsskizze über die Schritte der Blutkomponentenherstellung

namentlich Erythrozytenkonzentrate (EK), Therapeutisches Plasma und ggf. Pool-Thrombozytenkonzentrate (Pool-TK) für Bluttransfusionen gewonnen. Mit Ausnahme von Eigenbluttransfusionen (autologe Bluttransfusionen), die in besonderen medizinischen Fällen nur noch sehr selten durchgeführt werden und dem Einsatz von Vollblut in militärischen Einsätzen, entspricht die Transfusion ganzer Blutkonserven (Vollbluttransfusion) nicht mehr dem derzeitigen ‚state of the art' der medizinischen Praxis. Im Rahmen rationaler Transfusionsplanungen werden stattdessen die spezifischen Blutkomponenten, die aus den Fremdblutkonserven gewonnen werden, als Arzneimittel gezielt gemäß Indikationsstellung angewandt. Die Auftrennung des Vollblutes in EK, Pool-TK und in therapeutisches Plasma ermöglicht es einerseits, die unterschiedlichen Bestandteile unter den jeweils optimalen Bedingungen (die sich deutlich unterscheiden) zu lagern, andererseits können Patienten gezielter therapiert werden. Diese Herangehensweise führte zur Etablierung spezieller Good Manufacturing Practice (GMP)-konformer Herstellungseinrichtungen, die für das Verarbeiten von Fremdblutkonserven mit geeigneten technischen Voraussetzungen ausgestattet wurden. Wir bewegen uns hier also im Bereich der Pharmazie, die wir Ihnen nun etwas näherbringen wollen. **Abbildung 1** gibt Ihnen einen Überblick über den kompletten Prozess der Herstellung von Blutkomponenten.

Die Blutspende im geschlossenen Beutelsystem

Blutkonserven freiwilliger Spender werden von den Entnahmeteams auf Blutspendeterminen routinemäßig in geschlossenen PVC-Beutelsystemen gewonnen. Es handelt sich dabei um geschlossene und sterilisierte Mehrfach-Beutelsysteme, die über ein Schlauchsystem mit der Entnahmekanüle verbunden sind. Dies ermöglicht die sterile Herstellung der verschiedenen Blutprodukte, von der Entnahme bis zur Auslieferung an die Einrichtungen der Krankenversorgung, im geschlossenen System. Eine Eröffnung der Beutel oder Schläuche und damit eine Exposition der Blute gegenüber der umgebenden Luft ist an keiner Stelle des Herstellungsprozesses erforderlich. Lediglich die Nadel, die in die Spendervene eingeführt wird bzw. die Venenverweilkanüle des Patienten, an die das Blutprodukt bei der Transfusion angeschlossen wird, sind „offene Prozesse". Das Kontaminationsrisiko ist somit, im Vergleich zur historischen Herstellungsweise in offenen Glasflaschen (**Abbildung 2**), wirkungsvoll minimiert. Auch besteht nun keine Bruchgefahr mehr, da die Beutel aus flexiblen Folien gefertigt werden. Weiterhin gibt es das bei Glasflaschen früher bestehende Risiko der Luftembolie bei den Kunststoffbeuteln nicht mehr. Die Beutelsysteme sind kommerziell von Medizinprodukt-Herstellern erhältlich und werden sterilisiert in geeigneten Umverpackungen geliefert. Das Vollblut wird im ers-

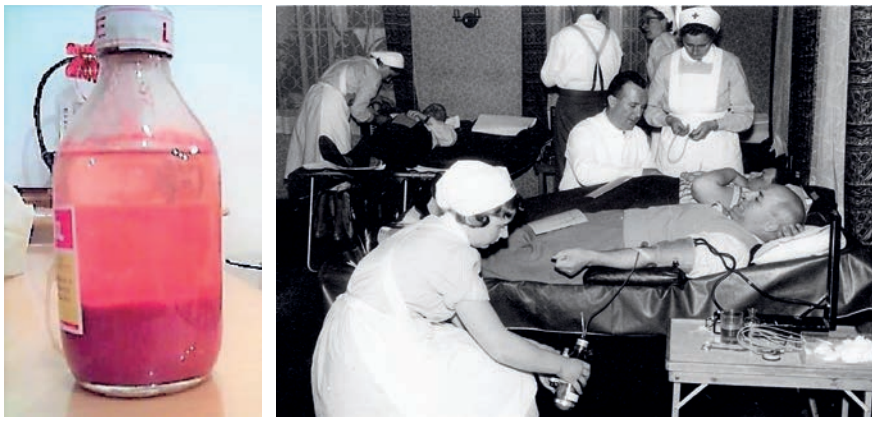


Abbildung 2:
Historische Blutentnahme in Glasflaschen

ten Beutel, in dem bereits ca. 70 ml einer Antikoagulanz-Lösung (Citrat-Phosphat-Dextrose, CPD) vorgelegt sind, über den Entnahmeschlauch gesammelt. In Deutschland wird dabei ein Volumen von 500 ml Vollblut pro Spende entnommen (**Abbildung 3**).

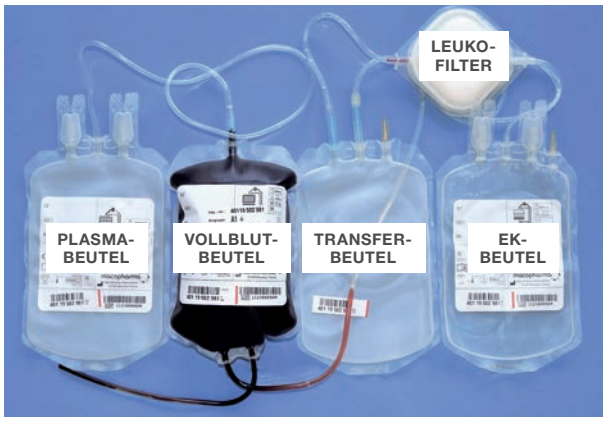


Abbildung 3: 4-fach Beutelsystem mit Vollblutspende und integriertem Leukozytenfilter zur EK-Filtration (‚EK-Inline-System')

Flächendeckende Blutspende durch die Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes

Die großen Blutspendedienste (BSD) des Deutschen Roten Kreuzes (DRK)/Bayerischen Roten Kreuzes decken mit jeweils mehreren regionalen transfusionsmedizinischen Zentren ganz Deutschland ab. Sie ermöglichen den Spendern durch tausende von mobilen Blutspendeterminen in der Fläche die wohnortnahe Blutspende. Nur so kann das erforderliche Spendeaufkommen aufgebracht werden. Daraus erwachsen aber gleichzeitig ganz besondere Anforderungen, denn das gespendete Blut aus der jeweiligen Region eines BSD muss zeitnah an die entsprechenden Verarbeitungszentren, zur Auftrennung der Vollblute in die Komponenten mit anschließender sachgemäßer Lagerung, transportiert werden. Die Auftrennung der Vollblute muss innerhalb von 24 Stunden (nach der Blutspende) abgeschlossen sein, damit die Blutprodukte keine Qualitätseinbußen aufweisen. In den Hämotherapie-Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK)[1] sind diese Anforderungen festgeschrieben. Eine weitere Vorschrift der RiliBÄK besagt, dass im Falle eines Überschreitens von acht Stunden bis zur Auftrennung, die Lagerung der Vollblute bei definierter Temperatur (+2 bis +6 °C bzw. +18 bis +24 °C) erfolgen soll ([1]). Demzufolge bedarf es eines ausgefeilten Logistikkonzeptes, um die gewonnenen Spenden der jeweiligen Region zeitnah in die Verarbeitungszentren zu transportieren.

„Blut-Manufakturen"

Die Verarbeitung der Vollblute erfordert bislang noch sehr viel Handarbeit, daher ist der Begriff „Manufaktur" durchaus meist noch zutreffend. Langsam kommen jedoch zunehmend auch Automatisation und moderne Fertigungstechnik zum Einsatz. Die BSD Verarbeitungszentren zur Herstellung von Blutprodukten müssen den Standards der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP) genügen. Da die Verarbeitung jedoch ausschließlich in geschlossenen Blutbeutelsystemen erfolgt, ist eine Reinraumklassifizierung gemäß der ISO-Norm 14644-1 nicht mehr vorgeschrieben. Dadurch kann der hohe Aufwand, der sich bei Einhaltung der Vorgaben der ISO-Reinheitsklassen – sog. ‚Clean-Zones' – ergibt, eingespart werden. Klassifizierte Reinraumkonzepte erfordern spezielle Reinraumausstattungen, -techniken und Gerätschaften, Einhaltung einer anspruchsvollen Luftzirkulation und stabiler Druckkaskaden, spezifische Klimaanforderungen, stringente Reinigungsregimes und Monitoring u. a., die mit hohen Initial- und hohen laufenden Betriebskosten einhergehen. Zudem bestehen gesteigerte Anforderungen an die Personalkompetenz bei der sterilen Arzneimittelfertigung im offenen System. Neue GMP-Einrichtungen der großen BSD hingegen sind inzwischen kosteneffektiv auf einen Durchsatz zwischen 2.000 bis zu 4.000 Vollblutkonserven (BK) pro Tag ausgelegt (**Abbildung 4**). ‚Lean-Production'-Konzepte unter effizienter Ausnutzung automatisierter Prozesse können nun Einzug halten in die

Blutprodukteherstellung (**Abbildung 5**), die auch gegenwärtig noch, ganz im Gegensatz zu den etablierten Laboruntersuchungen, überwiegend durch manuelle Prozesse, allerhöchstens unter Einbindung semi-automatischer Prozesskomponenten, geprägt ist.

Ablauf der Komponentenherstellung aus Vollblut

Konserveneingangsbewertung im Verarbeitungszentrum

Bereits bei der Blutspende wird peinlich genau darauf geachtet, dass eine zweifelsfreie Zuordnung von Spender, Spende und allen Probenröhrchen stattfindet. Spende und Probenröhrchen werden eindeutig mittels Barcodes gekennzeichnet. Bei der Entnahme werden die Barcodes der Röhrchen, des Beutelsystems, des Spenderfragebogens, die Spender- und Spenden-Nummern, der Barcode des Mitarbeiters des BSD und der Blutmischwaage sowie die Spendezeiten elektronisch erfasst und der Produktion zur Verfügung gestellt. Nach Anlieferung der Vollblute im Verarbeitungszentrum wird mittels einer bei der Entnahme vergebenen individuellen, einmaligen Spendenummer die IT-gestützte Konserveneingangsbewertung durch Scannen der Barcodes durchgeführt. Der ‚Lebenslauf' jeder einzelnen Blutkonserve und der daraus hergestellten Komponenten ist in den jeweiligen Blutbanksystemen der BSD rückverfolgbar (Audit Trail). Neben der Vollständigkeitskontrolle der Lieferungen erfolgt nun eine Zuordnung der Blutkonserven zu den etablierten Produktionslinien, da nicht aus jeder Blutspende stets auch alle Komponenten gewonnen werden können. An dieser Stelle müssen solche Faktoren berücksichtigt werden, die ausschlaggebend für die Herstellung spezifikationskonformer Endprodukte sind. Blutkonserven, die Spuren gerinnungshemmender Medikamente enthalten, z. B. Acetylsalicylsäure, sind z. B. ungeeignet zur Herstellung von Pool-TK, die als Arzneimittel Anwendung gegen Gerinnungsstörungen finden. Eine entsprechende Angabe zur Medikamenteneinnahme auf dem Spenderfragebogen führt damit zum Ausschluss solcher Spenden für die Pool-TK Herstellung. Eine Weiterverarbeitung zu EK und Plasma bleibt zunächst unbeeinflusst.

Die Spezifikationen, also die Vorgaben, welche Blutprodukte erfüllen müssen (z. B. HB Gehalt, Volumen) sind in den RiliBÄK[1] beschrieben und in den behördlichen Herstellungserlaubnissen und Zulassungen der BSD genau definiert. Anders als bei der industriellen Herstellung von Arzneimitteln stellt jede Blutspende eine eigene „Arzneimittelcharge" dar und weist von Spender zu Spender geringe Unterschiede auf. Regelmäßige In-Prozess-Kontrollen zur Überprüfung der pharmazeutischen Herstellungsprozesse sind daher besonders wichtig und werden zwingend durchgeführt. Dabei kann es sich z. B. um Gewichtskontrollen der Produkte, Drucktests der Beutel zur Detektion möglicher Leckagen durch beschädigte Folien oder visuelle Kontrollen der Plasmen zum Aus-



Abbildung 4: Hinter den Kulissen einer großen modernen Blutmanufaktur



Abbildung 5: Roboterunterstützte Etikettier- und Sortieranlage für Blutprodukte. Gesamtansicht mit (A) Auflageband, (B) Wäge- und Etikettier- sowie (C) Sortierbereich.

schluss von Lipämie oder Rotfärbung handeln. Durch regelmäßige, produktzerstörende Analysen eines definierten (kleinen) Stichprobenumfanges im Qualitätskontrolllabor ist ein weiteres Standbein der Produktüberwachung etabliert. Regelmäßige Kontrolle des Hämatokrits und der Hämolyserate bei EK, aber auch Steril-Kontrollen seien hier beispielhaft genannt. Abweichungen von der Spezifikation werden nach festgelegten Prozessen untersucht und bewertet[1]. Durch geeignete Maßnahmen, die in einem Abweichungsbericht zu definieren sind, werden Fehler systematisch korrigiert und Maßnahmen zur zukünftigen Fehlervermeidung implementiert. Einen noch größeren Blickwinkel auf die Produktqualität ermöglicht der jährlich zusammengestellte Product Quality Review, wodurch Trends und mögliche Notwendigkeiten zu Prozess-Revalidierungen erkennbar werden. Getriggert durch den großen Dokumentationsumfang bei hohem Produktionsdurchsatz, sind in den großen BSD etablierte Qualitätsmanagementbereiche unterstützend und richtungsweisend tätig.



Abbildung 6: Bestückung von Standzentrifugen mit Mehrfach-Blutbeuteln, die nach vorgegebener Packtechnik in geeignete Becher gepackt werden.

Komponententrennung

Die Auftrennung des entnommenen Vollblutes in den geschlossenen Beutelsystemen erfolgt in großen, leistungsfähigen Standzentrifugen (**Abbildung 6**) mit geeignetem Rotorumfang zur Erzeugung der erforderlichen Zentrifugalkraft (ca. 3.500 x g = dem 3.500-fachen der Erdbeschleunigung, für ca. 10–15 Minuten)[2]. Sie werden mit Zentrifugenbechern, welche die komplexen Blutbeutelsysteme sicher aufnehmen, bestückt. Die Mitarbeiter werden speziell geschult und es bedarf einiger Übung, die 4-fach-Beutelsysteme so zu packen, dass weder die Beutel noch der in das System integrierte Leukozytenfilter bei den hohen Drehzahlen Schaden nehmen. Im Anschluss an die Zentrifugation zeichnen sich die Phasen – Erythrozyten (rot), Leukozyten/Thrombozyten (Buffy Coat, grau-rot) und Plasma (gelb) – deutlich im Blutbeutel ab (**Abbildung 7**) und können nachfolgend aufgetrennt (separiert) werden. Dazu werden die Beutel äußerst vorsichtig, ohne die Phasen zu vermischen, am Separator eingehängt und die EK-/Plasma-Phasen separat über die Schlauchsysteme in die dafür vorgesehenen Beutel des Mehrfachsystems abgepresst (**Abbildung 8**). Der Plasmabeutel liegt oben (top) und der EK-Transferbeutel mit definiertem Anteil Additivlösung, isotonischer PAGGS-M- oder hypertonischer SAG-M-Lösung, liegt unten (bottom). Daher die Bezeichnung „Top and Bottom"-Systeme. Der Vorgang des Abpressens dauert nur wenige Minuten. Der im Entnahmebeutel verbleibende ‚Rest' beinhaltet den sogenannten Buffy Coat, der den wesentlichen Anteil der Leukozyten und Thrombozyten der Blutspende enthält. Bei den Präparaten, die für die TK-Herstellung vorgesehen sind, stellt das Verwurfsprodukt Buffy Coat das Ausgangsmaterial dar. Darüber hinaus kann er auch für wissenschaftliche Zwecke, Validierungs- und Qualifizierungsuntersuchungen Einsatz finden. Die Verwertung der Vollblutspende wird bei den großen BSD damit soweit wie möglich maximiert.



Abbildung 7: Blutbeutel nach Zentrifugation: Auftrennung in die Phasen

Herstellung der EK

Wie in **Abbildung 1** ersichtlich, schließt sich nun nach der Separation für jedes Produkt eine weitere Kette von Verarbeitungsschritten an. In der Schiene ‚Erythrozytenkonzentrate' folgt nun zunächst die Leukozytendepletion.



Abbildung 8: Abpressen der Komponenten in die über Schläuche verbundenen Beutel am Separator. Erfassung im IT-System durch Barcode-Scannen. Produkte unten rechts.

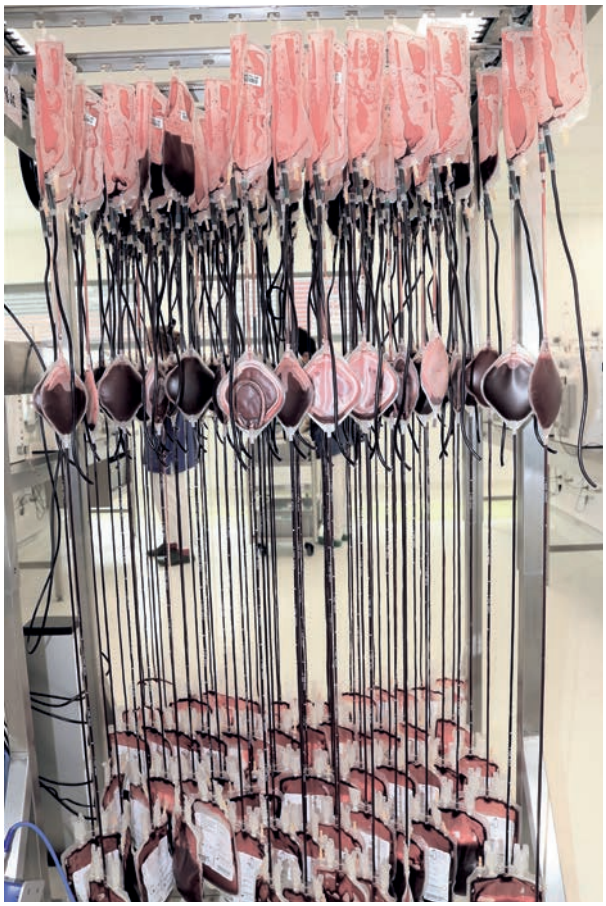


Abbildung 9: Filtration der EK am Filtrationsgestell

Dazu wird der Transferbeutel samt Filter (mehrschichtiger Inline-Filter) und dem damit über Schläuche verbundenen eigentlichen Produktbeutel am Filtrationsgestell aufgehängt (**Abbildung 9**). Per Gravitation über etwa einen Meter passiert die Erythrozytensuspension den Leukozytenfilter und sammelt sich im Produktbeutel. Bei diesem Vorgang werden die Leukozyten und die Thrombozyten förmlich ‚herausgesiebt', bzw. bleiben an den Kunststofffasern des Filters hängen (Adhäsion). Durch die Leukozytendepletion auf eine Restzellzahl von unter 1×10^6 pro Einheit[1] und damit eine Filtrier-Effizienz von deutlich größer als 99,9 %, lassen sich sowohl die Anzahl febriler Transfusionsreaktionen und Alloimmunisierungen gegen HLA-Antigene (Ursache von Thrombozytenrefraktärzuständen) deutlich reduzieren, als auch das Infektionsrisiko durch Krankheitserreger, wie z. B. durch das Cytomegalievirus (CMV), das via Leukozyten übertragen wird. Seit dem 01.01.2001 ist die Leukozytendepletion von der Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich Institut (PEI), angeordnet; damals vor allem als Vorsichtsmaßnahme gegen die Übertragung der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (vCJD)[3]. Die oben genannten Vorteile der Leukozytendepletion haben Blutprodukte heute deutlich sicherer gemacht.



Abbildung 10: Steriles Abschweissen der EK nach Filtration (oben rechts) und Segmentierung des Schlauches (unten links). EK fertiggestellt für die Etikettierung (unten rechts).



Abbildung 11: Plattenfreezer mit eingefrorenen Plasmen

Alternativ zur Verwendung eines 4-fach-Beutelsystems mit eingegliedertem EK-Inline-Leukozytenfilter, können auch sehr viel weniger komplexe sog. Vollblutfiltrationssysteme für die ausschließliche Herstellung von EK und Plasma Verwendung finden. Bei diesem Verfahren wird das gesamte gespendete Vollblut der Filtration unterzogen, woraus sich dann aber keine Thrombozyten mehr gewinnen lassen (Buffy Coat praktisch im Filter ‚abgefangen'). Daraus ergibt sich dann die Notwendigkeit einer empirischen Auswahl solcher Spender, bei denen die Blutentnahme zum Zwecke der Herstellung von TK im 4-fach-Beutelsystem erfolgen soll, bereits auf dem Spendetermin.

Das filtrierte EK wird mittels einer Schweißzange steril vom Restsystem getrennt und an dem anhängenden Schlauchende werden unter Einsatz einer Segmentieranlage die für die Kreuzprobe notwendigen Segmente steril unterteilt (i. d. R. 7–9 Stück). Damit sind diese mit Blut aus dem EK gefüllten Schlauchsegmente unverwechselbar mit dem EK verbunden (**Abbildung 10**). Alternativ kann ein mit antikoaguliertem Spenderblut des betreffenden Spenders gefülltes sog. „Pilot"-Röhrchen am betreffenden EK befestigt werden. Nach Abschluss der Laborbefundung für die betreffende Spende, kann das Produkt etikettiert und von der Sachkundigen Person nach Arzneimittelgesetz (§14 AMG) freigegeben werden. Die Lagerung der EK muss konstant und kontrolliert bei +2 bis +6 °C erfolgen, damit die Stabilität der Produkte gewährleistet bleibt. Je nach Stabilisator ist auf diese Weise eine Haltbarkeit von 42–49 Tagen zulässig.

