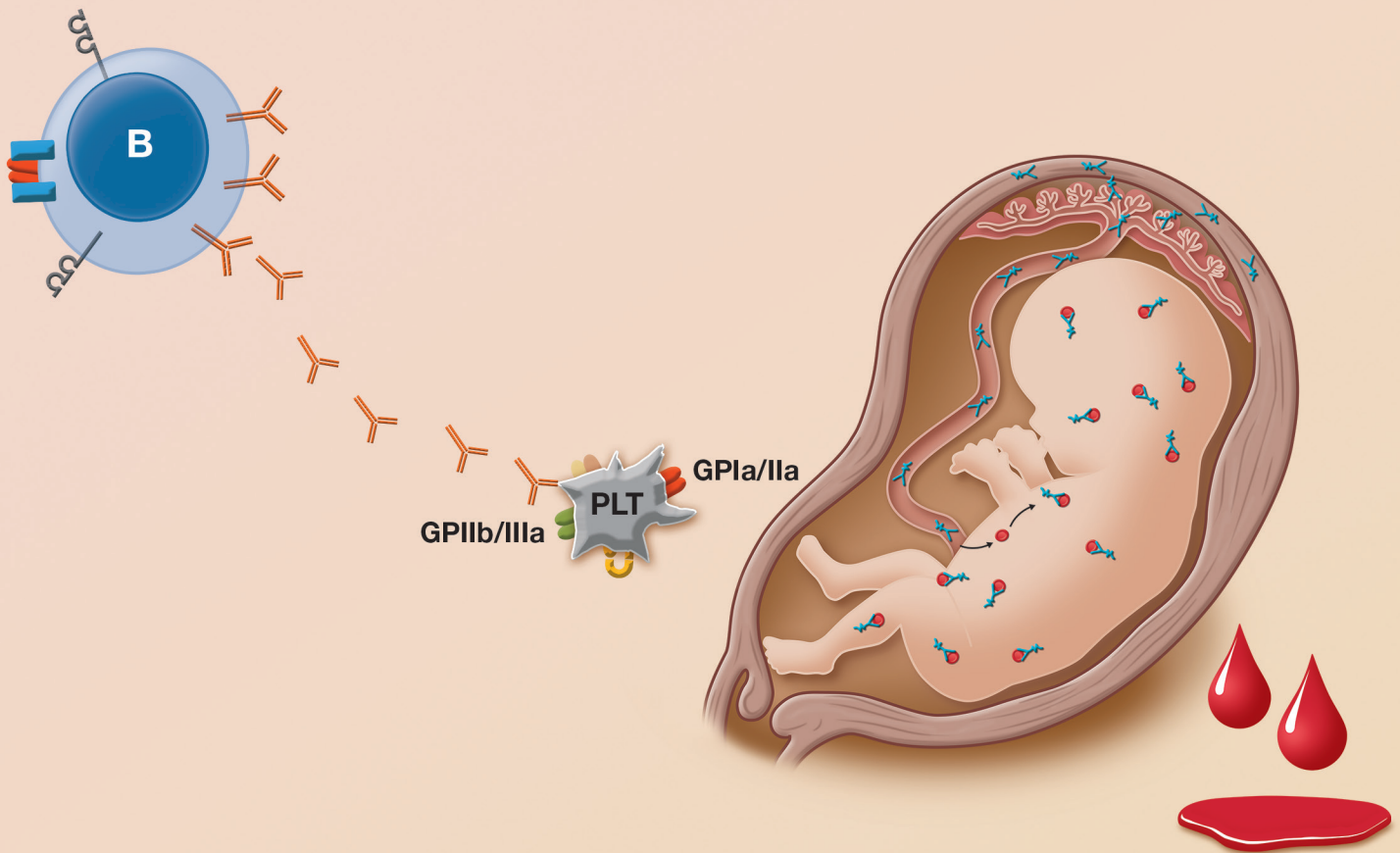




TITELTHEMA

Aktuell zur Diagnostik und Therapie der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie

WEITERE THEMEN IN DIESER AUSGABE:

- Chimäre Antigenrezeptor-exprimierende T-Zellen für die Krebsimmuntherapie
- West-Nil-Virus-Infektionen und die Konsequenzen für die Blutspende
- Neue Fortbildungsinhalte
- Transfusionsmedizin in den deutschen Feldlazaretten
- Blutspenderwerbung: Bringt das was?
- CAPSID-Studie zur Behandlung von Patienten mit COVID-19

hämotherapie

Impressum

Herausgeber:

Die DRK-Blutspendedienste:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Mannheim

Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes, München

DRK-Blutspendedienst Mecklenburg-Vorpommern, Neubrandenburg

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

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost, Dresden

DRK-Blutspendedienst West, Ratingen

(gemeinnützige GmbHs)

Redaktion (verantwortlich):

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

Adresse der Redaktion:

DRK-Blutspendedienst West gGmbH
Feithstraße 182, 58097 Hagen
Tel.: 0 23 31 / 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;
Dr. Franz Wagner, 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: 16.500 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 34/2020, Seite ...

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;
Dr. Franz Wagner, 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: 16.500 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 34/2020, Seite ...

Inhalt

Editorial 34/2020 3

Chimäre Antigenrezeptor-exprimierende T-Zellen für die Krebsimmuntherapie 4–13

Dr. rer. nat. Marcus Odendahl, Prof. Dr. med. Halvard Bönig, Jiri Eitler, PhD, Prof. Dr. med. Torsten Tonn

Aktuell zur Diagnostik und Therapie der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie 14–17

Dr. med. Karina Althaus, Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Erste Fälle der Übertragung von West-Nil-Virus-Infektionen durch Stechmücken in Deutschland und die daraus folgenden Konsequenzen für die Blutspende 18–19

PD Dr. med. Thomas Zeiler

Neue Fortbildungsinhalte für die Fortbildung zur Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher / Transfusionsbeauftragter / Leiter Blutdepot 20–23

PD Dr. med. Thomas Zeiler, Dr. med. Andreas Opitz

Transfusionsmedizin in den deutschen Feldlazaretten 24–26

Dr. Werner F. Madei

Bringt das was? 27–29

Claudia Müller

CAPSID-Studie: Eine randomisierte, prospektive, offene klinische Studie von Rekonvaleszentenplasma verglichen mit bestmöglicher supportiver Behandlung bei Patienten mit schwerem COVID-19 30–31

Dr. Sixten Körper, Dr. Thomas Appl, Prof. Dr. Dr. h.c. Erhard Seifried, Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier

Leserfragen zur perinatalen Transfusionsmedizin 32–33

Die Autoren 34–36



Dr. med. Christian Faber

Ärztlicher Direktor

Zentrum für Transfusionsmedizin Münster

DRK-Blutspendedienst West gGmbH

SEHR GEEHRTE LESERINNEN, SEHR GEEHRTE LESER,

im Editorial der Ausgabe 32 hatte Herr Kollege Andreas Opitz von der vorgenommenen „Austauschtransfusion“ im Redaktionskomitee gesprochen. Ich möchte mich an dieser Stelle ebenfalls bei Herrn Kollegen Robert Deitenbeck für sein unermüdliches Engagement im Rahmen der hämotherapie bedanken und mich gleichzeitig bei Ihnen vorstellen, damit Sie wissen, wer noch an der „Austauschtransfusion“ beteiligt ist. Ich freue mich sehr darüber, dass ich die Möglichkeit erhalten habe, mich nun in Sachen hämotherapie einzubringen. Übrigens: Eine Transfusionsreaktion wurde nicht beobachtet.