Herstellung von Plasma

In der Schiene ‚Blutplasma' (**Abbildung 1**) ist der weitere Verlauf der Herstellung von therapeutischem Plasma skizziert. Essenziell ist dabei, dass das Plasma zügig auf < –30 °C gefroren wird, um die Gerinnungsfaktoren nicht zu kompromittieren. Der Einfrierprozess darf dabei eine Stunde nicht überschreiten.[1] Um einen geeigneten Großdurchsatz gewährleisten zu können, werden dazu in den großen BSD jeweils mehrere Plattenfreezer mit hoher Kapazitätsleistung (z. B. 60–120 Plasmen/Einfriervorgang) betrieben (**Abbildung 11**). Die dabei verwendete Sole hat eine Temperatur von –60 °C. Nach dem aufwändigen Einfrierprozess werden die Plasmen, die für therapeutische Zwecke vorgesehen sind, für mind. vier Monate Quarantäne-zwischengelagert (Q-Lagerung)[1]. Dazu sind sehr große Lagerkapazitäten bei unter –30 °C erforderlich, die in einer großen zentralisierten Betriebsstätte mehrere 100 m^2 umfassen können. Der Prozess der Etikettierung stellt eine Herausforderung dar, da die Etiketten (mit zertifiziertem lebensmittelechtem Kleber) auf den gefro-

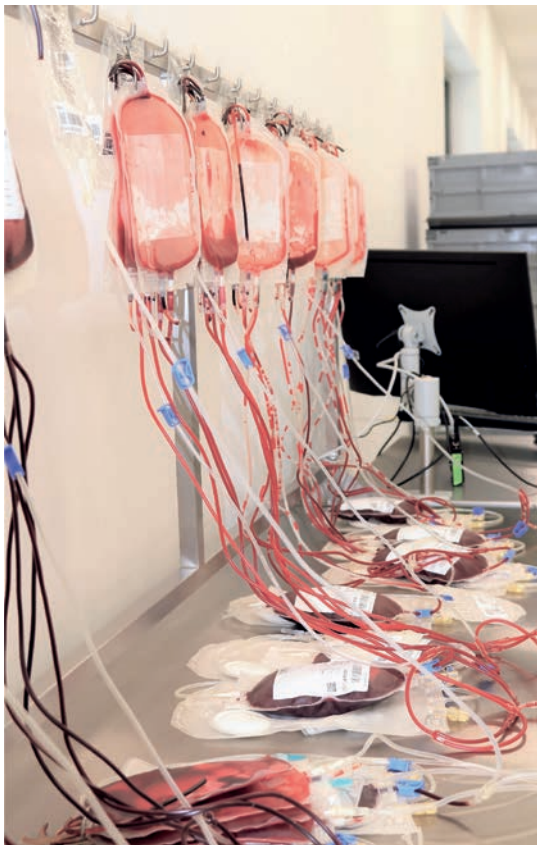
renen Produkten nur schlecht haften. Es gibt daher verschiedene Lösungen in den BSD. Ein praktiziertes Szenario ist z. B., alle Plasmen im flüssigen Zustand mit einem Universal-Etikett ‚Humanplasma' zu etikettieren. Dieses Etikett genügt den Ansprüchen der Plasmafraktionierer (keine behördliche Zulassung erforderlich) zur Gewinnung klinisch relevanter Plasmaderivate (z. B. Immunglobuline, Albumin, Faktor VIII) aus den Plasmen. Solche Plasmen, die bedarfsorientiert zwecks therapeutischer Anwendung einer Q-Lagerung unterzogen werden, müssen dann jedoch im gefrorenen Zustand mit dem zugelassenen Etikett (PEI) neu etikettiert werden. Dieses Verfahren ist praktikabel, da die Umverpackung, in die diese therapeutischen Plasmen (Gefrorenes Frischplasma, GFP) eingeschweißt werden, dem Etikett Stabilität verleiht. Die Abarbeitung setzt eine zeitliche Taktung in einem stringenten Prozess voraus, der gewährleistet, dass eine Erwärmung der Plasmen über die zulässige Temperatur unter keinen Umständen erfolgt.

Voraussetzung für die erfolgreiche Etikettierung nach Q-Lagerung ist dabei immer eine vom Labor freigegebene Nachfolgespende desselben Spenders. Dieses u. a. in Deutschland etablierte Prozedere der Plasma-Q-Lagerung trägt damit dem Umstand – aufwändig, aber nachhaltig – Rechnung, dass der Nachweis relevanter Viren, z. B. HIV, sog. ‚Fensterperioden' bedingt, in denen der Virustiter unter der Nachweisgrenze heutiger Testverfahren liegt, der Spender jedoch bereits infektiös sein kann. Dieses Verfahren ist sehr effektiv, sodass in Deutschland seit Jahren durch Quarantänegelagertes Plasma keine Transfusionsassoziierten HIV-, HCV- oder HBV-Infektionen aufgetreten sind.

Als Besonderheit ist im DRK-BSD West die Gewinnung von lyophilisierten Plasma aus Q-Plasma etabliert. Hierbei wird in einem aufwendigen Gefriertrocknungsprozess schonend ‚Plasmapulver' erzeugt, das bei Raumtemperatur lagerfähig ist und sich direkt am Patientenbett zügig mit Wasser rekonstituieren lässt. Damit entfällt die Herausforderung einer aufwendigen Tiefkühllagerung in den anwendenden Einrichtungen der Krankenversorgung.

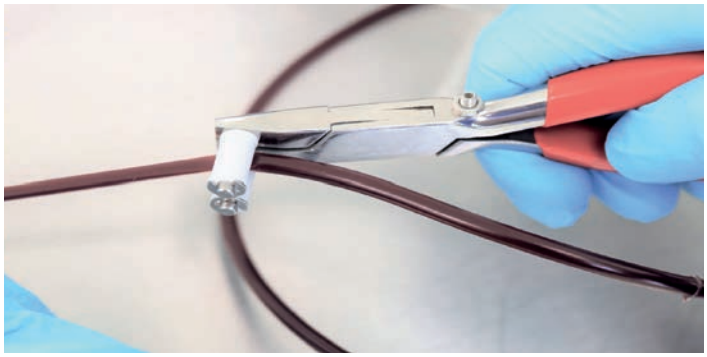
Herstellung von Pool-TK

Als letzte Schiene der Routine-Blutkomponentenherstellung steht noch die Pool-TK-Herstellung aus Buffy Coats aus, wie sie in der Abbildung dargestellt ist (**Abbildung 1**). Die Herstellungsprozesse der Produkte EK und Plasma erfolgen ausschließlich in den geschlossenen Beutelsystemen. Wir reden daher hier von der „Primärproduktion". Bei der Pool-TK-Herstellung dagegen handelt es sich um einen Vorgang, der nicht direkt in dem Ausgangsbeutel-





Sterile Schlauchschweißungen



Rollzangentest: Druck auf die Schweißnaht zur Dichtigkeitsprüfung

Abbildung 12: Aufbereitung von Buffy-Coats zur Pool-TK-Herstellung

system abbildbar bleibt. Daher bietet sich hier die Bezeichnung „Sekundärpräparation“ an, für die erfahrene Mitarbeiter speziell geschult werden. Da der Gehalt an Thrombozyten einer einzelnen Vollblutspende zu gering für ein gut wirksames Präparat ist, werden AB0- und RhD-Blutgruppen-gleiche Buffy Coats mehrerer Spenden, in aller Regel vier, vereint (= gepoolt). Es bedarf eines genügend großen Spenderpools des jeweiligen BSD, um aus den Spenden solche auswählen zu können, die die erforderlichen stringenten Voraussetzungen erfüllen und gleichzeitig den hohen Bedarf an diesen Produkten decken zu können (s. o.).

Für die Herstellung von Pool-Thrombozytenkonzentraten werden nun zunächst die Buffy Coats mehrerer Spenden mit einem Beutel Additivlösung zusammengeführt. Auch das geschieht im geschlossenen System mit speziellen Schlauchschweißgeräten und einem geeigneten kommerziellen Pooling-Beutelset mit integriertem Leukozytenfilter (**Abbildung 12**). Es schließen sich nochmals ein Zentrifugationsschritt und eine Separation an und das fertige Produkt ist dann ein Pool-TK in Additivlösung mit definiertem Restplasmaanteil (mind. 30 %). Dieser Prozess erfordert sehr viel Erfahrung und manuelles Geschick. Alternativ besteht eine automatisierte Lösung, bei der die Zwischenschritte Zentrifugation und Separation in einer automatisierten Zentrifuge erfolgen. Die Pool-TK-Herstellung im geschlossenen System ist erst durch die Einführung von Sterilschweißgeräten möglich geworden, ohne die an dieser Stelle eine Eröffnung des Systems erfolgen müsste. Zwei kompatible Schläuche können hierbei in einem Schweißvorgang mit hocherhitzten Klingen steril geschnitten und neu konnektiert werden. Die Dichtigkeit der Schweißnähte wird durch den sog. Rollzangentest überprüft, bei dem kontrollierter Druck auf die Schweißnaht ausgeübt wird (wichtige In-Prozess-Kontrolle; **Abbildung 12**). Die frisch gepoolten TK müssen recht aufwändig manuell entlüftet und innerhalb enger Temperaturgrenzen (+20 bis +24 °C) unter permanenter Agitation gelagert werden (**Abbildung 13**). Die Qualität eines Pool-TK lässt sich gut anhand des sog. ‚Swirling-Effektes‘, sichtbarer ‚Schlieren‘, die beim Schwenken des Präparates erkennbar sind, in der Abwesenheit von Verklumpungen, visuell beurteilen. Die Haltbarkeit dieser fragilen Präparate beschränkt sich z. Zt. auf nur vier Tage mit der Möglichkeit der Verlängerung um einen Tag bei Sicherstellung, dass keine mikrobiologische Kontamination vorliegt. Die Möglichkeit bakterieller Kontaminationen ist bei TK durch die Lagerung bei Raumtemperatur deutlich höher als bei den kühlgelagerten EK und gefrorenen Plasmen.

In **Abbildung 14** sind die nun hergestellten Blutprodukte und die jeweiligen Spezifikationen gezeigt.



Abbildung 13: TK-Lagerung im Wärmeschüttler unter permanenter Agitation

Erythrozytenkonzentrat

(leukozytendepletiert, in Additivlösung)

- Volumen: ca. 285 (± 40) ml
- Gesamt Hb: ≥ 40 g / Einheit
- Hämatokrit: 50–70 %
- Restplasma: ca. 6–10 %
- Additive Lösung: (Phosphat, Glucose, Adenin, Guanosin, Mannitol) ca. 30–35 %
- CPD: (Citrat, Phosphat, Dextrose) ca. 1–2 %
- Restleukozyten: $< 1 \times 10^6$ / Einheit



Thrombozytenkonzentrat

(Pool in Additivlösung)

- Volumen: 200–300 ml
- Thrombozyten: $> 2 \times 10^{11}$ / Einheit
- Plasma IIIM: ca. 60 %
- Plasma: ca. 30 %
- Citrat: (CPD) ca. 10 %
- Resterythrozyten: $< 3 \times 10^9$ / Einheit
- Restleukozyten: $< 1 \times 10^6$ / Einheit
- Pool: 4–5 Spender



Plasma

(quarantänegelagert oder pathogeninaktiviert)

- Volumen: ca. 200–250 ml
- Plasma: ca 80 %
- Faktor VIII-Gehalt: ≥ 0,7 IU / ml
- CPD: (Citrat) ca. 20 %
- Resterythrozyten: $< 6 \times 10^9$ / l
- Restthrombozyten: $< 50 \times 10^9$ / l
- Restleukozyten: $< 1 \times 10^9$ / l
  $< 1 \times 10^6$ / Einheit (wenn leukozytendepletiert)



Plasma

(quarantänegelagert, lyophilisiert)

- Volumen: ca. 200–250 ml
- Faktor VIII-Gehalt: ≥ 0,7 IU / ml
- Resterythrozyten: zellfrei filtriert
- Restthrombozyten: zellfrei filtriert
- Restleukozyten: zellfrei filtriert



Abbildung 14: Blutprodukte aus der Vollblutverarbeitung mit Spezifikationen

Blutkomponenten als Arzneimittel für die Krankenversorgung

An die Herstellung der Blutprodukte schließt sich die Verteilung entweder direkt an die Einrichtungen der Krankenversorgung oder im Falle zentralisierter Verarbeitungen an die anderen Standorte der BSD zur weiteren lokalen Verteilung an. Perspektivisch wäre es denkbar, die Logistik dahingehend zu optimieren, mittels geeigneter Radio Frequency Identification (RFID)-Tags, die auf die Blutkonserven aufgebracht werden, eine permanente Visibilität der Blutprodukte auch in den Kliniken zu erreichen. Der Kostenfaktor solcher Ansätze ist vor allem auch im Hinblick auf die signifikant gesteigerte Patientensicherheit durch Ausschluss von Spenderblutverwechslungen am Krankenbett zu erwägen. Etwas problematischer gestaltet sich die Implementierung eines derartigen Tracking-System jedoch im Rahmen der komplexen Herstellungsprozesse. Insbesondere die Arbeitsschritte Zentrifugation, Einfrierprozess im Plattenfreezer, Lagerung bei Tiefkühlbedingungen und Bestrahlungen mit γ-Strahlenquellen bzw. Röntgengeräten könnten eine zerstörende Wirkung auf RFID-Tags ausüben ([4]). Die Entwicklung alternativer Elektronikkonzepte insbesondere auch zum Einsparen unzähliger Barcode-Scan-Schritte wird in den großen BSD untersucht.

Die BSD als pharmazeutische Unternehmer stellen damit in großem Umfang und bedarfskonform Blutprodukte als Arzneimittel her. Trotz der intrinsischen Variabilität des biologischen Ausgangsmaterials jeder einzelnen Spende, z. B. in Bezug auf Hämoglobingehalt, Plasmagehalt und Thrombozytengehalt, resultieren durch die stabilen Herstellungstechniken, die regelmäßigen Sicherheitskontrollen unterliegen, spezifikationskonforme Standardprodukte. Im Unterschied zur gigantischen Chargenproduktion eines Tablettenerzeugers jedoch, handelt es sich dennoch bei jedem Blutprodukt um eine Produktionseinheit mit der Konsequenz der erforderlichen Einzelfreigabe durch die Sachkundige Person. Der administrative Aufwand ist damit in großen BSD auch hinsichtlich dieses Gesichtspunkts enorm.

III. AUSBLICKE / ZUKUNFT

Die DRK-Blutspendedienste bemühen sich, die Qualität der Blutkomponenten kontinuierlich zu verbessern. Neben Optimierungen bei der Prozessierung der Blutspenden durch Intensivierung der Prozessüberwachung und durch Automatisierung von Arbeitsschritten ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Einführung von

Techniken zur Pathogenreduktion zu erwähnen.

Thrombozytenkonzentrate werden in einigen europäischen Ländern wie z. B. der Schweiz, Frankreich und Belgien entweder ausschließlich oder zum Großteil in pathogenreduzierter Form abgegeben, um das Risiko einer bakteriellen Kontamination zu reduzieren.

In Deutschland wird die Einführung von Pathogeninaktivierungstechniken für Thrombozytenkonzentrate kontrovers diskutiert. Dies ist auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass jedes Verfahren der Pathogeninaktivierung (korrekterweise sollte man eigentlich von Pathogenreduktionstechniken sprechen) unweigerlich eine Manipulation der Produkte, insbesondere der empfindlichen Thrombozyten, beinhaltet.

Für Erythrozytenkonzentrate befindet sich ein Verfahren zur Pathogeninaktivierung in der klinischen Prüfung. Erste klinische Studien bei chronisch transfundierten Thalassämie-Patienten zeigten eine gute klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zum konventionellen Erythrozytenkonzentrat[5].

Aufgrund des in Deutschland sehr hohen Sicherheitsniveaus und des niedrigen Preisniveaus der etablierten Blutkomponenten liegt die Hürde für die Einführung neuer Verfahren bei der Herstellung von Blutkomponenten hoch, da bei dem bereits erreichten hohen Sicherheitsniveau jeder darüber hinaus erreichbare Sicherheitsgewinn sehr großen operativen, personellen und auch finanziellen Aufwand erfordert. Wir haben jedoch in der Vergangenheit gelernt, dass wir uns immer wieder mit „neuen“ Infektionserregern auseinandersetzen müssen, denen wir mit Techniken zur Pathogeninaktivierung möglicherweise präventiv begegnen können. Um für zukünftige infektionsepidemiologische Herausforderungen gewappnet zu sein, ist daher neben einer kontinuierlichen Verbesserung beim Spenderscreening auch die weitere Entwicklung von Methoden zur Pathogenreduktion ein wichtiger Faktor zum Erhalt des hohen Sicherheitsniveaus in der Transfusionsmedizin.

Die Autoren



Dr. rer. nat. Garnet Suck
Bereichsleiterin Herstellung Präparation
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen
g.suck@bsdwest.de



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



Dr. med. Veronika Brixner
Fachärztin für Transfusionsmedizin
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
v.brixner@blutspende.de



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

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

Dr. med. Veronika Brixner, Prof. Dr. med. Rolf Schlößer

Einhundert Jahre Frauenmilchbanken – ein neues Betätigungsfeld für Blutspendedienste

Zusammenfassung

Seit April werden im DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen im Institut Frankfurt Frauenmilchspenden zu pasteurisierten Frauenmilchportionen weiterverarbeitet. Auch wenn Frauenmilch rechtlich gesehen ein Lebensmittel ist, können zahlreiche Strategien aus der Transfusionsmedizin sinnvoll auch auf Frauenmilch angewandt werden.

Mit der im Rahmen einer Kooperation mit der Neonatologie des Universitätsklinikums Frankfurt etablierten Frauenmilchbank trägt der Blutspendedienst dazu bei, eine wichtige Versorgungslücke für die allerkleinsten Patienten zu schließen und stellt erstmals ein Lebensmittel her.

Summary

Since April 2019, the German Red Cross Blood Donation Services Baden-Württemberg – Hessen produces pasteurized human breast milk from breast milk donations. Although human breast milk is subject to the German Food Act, some strategies derived from transfusion medicine were used to set up a human breast milk bank.

Our cooperation between the Department of Neonatology, University Hospital Frankfurt/Main and the Blood Donation Service allows us close a health gap and to support preterm infants with urgently needed human breast milk.

DIE GESCHICHTE DER FRAUENMILCH

Die Versorgung Neugeborener durch Frauenmilch von Frauen, die nicht die leibliche Mutter des Kindes sind, ist vermutlich so alt wie die Menschheit selbst.

Die Versorgung von Babys und Kleinkindern durch Ammen ist seit ca. 1780 v. Chr. belegt, im Gesetzbuch des babylonischen Königs Hammurabi (**Abbildung 1**) wurde z. B. die Entlohnung einer Amme wie folgt geregelt: „Die Amme erhielte fdimür ihre Tätigkeit Silber, Essen und Öl u. a. als Lohn ausgezahlt. Konnte eine Familie das geforderte Entgelt nicht bezahlen, so konnte die Amme das Kind behalten und die leiblichen Eltern mussten außerdem noch das vereinbarte Silber zahlen."



Abbildung 1: Die Gesetzesstele Hammurabis; Dima Moroz/schutterstock.com

In wohlhabenden Familien war es bis ins 20. Jahrhundert üblich, die Kinder von einer Amme versorgen zu lassen.

Neben der Versorgung von Neugeborenen, die von Ammen versorgt wurden, wurde im frühen 20. Jahrhundert die Versorgung von Frühgeborenen oder kranken Neugeborenen durch gespendete Frauenmilch begonnen.



Abbildung 2: Werbeplakat für die Magdeburger Frauenmilchbank, Käthe Kollwitz 1926

Die erste Frauenmilchsammelstelle wurde am 19. Mai 1919 in Magdeburg von der Kinderärztin Marie-Elise Kayser gegründet. Die Kinderärztin Marie-Elise Kayser war selbst Mutter geworden, hatte zu viel Milch und wusste um deren Wert. Das sprach sich herum und so brachten bald viele Frauen ihre überschüssige Milch in die Klinik. Um den Bedarf an Frauenmilch decken zu können, schuf Käthe Kollwitz auf Bitten von Frau Kayser das Plakat „Mütter gebt von eurem Überfluss" um für die Frauenmilchbanken zu werben (**Abbildung 2**).

Während in der DDR Frauenmilchbanken gefördert und für Städte über 50.000 Einwohner die Einrichtung dieser Sammelstellen sogar gesetzlich vorgeschrieben und stattlich finanziert war, wurden die meisten Frauenmilchsammelstellen der Bundesrepublik in den 1970er Jahren geschlossen.

Ursächlich hierfür war in erster Linie die verbesserte und stark beworbene Formulanahrung. In vielen anderen Ländern führte das Aufkommen des HI-Virus zur Schließung von Frauenmilchbanken.

Die von der Frauenmilchbank-Initiative (www.fmbi.de) erstellte Landkarte der bestehenden Frauenmilchbanken Deutschlands zeigt ein klares Ost-West-Gefälle: 15 Milchbanken befinden sich in Ostdeutschland, nur neun im Westen (**Abbildung 3**).

BEDEUTUNG DER FRAUENMILCH

Frauenmilch ist der Überbegriff für Muttermilch (Milch, die der Ernährung des eigenen Kindes dient) und Spenderinnenmilch (Milch einer stillenden Frau, die nicht die biologische Mutter des Empfängers ist). Bei Frühgeborenen, insbesondere bei sehr unreifen Frühgeborenen unter 1.250 g Geburtsgewicht, ist die Mutter oft nicht in der Lage, ihr Kind bereits kurz nach der Geburt mit Muttermilch zu versorgen.

Auch wenn sich im Rahmen der neonatologischen Versorgung Laktationsberater, Ärzte und die Mutter darum bemühen, die Neugeborenen möglichst schnell mit Muttermilch zu ernähren, muss häufig zunächst auf ein alternatives Versorgungskonzept umgestiegen werden. Trotz aller Bemühungen ist in einigen Fällen die Versorgung mit Milch der leiblichen Mutter, z. B. aufgrund von schweren Erkrankungen bei der Mutter, nicht möglich.

Die WHO empfiehlt in diesen Fällen die Ernährung durch abgepumpte Spenderinnenmilch.[1] Die Möglichkeit der Ernährung von Neugeborenen mit kuhmilchbasierter Formulanahrung wird nur dann empfohlen, wenn die Versorgung mit Frauenmilch nicht möglich ist, denn anders als die kuhmilchbasierte Formulanahrung ist Frauenmilch ideal auf die Bedürfnisse des Neugeborenen zugeschnitten und die optimale Ernährungsform für das erste Lebensjahr.

Im Vergleich zu Frühgeborenen, die mit Formulanahrung versorgt werden, ist die neurologische Entwicklung der frauenmilchernährten Frühchen besser. Auch das Risiko

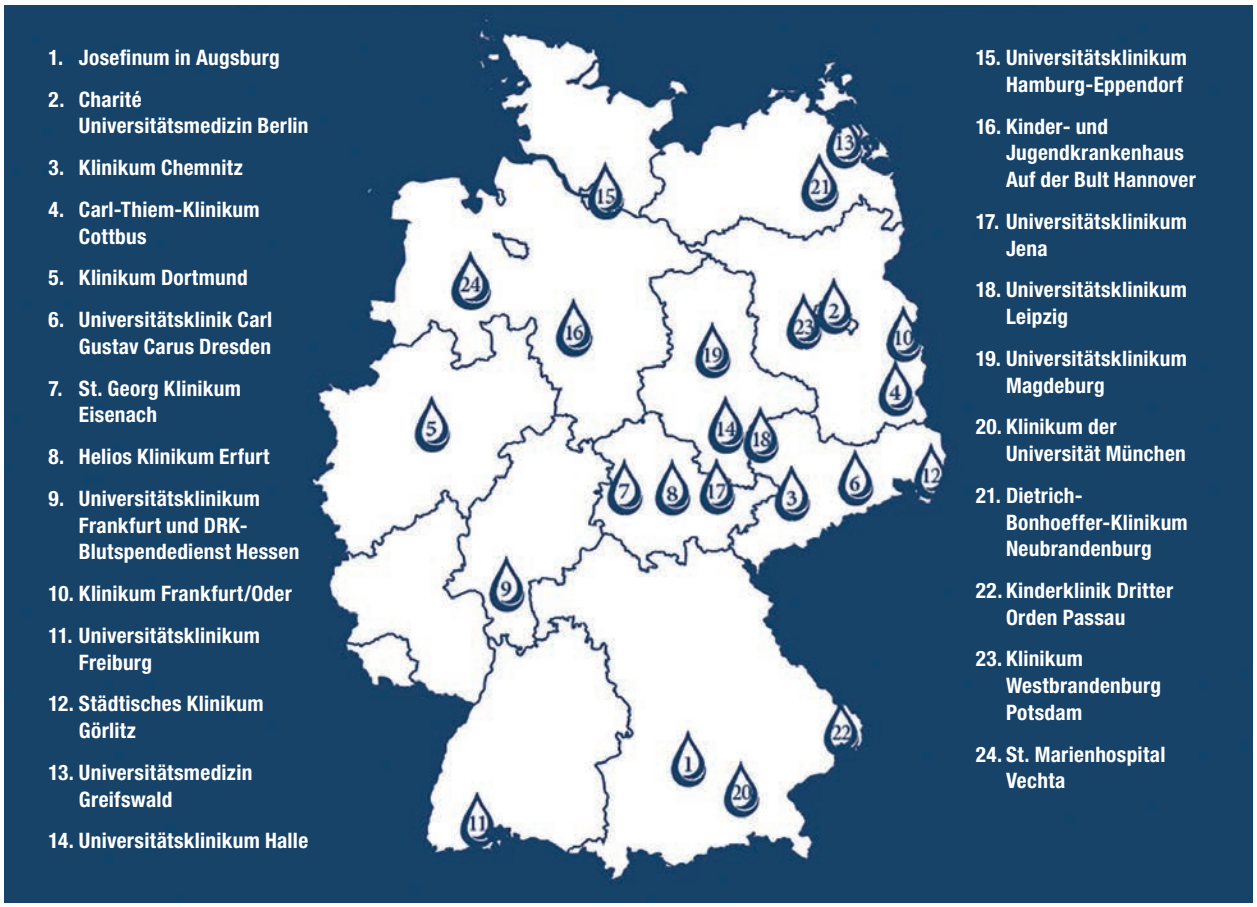


Abbildung 3: Frauenmilchbanken in Deutschland, Stand Februar 2019, Quelle: FMBI.de (bearbeitet)

für die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), eine oft tödlich verlaufende Darmentzündung, wird durch die frühzeitige Gabe von Frauenmilch deutlich reduziert. Hinzu kommt, dass durch einen frühzeitigen Beginn der Ernährung mit Frauenmilch die Zeit der Ernährung über einen venösen Zugang kürzer wird, wodurch sich viele Infektionen verhindern lassen.[2–4]

Der private Erwerb von Frauenmilch einer fremden Frau über Internetplattformen, Kleinanzeigen oder Facebook ist mit einem inakzeptablen Risiko für die Übertragung von Infektionen und für bakterielle Kontaminationen vergesellschaftet.[5]

DIE FRAUENMILCHBANK IM BLUTSPENDEDIENST

Im Rahmen einer Kooperation zwischen der Neonatologie des Universitätsklinikums Frankfurt und des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen wurde im Institut in Frankfurt eine Frauenmilchbank eingerichtet (**Abbildung 4 und 5**). Die Einrichtung der Frauenmilchbank wurde von der Kinderhilfestiftung e. V. und dem Frankfurter Förderverein zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen e. V. großzügig unterstützt.

Diese Frauenmilchbank ist ein bisher einzigartiges Modell in Deutschland. Die Erfahrung der Kinderärzte und Laktationsberater der Uniklinik Frankfurt im Bereich der Ernährung von Frühgeborenen wird mit dem Wissen der Blutbank im Umgang mit menschlichem Material und ihren logistischen Möglichkeiten synergistisch genutzt.

In der Neonatologie werden hierzu stillende Mütter angesprochen, die mehr Milch zur Verfügung haben, als für das eigene Kind erforderlich ist.

Die Aufklärung der Spenderin, das Ausfüllen eines an den Blutspenderfragebogen angelehnten Frauenmilch-Spenderinnenfragebogens, die Anleitung zur Spende und die Versorgung mit sterilen Einweg-Pumpsets sowie die Blutabnahme für das Spenderscreening erfolgt ebenfalls dort. Der Blutspendedienst versorgt ab dem Zeitpunkt der Spenderinnen-Registrierung die stillende Mutter mit etikettierten Milchfläschchen und einer Kühltasche für den Transport der Frauenmilch. In regelmäßigen Abständen holen Mitarbeiter des Blutspendedienstes die eingefrorene Frauenmilch aus der Neonatologie ab, wiegen die Milchfläschchen und führen im Rahmen des Wareneingangs eine optische Kontrolle der Milchspende durch (**Abbildung 6**).



Abbildung 4: Frauenmilchspenden



Abbildung 5: Die Frauenmilchbank im Institut Frankfurt



Abbildung 6: Optische Kontrolle der Milchspende

Nach einer zweiten Blutuntersuchung der Spenderin wird ein Teil der von ihr gespendeten Frauenmilch aufgetaut und gemischt (Pooling). Vom Wareneingang über die Etikettierung bis hin zur Abgabe werden alle Prozessschritte der Frauenmilch im Blutspendedienst IT-gestützt durchgeführt (**Abbildung 7**). Die Milch einer Spenderin wird anschließend in Babyfläschchen in Portionen von ca. 50 ml abgefüllt und pasteurisiert (**Abbildung 8**).

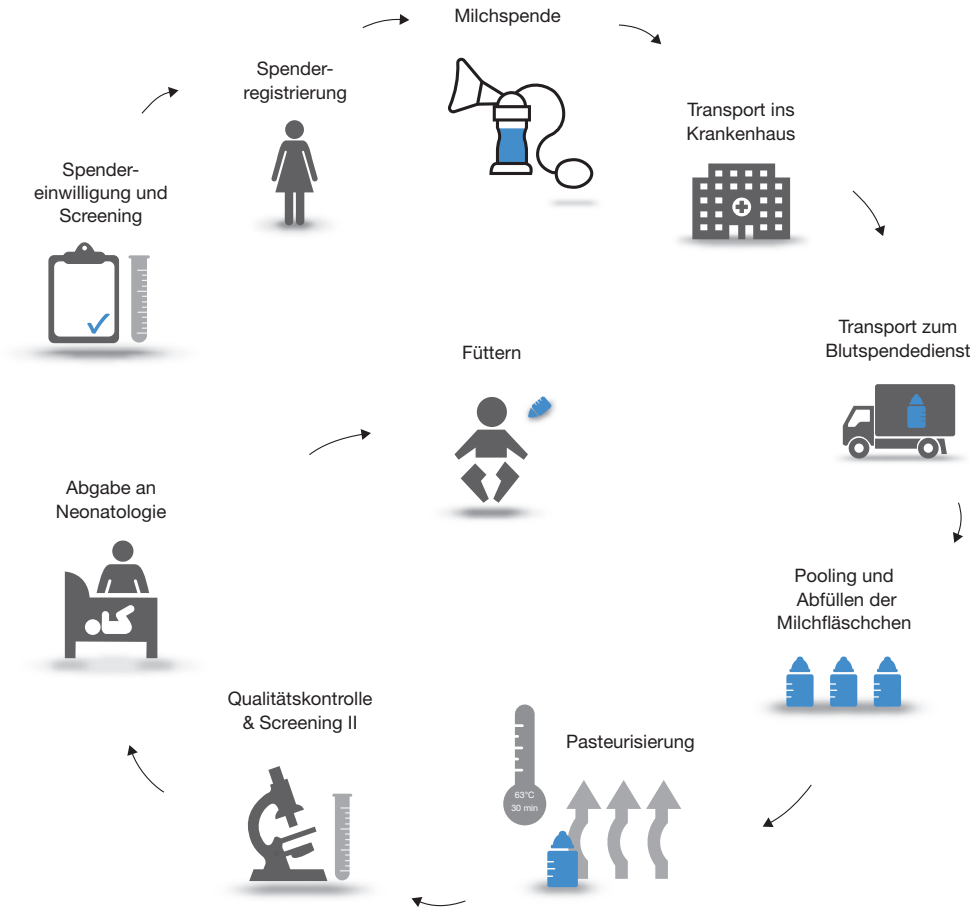


Abbildung 7:
Prozessschritte der Frauenmilchspende



Abbildung 8: Abgefüllte Spendemilch (50 ml)

Durch das Verfahren der Pasteurisierung nach Holder werden die in der Frauenmilch enthaltenen Bakterien effizient abgetötet, die für die positive Wirkung auf das unreife kindliche Verdauungssystem wichtigen Oligosaccharide bleiben dabei jedoch weitestgehend erhalten. Die so hergestellte Frauenmilch ist tiefgekühlt sechs Monate haltbar und kann an die Neonatologie ausgegeben werden. Dort wird die vom Blutspendedienst prozessierte Frauenmilch in kleinsten Portionen über 24 Stunden verteilt gefüttert.

Von jeder hergestellten Frauenmilch-Charge wird eine Probe in einem externen Labor auf Sterilität und Nährstoffgehalt untersucht und ein weiteres Fläschchen jeder Charge verbleibt im Blutspendedienst als Rückstellprobe. Damit geht der Blutspendedienst weit über die für Lebensmittel geltenden gesetzlichen Vorgaben hinaus und orientiert sich an den Vorgaben für die Arzneimittelherstellung. Mit der Frauenmilchbank trägt der Blutspendedienst dazu bei, dass selbst die allerkleinsten Patienten hervorragend versorgt werden.

Die Autoren



Dr. med. Veronika Brixner
Fachärztin für Transfusionsmedizin
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
v.brixner@blutspende.de



Prof. Dr. med. Rolf Schlößer
Leiter des Schwerpunkts Neonatologie
Univeristätsklinikum Frankfurt
rolf.schloesser@kgu.de

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

Prof. Dr. med. Andreas Greinacher

Heparin-induzierte Thrombozytopenie: von der bakteriellen Abwehr zu einem neuen Mechanismus der Autoimmunität.

Zusammenfassung

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) ist eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, bei der das endogene Chemokin Plättchenfaktor 4 (PF4) an Polyanionen bindet, dabei seine Konformation verändert und eine Immunreaktion auslöst. Die Immunreaktion gegen PF4/Polyanionen-Komplexe führt zu einem ganzen Spektrum von Antikörpern mit unterschiedlicher biologischer Relevanz. Die meisten Antikörper lassen sich in einem Enzym Immunoassay nachweisen, führen aber weder zur Thrombozytenaktivierung noch zu klinischen Problemen. Eine deutlich seltener auftretende Subgruppe dieser Antikörper aktiviert Thrombozyten und kann klinisch die vermehrte Produktion von Thrombin induzieren über eine Aktivierung von Thrombozyten, Monozyten und Endothelzellen. Noch viel seltener sind Anti-PF4/Polyanionen-Antikörper, die als Autoantikörper auftreten und ohne Zugabe von Heparin oder anderen Polyanionen schwere klinische Komplikationen auslösen können. Der vorliegende Beitrag fasst die immunologischen und biophysikalischen Experimente zusammen, mit denen die molekularen Mechanismen aufgeklärt wurden, wie es dazu kommen kann, dass ein endogenes (körpereigenes) Protein Antikörper induziert und welche Charakteristika diese Antikörper haben, wenn sie zu einer Autoimmunerkrankung führen. Es ist wahrscheinlich, dass ähnliche Mechanismen auch für Autoimmunreaktionen gegen andere Proteine des Körpers verantwortlich sind.

Summary

Heparin-induced thrombocytopenia (aHIT) is an adverse drug effect. The endogenous chemokine platelet factor 4 (PF4) binds to polyanions. Hereby PF4 is changing its confirmation and triggers an immune reaction. The immune reaction against PF4/polyanion complexes results in a large spectrum of antibodies with variable biological relevance. Most of these antibodies are reactive in enzyme immunoassays but do not cause platelet activation and no clinical complications. About 20 to 50 % of these antibodies activate platelets in vitro in the presence of heparin. In vivo, these antibodies together with heparin cause activation of platelets, monocytes and endothelial cells. This results in increased generation of thrombin and an increased risk for thrombotic complications. Much rarer are anti-PF4/polyanion antibodies, which react as autoantibodies and activate platelets and induce thrombotic complications without addition of heparin or other polyanions. They are causing autoimmune HIT. This review summarizes the immunological and biophysical experiments used to unravel the molecular mechanisms of autoimmune HIT. It shows how an endogenous (body's own) protein can induce antibodies and describes the characteristics of these antibodies required for induction of an autoimmune disease. It is highly likely that similar mechanisms are also responsible for other antibody mediated autoimmune diseases.

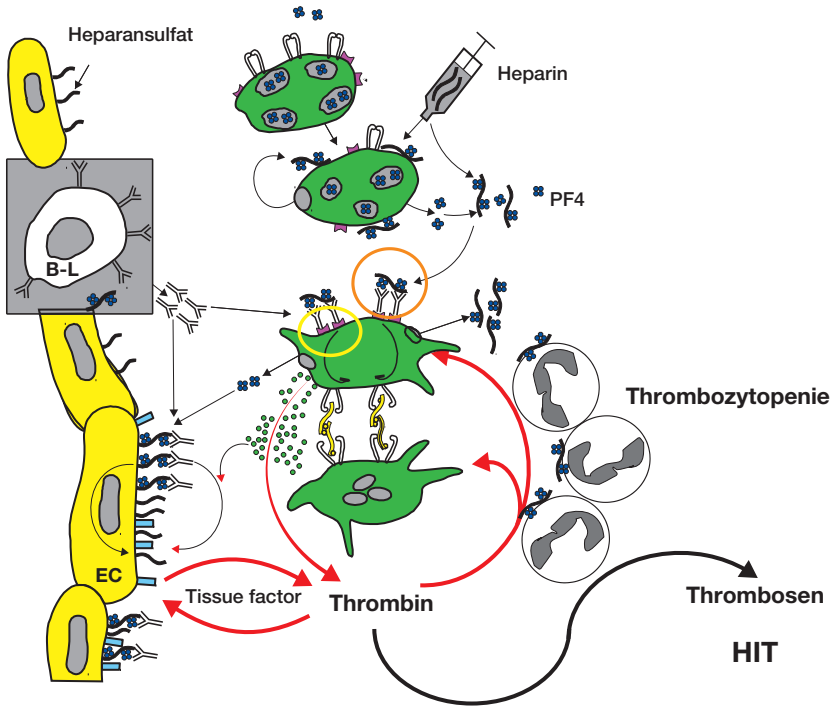


Abbildung 1: Pathomechanismus der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (modifiziert nach[2])

EINLEITUNG

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) ist eine mittlerweile sehr bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung der Therapie mit stark negativ geladenen Medikamenten. Heparin ist dabei das am häufigsten involvierte Medikament.[1] Heparin formt Komplexe mit dem positiv geladenen Chemokin Plättchenfaktor 4 (PF4). Dies induziert eine Immunantwort. IgG-Antikörper gegen PF4/Heparinkomplexe führen zur Aktivierung von Thrombozyten und Monozyten über den FcγRIIa Rezeptor. Dies erhöht die Thrombin-Generierung und das Risiko für neue thromboembolische Komplikationen (**Abbildung 1**). Wird die HIT nicht erkannt, beträgt die Letalität ca. 20–30 %.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer HIT sind die Gabe von unfraktioniertem Heparin und große Operationen, insbesondere an der Herz-Lungen-Maschine. Daneben gibt es genetische Dispositionen. Frauen haben ein etwas höheres Risiko als Männer und einige Polymorphismen in den Genen des FcRIIa und an seiner Signalkonstruktion beteiligte Proteine erhöhen das Risiko ebenfalls.

Für die Diagnostik stehen Antikörpertests zur Verfügung, die die Bindung von IgG-Antikörpern an PF4/Heparinkomplexe messen und funktionelle Tests, die die Thrombozytenaktivierung durch die Antikörper messen. Der gegenwärtige Standard der Diagnostik und Behandlung der HIT und die aktuellen Empfehlungen sind zusammengefasst in den Ende 2018 erschienenen *Guidelines der American Society Hematology*[3] (open online). Mittlerweile stehen mehrere Medikamente zur alternativen Antikoagulation bei Patienten mit HIT zur Verfügung. Dieses sind vor allem Danaparoid und Argatroban, aber auch Bivalirudin, Fondaparinux und die direkten oralen Antikoagulantien werden mit Erfolg eingesetzt.

Autoimmun HIT

Die HIT ist wahrscheinlich eine fehlgeleitete Abwehrreaktion gegen Bakterien. PF4 bindet auch an negativ geladene Oberflächenstrukturen auf Bakterien. Dies führt zur gleichen Immunreaktion wie die Bindung von PF4 an Heparin. Dies erklärt, warum in seltenen Fällen Infektionen eine HIT auslösen können, auch ohne dass Heparin gegeben wurde. Diese seltenen Verläufe werden als autoimmun HIT bezeichnet.[4–6] Die autoimmun HIT kann auch durch Heparin ausgelöst werden. Im Gegensatz zur Heparin-abhängigen HIT, besteht das Krankheitsbild auch nach Absetzen des Heparins weiter. Ein weiterer Trigger sind große Operationen, insbesondere Knieendoprothesen-Operationen. In diesen Fällen wird durch die Blutleere viel negativ geladene RNA freigesetzt, welche ebenfalls mit PF4 Komplexe bildet.[7] Die Behandlung von Patienten mit autoimmun HIT ist schwierig, weil der prothrombotische Zustand über Wochen bis Monate persistieren kann.

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie als Modell für das bessere Verständnis von humanen Immunreaktionen

Die HIT unterscheidet sich von klassischen Antikörperreaktionen. Üblicherweise werden beim Erstkontakt mit einem Antigen IgM-Antikörper gebildet und erst nach dem Zweitkontakt hochtitrige IgG-Antikörper. Ein typisches Beispiel ist die Immunisierung gegen das Rhesus-D bei Rhesus inkompatibler Transfusion. Hier werden IgG Anti-D Antikörper oft erst nach vier bis sechs Wochen gebildet. Bei der HIT sind jedoch IgG-, IgM- und IgA-Antikörper ab Tag fünf nach Antigen Exposition nachweisbar und ab Tag elf sind Anti PF4/Heparin-Antikörper bei allen Patienten, die die Reaktion zeigen, nachweisbar[8] (**Abbildung 2**).

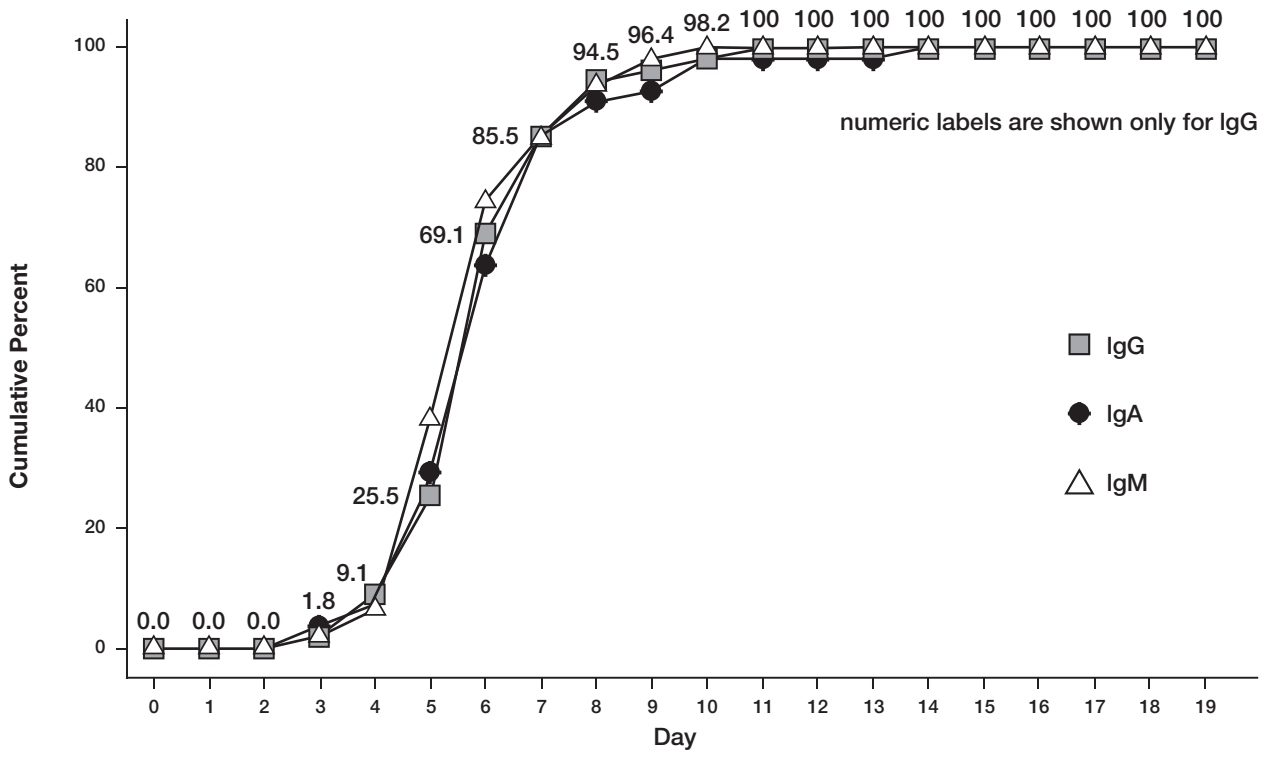


Abbildung 2: Bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie entwickeln die Patienten IgM-, IgG- und IgA-Antikörper zwischen Tag vier und Tag zehn (entnommen aus[8]).

Auch klinisch tritt die HIT bei den meisten Patienten zwischen Tag fünf und Tag 14 auf, unabhängig davon, ob der Patient bereits früher schon einmal Heparin erhalten hat oder nicht. Dies ist das gleiche Zeitfenster, in dem auch verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen auftreten. Die Bildung von hochtitrigem IgG zwischen Tag fünf und Tag zwölf nach Antigenexposition ist das typische Zeitfenster für eine sekundäre Immunreaktion. Die HIT ist immer eine sekundäre Immunreaktion.[9] Bei der Suche nach dem primär immunisierenden Stimulus haben wir gefunden, dass PF4 auch an Bakterien bindet. Die Bindung erfolgt sowohl an Gram-negative als auch an Gram-positive Bakterien. Werden diese Bakterien mit PF4 und HIT-Antikörpern inkubiert, werden sie von Leukozyten viel effizienter phagozytiert (**Abbildung 3**).