Im Beitrag „Chimäre Antigenrezeptor-exprimierende T-Zellen für die Krebsimmuntherapie“ gehen die Autoren Odendahl, Bönig, Eitler und Tonn auf die Bedeutung der zellulären Immunität für den Erfolg von Krebsimmuntherapien ein. Nach der Darstellung des Aufbaus von chimären Antigenrezeptoren (CAR) werden die Erzeugung von CAR-tragenden T-Zellen und ihr Nutzen anschaulich dargestellt. Zudem wird auch auf die zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen eingegangen. Abgerundet wird der Beitrag durch einen Ausblick, in dem die Autoren auch auf die sog. Bites („bispezifische T-Zell-Engager“) eingehen. Insgesamt ist dies eine spannende Entwicklung im Bereich der Krebstherapie, die in Zukunft hoffentlich vielen Patienten zum Nutzen gereichen wird.

In „Aktuell zur Diagnostik und Therapie der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie“ stellen Althaus und Bakchoul dar, wie wichtig die rechtzeitige Erkennung und Behandlung dieser Erkrankung ist, zumal sie schon im Rahmen der ersten Schwangerschaft auftreten kann. Neben den Schwierigkeiten der serologischen Diagnostik werden auch die der genetischen Methoden dargestellt. Die postpartale Therapie und das pränatale Management werden erläutert.

Nach dem Auftreten von endemischen West-Nil-Infektionen hier in Deutschland hat dies auch Implikationen für die Blutspende. Kollege Zeiler beleuchtet in seinem Artikel die Herausforderungen und die Abwägungen im Hinblick auf das vom PEI eingerichtete Stufenplanverfahren und die Frage der Testung von Spendern, die sich in einem Risikogebiet aufgehalten haben. Hier geht er ebenso auf den Trade-off zwischen Spenderrückstellung und Testung ein.

Das neue Curriculum für die Fortbildung zur Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher / Transfusionsbeauftrag-

ter / Leiter Blutdepot, das am 22.07.2019 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht wurde, wurde bei der im November 2019 in Münster stattfindenden Fortbildung berücksichtigt. Insofern kann ich die Erfahrungen der Kollegen Zeiler und Opitz nur unterstreichen: eine an den praktischen Belangen des Kollegiums orientierte Themenzusammenstellung, die im Rahmen der Hospitation für Transfusionsverantwortliche um spezifische Themen erweitert werden kann.

Nachdem der Artikel „Blut und Bomben“ in der Ausgabe 32 die Versorgung(ssicherheit) mit Blutprodukten im Rahmen von Großschadensereignissen unter die Lupe genommen hat, geht Kollege Madei in seinem Artikel „Transfusionsmedizin in den deutschen Feldlazaretten“ auf die Herausforderungen eines effizienten Blutungsmanagements von Verwundeten ein. Eindrücklich stellt er dar, dass die Auswirkungen der letalen Trias von Hypothermie, Azidose und Koagulopathie, die durch eine Massivtransfusion ausgelöst werden können, bei der Indikationsstellung gerade in dieser Situation kritisch ins Kalkül gezogen werden müssen. Für die Anwendung stellt er dann ein „Massive Transfusion Protocol“ vor, das insbesondere dem Gerinnungsmonitoring eine entsprechende Bedeutung beimisst.

„Bringt das was?“ ist die Frage einer jeden Werbemaßnahme, auch und insbesondere im Bereich der Blutspenderwerbung. Kollegin Müller beschäftigt sich in der Abteilung Unternehmenskommunikation mit dieser Fragestellung, die Blutspender dauerhaft zur Spende bewegen soll. Im Artikel liegt der Fokus auf den zurückgestellten Erstspendern. In der Praxis zeigt sich oft durch "Versuch und Irrtum", welche Maßnahmen im Informationsfluss der heutigen Zeit tatsächlich die gewünschte Wirkung haben.

Last but not least möchte ich Ihre Aufmerksamkeit auf den Artikel von Körper et al. lenken, in dem die demnächst stattfindende CAPSID-Studie zur Behandlung von Patienten mit schwerem COVID-19-Verlauf mit Rekonvaleszentenplasma zur passiven Immunisierung vorgestellt wird.

Die Ihnen vorliegende Ausgabe 34 behandelt Themen aus den verschiedensten Bereichen der Transfusionsmedizin und zeigt wieder einmal eindrucklich die große Bandbreite dieses Fachs.

Bei der kurzweiligen Lektüre wünsche ich Ihnen neue Erkenntnisse und gute Unterhaltung.

Es grüßt Sie herzlich

Christian Faber

Chimäre Antigenrezeptor-exprimierende T-Zellen für die Krebsimmuntherapie

Zusammenfassung

Mittels Gentechnik können T-Zellen mit chimären Antigenrezeptoren (CARs) für effektive Tumor-Therapien neu ausgerichtet werden. Hohe Raten vollständiger, wenngleich häufig transiente, Remissionen bei Patienten mit rezidivierten oder refraktären (r/r) akuten B-Zell-Leukämien (B-ALL) und B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen haben die klinische Wirksamkeit von anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapien eindrucksvoll bewiesen. Die Konditionierung der Patienten mittels lymphodepletierender Chemotherapie ist für CAR-T-Zell-Therapien eine wesentliche Voraussetzung. Schwere Nebenwirkungen der CAR-T-Zell-Therapie, wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom, erfordern engmaschiges klinisches Monitoring, können aber durch frühzeitige Diagnose und Gabe von Tocilizumab effektiv therapiert werden. In der EU wurden 2018 gentechnisch modifizierte CD19-CAR-T-Zellprodukte (Kymriah/Yescarta) für die Therapie von Patienten mit mehrfach vorbehandeltem r/r juveniler B-ALL und gewissen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen zugelassen.

Summary

Genetic engineering with chimeric antigen receptors (CARs) can redirect T-cells for efficient tumor therapy. High rates of complete, albeit often transient remissions in patients with relapsed or refractory (r/r) acute B-cell leukemia (B-ALL) and B-cell Non-Hodgkin lymphoma impressively demonstrate the clinical benefit of anti-CD19-CAR-T-cell-therapies. Preconditioning with lymphodepleting chemotherapy is essential for CAR-T-cell-therapy to be efficacious. Severe adverse side effects, such as the cytokine release syndrome (CRS), require timely diagnosis but can be controlled by infusion of Tocilizumab. In 2018 the genetically engineered CD19-CAR-T-cells (Kymriah/Yescarta) were licensed as third line therapy for juvenile r/r B-ALL and certain B-cell Non-Hodgkin lymphoma patients in the EU.

EINLEITUNG

Trotz großer Fortschritte in der Krebsimmuntherapie, die durch den Einsatz monoklonaler Antikörper in Kombination mit verschiedenen konventionellen Therapieformen (Chemotherapie, Bestrahlung) in den letzten Jahren zur Behandlung von Leukämien und soliden Tumoren erzielt werden konnten, erleidet ein signifikanter Anteil der Patienten einen Rückfall und erliegt der Erkrankung. Diese hohe Inzidenz von Tumorrezidiven wird dem Überleben von Chemotherapie-resistenten Tumorstammzellen und einem in Folge der Chemotherapie und der Tumorerkrankung supprimierten zellulären Immunsystem und einer immunsuppressiven Tumorumgebung (Tumorenvironment, TME) zugeschrieben¹. Die Wiederherstellung einer effektiven zellulären Immunität, die sich gegen Therapie-resistente Tumorzellen richten lässt, ist daher von zentraler Bedeutung für den Erfolg von Krebsimmuntherapien. Die Beobachtung, dass mit der Transfusion von allogenen Stammzellen und Spenderlymphozyten häufig auch ein protektiver Transplantat-gegen-Leukämie (Graft-versus-Leukemia (GvL))-Effekt assoziiert ist, der zum Erfolg einer allogenen Stammzelltransplantation erheblich beiträgt, hat die Krebsimmuntherapie und den Einsatz von allogenen Spenderlymphozyten maßgeblich beeinflusst. Dieser vorteilhafte GvL-Effekt wird aber sehr häufig von

schädlichen Transplantat-gegen-Wirt-Effekten (engl.: Graft-versus-Host-Disease (GvHD)) begleitet, bei dem gesunde Zellen des Patienten durch T-Zellen eines allogenen Spenders als fremd erkannt und attackiert werden² und ist nur im Kontext einer allogenen Stammzelltransplantation anwendbar.