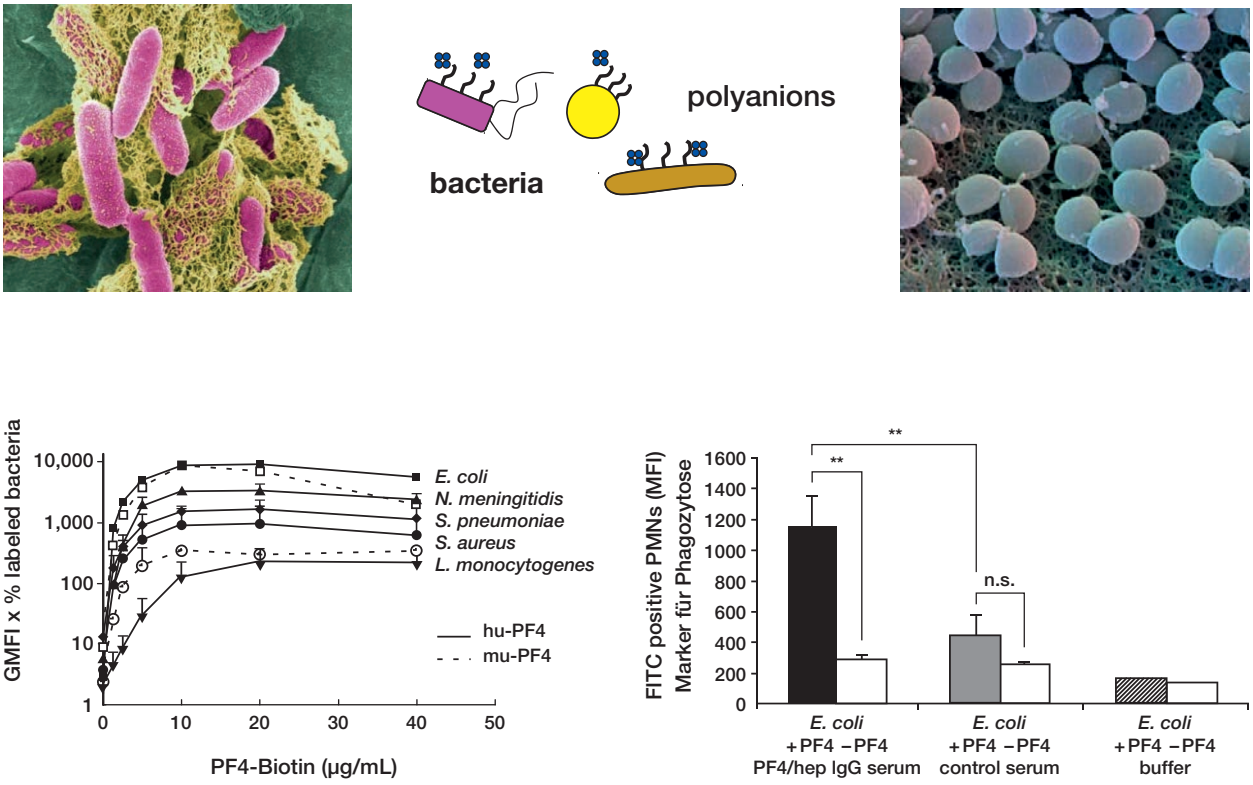


Abbildung 3: PF4 bindet an Bakterien und PF4/H-Antikörper verstärken deren Phagozytose (modifiziert nach[10])

Die Immunreaktion gegen PF4/Polyanionen-Komplexe ist wahrscheinlich ein evolutionär alter Mechanismus der bakteriellen Immunabwehr. Wenn Mäuse, die für die ersten sechs Lebenswochen unter reinen Bedingungen gehalten werden, mit Bakterien infiziert werden, bilden sie PF4/Heparin-Antikörper.

Darüber hinaus können Thrombozyten *E. coli* Bakterien direkt abtöten. Dieser Mechanismus wird durch HIT-Antikörper deutlich verstärkt. Werden Bakterien zusammen mit PF4- und HIT-Antikörpern inkubiert, ist das Wachstum der Bakterien stark gehemmt[11] (**Abbildung 4**).

Die HIT ist am ehesten ein fehlgeleiteter bakterieller Abwehrmechanismus. Unter der Heparin-Therapie bindet Heparin an die Thrombozyten, damit exprimieren die Thrombozyten Polyanionen auf der Oberfläche wie Bakterien. An diese Polyanionen bindet PF4. Daran binden die Antikörper und da Thrombozyten Fc-Rezeptoren besitzen, werden Thrombozyten aktiviert und das Bild der prothrombotischen Gerinnungsentgleisung mit Thrombozytopenie und erhöhtem Risiko für Thrombosen entsteht (**Abbildung 5**).

Zwischen Tag fünf und Tag zehn nach großen Operationen, wie Operationen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine, lassen sich bei bis zu 65 % der Patienten Anti-PF4/Heparin-Antikörper nachweisen. Damit muss die primäre Immunisierung gegen PF4/Heparin-Komplexe durch eine sehr häufige bakterielle Infektionserkrankung ausgelöst sein.

Thrombozyten töten *E. coli* mit Hilfe von PF4 und anti-PF4/H IgG

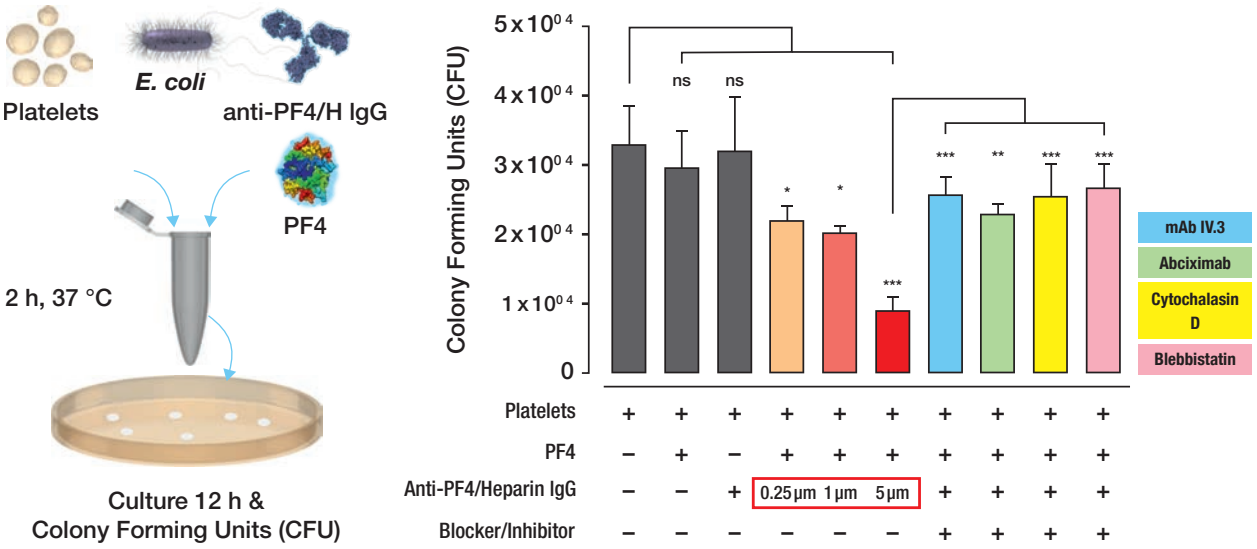


Abbildung 4: Werden *E. coli* Bakterien zusammen mit PF4, Thrombozyten und HIT-Antikörpern inkubiert, werden die Bakterien abgetötet. Dieser Mechanismus ist abhängig vom Fc-Rezeptor der Thrombozyten und von einem funktionierenden Zytoskelett der Thrombozyten (modifiziert nach[11]).

HIT ist ein fehlgeleiteter Abwehrmechanismus

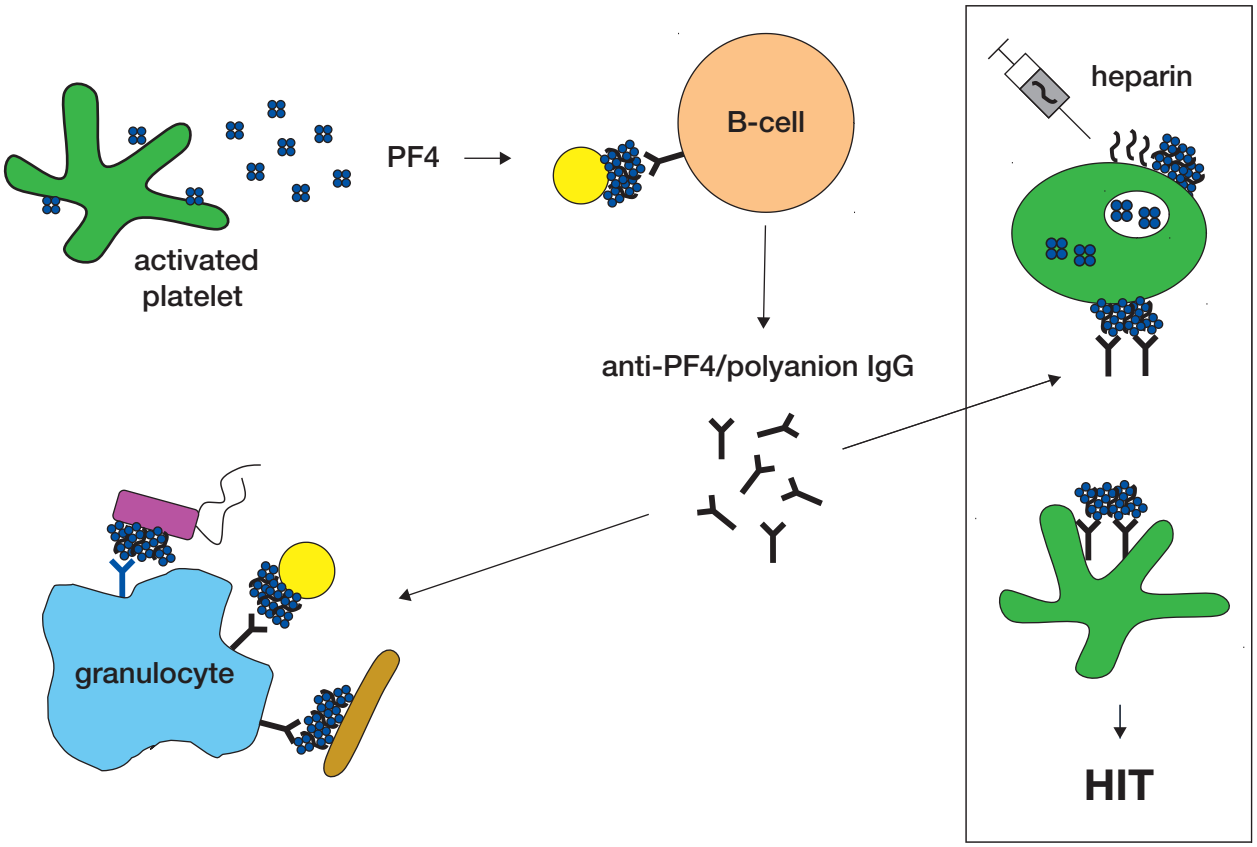
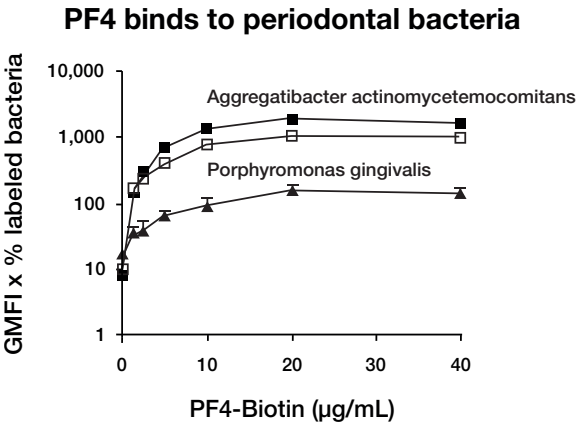


Abbildung 5: Die HIT ist ein fehlgeleiteter bakterieller Abwehrmechanismus (modifiziert nach[12]).

Paradontitis induziert PF4/Heparin-Antikörper





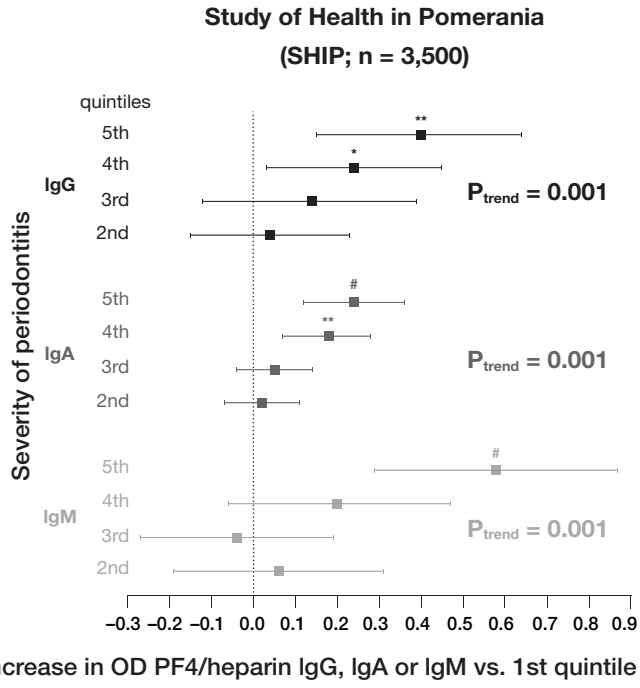
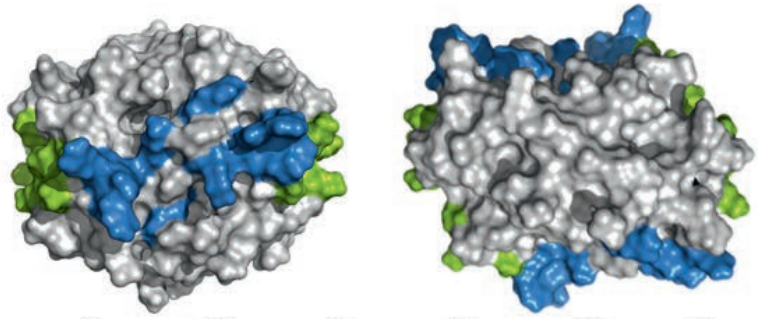


Abbildung 6: Bei Menschen mit chronischen Infektionen wie einer Parodontitis finden sich auch ohne Heparin-Behandlung Anti-PF4/Heparin-Antikörper. Die an der Parodontitis beteiligten Bakterien binden PF4. Durch die aufgrund der Entzündung gestörten Gefäße gelangen Bakterien die mit PF4 beladen sind in Kontakt mit Immunzellen (modifiziert nach[13]).



Mammals	...	60		26	...	46		49	...	61				66	...	total amino acid similarity	protein name
Human		R	P	R	H	K	N	G	R	K	K	I	I	K	K	100 %	PF4 like
Orangutan		R	P	R	H	K	N	G	R	K	K	I	I	K	K	97 %	PF4 like
Gibbon		R	P	R	H	K	N	G	R	K	K	I	I	K	K	100 %	PF4
Bovine		N	P	R	H	K	T	G	R	K	K	I	I	K	R	73 %	PF4
Pig		S	P	K	H	K	K	G	H	K	K	I	I	K	K	72 %	PF4
Rabbit		R	P	R	H	K	N	G	R	K	K	V	I	K	K	81 %	PF4 like
Rat		H	L	K	R	K	N	G	S	K	K	I	I	K	K	75 %	PF4
Mouse		H	L	K	H	K	N	G	R	K	K	V	I	E	K	74 %	PF4
Birds																	
Chicken		H	P	K	S	H	D	G	R	Q	L	I	V	K	A	41 %	IL-8
Reptiles																	
Turtle		P	P	R	S	K	D	G	R	K	L	I	I	K	A	42 %	IL-8
Amphibians																	
Frog		H	P	K	H	T	S	G	D	K	R	I	I	E	K	50 %	n/a
Fish																	
Carp		I	G	K	H	K	E	T	K	Q	K	K	V	I	E	K	47 %	IL-8

Abbildung 7: PF4 ist ein in der Evolution stark konserviertes Chemokin (entnommen aus[14]).

Chronische bakterielle Entzündungen, wie die Parodontitis sind hierfür wahrscheinlich eine Ursache. In der Normalbevölkerung ist die Ausprägung von Parodontitis eng assoziiert mit dem Vorhandensein von PF4/Heparin-Antikörpern im Serum dieser Patienten, ohne dass diese Heparin erhalten haben[13] (**Abbildung 6**).

Der bakterielle Abwehrmechanismus über PF4/Polyanion-Antikörper ist wahrscheinlich ein evolutionär sehr alter Abwehrmechanismus. PF4 ist ein Chemokin, welches in der Evolution konserviert ist[14] (**Abbildung 7**).

Negative Ladung als Warnsignal

Im Vergleich zu eukaryonten Zellen sind Bakterien auf ihrer Oberfläche sehr stark negativ geladen. Dies ist aus der Evolution gut zu erklären. Negativ geladene Partikel stoßen sich ab. Durch eine ausreichende Ladungsdichte auf ihrer Oberfläche waren Bakterien so davor geschützt, von anderen Bakterien gefressen zu werden, weil bei der Annäherung eine Abstoßung zwischen den beiden Bakterien erfolgte. Hierzu musste keine Energie aufgewendet werden. Die starke negative Ladung ist jedoch ein Hindernis größere Zellverbände zu bilden. Damit muss es eine Grundvoraussetzung für die Bildung komplexer Organismen gewesen sein, dass diese auf ihrer Zelloberfläche einen Teil der negativen Ladung verloren haben. Folgt man diesen Überlegungen, ist eine stark ausgeprägte negative Ladung ein Charakteristikum für prokaryote Zellen (**Abbildung 8**).

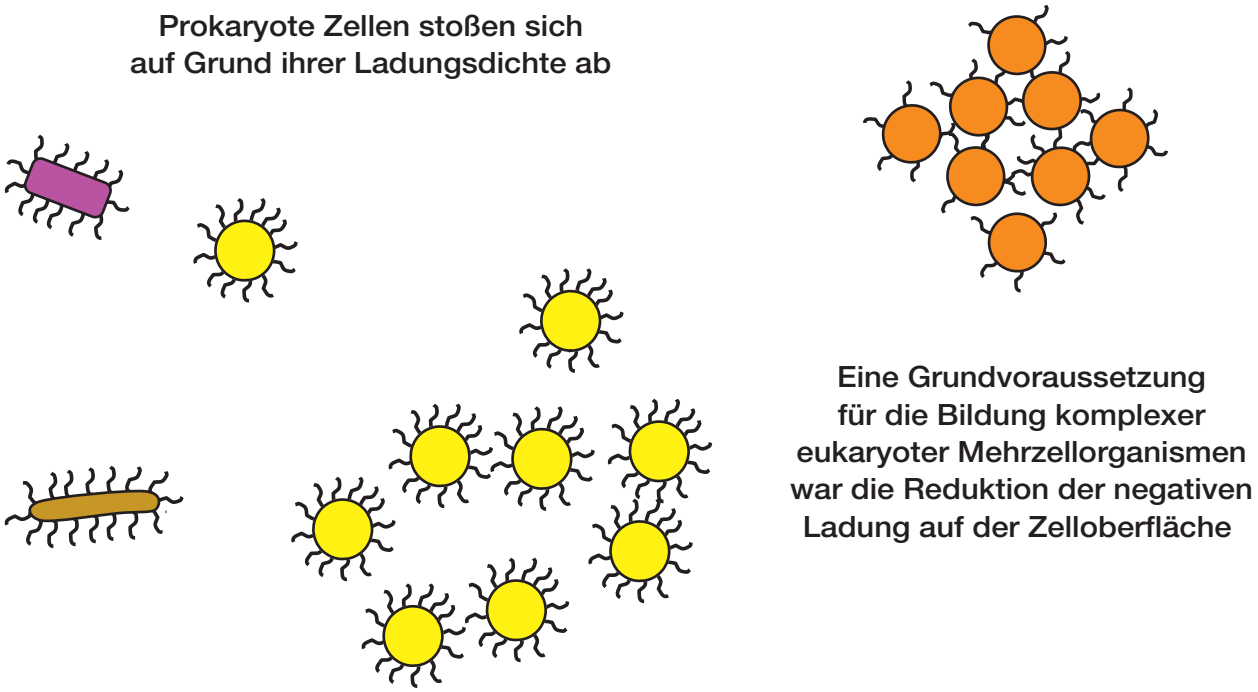


Abbildung 8: Bakterien sind auf ihrer Oberfläche stark negativ geladen. Eukaryonte Zellen tragen wesentlich weniger negative Ladungen auf ihrer Oberfläche, wodurch sie leichter Zellverbände bilden können.

Dies erklärt, warum starke negative Ladungen Aktivatoren des angeborenen Immunsystems sind. Das Komplementsystem wird durch starke negative Ladungen aktiviert, das Kontaktphasensystem, das Kininogen-Bradykin-System, und einige Toll-like-Rezeptoren, ebenso wie Granulozyten. Das erworbene Immunsystem kann jedoch negative Ladungen nicht erkennen. B-Zellrezeptoren und T-Zellrezeptoren erkennen Strukturen aber keine Ladungen. Wir haben im Folgenden die Hypothese verfolgt, dass PF4 Ladung in Struktur „übersetzt“, in dem es nach Bindung an starke negative Ladungen seine Konformation ändert.

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie als Modell für das Verständnis von Autoimmunerkrankungen

Die HIT ist ein Modell, welches es erlaubt, Immunreaktionen des Menschen besser zu untersuchen. Die typische HIT ist dabei eine Immunreaktion gegen ein Fremdantigen. Die autoimmun HIT entspricht einer Fehlsteuerung dieser Immunreaktion die zur Autoimmunität führt.

Wir haben die HIT als Modell genutzt, um mithilfe der Biophysik besser zu verstehen, wie ein endogenes Protein, in diesem Fall PF4, immunogen werden kann.

Biophysikalische Untersuchungen führen zum besseren Verständnis der Pathophysiologie der HIT

Zunächst haben wir die Struktur von PF4 mit der Atomkraftmikroskopie untersucht.[15] Das Atomkraftmikroskop misst die Ablenkung einer sehr feinen Spitze auf einer Oberfläche. Die Auflösung beträgt bis zu 0,3 nm. Dies entspricht dem halben Durchmesser eines Glukoserings. Das menschliche Haar wächst ca. 0,3–0,5 mm pro Tag. Dies entspricht 3,5–5,8 nm/s. Damit kann das Atomkraftmikroskop messen um wie viel ein Haar innerhalb einer Zehntelsekunde wächst (**Abbildung 9**).