Zur Vermeidung einer GvHD, die mit schwerwiegenden Organschädigungen und Nebenwirkungen infolge weiterer notwendiger, immunsuppressiver Maßnahmen, wie z. B. Virämien, Lymphopenien usw. assoziiert ist, sind daher Strategien entwickelt worden, mit denen sich mittels Gentechnik patienteneigene, autologe T-Zellen spezifisch auf Tumorantigene neu ausrichten („retargeting“) und reaktivieren lassen. Zur Neuausrichtung der patienteneigenen T-Zellen auf Tumorantigene werden sogenannte chimäre Antigenrezeptoren (chimeric antigen receptors, CARs) genutzt, die sich von Antikörpern ableiten und Oberflächenantigene auf Tumorzellen spezifisch erkennen.

CHIMÄRE ANTIGENREZEPTOREN

CARs bestehen typischerweise aus drei verschiedenen Modulen: i) der extrazellulären Antigen-Bindungsdo-

mäne, die spezifisch das Zielantigen erkennen und über eine Brückendomäne (Linker) mit ii) einer transmembranären Struktur verbunden ist, die den CAR in der Zellmembran verankert, und iii) einer oder mehreren intrazellulären Domänen, die für die Zellaktivierung verantwortlich sind³ (**Abbildung 1A**). Während die Antigen-spezifische Domäne fast aller, einschließlich beider kommerziellen CD19-CARs aus einem von den Antigen-bindenden Domänen eines Antikörpers abgeleiteten variablen Einzelkettenantikörperfragment (single chain variable fragment, scFv) besteht, leitet sich die transmembrane Domäne in der Regel von Molekülen ab, die eine kostimulatorische Rolle in der T-Zellfunktion spielen, wie z. B. dem CD4- oder CD8-Korezeptor des T-Zell-Rezeptor-Komplexes⁴. Durch den CAR, der über einen retroviralen, lentiviralen oder virusfreien Gentransfer in die T-Zelle eingebracht wird, erhält die T-Zelle eine Antikörper-vermittelte Spezifität, die nicht Histokompatibilitäts-(HLA-)restringiert ist. Die Expression eines solchen chimären Antigenrezeptorkomplexes in Lymphozyten wurde bereits 1989 von Eshhar et al. beschrieben⁵. Weiterführende Arbeiten konnten zeigen, dass die Expression eines aus der extrazellulären und transmembranären Domäne von CD8 und der CD3 ζ bestehenden CARs eine Aktivierung von T-Zellen ermöglicht⁶. Seither wurde in zahlreichen präklinischen Arbeiten gegen eine Vielzahl potentieller Tumorantigene nachgewiesen, dass genetisch veränderte CAR-exprimierende T-Zellen in der Lage sind, Tumorzellen effektiv zu attackieren und abzutöten. Allerdings ließen sich diese erfolgsversprechenden Ergebnisse aus den präklinischen Modellen mit CAR-T-Zellen der ersten Generation wegen mangelnder in vivo Persistenz und Proliferation nicht in der Klinik verifizieren⁷. Um die Persistenz der transfundierten CAR-T-Zellen im Patienten zu verbessern, wurde eine weitere intrazelluläre aktivierende Domäne – wie die aktivierenden Domänen von CD28 – dem CAR-Konstrukt hinzugefügt⁸. CD28 gehört zu einer Familie kostimulatorischer Moleküle, die typischerweise auf T-Zellen in einem relativ frühen Differenzierungsstadium exprimiert werden. Die CD28 Liganden B7.1 (CD80) und B7.2 (CD86) werden physiologisch auf Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) exprimiert, fehlen aber auf vielen Tumorzellen, was die Effizienz der CARs der ersten Generation stark limitiert. CARs der zweiten Generation umgehen diese Limitierung, indem sie die Signaldomänen von CD28 mit der Domäne von CD3 ζ in einer Polypeptidkette desselben CARs verknüpfen^{9–12} (**Abbildung 1B**). Diese Kombination von CD28 mit CD3 ζ in CARs der zweiten Generation bewirkt in genetisch modifizierten T-Zellen eine vollständige Zellaktivierung, eine vermehrte Freisetzung von IL-2 und eine

längere in vivo-Präsenz, sobald der CAR an ein passendes Antigen bindet. Neben CD28 können auch kostimulatorische Domänen der TNF-Rezeptor-Familie, wie z. B. 4-1BB (CD137) oder OX40 (CD134) in denselben CARs koexprimiert werden. Sofern diese zusammen mit CD28 und CD3 ζ in einem CAR kombiniert werden, spricht man von CARs der dritten Generation (**Abbildung 1C**).

Die möglicherweise immer noch unzureichende Wirksamkeit von CARs der zweiten und dritten Generation insbesondere gegen solide Tumore versucht man weiter zu verbessern, indem zusätzliche Domänen dem CAR-Konstrukt hinzugefügt werden, die Migration und Off-Tumor-Toxizität modulieren oder immunsuppressive Signale in Zell-aktivierende umwandeln³ (**Abbildungen 1D, E und F**). Erste in vitro und präklinische Daten sind vielversprechend. Auch erste klinische Prüfungen laufen. So werden z. B. Prostata-spezifische Membranantigen (PSMA)-spezifische CAR-T-Zellen der vierten Generation bei Prostatakrebs klinisch erprobt (NCT03089203). Das hier verwendete CAR-Konstrukt ist mit einem mutierten dominant negativen TGF- β Rezeptor ausgestattet, der es so „armierten“ CAR-T-Zellen ermöglichen soll, selbst im immunsuppressiven TME zu persistieren, sich zu teilen und zytotoxische antitumorale Funktionen auszuüben¹³ (**Abbildung 1F**). Durch eine zusätzliche Expression von Chemokin-Rezeptoren, wie z. B. CCR2, kann sich die antitumorale Aktivität von CAR-T-Zellen erhöhen, die oftmals während der ex vivo-Expansion die Expression von entsprechenden Chemokinrezeptoren verlieren (**Abbildung 1E**). So konnte in vitro gezeigt werden, dass genetisch veränderte CCR2-exprimierende CAR-T-Zellen, die gegen die Tumorantigene GD2 oder Mesothelin gerichtet waren, die Tumordinfiltration und Anti-Tumoraktivität bei Neuroblastomen¹⁴ bzw. pleuralen Mesothelioma verstärkt¹⁵. Auch die Modulation der Expression verschiedener Zytokine, wie z. B. IL-12, IL-15, IL-18 oder IL-21, von CAR-T-Zellen kann insgesamt die Anti-Tumor-Aktivität des Immunsystems modulieren und verstärken (**Abbildung 1D**). In einem präklinischen Mausmodell konnte nachgewiesen werden, dass durch IL-18 produzierende CAR-T-Zellen die Transkriptionsfaktoren T-Bet und FoxO1 induziert werden, was wiederum die Tumordinfiltration von NKG2D+ natürlichen Killer (NK)-Zellen verstärkt und gleichzeitig zur Verminderung von immunsupprimierenden regulatorischen T-Zellen und Makrophagen beiträgt¹⁶. Ob sich diese vielversprechenden Ansätze zur Weiterentwicklung von CAR-T-Zellen mit größerer Persistenz und Wirksamkeit insbesondere auch gegen solide Tumore anwenden lassen, ist zurzeit noch nicht abzusehen.