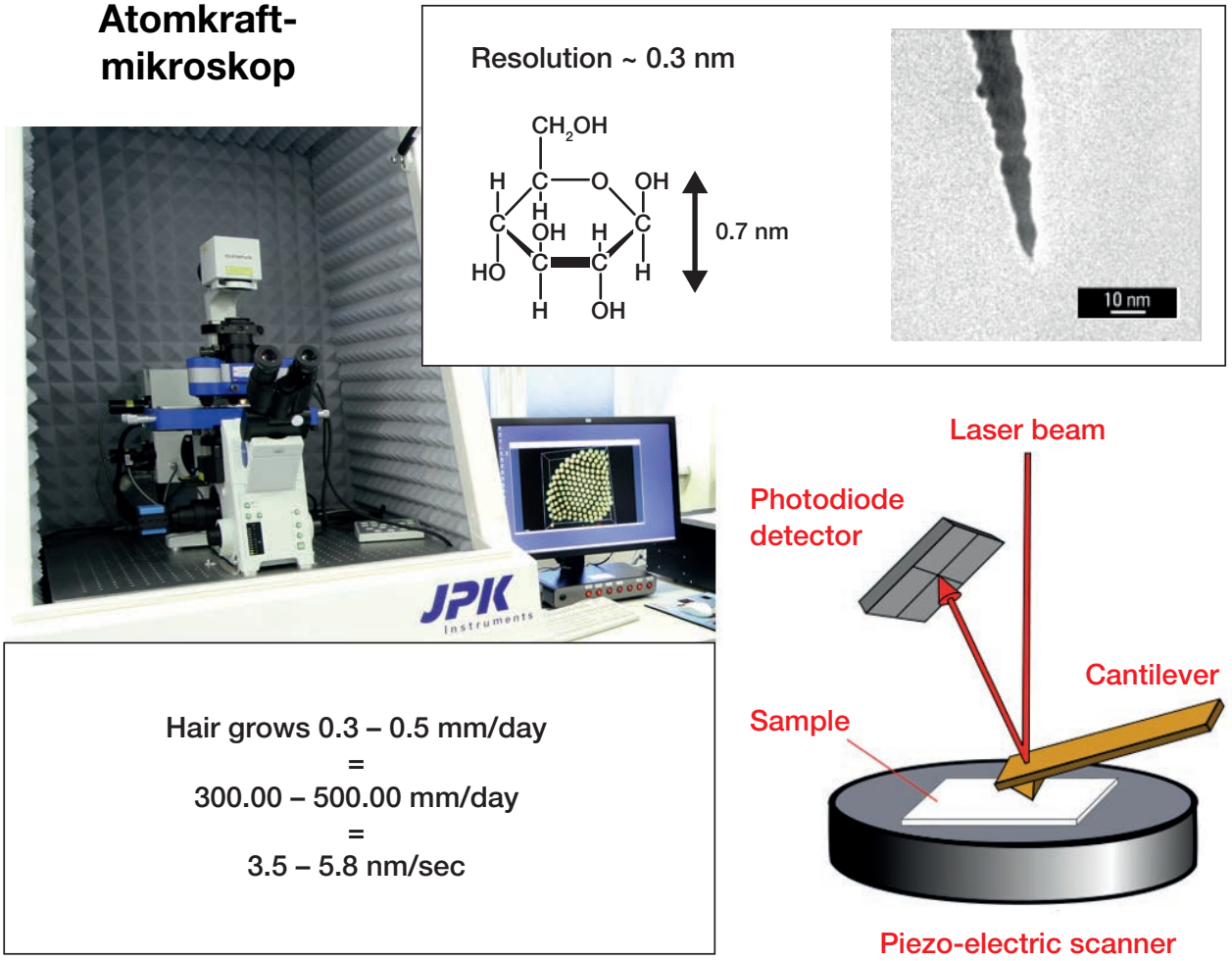
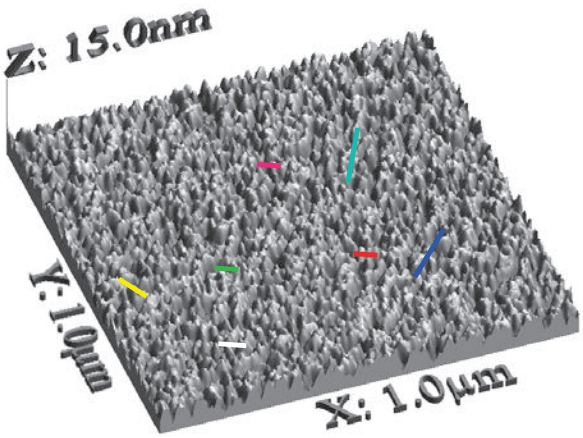


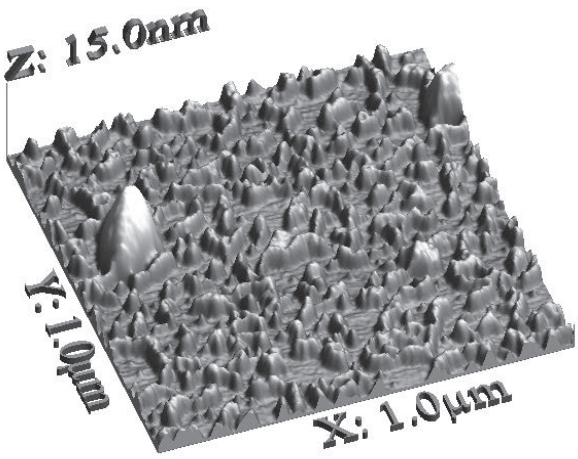
Abbildung 9: Das Atomkraftmikroskop misst die Ablenkung einer sehr feinen Spitze auf einer Oberfläche. Das Signal wird über einen Laserstrahl aufgenommen. Die Auflösung beträgt bis zu 0,3 nm. Ein Glukosering hat einen Durchmesser von 0,7 nm.

Wir haben mit dieser Methode einzelne PF4-Moleküle (**Abbildung 10**) oder PF4/Heparin-Komplexe untersucht. In den PF4/Heparin-Komplexen haben sich die einzelnen PF4-Moleküle entlang der Heparinkette wie Perlen einer Perlenkette aufgereiht.

Die nachfolgende Abbildung zeigt das Querschnittsprofil einzelner PF4-Moleküle. Einzelne PF4-Moleküle haben exakt die gleiche Höhe (**Abbildung 11** links). Wenn wir ein Längsprofil über einzelne PF4-Moleküle mit den Querprofilen verglichen haben, passten diese genau ineinander (**Abbildung 11** rechts oben). Haben wir hierfür die Längsprofile von PF4/Heparin-Komplexen genutzt, war deren Höhe niedriger als die Profile einzelner PF4-Moleküle (**Abbildung 11** rechts unten). Die Spitzen der Einzelprofile ragen über die Linie des Längsprofils hinaus. Dies ist ein erster Hinweis darauf, dass PF4 im Komplex mit Heparin seine Konformation ändert.

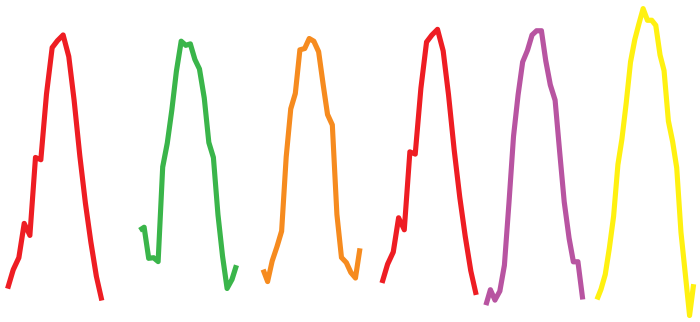


PF4

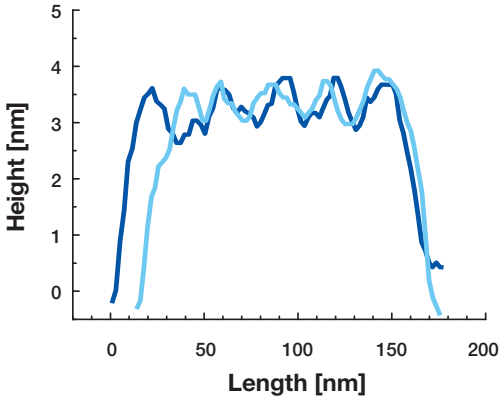


PF4/Heparin-Komplexe

Abbildung 10: Wenn auf einer sehr glatten Oberfläche (Mica/Glimmer) einzelne Moleküle aufgetragen werden, können diese durch das Atomkraftmikroskop vermessen werden. Die obere linke Abbildung zeigt einzelne PF4-Moleküle, die untere rechte Abbildung zeigt Komplex aus Heparin und PF4, bei denen sich PF4-Moleküle entlang des Heparinmoleküls aufgereiht haben. Die Linien zeigen die Messlinien für die Bestimmung von Molekülprofilen, die in Abbildung 11 dargestellt sind (modifiziert nach[15]).



Height profile of cross sections of single PF4 molecules



Longitudinal profiles of several PF4 molecules
a) PF4 alone b) PF4/heparin complexes

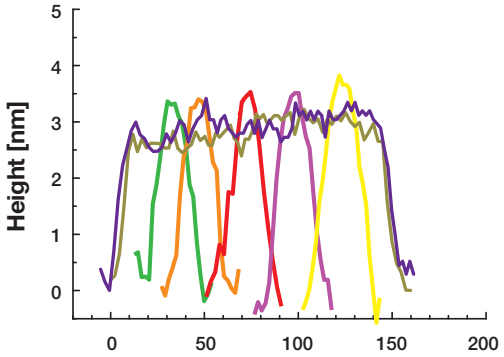


Abbildung 11: Die Höhenprofile einzelner PF4-Moleküle passen in die Längsprofile, die von einzelnen PF4-Molekülen erhoben wurden. Sie passen aber nicht mehr in die Längsprofile von PF4/Heparin-Komplexen. Dies ist ein deutlicher Hinweis, dass PF4 im Komplex mit Heparin seine Struktur verändert (modifiziert nach[15]).

Circular Dichroism (CD) Spectroscopy von PF4 und PF4/Heparin-Komplexen

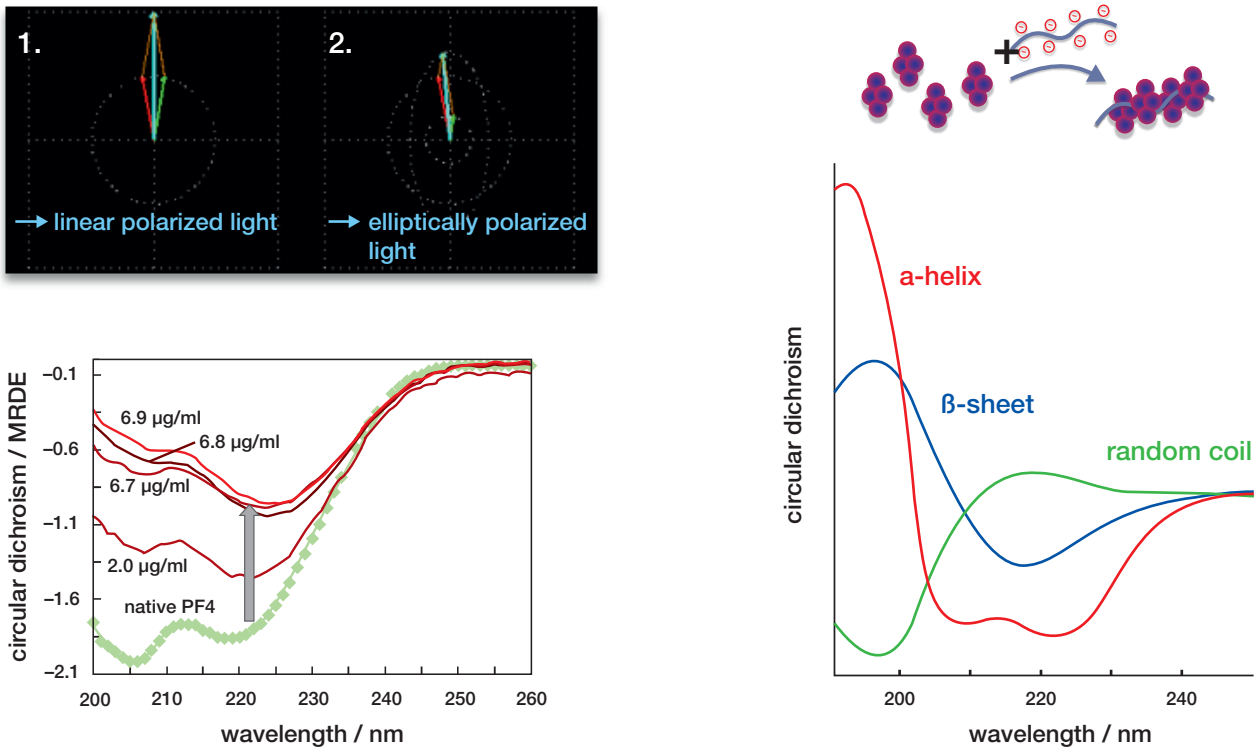


Abbildung 12: In der Circular Dichroism (CD)-Spektroskopie werden Moleküle in polarisiertem Licht untersucht. Das resultierende Spektrum zeigt den Anteil an Alpha Helices, antiparallelen Beta Sheets und Random Coils (modifiziert nach[16]). Die Zugabe von Heparin verändert die Struktur von PF4.

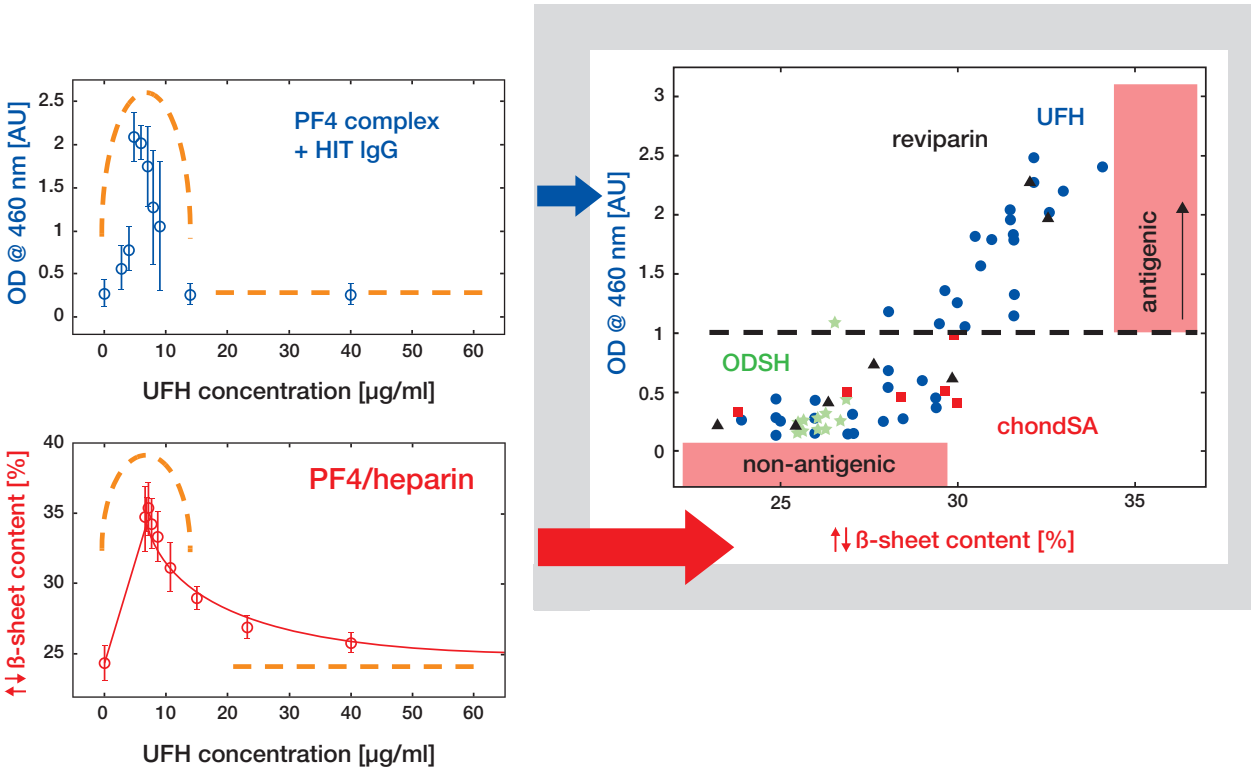


Abbildung 13: Das Risiko eines negativ geladenen Medikamentes mit PF4 zu komplexieren und dort eine Konformationsänderung auszulösen, die immunogen ist, kann aufgrund der starken Ähnlichkeit der Ergebnisse im Antikörper-Test und der CD-Spektroskopie gut mit biophysikalischen Methoden abgeschätzt werden. Dies ist das erste Beispiel für eine hochsensitive in vitro-Testmöglichkeit um die mögliche Immunogenität eines Arzneimittels abzuschätzen (modifiziert nach[16, 17]).

Diese Änderungen der Struktur lassen sich in der CD-Spektroskopie quantitativ bestimmen. Bei dieser Untersuchung werden Moleküle in polarisiertem Licht untersucht. Die Zugabe von Heparin zu PF4 führt zu einer deutlichen Verschiebung der Absorptionsspektren, die vor allen Dingen auf eine Zunahme von antiparallelen Beta Sheets zurückzuführen ist (**Abbildung 12**). Damit ist der Beweis erbracht, dass PF4 seine Konformation ändert, wenn es mit Heparin Komplexe bildet.

Wenn man nun die Veränderungen der Struktur in PF4 und die Bindung von PF4/Antikörpern an die so geformten Komplexe misst, zeigt sich eine Übereinstimmung der Kurven (**Abbildung 13**). Durch die starke Korrelation der Antikörperbindungsteste mit den Messergebnissen der CD-Spektroskopie ergibt sich das erste Mal die Möglichkeit, mit biophysikalischen Methoden das Immunogenitätsrisiko eines Medikamentes abzuschätzen.

Jede chemische Reaktion setzt Energie frei oder verbraucht Energie. Die Freisetzung von Energie lässt sich mit der Isothermalen Titrations-Kalirometrie messen. Hierbei zeigen sich große Unterschiede in der freigesetzten Energie, je nachdem ob PF4 mit einem kurzkettigen Heparin oder mit einem langkettigen Heparin inkubiert wurde[18] (**Abbildung 14**). Da die Interaktion von PF4 und Heparin ladungsabhängig ist, war nicht verständlich, warum die Zugabe von vielen kurzkettigen Heparinen nicht die gleiche Energie freisetzen sollte wie die Zugabe von wenigen langtätigen Heparinen, da in beiden Fällen die gleiche Ladungsneutralisation erfolgen sollte.

Complexes	Enthalpy, ΔH [cal/mol]
PF4/UFH	–6682 ± 1150
PF4/HO16	–7260 ± 1365
PF4/HO08	–4240 ± 1467
PF4/HO06	–2071 ± 35
PF4/fondaparinux	–1333 ± 57

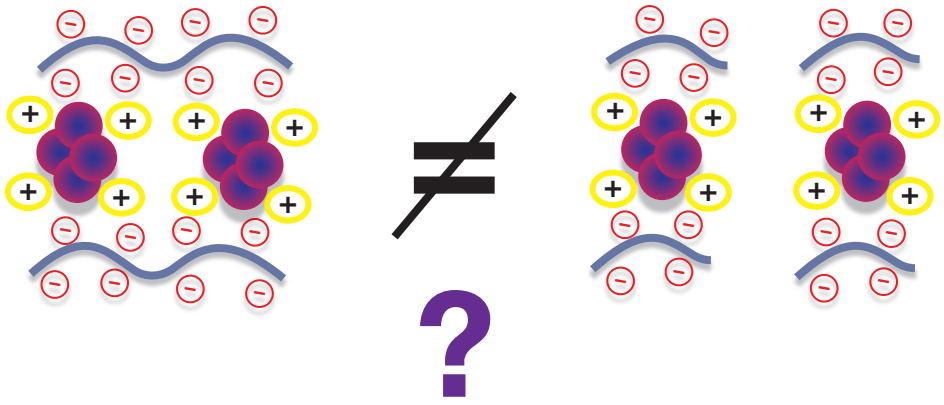


Abbildung 14: Die Interaktion von PF4 mit Polyanionen ist ladungsabhängig. Bei der Zugabe vieler negativ geladenen Moleküle mit kurzer Kette sollte die gleiche Energie freigesetzt werden, wie bei der Zugabe von langkettigen negativ geladenen Molekülen. Dies ist jedoch nicht der Fall. Längere negativ geladene Moleküle setzen sehr viel mehr Energie frei, wenn sie mit PF4 interagieren, als kurze negativ geladene Moleküle (modifiziert nach[18]).

Wir haben deshalb das Atomkraftmikroskop genutzt um die Bindungsstärken zwischen einzelnen Heparinmolekülen unterschiedlicher Länge mit PF4-Molekülen zu messen. Die Bindungsstärken sind direkt proportional zur Energie, die in einer Bindung zwischen zwei Molekülen steckt. Hierbei zeigen kurze Heparine eine Kraft-Spitze. Dies bedeutet, dass das Heparin einmal von PF4 abreißt. Längere Heparinmoleküle zeigten zwei Kraft-Spitzen. Dies bedeutet, dass die langen Heparinmoleküle von zwei PF4-Molekülen abreißen. Jede der Kraft-Spitzen zeigt einen Abrissvorgang. Während dieses Ergebnis der Erwartung entsprach, war völlig unklar, warum die zweite Bindung eine höhere Kraft aufweist als die erste Bindung. Beide Bindungen sind ladungsabhängig und bei beiden Bindungen sind die Charakteristika der Bindungspart-

ner die gleichen. Deshalb hätte die gleiche Kraft erforderlich sein sollen, um die Moleküle voneinander zu trennen. Die Erklärung hierfür ist, dass PF4-Moleküle stark positiv geladen sind und eine Ladungshülle um sich herumtragen. Werden diese Ladungen eng aneinandergepresst, verschmelzen die Ladungshüllen miteinander.[19] Diese gemeinsame Ladungshülle kann nur durch zusätzliche Kraft getrennt werden. Wir haben die Interaktion von zwei PF4-Molekülen miteinander gemessen. Die resultierende Kraft beträgt ca. 50 nN. Dies ist exakt die Kraft, die dem Unterschied zwischen der ersten und zweiten Kraft-Spitze beim Abreißen langer Heparinmoleküle von PF4 entspricht[19] (**Abbildung 15**).