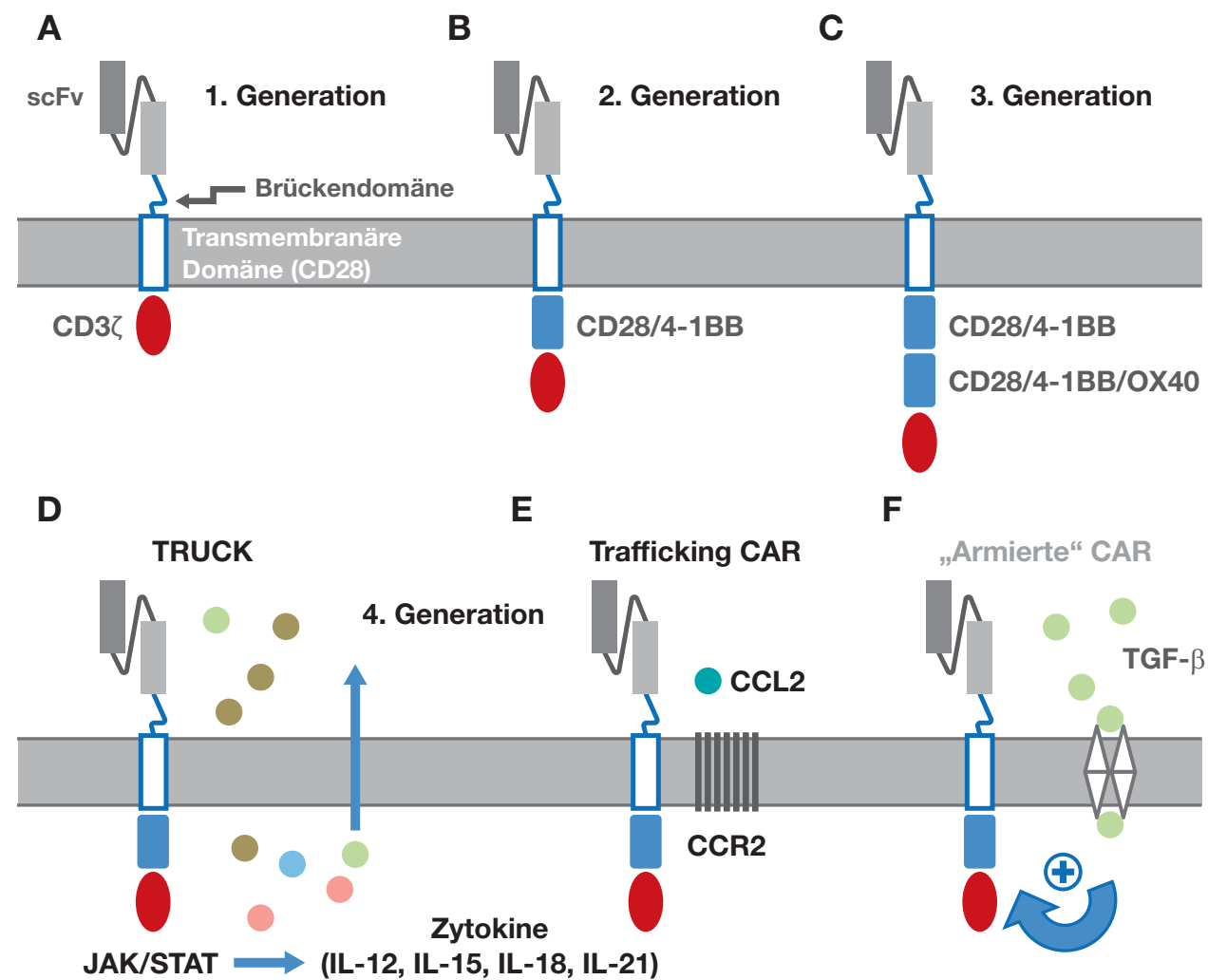


Abbildung 1: Schematische Darstellung verschiedener CAR-Generationen.

CARs bestehen aus einer Antigen-bindenden extrazellulären Domäne, meist Antikörper-abgeleitet, die über eine Brückendomäne mit einer transmembranären Domäne verbunden ist, die den gesamten CAR stabil in der Zellmembran der T-Zelle verankert, und einer oder mehreren kostimulatorischen Signaldomänen, die der Aktivierung und dem Überleben der T-Zelle dienen. CARs der ersten Generation besitzen ausschließlich CD3 ζ als Signaldomäne (A), während CARs der zweiten und dritten Generation über ein bzw. zwei weitere Signaldomänen verfügen, bei denen es sich in der Regel um aktivierende Signaldomänen von CD28 bzw. 4-1BB handelt (B und C). CARs der vierten Generation sind mit zusätzlichen Genen ausgestattet, die z. B. für die Expression von Zytokinen (D) oder Chemo-/Zytokinrezeptoren (E/F) kodieren, und es so „armierten“ CAR-T-Zellen ermöglichen, solide Tumore zu infiltrieren, und dort im immunsuppressiven TME zu überleben und ihre immunmodulierende oder zytotoxischen antitumoralen Funktionen auszuüben.

GENERIERUNG VON CAR-T-ZELLEN, BRÜCKENTHERAPIE UND KONDITIONIERUNG

Klinische Dosen von CAR-T-Zellen können durch Transduktion primärer T-Zellen mit CAR-kodierenden retroviralen, lentiviralen Vektoren sowie mittels Elektroporation erzeugt werden. Dabei werden hochreine Fraktionen primärer T-Zellen als Ausgangsmaterial für die genetische Manipulation durch immunomagnetische Isolierung aus Leukapheresaten des Patienten gewonnen. Nach CAR-Gentransfer und Expansion in geeigneten Herstellungszentren werden CAR-exprimierende, autologe T-Zellen in der Regel kryokonserviert zu qualifizierten, stationären Behandlungszentren transportiert und nach Auftauen in konditionierte Krebspatienten retransfundiert. Die The-

rapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und für 28 Tage überwacht werden, welches Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und für die Anwendung und das Management von CAR-T-Zell-Therapien geschult ist. Sollten stationäre Überwachung und klinisches Management zur Vermeidung schwerer Nebenwirkungen der CAR-T-Zell-Therapie nicht praktikabel sein, ist eine Hospitalisierung anzustreben¹⁷.

Der Prozess der Generierung von CAR-T-Zellen beginnt mit der Gewinnung von Lymphozyten aus dem peripheren Blut von Patienten mittels unstimulierter Leukapherese und wird gefolgt von Isolation und Aktivierung von T-Zellen, CAR-Gentransfer, Qualitätskontrolle sowie (meist) Kryokonservierung der generierten CAR-T-Zellen.

Während der Fertigstellung der CAR-T-Zellen wird ein weiteres Fortschreiten der Krebserkrankung mittels Chemotherapie sowie Immuntherapien im Rahmen einer sogenannten Brückentherapie kontrolliert; die Breite mit CAR-T-Zell-kompatibler Brückentherapie ist erheblich. Eine große Herausforderung hierbei ist, dass die Brückentherapien nicht den Erfolg der CAR-T-Zell-Therapie beeinträchtigen, d. h. typische Nebenwirkungen von Chemotherapien wie Infektionen, Blutungen oder Organschäden möglichst vermeiden soll. Auch die Folgen der sich anschließenden CAR-T-Zell-Therapie und der Lymphodepletion wie z. B. CRS, Enzephalopathie und Tumolyse-Syndrom sollten berücksichtigt werden¹⁷. Drei bis fünf Tage vor der Transfusion von CAR-T-Zellen werden Krebspatienten mit lymphodepletierenden Medikamenten wie z. B. Fludarabin, Cyclophosphamid oder einer Ganzkörperbestrahlung konditioniert. Die Konditionierung ermöglicht das potentiell dauerhafte Überleben und die Vermehrung transfundierter CAR-T-Zellen im Krebspatienten und ist eine essentielle Voraussetzung für den Erfolg einer CAR-T-Zell-Therapie. Die wesentlichen Schritte der Erzeugung von CAR-T-Zellen und die Therapie sind in **Abbildung 2** dargestellt. Für eine detaillierte Zusammenfassung und Übersicht über den aktuellen Stand zum Management von Patienten unter CAR-T-Zell-Therapie sei an dieser Stelle auf kürzlich publizierte Richtlinien von Yakoub-Agha et al. verwiesen¹⁷.

KLINISCHER NUTZEN VON CAR-T-ZELLEN

Erste klinische Erfahrungen mit CAR-T-Zellen wurden mit soliden Tumoren gemacht^{18,19}, allerdings konnten überzeugende klinische Erfolge bisher überwiegend bei Patienten mit B-Zell-Leukämien mit CD19-spezifischen CARs der zweiten Generation erreicht werden^{20–22}. Hohe Raten von kompletten Remissionen in Patienten mit akuter sowie chronischer r/r lymphatischer B-Zell-Leukämie (B-ALL/B-CLL) wurden nach Transfer von anti-CD19-spezifischen CAR-T-Zellen beobachtet^{21,23}. Der weitere Einsatz von CAR-T-Zellen für die Therapie von B-CLL wurde allerdings durch die Entwicklung und Einführung einer ganzen Reihe von wirksamen und weit weniger aufwendigen Therapien mit Medikamenten wie Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax (ABT-199), Duvelisib (IPI-145) sowie Obinutuzumab zunächst verdrängt²⁴.

Eine grundlegende Erkenntnis aus diesen frühen CAR-T-Zell-Studien war, dass der Konditionierung der Patienten vor CAR-T-Zell-Transfusion ein wesentlicher Anteil für den Erfolg der Therapie zukommt. Eine Lymphodepletion mit Cyclophosphamid vor T-Zell-Transfusion verbesserte die Ansprechrate bei Patienten mit B-CLL²⁰. Bei einer weiteren Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Kombination aus Cyclophosphamid und Fludarabin zur Lymphodepletion der alleinigen Cyclophosphamid-Gabe bei

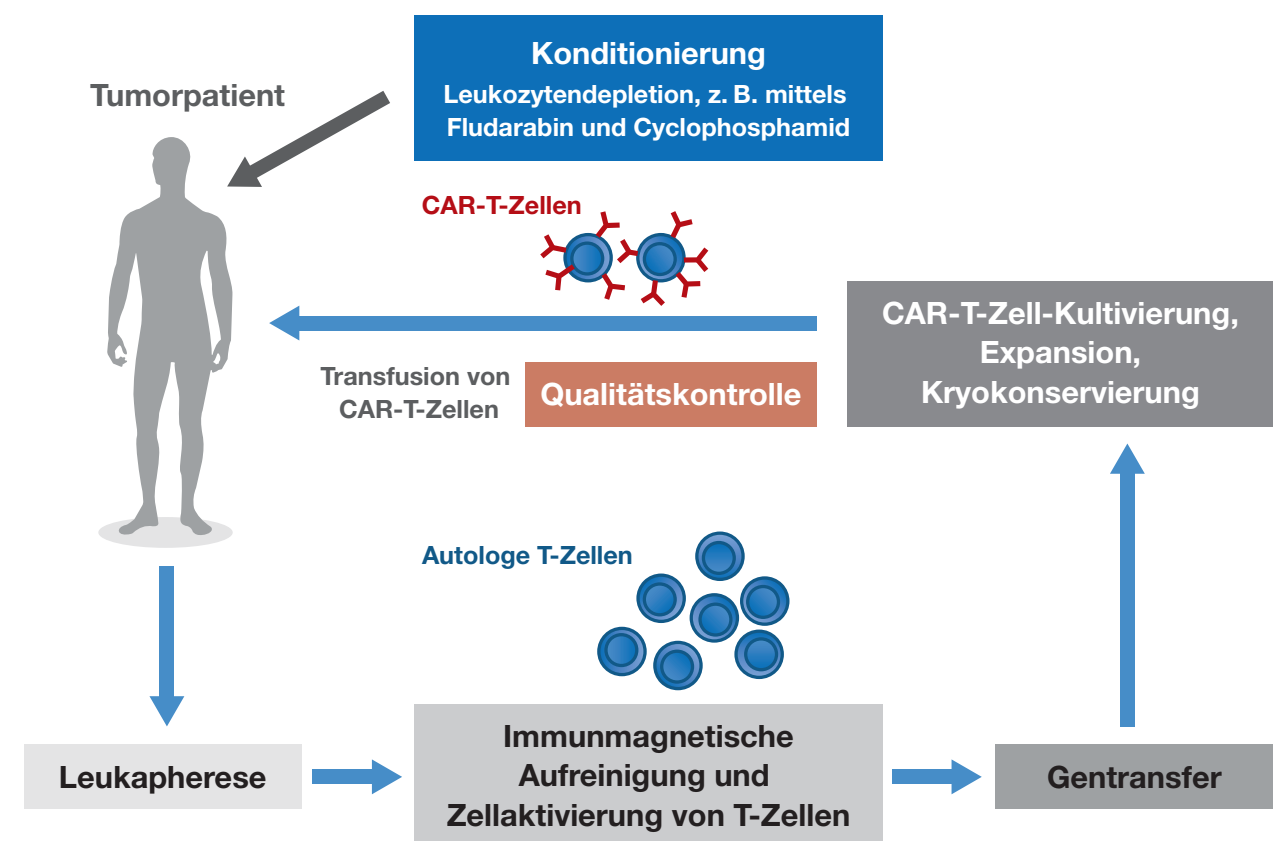


Abbildung 2: Herstellung und Therapie mit CAR-T-Zellen

Patienten mit B-ALL überlegen ist²⁵. Insbesondere die Unterdrückung einer endogenen Immunantwort gegen CAR-T-Zellen durch eine Konditionierung mit Fludarabin scheint wesentlich die Abstoßung der transfundierten T-Zellen zu verhindern²⁵.

Den bislang überzeugendsten klinischen Erfolg von CAR-T-Zellen konnte bei Patienten mit r/r B-ALL erzielt werden. Es wurde von kompletten, wenngleich mehrheitlich transienten Remissionsraten von 67–93 % berichtet^{26–30}. Nach Transfusion und Antigenkontakt expandierten die CAR-T-Zellen in vivo, wobei die maximale Anzahl im peripheren Blut zirkulierender CAR-T-Zellen ein bis zwei Wochen nach Transfusion erreicht wurde. Gleichzeitig wurde eine kurzzeitige massive Zytokinfreisetzung sowie eine Abnahme der Blasten beobachtet. Nach einer Expansionsphase und Eliminierung der Blasten fiel die Anzahl von CAR-T-Zellen deutlich²⁸. Die Stärke der T-Zell-Expansion korrelierte in allen Studien mit der klinischen Effektivität²⁸. Non-responder zeigten die niedrigste Anzahl an CAR-T-Zellen im peripheren Blut. In den Fällen, in denen nach Erreichen einer kompletten Remission (complete remission, (CR)) Rezidive nachgewiesen werden konnten, war dies entweder mit dem Verlust der CD19-Expression, des