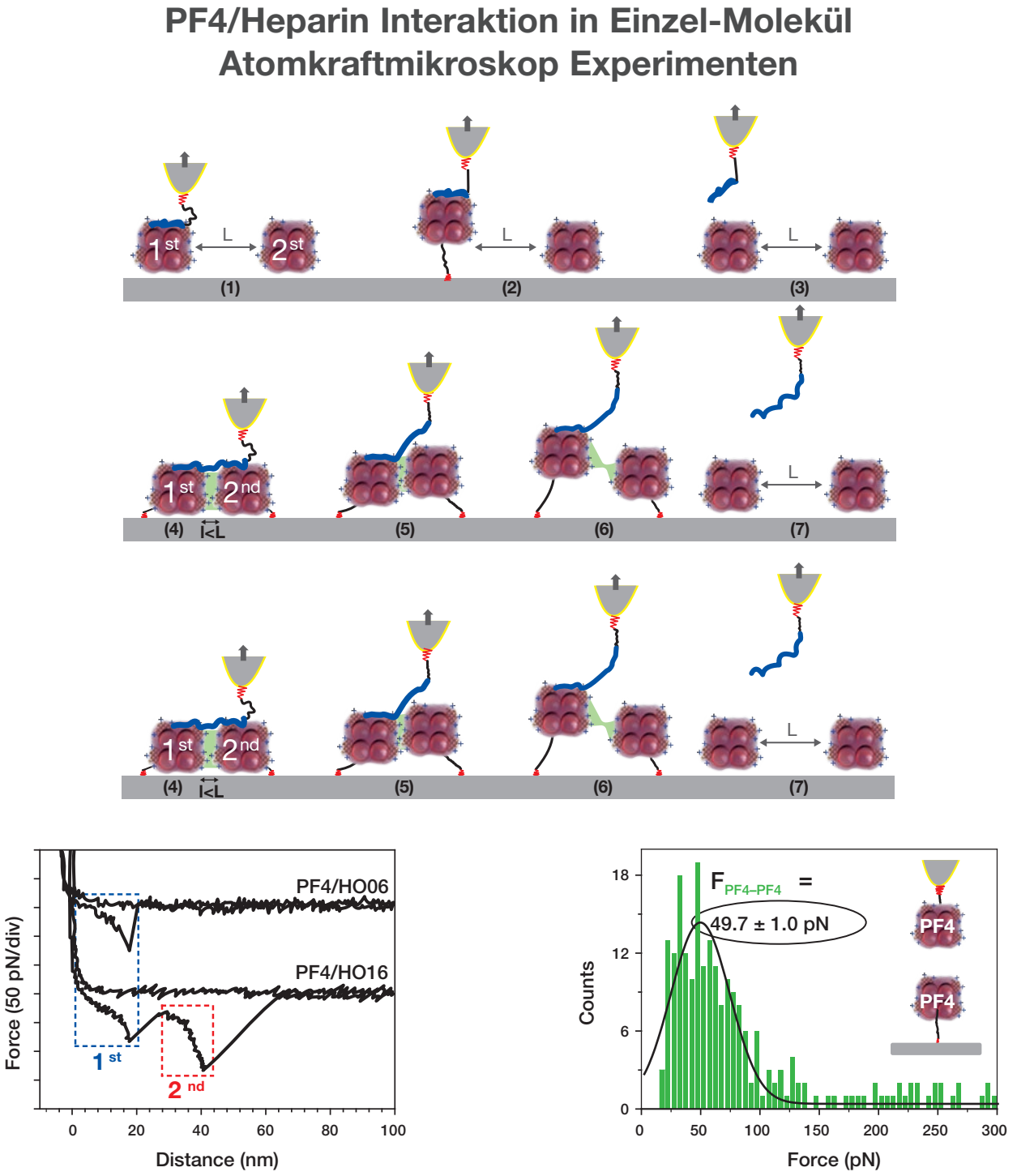


Abbildung 15: Werden kurze Heparinmoleküle an die Spitze eines Atomkraftmikroskops gebunden und mit PF4 inkubiert, bindet das kurze Heparinmolekül an ein PF4-Molekül. Wird die Spitze angehoben, reißt diese Bindung ab und die entsprechende Kraft kann mit einem Peak gemessen werden. Werden lange Heparinmoleküle an die Spitze eines Atomkraftmikroskops gebunden, binden diese an zwei PF4-Moleküle. Wird die Spitze angehoben, reißen beide Bindungen ab und es entstehen zwei Peaks. Der Größenunterschied zwischen den beiden Peaks entspricht der Kraft, welche benötigt wird fusionierte Ladungshüllen von zwei PF4-Molekülen auseinander zu ziehen (modifiziert nach[19]).

Damit lassen sich die bisherigen Experimente wie folgt zusammenfassen: PF4 wird zu einem Antigen, wenn es mit Polyanionen komplexiert (**Abbildung 16** oben links), dadurch seine Konformation ändert, indem es vermehrt antiparallele Beta Sheets ausbildet (**Abbildung 16** oben rechts) und durch lange Polyanionen zwei PF4-Moleküle so eng aneinander gebracht werden, dass deren Ladungshüllen fusionieren. Dadurch wird zusätzliche Energie freigesetzt, die dazu führt, dass PF4 seine Konformation verändert (**Abbildung 16** unten).

PF4 wird immunogen

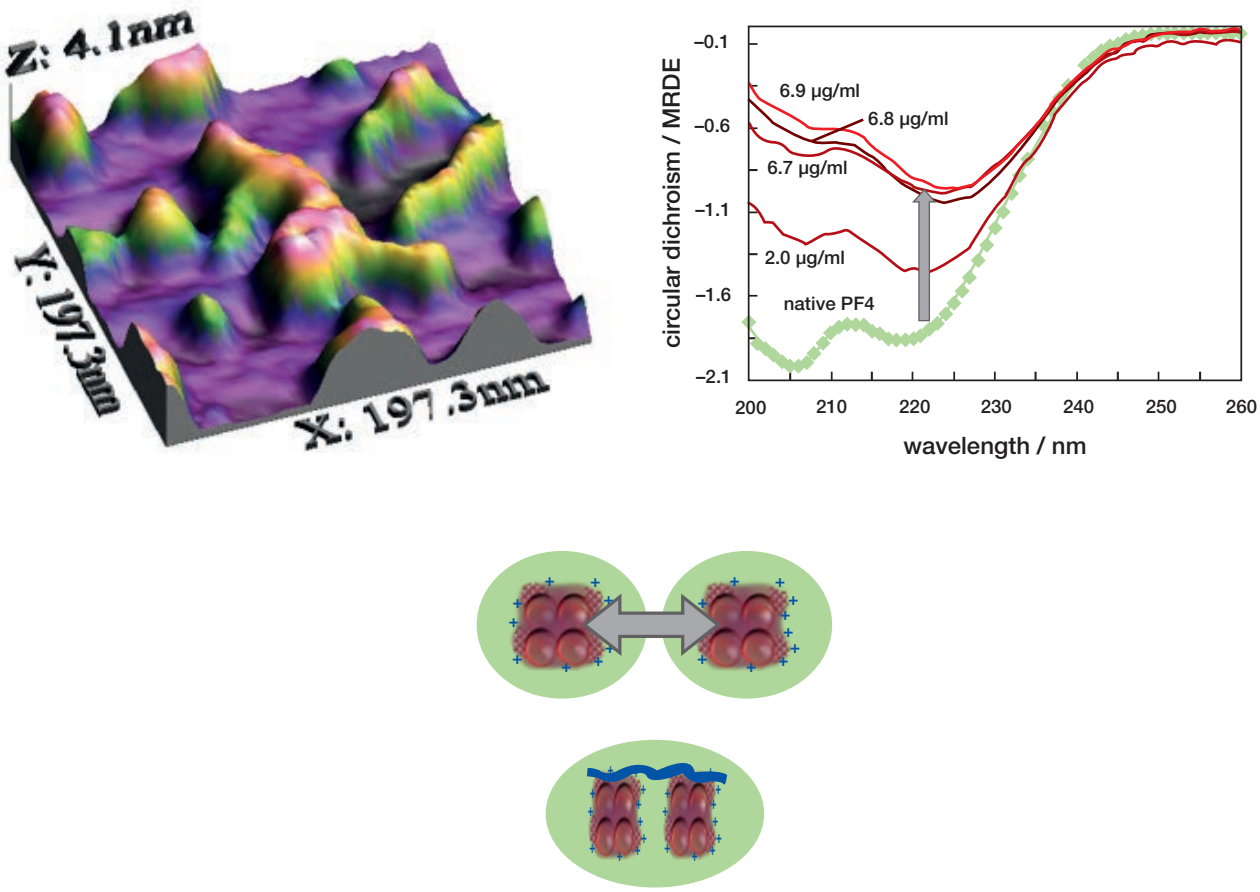


Abbildung 16: PF4 bildet Komplexe mit Heparin, fusioniert die Ladungshüllen von zwei stark positiv geladenen PF4-Molekülen. Die dadurch freigesetzte Kraft führt zu einer Konformationsänderung von PF4 (modifiziert nach[20]).

Ein neuer Mechanismus der Autoimmunität

Mit dem Verständnis, wie das Antigen der HIT gebildet wird, stellte sich jetzt die spannende Frage, ob sich hierüber besser verstehen lässt, wie ein gewünschter Abwehrmechanismus zur Autoimmunerkrankung wird. Bei der autoimmun HIT bilden Patienten HIT-Antikörper und zeigen das volle klinische Bild der HIT, ohne dass sie Heparin erhalten.

Bei der autoimmun HIT entstehen Antikörper, die Thrombozyten auch ohne Zugabe von Heparin aktivieren. Durch diese Eigenschaft lassen sich autoimmun HIT-Antikörper im Funktionstest von normalen HIT-Antikörpern unterscheiden. In einem Antigentest (PF4/Heparin ELISA) reagieren sie gleich.

Über mehrfache Säulenchromatographie haben wir die entsprechenden Antikörper aus dem Serum von Patienten aufgereinigt. Dabei konnten drei Antikörperklassen aufgereinigt werden. Gruppe 1-Antikörper reagieren nur im Antigentest positiv, Gruppe 2-Antikörper aktivieren in vitro Thrombozyten nach Zugabe von Heparin und Gruppe 3-Antikörper aktivieren Thrombozyten auch ohne Zugabe von Heparin. Wie **Abbildung 17** zeigt, reagieren die Gruppe 3-Autoantikörper viel stärker als die anderen Antikörper mit PF4/Heparin-Komplexen im Antigentest, wenn die gleiche Antikörpermenge eingesetzt wird.

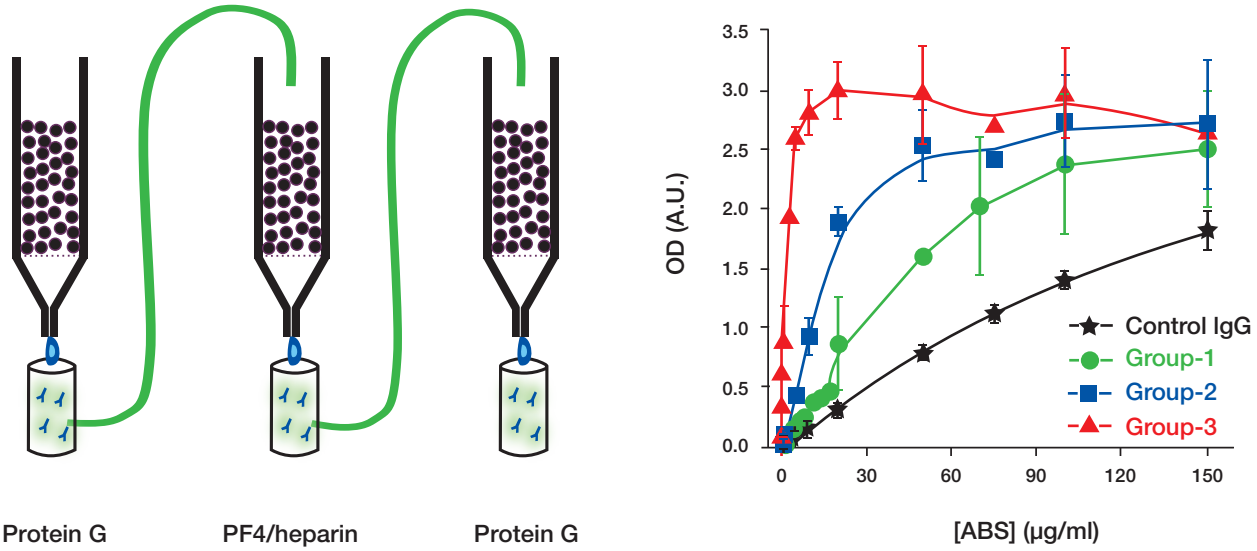


Abbildung 17: Wenn PF4/Heparin-Antikörper aus Patientenserum aufgereinigt werden, lassen sich drei Antikörperklassen unterscheiden, Gruppe 1, Gruppe 2 und Gruppe 3-Antikörper. Bei Verwendung der gleichen Antikörpermenge reagieren die Antikörper unterschiedlich stark mit PF4/Heparin-Komplexen: Gruppe 1 < Gruppe 2 < Gruppe 3 (modifiziert nach[4]).

Mit dem Atomkraftmikroskop lässt sich die Bindungsstärke eines einzelnen Antikörpers an sein Antigen messen. Wir haben dafür an die Spitze eines Atomkraftmikroskops jeweils einen einzigen aufgereinigten Antikörper gebunden. Wie **Abbildung 18** zeigt, binden Gruppe 1-Antikörper schwächer als Gruppe 2-Antikörper an PF4/Heparin-Komplexe und am stärksten binden Gruppe 3-Antikörper. Aus der Abbildung ist auch ersichtlich, dass die Seren, die Gruppe 2- und Gruppe 3-Antikörper enthalten polyklonal sind und Antikörper unterschiedlicher Bindungsstärke enthalten[4].

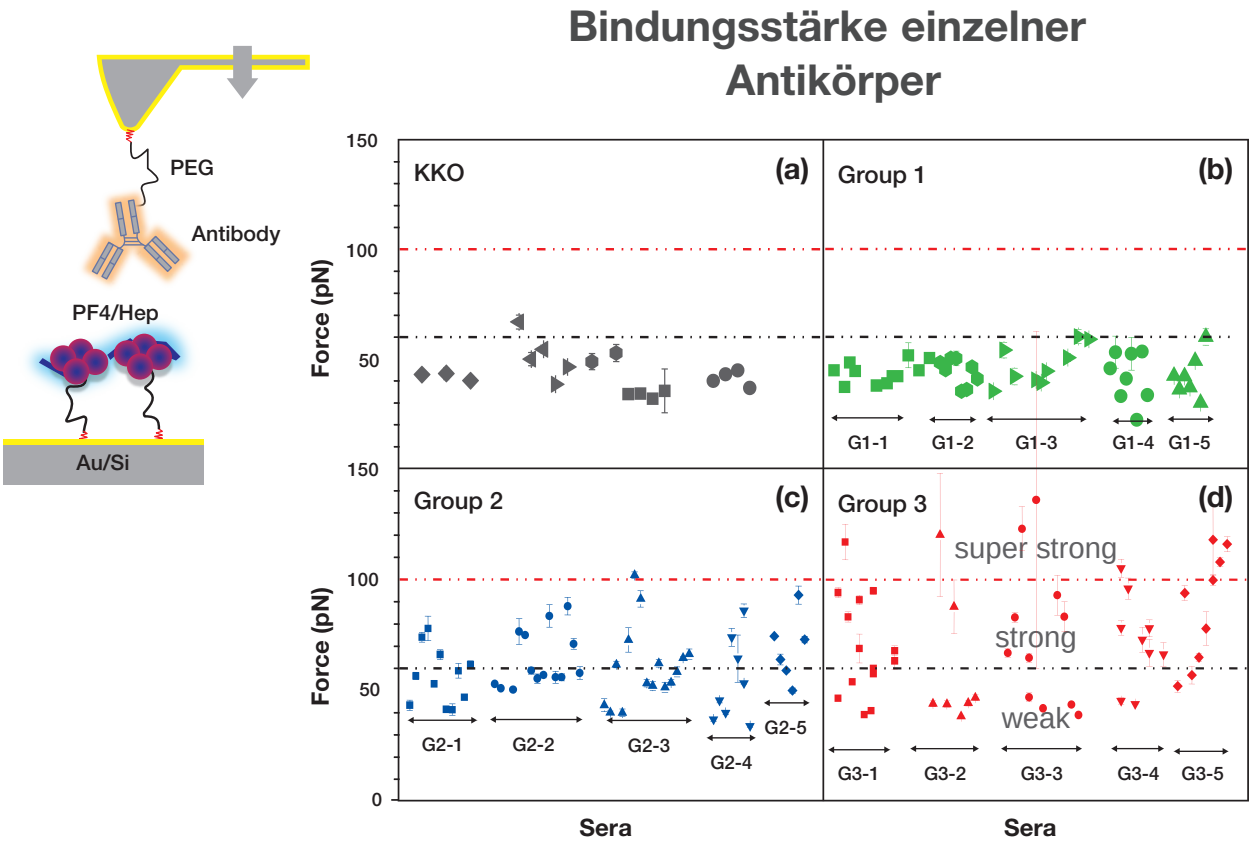


Abbildung 18: Werden einzelne IgG-Antikörper an die Spitze eines Atomkraftmikroskope gebunden, kann deren Bindungskraft an PF4/Heparin-Komplexe gemessen werden. Jeder Datenpunkt zeigt die Bindungsstärke von ca. 1.000 Messungen und die dazugehörige Standardabweichung an. Gruppe 2- und Gruppe 3-Antikörper sind polyklonal und enthalten Populationen von Antikörpern mit unterschiedlichen Bindungsstärken. KKO ist ein monoklonaler Antikörper. Die Unterschiede zwischen den gemessenen Bindungsstärken bei KKO zeigt die Variabilität des Testverfahrens (modifiziert nach[4]).

Die Gruppe 3-Antikörper binden jedoch auch an PF4 alleine (**Abbildung 19**). Dies ist typisch für Autoantikörper.

Gruppe 3-Antikörper binden PF4

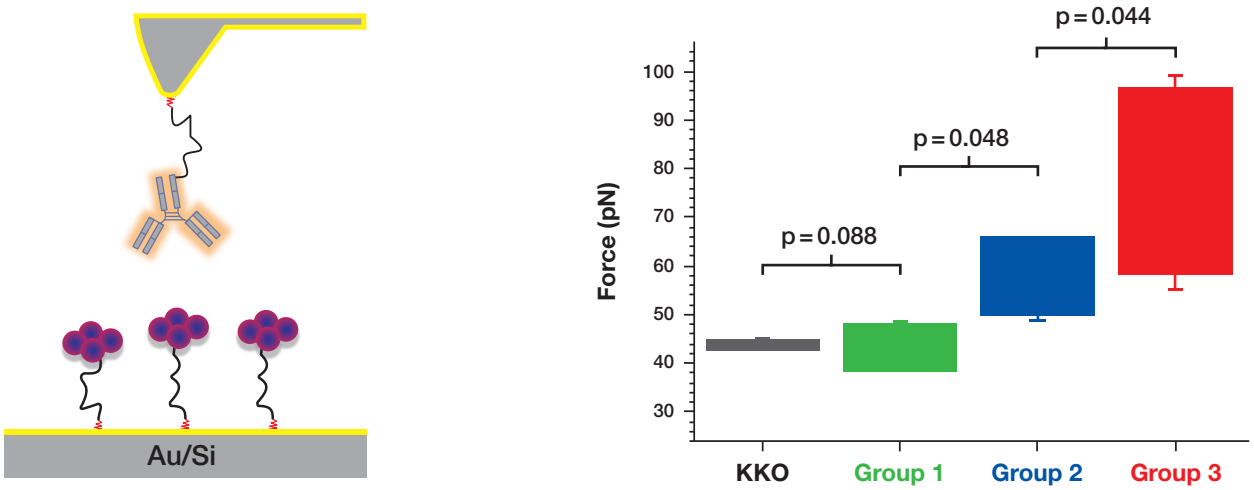


Abbildung 19: Gruppe 3-Antikörper binden stark an PF4 alleine, während der monoklonale Antikörper KKO und Gruppe 1-Antikörper nicht an PF4 binden. Gruppe 2-Antikörper enthalten einige wenige IgG-Moleküle, die auch an PF4 alleine binden können (die meisten Antikörper binden an PF4/Heparin-Komplexe; modifiziert nach[4]).

Gruppe 3-Antikörper komplexieren PF4

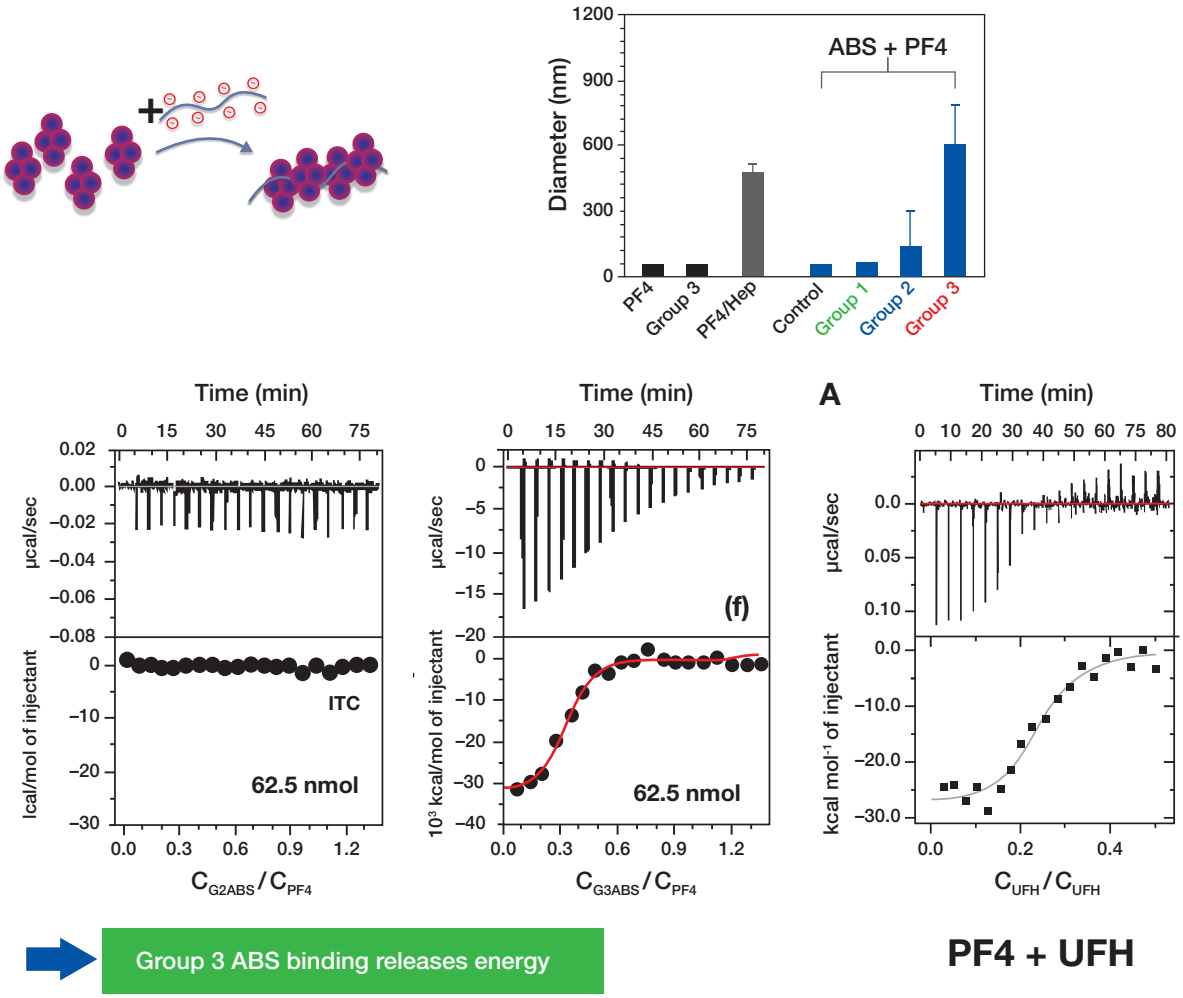


Abbildung 20: Gruppe 3-Antikörper interagieren mit PF4. Sie setzen dabei mehr Energie frei, als wenn PF4 mit Heparin Komplexe bildet (unterer Teil der Abbildung). Die entstehenden Komplexe sind größer als PF4/Heparin-Komplexe (oberer Teil der Abbildung, modifiziert nach[4]).