entsprechenden targetierten CD19-Epitops auf den Leukämiezellen oder, etwas häufiger, dem Verlust der transferten CAR-T-Zellen assoziiert²⁶. Die Wirksamkeit der Transfusion von CD19-CAR-T-Zellen konnte nicht nur für die B-ALL sondern auch für weitere B-Zell-Neoplasien nachgewiesen werden, allerdings jedoch mit einer deutlich geringeren Rate an CR. In einer B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL)-Studie, konnte ein Gesamtansprechen bei 15 von insgesamt 22 Patienten (68 %), davon 7/7 follikuläre Lymphome (FL) (100 %), 7/13 diffus großzellige B-Zell-Lymphome (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) (54 %) und 1/2 (50 %) Mantelzelllymphome gezeigt werden³¹. Weitere überzeugende Ansprechraten wurden in einer Studie erzielt, in der neun DLBCL-Patienten, zwei Patienten mit indolenten Lymphomen und vier mit CLL jeweils 4/7 DLBCL, 1/2 indolente Lymphome und 3/4 CLL CR erreichten. Die Rate an partiellen Remissionen (PR) lag bei 2/7 DLBCL, 1/2 (indolente Lymphome) und 1/4 CLL³². Im Rahmen einer weiteren Studie mit 28 B-NHL-Patienten wurde wiederholt die große Bedeutung von Fludarabin im Kontext des Konditionierungsregimes für die CAR-T-Zell-Therapie gezeigt. Zwölf Patienten erhielten ausschließlich Cyclophosphamid als Konditionierung, 16 Patienten erhielten zusätzlich Fludarabin. In

der Cyclophosphamid-Gruppe wurde eine Ansprechrates von 50 % erreicht³³. In der Gruppe mit kombinierter Cyclophosphamid- und Fludarabin-Gabe verbesserte sich das Gesamtansprechen auf 67 %. Eine Studie mit CARs der zweiten Generation an 14 Patienten mit CLL ergab vier (29 %) CR und vier (29 %) PR³⁴.

Diese vielversprechenden Ergebnisse kleinerer Studien sind von zulassungsrelevanten, multizentrischen klinischen Phase I/II-Studien mit jeweils mehr als 100 teilnehmenden Patienten bestätigt worden (**Tabelle 1**). In der multizentrischen ZUMA-1-Studie wurden insgesamt 111 Patienten aufgenommen, von denen circa 70 % einen refraktären Verlauf ihrer Lymphome nach mindestens drei Therapielinien zeigten. Nach Therapie mit CD19-CD28-CD3ζ-CARs von 101 Patienten wurde eine Gesamtansprechrates von 83 % und eine CR von 54 % gefunden³⁵. Nach zwölf Monaten wurde eine Gesamtüberlebensrate von 59 % und nach 24 Monaten eine von 51 % festgestellt, was im Vergleich zur historischen SCHOLAR-1-Studie vor Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen, bei der eine Gesamtüberlebensrate von 20 % bei Patienten nach 24 Monaten berichtet wurde³⁶, eine signifikante Verbesserung der Therapie von Patienten mit r/r mit B-Zell-Lymphomen darstellt³⁷. In einer zweiten multizentrischen Phase II-Studie (JULIET), bei der CD19-CAR-T-Zellen zur Therapie von B-Zell-Lymphomen hergestellt aus kryokonservierten Leukapheresen zum Einsatz kamen, wurde ein CD19-4-1BB-CD3ζ-CAR verwendet. Die Gesamtansprechrates von den insgesamt 99 auswertbaren Patienten betrug 54 %, wobei 40 % der Patienten eine CR aufwiesen. Nach zwölf bzw. 18 Monaten wurde eine Gesamtüberlebensrate von 49 % bzw. 43 % festgestellt. Es wurde zudem eine zur ZUMA-1-Studie vergleichbare Konversion von 15/28 Patienten mit PR zu einer CR berichtet³⁸. In einer weiteren

multizentrischen Studie (TRANSCEND), bei der wie bei der JULIET-Studie ein CD19-4-1BB-CD3ζ-CAR der zweiten Generation zur Verwendung kommt, werden zur Therapie der r/r B-Zell-Lymphome CD19-CAR-T-Zellen mit einem definierten Verhältnis von CD4+ und CD8+ T-Zellen hergestellt. Bisher konnten bei auswertbaren Patienten eine Gesamtüberlebensrate von 63 % nach zwölf Monaten festgestellt werden³⁹. Nach Einschluss von 342 Patienten in die TRANSCEND-Studie, von denen 268 Patienten CAR-T-Zellen erhielten (78 %), wurde von einer Gesamtansprechrates von 73 % und CR von 53 % berichtet⁴⁰. Daten zur Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten sind bisher nicht veröffentlicht worden. Die ZUMA-1- und JULIET-Präparate sind seit 2018 in Europa unter den Namen Tisagenlecleucel (Kymriah) und Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta) (**Tabelle 2**) für die Behandlung von Patienten mit juveniler B-ALL, DLBCL oder einem primär mediastinalen B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen; die Zulassung des TRANSCEND-Präparates als drittes CD19-targetierendes CAR-T-Zell-Präparat wird für 2020 erwartet.

Diese Studien zeigen eindrucksvoll, dass für Patienten mit therapie-refraktären B-Zell-Neoplasien in autologen CD19-CAR-T-Zellen eine hocheffektive neue Therapieoption zur Verfügung steht. Bezüglich der vergleichenden Wertigkeit der Präparate in bestimmten klinischen Szenarien wird von den anwendenden Klinikern über Registerstudien Aufklärung erwartet. Offenbar bewerten Kostenträger die Präparate als austauschbar und klinische Anwendbarkeit wird derzeit noch wesentlich von der zeitnahen Verfügbarkeit eines Herstellungsslots abhängig gemacht.

STUDIE	ZUMA-1 (Axicabtagene Ciloleucel)	JULIET (Tisagenlecleucel)	TRANSCEND (Lisocabtagene Maraleucel)
Hersteller	Kite/Gilead	Novartis	Juno/Celgene
Patienten	Adulte Patienten mit r/r DLBCL- und PMBCL	Patienten <25 Jahren mit r/r ALL; Adulte Patienten mit r/r DLBCL	Adulte Patienten mit r/r B-Zell NHL, DLBCL, MCL, PMBCL u. a.
Anzahl	101	111	114
Wirksamkeit	(Locke et al., 2019) Referenz 34	(Schuster et al., 2018) Referenz 36	(Abramson et al., 2018) Referenz 37
Best ORR (CR)	82 % (54 %)	52 % (40 %)	80 % (59 %)
Nach 6 Monaten	41 % (36 %)	33 % (29 %)	47 % (41 %)
12-mon. PFS	44 %	66 %	NB
18-mon. PFS	40 %	64 %	NB
12-mon OS	59 %	49 %	63 %
18-mon OS	53 %	43 %	NB
24-mon OS	51 %	NB	NB

Tabelle 1: Übersicht Multizentrische klinische Studien mit autologen anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapien von B-Zell-Lymphomen
Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (overall survival (OS)), nicht berichtet (NB), Gesamtansprechrates (objective response rate (ORR)), vollständige Remission (complete remission (CR)), diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), primäres mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL), Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), Mantelzell-Lymphom (MCL)

	Tisagenlecleucel (Kymriah) Novartis	Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta) Gilead
CAR-Konstrukt	CD19-4-1BB-CD3ζ	CD19-CD28-CD3ζ
Indikationen	Kinder oder Erwachsene < 25 Jahren mit r/r ALL; adulte Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	Adulte Patienten mit r/r DLBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie
Vektorsystem	Lentiviral	Retroviral
Kosten*	320.000 €	327.000 €

* Deutsche Apotheker Zeitung (März 2019)

Tabelle 2: Kymriah und Yescarta

CAR-T-ZELLTHERAPIE ASSOZIIERTE SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN

Der adoptive CD19-CAR-T-Zelltransfer wird häufig mit erheblichen Nebenwirkungen wie einem Tumorlyse-Syndrom, zentralnervösen Nebenwirkungen sowie Infektionen begleitet²⁶. Die klinisch bedeutendste Komplikation nach Infusion von CAR-T-Zellen ist jedoch das Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome (CRS)), wie es auch nach Infusion medizinischer Anti-Tumor-Antikörper auftreten kann⁴¹. CRS ist eine systemische Entzündungsreaktion, die durch überschießende Zytokinfreisetzung hervorgerufen wird⁴². Während das CRS nach Transfusion monoklonaler Antikörper meist Minuten bis wenigen Stunden nach Infusion auftritt, zeigen sich nach adoptiven T-Zell-Transfers Symptome begleitet von einem deutlichen Anstieg proinflammatorischer Zytokinen, insbesondere IL-6 und IFN- γ , typischerweise erst nach einigen Tagen in denen die CAR-T-Zellen massiv proliferieren und nach Kontakt mit ihrem Zielantigen aktiviert werden. Eine hohe Tumorlast sowie hohe Dosen transfundierter CAR-T-Zellen sind Risikofaktoren für das Auftreten eines CRS^{26,43}. Die systemische Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie z. B. IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IFN- γ durch Aktivierung der CAR-T-Zellen kann auch weitere schädliche Aktivierungen des Immunsystems der Patienten auslösen. Klinische Symptome des CRS sind Fieber, Hypoxie und Hypotension. Von CAR-T-Zellen freigesetztes IL-6 wird hierbei als Hauptverursacher für diese Reaktion verantwortlich gemacht^{22,23,29}. Tatsächlich wurden schwerwiegende, lebensbedrohliche CRS in Patienten mit B-ALL beobachtet, wobei sich klinische Ähnlichkeit mit einem Makrophagenaktivierungssyndrom bzw. einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose zeigten. Patienten mit diesen Komplikationen hatten besonders hohe IL-6 Plasmaspiegel²⁶. Hohe C-reaktive Protein (CRP)-Plasmaspiegel korrelieren ebenfalls mit dem Schweregrad der CRS und können daher als Marker für Therapie und unterstützende therapeutische Maßnahmen genutzt werden⁴³. In zwei präklinischen Studien konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass ein Anstieg von IL-1 dem von IL-6 vorausgeht und durch eine IL-1-Blockade möglicherweise ein CRS und eine Neurotoxizität vermieden werden können^{44, 45}. Wichtigster Faktor für die erfolgreiche Behandlung des CRS ist eine frühzeitige Diagnose und genaue Klassifizierung des Schweregrades der Erkrankung. Die Klassifizierung des Schweregrades des CRS erfolgt entsprechend des „Common Terminology for Adverse Events (CTCAE)“ des National Cancer Institute. Da diese für die Klassifizierung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Antikörperinfusion entwickelt wurden, wurde für das CRS nach T-Zell-Therapie eine modifizierte Version der CTCAE-

Klassifizierung vorgeschlagen⁴⁶.

- Grad 1 beschreibt milde Symptomatik mit Fieber, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Myalgien bei kardipulmonal stabilen Patienten;
- Grad 2 besteht bei zusätzlichem Auftreten von Hypotension oder Hypoxämie, die auf Sauerstoffgaben und Volumensubstitution bzw. niedrig dosierte Katecholamingaben ansprechen;
- hoher Katecholaminbedarf oder Grad 3-Endorganschäden bzw. Grad 4-Transaminasenanstieg werden als Grad 3 klassifiziert,
- die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder Grad 4-Endorganschäden – mit der Ausnahme eines Grad 4-Transaminasenanstiegs – als Grad 4.

Bei Auftreten eines CRS $\geq$ Grad 2 wird die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie empfohlen^{17,46}. Da IL-6 eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des CRS nach CAR-T-Zell-Infusion spielt, führt die therapeutische Blockade des IL-6-Signalwegs mit dem IL-6-Rezeptor-blockierenden Antikörper Tocilizumab oder einem neutralisierenden anti-IL-6 Antikörper (Siltuximab) in der Regel zur raschen Kontrolle der CRS-Symptomatik, ohne immunsupprimierende negative Effekte auf die gesamte zelluläre Immunität – insbesondere der antitumoralen Immunität der CAR-T-Zellen – was beim Einsatz von Glucocorticoiden temporär zu beobachten ist⁴³. Daher wird der Einsatz von Glucocorticoiden aktuell nur bei Versagen von Tocilizumab für initial schweren Verlaufsformen eines CRS oder bei Neurotoxizität empfohlen^{46,47}. Diese Empfehlungen unterliegen derzeit häufig Modifikationen entsprechend neuer Erfahrungen in der Anwendung. Nach Transfer von CAR-T-Zellen wurden auch Vigilanzminderung, Verwirrtheit, Aphasie, Myoklonien und weitere zentralnervöse Symptome beschrieben, die nicht eindeutig einem CRS zuordnen sind. Diese sind meist spontan reversibel³². Die Genese dieser zum Teil schwerwiegenden Neurotoxizität ist noch nicht bekannt; der Umstand, dass sie vorwiegend bei CD19-CAR-T-Zell-Therapie, seltener bei anderen molekularen Targets, zu beobachten ist, lässt On-target-off-organ Toxizität etwa infolge einer CD19-Expression auf zentralnervösen Strukturen vermuten, die allerdings mit konventionellen Techniken nicht nachzuweisen ist. Die Expression von CD19 auf normalen B-Zellen führt bei Patienten, die auf die CAR-T-Zell-Therapie ansprechen, zu einer begleitenden B-Zell-Aplasie, so lange die CAR-T-Zellen persistieren. Diese kann sich über mehrere Jahre erstrecken [26]. Bei persistierender B-Zell-Aplasie kann eine Substitution mit Immunglobulinen sinnvoll sein. Die Therapie mit CD19-spezifischen

CAR-T-Zellen kann mit schweren, teilweise lebensbedrohlichen, Komplikationen einhergehen, deren adäquate Diagnostik und Therapie Personal mit Erfahrung in der Applikation von T-Zelltherapien erfordert; eine Akkreditierung von CAR-T-Therapiezentren für die Anwendung von Immuneffektorzellen wird dementsprechend durch JACIE empfohlen. Nach Transfusion von CAR-T-Zellen können schwere Nebenwirkungen beobachtet werden, die zum Teil auf die Zieldomäne der CAR-T-Zellen zurückgeführt werden. Diese unter dem Begriff der „On-target-off-organ“-Aktivierung von CAR-T-Zellen zusammengefassten Nebenwirkungen ergeben sich insbesondere dann, wenn das Zielantigen der CAR-T-Zellen nicht ausschließlich auf Tumorzellen exprimiert wird. Dies bezeichnet die oben beschriebene B-Zell-Aplasie nach CD19-CAR-T-Therapie und wird zum Beispiel bei CARs gegen Her2/neu (ErbB2)-Antigen beobachtet, welches auf einigen soliden Tumoren (Kolon-, Mammakarzinom u. a.) überexprimiert wird, aber ubiquitär in geringen Dichten auch auf gesundem Gewebe, wie Myokard, Lungenepithel und Lebergewebe. Ein Todesfall nach Anti-Her2/neu spezifischer CAR-T-Zelltherapie ist auf derartige „On-target-off-organ“-Nebenwirkungen bei einem Patienten mit Kolonkarzinom zurückzuführen, der unter einer Therapie mit Anti-Her2-CAR-T-Zellen ein tödlich verlaufendes akutes Lungensyndrom erlitt⁴⁸. Die Lymphodepletion vor CAR-T-Zell-Therapie gilt ebenfalls als begünstigender Faktor für Infektionen. Ein Fall mit letalem Verlauf nach CAR-T-Zell-Therapie wird darauf zurückgeführt, dass es im Rahmen der Lymphodepletion als Begleittherapie der CAR-T-Zell-Therapie in einem Patienten mit CD19+ CLL zu einer Ausbreitung einer mutmaßlich latent vorbestehenden bakteriellen Infektion kam, in deren Folge der Patient an einer Sepsis verstarb⁴⁹.