Wenn Gruppe 3-Antikörper mit PF4 inkubiert werden, setzen sie viel Energie frei, während Gruppe 2-Antikörper dies nicht machen. Die Energie, die durch Gruppe 3-Antikörper freigesetzt wird, ist sogar größer als die Energie, die entsteht, wenn Heparin mit PF4 reagiert. Gruppe 3-Antikörper bilden wie Heparin Komplexe mit PF4. Diese Komplexe sind mindestens so groß sind wie die Komplexe die durch die Reaktion von PF4 mit Heparin entstehen (**Abbildung 20**).

Um zu prüfen, ob Gruppe 3-Antikörper PF4 genauso komplexieren können wie Heparin und ob dadurch PF4 das Epitop exprimiert, welches von Anti-PF4/Heparin-Antikörpern erkannt wird, haben wir an die Spitze des Atomkraftmikroskops entweder PF4/Heparin-Komplexe gebunden, oder Gruppe 3-Antikörper an die PF4 gebunden hat. Auf die Festphase wurden Gruppe 2-Antikörper gebunden, d. h. Antikörper welche nur PF4/Heparin-Komplexe erkennen (aber nicht PF4 alleine). Dann haben wir die Kräfte gemessen, die entstehen, wenn die Spitze mit den daran gebundenen Antigenen mit den an der Festphase gebundenen Heparin-abhängigen Antikörpern reagiert. Aus **Abbildung 21** ist zu sehen, dass die resultierenden Kräfte sehr vergleichbar sind. Damit ist bewiesen, dass PF4 nach Bindung an Gruppe 3-Antikörper seine Konformation ändert und das Epitop exprimiert an welches Gruppe 2-Antikörper binden können.

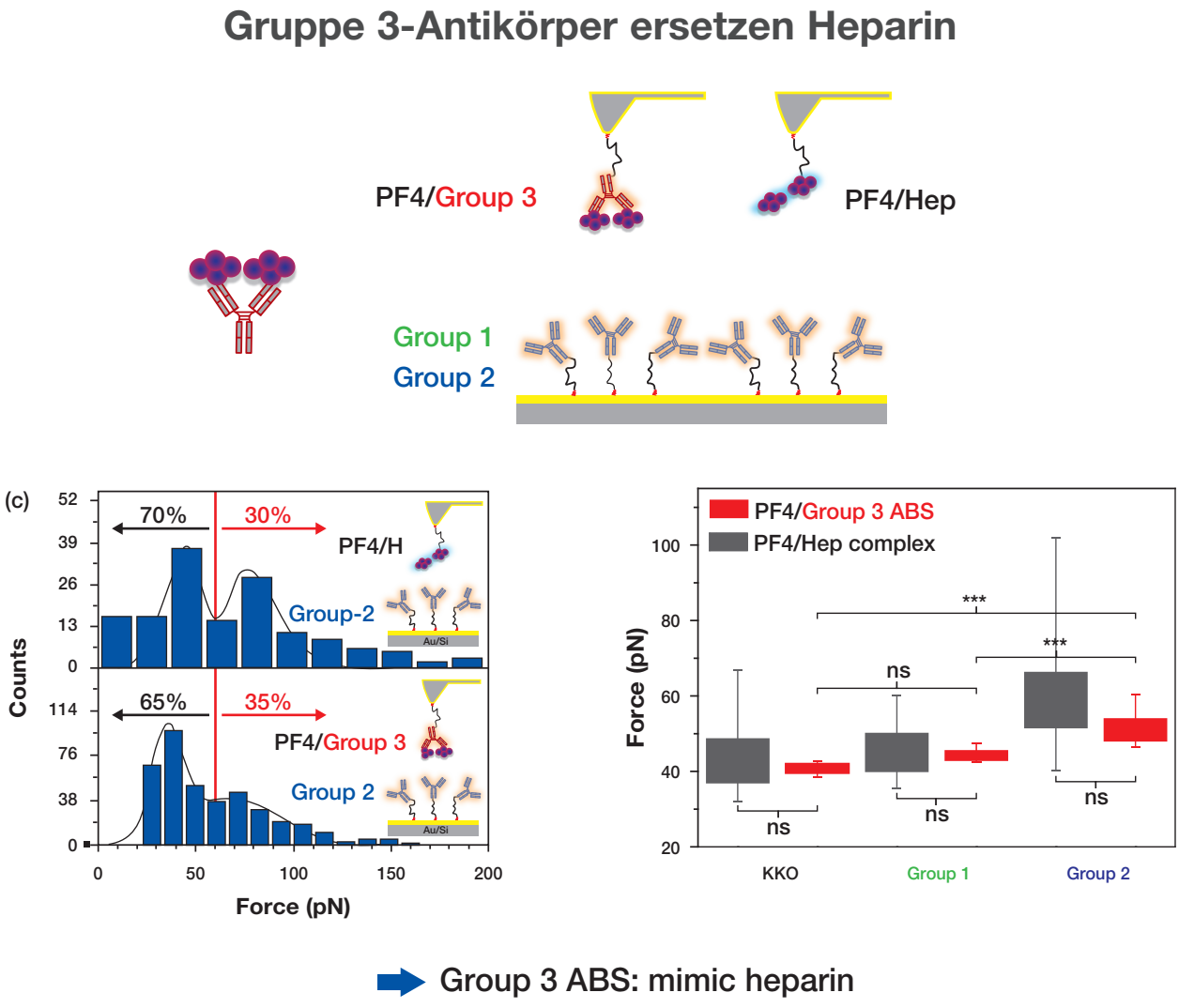


Abbildung 21: Die Bindungskraft zwischen PF4/Heparin-Komplexen an der Spitze des Atomkraftmikroskopes und Heparin-abhängigen Gruppe 2-Antikörper an der Festphase ist sehr vergleichbar mit der Bindungskraft zwischen PF4, welches an Gruppe 3 gebunden ist und den Heparin-abhängigen Gruppe 2-Antikörpern an der Festphase. Dies bedeutet, dass beide Antigene die gleiche Struktur exprimieren und in gleicher Weise von den an der Festphase gebundenen Gruppe 2-Antikörpern erkannt werden (modifiziert nach4).

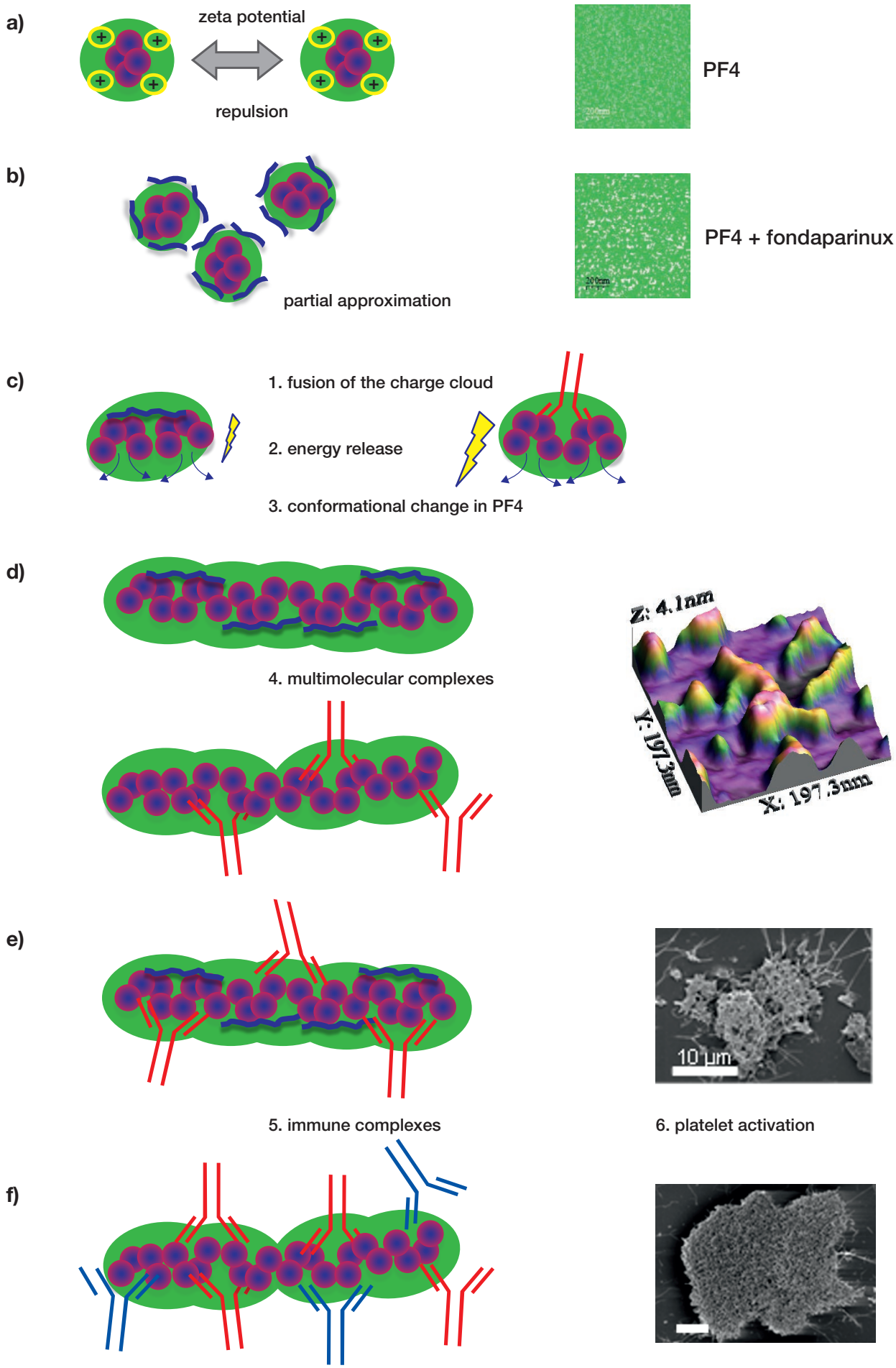


Abbildung 22: Modell der Interaktion von PF4 mit kurzen und langen Polianionen, daraus resultierende Veränderung der Konformation von PF4 und Bindung von Anti-PF4/Heparin-Antikörpern. Blau sind die Heparin-abhängigen Gruppe 2-Anti-PF4/Heparin-Antikörper dargestellt, rot sind die Anti-PF4 Gruppe 3-Auto-antikörper (entnommen aus[5]).

Zusammengefasst stoßen sich PF4-Moleküle aufgrund ihrer stark positiven Ladung voneinander ab. Wenn sie mit kurzkettigen Polyanionen reagieren, können Sie sich zwar annähern, aber keine Komplexe bilden, in denen PF4 seine Konformation ändert. Reagiert PF4 mit langkettigen Polyanionen, werden die Ladungshüllen von zwei PF4-Molekülen miteinander fusioniert. Dabei entsteht Energie welche die Konformation von PF4 ändert. Anti-PF4-Autoantikörper können die gleiche Reaktion auslösen, zwei PF4-Moleküle eng aneinander bringen und damit eine Konformationsänderung auslösen. Damit entstehen multimolekulare Komplexe aus PF4 und Polyanionen oder PF4 und autoimmun HIT-Antikörpern. An beide Komplexe können Heparin-abhängige HIT-Antikörper binden. Allerdings sind an den autoimmun HIT-Immunkomplexen vielmehr IgG-Moleküle gebunden, sodass diese mehr Fc-Rezeptoren vernetzen und damit Thrombozyten besser aktivieren können. Dadurch entstehen größere und dichtere Thrombozyten-Aggregate in vitro und in vivo ein klinisch schwereres Bild der HIT (**Abbildung 22**).

Wir vermuten derzeit, dass ein ähnlicher Mechanismus auch für die Entstehung von Auto-Antigenen verantwortlich ist beim Antiphospholipid-Syndrom, bei der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura, bei der Post-transfusionellen Purpura und möglicherweise auch bei einigen Formen der Autoimmun-hämolytischen Anämie und der Autoimmun-Thrombozytopenie.

Der Autor



Prof. Dr. med. Andreas Greinacher
Universitätsmedizin KdöR Greifswald
Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin
Abteilung Transfusionsmedizin
andreas.greinacher@med.uni-greifswald.de

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

Silke Nahlinger, Dr. med. Andreas Opitz, Nina Walter

Qualitätssicherung Hämotherapie in Hessen

Die Geschichte der Qualitätssicherung in der Anwendung von Blut und Blutprodukten reicht bis in die 1950er Jahre zurück. Sie basiert auf kontinuierlich nach dem jeweils aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik weiterentwickelten Gesetz und der Richtlinie. Damals wie heute ist eine funktionierende und möglichst standardisierte Überprüfung der Qualität bei der Anwendung von Blut und Blutprodukten zur Erlangung größtmöglicher Patientensicherheit unerlässlich. Dies wird erst durch die Zusammenarbeit verschiedener Akteure möglich.

GESETZLICHE GRUNDLAGEN UND RICHTLINIE HÄMOTHERAPIE

Als Reaktion auf den Blutskandal des Jahres 1993 trat 1998 das Transfusionsgesetz in Kraft, in welchem der § 15 für alle Einrichtungen der Krankenversorgung, welche Blutprodukte anwenden, die Einrichtung eines Systems der Qualitätssicherung verlangt. Für die Anwender von Blutprodukten bedeutete dies eine tiefgreifende Neuerung. Die Überwachung der Einführung und Durchführung des Qualitätssicherungssystems legte der Gesetzgeber in die Hände der Ärzteschaft. 2000 wurden erstmalig die „*Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)*“ (Richtlinien Hämotherapie) verabschiedet. Diese lösten die bis dato geltenden „*Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie)*” ab. Die Richtlinien regeln im Vergleich mit anderen medizinischen Bereichen detailliert die Qualitätssicherung für die Hämotherapie im Zusammenspiel aller beteiligten Funktionen (Transfusionsverantwortlicher, -beauftragter, Qualitätsbeauftragter Hämotherapie) und Einrichtungen (Einrichtungen der Krankenversorgung, Landesärztekammern).

Seit Bestehen der Richtlinie Hämotherapie wurden diese bisher fünf Mal novelliert und angepasst. Die letzte Novelle wurde im Oktober 2017 verabschiedet. Wesentliche Aspekte, die sowohl die Einrichtungen der Krankenversorgung, die Blutprodukte anwenden, als auch unmittelbar die Landesärztekammern betreffen, sind die Einführung des Qualitätsbeauftragten Arztes Hämotherapie (QBH) 2000 sowie die 2005 festgelegte Berichtspflicht seitens des QBH gegenüber der Leitung der Einrichtung und der zuständigen Landesärztekammer.

Entsprechende Einrichtungen der Krankenversorgung haben die Pflicht, neben in der Richtlinie beschriebenen Ausnahmen, für die Überprüfung ihres Qualitätssicherungssystems im Benehmen mit der zuständigen Landesärztekammer einen QBH zu benennen. Dieser muss in seiner Funktion gegenüber der Leitung der Einrichtung weisungsunabhängig sein. Dem QBH fällt die wichtige Aufgabe der Überprüfung des Qualitätssicherungssystems vor Ort zu. Die Ergebnisse seiner Überprüfungen sendet er in Form eines Qualitätsberichtes zeitgleich an die zuständige Landesärztekammer und an die Leitung der jeweiligen Einrichtung. Dies erfolgt bis zum 01.03. für das Vorjahr. Die Einrichtung wird so über eventuelle Abweichungen, sogenannte Mängel, in der Anwendung von Blut und Blutprodukten informiert.

Auch für die Landesärztekammern ergeben sich durch die Vorgaben in der Richtlinie entsprechende Pflichten. Die Details ihrer praktischen Umsetzung sind zwar in den einzelnen Landesärztekammern unterschiedlich, die Grundstruktur der Qualitätssicherung Hämotherapie wird jedoch in einer gemeinsamen Arbeitsgruppe aller Landesärztekammern festgelegt. Im Folgenden wird beschrieben, wie die Landesärztekammer Hessen diese Aufgabe erfüllt und welche Schritte sie hierbei geht.

UMSETZUNG DER GESETZLICHEN PFLICHTEN DER LANDESÄRZTEKAMMER IN HESSEN

Die Landesärztekammer Hessen (LÄKH) pflegt eine Datenbank mit allen ihr bekannten Einrichtungen der Krankenversorgung, die Blutprodukte anwenden und die einen QBH benannt haben, beziehungsweise die Pflicht dazu haben. Ab Anfang eines jeden Jahres gehen bei der LÄKH die von der Richtlinie geforderten Qualitätsberichte online über das Mitgliederportal ein. Zuständig für die Bearbeitung der Qualitätsberichte ist die Stabsstelle Qualitätssicherung der LÄKH.

Spätestens nach dem 01.03. beginnt die Bearbeitung der eingehenden Berichte und ist zumeist im August des laufenden Jahres abgeschlossen. Einrichtungen, die bis zum 01.03. noch keinen Bericht abgegeben haben, erhalten von der LÄKH ein Erinnerungsschreiben. Nach Eingang der Qualitätsberichte erhält die Stabsstelle Qualitätssicherung die online eingegebenen Berichtsdaten, kann sie mit den Vorgaben aus der Richtlinie abgleichen und Mängel identifizieren. In diesem Fall erhält die Leitung der Einrichtung als Verantwortliche für das Qualitätssicherungssystem ein sogenanntes Mängelschreiben. Darin wird sie seitens der LÄKH über Abweichungen informiert und aufgefordert, innerhalb einer entsprechenden Frist zurückzumelden, wie die Mängel korrigiert werden sollen. Je nach Schweregrad der Abweichung gibt die LÄKH hierbei eine Rückmeldefrist von vier Wochen, sechs Monaten oder einem Jahr vor. Der QBH wird mit einer Kopie des Mängelschreibens in Kenntnis gesetzt. Mängel können zum Beispiel nicht erfüllte Qualifikationsanforderungen, Dokumentationslücken, fehlende Regelungen bzgl. qualitätsrelevanter Prozesse oder aber auch nicht besetzte, aber laut Richtlinie geforderte Funktionen in der Qualitätssicherung Hämotherapie sein. Erhält die LÄKH schriftliche Rückmeldung seitens der Einrichtungen, wie sie diese Mängel beheben wird bzw. behoben hat, wird das Mängelverfahren für das jeweilige Berichtsjahr in der Regel abgeschlossen. Bei fehlender oder unzureichender Rückmeldung wird seitens LÄKH nochmals nachgefasst. Die vollständige Dokumentation, die Erfüllung und Umsetzung der Richtlinie sowie die zeitige Beseitigung der benannten Mängel tragen dazu bei, die Patientensicherheit zu erhöhen und das Haftungsrisiko möglichst klein zu halten.

Im Berichtsverfahren ist der QBH der ärztliche Ansprechpartner für die Landesärztekammern und hat damit laut Richtlinie eine zentrale Rolle im Qualitätssicherungsverfahren, die über die Erstellung des Qualitätsberichts hinausgeht. Im direkten Kontakt zwischen LÄKH und QBH, der oftmals nach der Versendung der Mängelschreiben entsteht, werden Ursachen bestehender Mängel und Verbesserungspotentiale benannt und direkt besprochen. So können nicht selten gemeinsame Lösungsansätze entwickelt werden. Somit hat die jährliche Berichterstattung nicht nur einen Kontrollcharakter, sondern sie ist vielmehr auch ein Instrument zur Unterstützung des QBH bei der kontinuierlichen Weiterentwicklung und Optimierung des Qualitätssicherungssystems Hämotherapie. Grundsätze der LÄKH im Verfahren sind dabei der kollegiale Umgang mit allen Beteiligten und die größtmögliche Praxisorientierung bei der Mängelbearbeitung. Darüber hinaus erlangt die LÄKH durch den QBH Kenntnisse darüber, welche „Stolperfallen“ es in der praktischen Umsetzung der Richtlinienvorgaben gibt und wie Lösungsansätze aussehen könnten. Diese kann sie wiederum an andere QBH als Hilfestellung weitergeben, ihre Beratungskompetenz verbessern und wesentliche Aspekte in Gremien-Diskussionen einbringen, denn die Vorgaben der Richtlinie sind mit der Bearbeitung der Qualitätsberichte noch nicht erfüllt.

ZUSAMMENARBEIT DER LANDESÄRZTEKAMMERN AUF BUNDESEBENE

Neben der regionalen Umsetzung der Richtlinie Hämotherapie in den einzelnen Kammergebieten, ist die grundsätzliche Erstellung der Regelwerke für die Qualitätssicherung Hämotherapie bei der Bundesärztekammer (BÄK) verortet. Der Arbeitskreis „Richtlinie Hämotherapie“ des Wissenschaftlichen Beirats der BÄK stellt im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut seit 2000 die Richtlinie Hämotherapie auf. Ebenso werden die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten vom Vorstand der BÄK herausgegeben. Weitere Aufgaben der BÄK sind die Entwicklung von Curricula für die Fortbildung der Akteure in der Qualitätssicherung Hämotherapie (v.a. Transfusionsbeauftragter, -verantwortlicher und QBH), die Erstellung von Musterarbeitsanweisungen für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sowie die Organisation von Arbeitstreffen der Landesärztekammern zum Thema Qualitätssicherung Hämotherapie.

Ziel dieser Arbeitstreffen ist es, die bundesweit geltenden Vorgaben gemäß Richtlinie und Transfusionsgesetz möglichst einheitlich umzusetzen. Die jeweiligen Vertreter der Landesärztekammern diskutieren in diesem Rahmen aktuelle Frage- und Problemstellungen rund um die Umsetzung der Richtlinie Hämotherapie und versuchen, gemeinsame Lösungen zu entwickeln. Darüber hinaus sind die Landesärztekammern bemüht, einen bundesweit einheitlichen standardisierten Qualitätsberichtsbogen zu erstellen. Dies gelang im Zuge der letzten Novelle der Richtlinie Hämotherapie. Ein Großteil der Landesärztekammern nutzt seit diesem Jahr einen gemeinsamen Basisbogen, der kammerindividuell durch gemeinsam festgelegte Zusatzfragen erweitert werden kann.

Ziel dabei ist es, über Kammergrenzen hinweg die Etablierung eines standardisierten Verfahrens in der Qualitätssicherung Hämotherapie zu erreichen. Die diesbezüglichen Vorhaben reichen von dem bereits bestehenden gemeinsamen Qualitätsberichtsbogen über ein gemein-

sames Auswertungsschema, bis hin zu einer vergleichbaren Mängelbearbeitung. In die Arbeit der bundesweiten Arbeitsgruppe der Landesärztekammern fließen die Rückmeldungen aller QBH ein, die bei der gemeinsamen Bearbeitung der Qualitätsberichte gesammelt wurden.

FAZIT

Die Qualitätssicherung Hämotherapie kann nur durch die Zusammenarbeit aller beteiligten Akteure mit ihren vielfältigen Aufgaben und Funktionen gelingen. Die QBH spielen hierbei eine zentrale Rolle. Die Landesärztekammern unterstützen deren Arbeit durch die Kommunikation von Mängeln an die Einrichtungsleitung. Daher sind sie für die Erfüllung ihrer Rolle in der Qualitätssicherung Hämotherapie gleichzeitig auf das Feedback und die Rückmeldungen der QBH angewiesen. Die Ergebnisse dieser Zusammenarbeit werden wiederum auf bundesweiter Ebene diskutiert, um Regelwerke und Prozesse möglichst praxisnah weiterentwickeln zu können.

Die Autoren



Silke Nahlinger, MPH
Referentin
Stabsstelle Qualitätssicherung der
Landesärztekammer Hessen
Silke.Nahlinger@laekh.de



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



Nina Walter M.A.
Ärztin, Leiterin Stabsstelle Qualitätssicherung,
Stellv. Ärztliche Geschäftsführerin der
Landesärztekammer Hessen
Stabsstelle Qualitätssicherung der
Landesärztekammer Hessen
Nina.Walter@laekh.de

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

Claudia Müller

Doc Esser und Katharina

Was würde Sie dazu bewegen, Blut zu spenden? Der DRK-Blutspendedienst unternimmt zahlreiche Anstrengungen, um immer wieder auf das Thema aufmerksam zu machen. Das gute Gefühl, Gutes zu tun, die Blutgruppenbestimmung, die freundliche Atmosphäre, das leckere Essen danach, ein kleines Dankeschön-Geschenk, die Tests, die das gespendete Blut durchläuft – all das sind Argumente, die zur Blutspende motivieren. Am deutlichsten aber sind ganz konkrete Beispiele: Ärzte, die auf die Bedeutung von Blutspenden hinweisen; Patienten, die dank einer Bluttransfusion weiterleben.

Zwei Beispiele:

DOC ESSER



Dr. Heinz-Wilhelm „Heiwi“ Esser erläutert als TV-Arzt in der WDR-Servicezeit Gesundheit und als Moderator von „Doc Esser – Der Gesundheitscheck“ regelmäßig sehr anschaulich und oft mit persönlichem Einsatz unterschiedlichste Aspekte des gesunden Lebens. Die Palette seiner Themen reicht vom gesunden Knie über den fitten Darm bis zum erholsamen Schlaf.

Doch der tätowierte Doc ist kein Schauspieler, sondern tatsächlich Facharzt für Innere Medizin, Pneumologie und Kardiologie. Im Sana-Klinikum Remscheid leitet er als Oberarzt die Pneumologie.

Ein Thema liegt ihm deshalb besonders am Herzen: In seiner ärztlichen Tätigkeit hat Dr. Heinz-Wilhelm Esser immer wieder die Erfahrung gemacht, wie lebenswichtig Blutkonserven sein können. Er war deshalb gerne bereit, den DRK-Blutspendedienst West in der Werbung für die Blutspende und bei der Information über das Blutspenden zu unterstützen.

Zahlreiche Aktionen konnte der DRK-Blutspendedienst West bereits mit Doc Esser initiieren: Der Arzt stellte sich als Model für verschiedene Anzeigenmotive zur Verfügung. Er begleitete große Blutspendetermine in Soest und in Solingen. Er zeigte bei Filmaufnahmen im Sana-Klinikum, wo und wie Blutkonserven im Klinikalltag eine Rolle spielen. Er berichtete bei facebook vom Weltblutspendertag 2018. Er stand sehr häufig als Interviewpartner zur Verfügung und warb unter anderem in der WDR-Sendung „Kölner Treff“ für die Blutspende beim Roten Kreuz. Das neueste Projekt: In der erfrischend gestalteten Erstspender-Broschüre des DRK-Blutspendedienstes West informiert Doc Esser über den Ablauf und die Bedeutung einer Blutspende.

KATHARINA



Dr. Harald Lehnen, Chefarzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in den Städtischen Kliniken Mönchengladbach, machte den DRK-Blutspendedienst West auf eine Patientin aufmerksam. Katharina Schaak (27) sah als gesunde junge Frau Mitte 2018 der Geburt ihres zweiten Kindes mit froher Erwartung entgegen. Dann musste sie erleben, wie schnell das Glück Risse bekommen kann.

Katharina erlitt eine Uterusatonie, eine Kontraktionsschwäche der Gebärmuttermuskulatur, die nach der Geburt des Kindes auftreten kann. Die Gebärmutter zieht sich nicht zusammen, ein lebensgefährlicher Blutverlust kann entstehen. Obwohl Geburten in Deutschland so sicher wie nie sind, ist die Atonie die häufigste Ursache für den Tod der Mutter nach der Geburt.

Auch für Katharina war die Situation lebensbedrohlich, noch dazu, weil sie die Blutgruppe Null negativ hat. Sie kann deshalb nur von Menschen Blut erhalten, die ebenfalls die Blutgruppe Null negativ haben. „Die Ärzte haben alles unternommen und mir insgesamt sechs Blutkonserven geben müssen“, erinnert sich Katharina. "Wir waren fix und fertig, in dem Moment schießen einem so viele Dinge durch den Kopf", ergänzt Katharinas Vater Thorsten. "In dieser Nacht hing Katharinas Leben an einem seidenen Faden und wir wussten das." Da Blutkonserven der Blutgruppe Null negativ auch in größeren Kliniken nicht unbegrenzt vorrätig sind, mussten die Ärzte über eine Notfallanforderung weitere Blutkonserven besorgen. "Mein Dank gilt den Ärzten, die um mich gekämpft haben, genauso wie den Blutspendern, die durch ihre Spende mein Leben gerettet haben", sagt Katharina. Sie ist überzeugt: "Ohne Blutspender würde ich nicht mehr leben."

Katharina Schaak war anfangs sehr zurückhaltend, als es darum ging, ihr Schicksal öffentlich zu präsentieren. Sie wollte nur ihren Vornamen veröffentlicht sehen und ließ keine Fotos ihrer Kinder zu. Allmählich entwickelte sich jedoch ein Vertrauensverhältnis zu den Kommunikationsexperten des DRK-Blutspendedienstes West. Pressesprecher Stephan David Küpper begleitete und unterstützte die junge Frau bei allen Medienkontakten. Und das wurden mehr, denn Katharinas Geschichte, die zunächst während eines Pressegesprächs in den Städtischen Kliniken Mönchengladbach zusammen mit den behandelnden Ärzten publik wurde, gewann nach und nach mehr Medieninteresse. Katharina war Ende 2018 bereit, dem Blutspendedienst mit ihrer Tochter für Foto- und Filmaufnahmen zur Verfügung zu stehen. Daraus entstand unter anderem ein Blutspendeaufruf zum Muttertag („Wir feiern das Leben!“). Der wiederum weckte das Interesse von Bildzeitung, RTL, Solinger Tageblatt und weiteren Medien. Katharina hat beim Weltblutspendertag 2019 in Berlin ihre Geschichte erzählt und unter Tränen den Blutspendern gedankt.



EINE BITTE

Dr. Heinz-Wilhelm Esser und Katharina Schaak sind anschauliche Beispiele dafür, dass Menschen mit ihren Erfahrungen emotionaler und wirkungsvoller für die Blutspende sprechen können als Zahlen und Statistiken. Für den Blutspendedienst stellt es sich aber nicht einfach dar, Ärzte und Patienten zu finden, die bereit sind, mit ihren Erfahrungen an die Öffentlichkeit zu gehen. Unsere Bitte: Wenn Sie sich vorstellen können, öffentlich zur Blutspende aufzurufen und Ihre persönlichen Erfahrungen zu schildern, wenn Sie einen Patienten kennen, der dank einer Bluttransfusion überlebt hat und bereit ist, darüber zu reden, dann melden Sie sich bitte bei der Unternehmenskommunikation des DRK-Blutspendedienstes West unter presse@bsdwest.de oder rufen Sie Claudia Müller (0251 / 709238) an.

Die Autorin



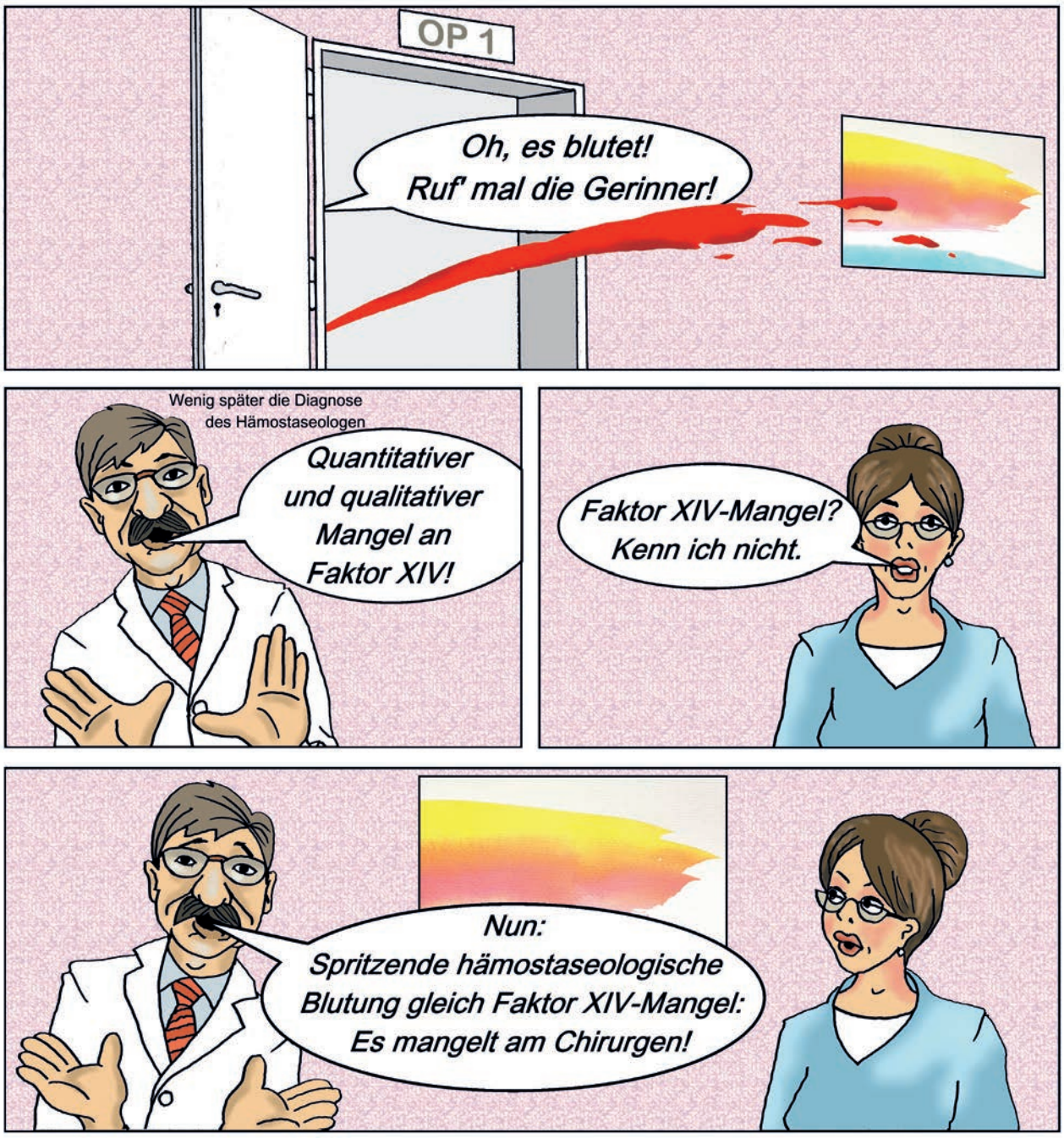
Claudia Müller
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Münster
c.mueller@bsdwest.de

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


Blutkonserven

Der kleine Hämotherapeut: Neulich in der Chirurgie ...

Idee: M. M. Müller Illustration: L. Poggemann



Die für die plasmatische Hämostase benötigten Gerinnungsfaktoren werden mit römischen Zahlen von I bis XIII (mit Ausnahme des nicht verwendeten „Faktors VI“) bezeichnet. Dabei sind alle Gerinnungsfaktoren mit Ausnahme des Faktors IV (= Ca^{++} Ionen) Proteine. Aktivierte Enzyme werden in der Nomenklatur mit einem nachgestellten „a“ bezeichnet, also beispielsweise Faktor VIIa. Krankhafte Veränderungen der plasmatischen Gerinnungsfaktoren werden in quantitative (= Veränderung der Konzentration eines Gerinnungsfaktors) und qualitative (= Veränderung der Funktion eines Gerinnungsfaktors) unterteilt. Es kommen aber auch Mischformen (quantitative und qualitative Veränderungen) und Veränderungen an mehreren Gerinnungsfaktoren vor wie beispielsweise die Funktionseinschränkung der Faktoren II, VII, IX und X bei Vitamin K-Mangel.

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:

App Store | Google Play

SPENDE BLUT BEIM ROTEN KREUZ

Die Autoren



Dr. med. Karina Althaus

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

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

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



Dr. med. Veronika Brixner

Dr. med. Veronika Brixner ist seit 2017 Abteilungsleiterin der Produktion beim DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH. Nach ihrem Studium der Humanmedizin an der J.W. Goethe Universität Frankfurt machte sie ihre Ausbildung zur Fachärztin für Transfusionsmedizin beim DRK-Blutspendedienst in Franfkurt und absolvierte anschließend noch ein Masterstudium im Bereich Clinical Trial Management an der Beuth Hochschule Berlin.

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



Prof. Dr. med. Andreas Greinacher

Andreas Greinacher ist Facharzt für Transfusionsmedizin mit Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Seit 1994 vertritt er die Professur für Transfusionsmedizin an der Universitätsmedizin Greifswald und ist seit vielen Jahren in verschiedenen Funktionen im Krankenhaus- und Fakultätsmanagement tätig. Seine Forschungsinteressen sind angeborene und immun vermittelte Thrombozytopenien, insbesondere die Heparin-induzierte Thrombozytopenie sowie die Anwendung der Biophysik zur Aufklärung molekularer Mechanismen der Autoimmunität. Er hat mehr als 450 Originalarbeiten zu diesen Themen veröffentlicht und zahlreiche Übersichtsarbeiten wie auch Buchkapitel. Seine Forschungstätigkeit wird seit 1991 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

Universitätsmedizin KdöR Greifswald, Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Abteilung Transfusionsmedizin, andreas.greinacher@med.uni-greifswald.de



Dr. rer. nat. Irene Marini

Dr. Irene Marini ist seit 2016 als Post-Doktorandin am Zentrum für Transfusionsmedizin Tübingen tätig. Im Rahmen ihrer Forschungstätigkeit wurde sie 2016 mit dem Best Abstract Award der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie ausgezeichnet. Ihre Promotion erlangte sie 2016 am Institut für Zellbiologie und Immuniologie der Universität Stuttgart, nachdem sie zuvor den Masterstudiengang Zell- und Molekularer Biologie an der Universität Rom erfolgreich absolvierte.

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



Claudia Müller

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

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



Dr. med. Markus M. Müller

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

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



Silke Nahlinger, MPH

Silke Nahlinger ist Referentin in der Stabsstelle Qualitätssicherung der Landesärztekammer Hessen und ist schwerpunktmäßig für medizinische QS-Themen zuständig. In diesem Rahmen befasst sie sich inhaltlich wie auch organisatorisch mit der Qualitätssicherung in der Hämotherapie. Frau Nahlinger ist examinierte Gesundheits- und Krankenpflegerin. Vor ihrem Einstieg in die Landesärztekammer Hessen 2012 absolvierte sie das Bachelorstudium Gesundheitsmanagement in Fulda und das Masterstudium Public Health in München.

Landesärztekammer Hessen, Stabsstelle Qualitätssicherung, Silke.Nahlinger@laekh.de



Dr. med. Andreas Opitz

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.

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

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



Prof. Dr. med. Rolf Schlößer

Prof. Dr. med. Rolf Schlößer ist seit 2009 Leiter des Schwerpunktes Neonatologie am Universitätsklinikum Frankfurt. Nach seinem Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin und der Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn sowie der anschließenden Ausbildung zum Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin in Essen und Bochum war er als Oberarzt am Universitätsklinikum tätig, seit 1992 mit der Schwerpunktbezeichnung Neonatologie. 2002 habilitierte er in der Kinder- und Jugendmedizin.

Univeristätsklinikum Frankfurt, rolf.schloesser@kgu.de



Dr. rer. nat. Garnet Suck

Dr. Garnet Suck ist seit 2017 Bereichsleiterin der Herstellung Präparation der DRK-Blutspendedienst West gGmbH und Sachkundige Person. Nach ihrem Studium der Biologie an der Universität Hamburg promovierte sie an der Medizinischen Universität zu Lübeck. Als Postdoktorandin widmete sie sich von 2001 bis 2006 translationalen Forschungsprojekten, insbesondere auf dem Gebiet der Immuntherapie, in den USA, Kanada und Singapur. Ab 2006 war sie als Senior Transfusion Medicine Scientist und Leiterin der GMP Zelltherapie Einrichtung in der Blood Services Group der Health Sciences Authority in Singapur tätig. Von Ende 2011 bis 2017 leitete sie die Abteilung Produktion am Institut für Transfusionsmedizin in Berlin beim DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gGmbH.

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen, g.suck@bsdwest.de



Yoko Tamamushi

Yoko Tamamushi studiert seit 2016 Humanmedizin an der Universität Tübingen und ist seit 2019 als Doktorandin am Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin in Tübingen tätig.

Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gGmbH (ZKT), yoko.tamamushi@student.uni-tuebingen.de



Nina Walter, M.A.

Nina Walter ist Leiterin der Stabsstelle Qualitätssicherung sowie stellvertretende Ärztliche Geschäftsführerin der Landesärztekammer Hessen.

Ihr Studium der Humanmedizin absolvierte sie an der Universität Gießen und ging von 1989-2010 ihrer ärztlichen Tätigkeit in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe nach. Nina Walter absolvierte 2005 den Kurs Ärztliches Qualitätsmanagement nach dem Curriculum der Bundesärztekammer und nebenberuflich von 2010-2012 das Studium M.A. Management von Gesundheits- und Sozialeinrichtungen. Im Rahmen ihrer klinischen Tätigkeit übernahm Frau Walter für mehrere Jahre die Funktion als Qualitätsbeauftragte Ärztin Hämotherapie.

Landesärztekammer Hessen, Stabsstelle Qualitätssicherung, Nina.Walter@laekh.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

Blutspender nutzen vermehrt digitale Services zur Blutspende

Die Blutspendedienste des DRK launchten Mitte 2018 eine neue und umfassende E-Health-Plattform für Blutspenderinnen und Blutspender. Der neue digitale Spenderservice ist über Desktop, Smartphone oder Tablet als Webportal unter www.spenderservice.net erreichbar und als App für Android und iOS verfügbar.

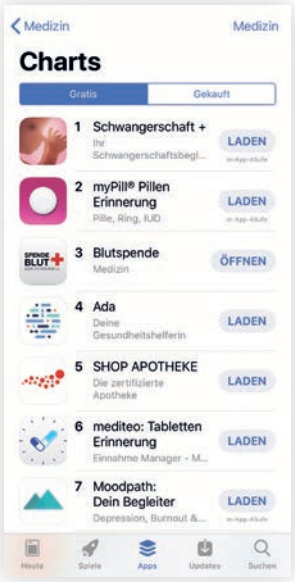
TAGESAKTUELLE DATEN & INTELLIGENTE SERVICES

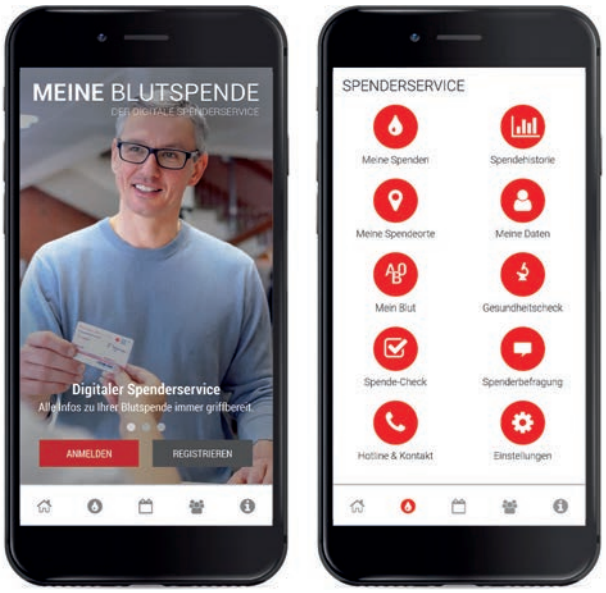
Das E-Health-Portal ist an sechs verschiedene IT-Systeme der DRK-Blutspendedienste in Deutschland angeschlossen. Täglich werden über diese Schnittstellen bis zu 6,5 Mio. Spenderdaten synchronisiert und über weitere Schnittstellen an die Terminreservierungssysteme, E-Mail-Einladungssysteme und Terminortsysteme angeschlossen.

Damit kann der Spender tagesaktuell informiert werden und verschiedene Services rund um seinen Blutspendetermin digital nutzen.

Bereits über 160.000 Blutspender haben sich auf der Plattform registriert und mit über 200.000 monatlichen Besuchern erfreut sich die Plattform großer Beliebtheit.

Im App-Store von Apple ist die Blutspende-App bereits unter den Top-Ten der Medizin-Charts.





MEINE BLUTSPENDE-APP
DER DIGITALE SPENDERSERVICE

Mit dem digitalen Spenderservice behalten Sie den Überblick über Ihre Blutspende. Immer und überall.

Laden im App Store JETZT BEI Google Play

DAS BIETET DER DIGITALE SPENDERSERVICE:

- **Registrierung:**
  In wenigen Schritten mit Spendernummer und E-Mail
- **Services:**
  Mit einer App alle Services im Blick
- **Persönlich:**
  Tagesaktuelle Informationen zur Blutspende
- **Terminsuche:**
  Passende Spendetermine finden und womöglich reservieren
- **Austausch:**
  Schnelle Hilfe von Spendern für Spender im Forum
- **Gesundheitscheck:**
  Kostenfreie Blutuntersuchungen als Dankeschön

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:

und ersetzen Sie diese durch:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte ausreichend frankieren. Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie
58097 Hagen

hämotherapie-Abonnement/ Adressänderung

Meine Adresse:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte ausreichend frankieren. Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie
58097 Hagen

Themenvorschläge

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken

Abo- und Redaktionsservice

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





Service-Postkarten

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

Die „hämotherapie“ im Internet

Sie finden alle bisher erschienenen Ausgaben der „hämotherapie“ und weitere wichtige Informationen rund um die Fachzeitschrift online unter www.drk-haemotherapie.de



Redaktionsservice

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

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

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

www.drk-haemotherapie.de/leserservice

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

Abonnieren Sie die hämotherapie als digitale Ausgabe!



So verpassen Sie keine Ausgabe mehr!

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



www.drk-haemotherapie.de

Alle Ausgaben auch online als PDF & ebook