AUSBLICK

Das große therapeutische Potential von CAR-T-Zell-Therapien hat sich bisher insbesondere bei Patienten mit bestimmten r/r B-Zell-Lymphomen gezeigt. Die fast regelmäßig zu beobachtenden schweren Nebenwirkungen sind durch engmaschige Überwachung und verschiedene Therapien mittlerweile in der Regel gut zu beherrschen. Mögliche langfristige Folgeschäden durch CAR-T-Zell-Therapien sind allerdings weitgehend ungeklärt. Von der europäischen Zulassungsbehörde werden auf Basis von Risikoabschätzungen als potentielle langfristige Komplikationen der derzeit zugelassenen CAR-T-Zell-Präparate eine für die Dauer der Persistenz der CD19-CAR-T-Zellen anhaltende Immunschwäche (B-Zell-Aplasie), Sekundärtumore und Autoimmunerkrankungen aufgeführt; derzeit

liegen keine Langzeitdaten vor, die diese Risiken bestätigen oder ausschließen könnten. Zurzeit kann auch noch nicht abschließend beurteilt werden, ob CAR-T-Zell-Therapien alleine geeignet sind, eine dauerhafte Heilung von Krebspatienten ohne allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen herbeizuführen. Um die den Zulassungsinhabern auferlegte Langzeitnachverfolgung der Patienten für mindestens 15 Jahre zu gewährleisten, wird bei der Europäischen Gesellschaft für Blut und Knochenmarktransplantation (European Society for Blood and Marrow Transplantation, (EBMT)) ein Register eingerichtet, in das die CAR-T-Zell-Anwender klinische Daten einzutragen angehalten sind. Aus den bisherigen klinischen Erfahrungen mit CD19-CAR-T-Zellprodukten kann man ableiten, dass zur Erzielung therapeutischer Effekte:

- i) eine chemotherapeutische Lymphodepletion für eine in vivo-Persistenz und Expansion der CAR-T-Zellen als Vorbehandlung der Patienten erforderlich ist,
- ii) das therapeutische Ansprechen bei Überschreiten nicht streng mit der initial transfundierten Anzahl der CAR-T-Zellen korreliert,
- iii) die in vivo Persistenz und Expansion der CAR-T-Zellen für ein nachhaltiges therapeutisches Ansprechen bei B-ALL notwendig ist und
- iv) ein CRS ausgelöst durch massive Aktivierung der CAR-T-Zellen bei Patienten mit dramatischem Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie die bedeutendste Komplikation darstellt, sich jedoch mit der therapeutischen Blockade des IL-6-Signalwegs mit dem IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab gut beherrschen lässt.

Eine Vielzahl weiterer klinischer Studien unter Verwendung von CARs u. a. gerichtet gegen die Antigene CD20 und CD22 für die Therapie von B-Zell-Lymphomen, CD30 sowie CD33 für die Behandlung von akuten myeloiden Leukämien (AML) und BCMA für die Therapie von Multiplen Myelomen, sind derzeit in Vorbereitung oder rekrutieren bereits. Insbesondere im Hinblick auf den therapeutischen Nutzen von CAR-T-Zell-Therapien bei soliden Tumoren bleibt abzuwarten, ob sich patientenrelevante klinische Ansprechraten mit CARs (ggf. der vierten Generation) erzielen lassen. Trotz des großen Erfolgs und der damit verbundenen hohen Erwartungen unterliegt die CAR-T-Zell-Therapie verschiedenen Einschränkungen. Die Kosten für eine CD19-CAR-T-Zell-Dosis (Kymriah/ Yescarta) belaufen sich zurzeit in Europa auf circa 320.000,- €. Kosten für Krankenhausaufenthalt sowie weitere therapeutische Maßnahmen sind hierbei noch nicht berücksichtigt. Bei der JULIET-Studie wurden für die benötigte Herstellungsdauer klinischer Dosen von

durchschnittlich sieben bis acht Wochen bzw. von drei bis vier Wochen bei der ZUMA-1-Studie berichtet. Während dieser Zeit schieden circa 30 % der ursprünglich eingeschlossenen Patienten aus der JULIET-Studie wegen Progression der Erkrankung oder Tod⁵⁰ aus. Aktuell wird von kürzeren Produktionszeiten für CAR-T-Zellen von zwei bis drei Wochen ausgegangen^{51,52}, wodurch

schiedener Bites können mehrere Tumorantigene adressiert werden, wodurch auf ein „Tumorescape“ durch Verlust der Expression einzelner Tumorantigene wesentlich schneller reagiert werden kann. Allerdings beträgt die Halbwertszeit von Bites in Patienten nur wenige Stunden, so dass täglich mehrere Infusionen erforderlich sind. Im Gegensatz zur CAR-T-Zell-Therapie generiert die The-

die meisten Krebspatienten derzeit noch keine therapeutische Option. Zielgerichteter Austausch oder Herunterregulierung von T-Zell-Rezeptor-Genen oder MHC könnte zukünftig den therapeutischen Einsatz von allogenen T-Zellen ermöglichen⁵⁸. Ebenfalls „Off-the-shelf“ erzeugte therapeutische Dosen primärer allogener CAR-exprimierender NK-Zellen oder NK92-Zellen, deren Funktionalität nicht durch mehrfache Tumorthérapien beeinträchtigt ist, könnten in Zukunft für rasche Behandlungen von Patienten mit sehr kritischem Verlauf genutzt werden, sofern eine Persistenz der Zellen für die Krankheitskontrolle nicht höchste Priorität besitzt⁵⁹.



QUELLEN UND KONTAKTE:

Nähere Informationen zu CD19-CAR-T-Zell-Therapien können beim Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) eingeholt werden:

(**krebsinformationsdienst.med**) oder **kid.med@dkfz.de**.

Nähere Informationen der Europäischen-Kommission zu Tisagenlecleucel finden Sie unter:

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1297.htm>

und zu Axicabtagen Ciloleucel unter:

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1299.htm>

ein höherer Anteil von Patienten behandelt werden kann. Allerdings verzögern aufwendige Qualitätskontrollen der CAR-T-Zell-Produkte den therapeutischen Einsatz um mindestens eine bis zwei weitere Wochen. Die Qualität der klinischen Dosen kann wegen stark schwankender Zusammensetzung, Anzahl und Funktionalität von T-Zellen sowie Effizienz des CAR-Gentransfers erheblich variieren⁵³. Die aufwendige Herstellung von wirksamen klinischen Dosen kann fehlschlagen. Dies war für sieben Prozent der Patienten der Grund für das Ausscheiden aus der JULIET-Studie⁵⁰ und für zwei Prozent aus der TRANSCEND-Studie⁴⁰.

Auch die Konkurrenzsituation ist zu betrachten. Klinische Studien mit sogenannten „bispezifischen T-Zell-Engagern“ (bispecific T-cell engagers, kurz: Bites), mit deren Hilfe ebenfalls autologe T-Zellen des Patienten gegen Tumorzellen neu ausgerichtet werden, belegen deren klinischen Nutzen. Bites sind eine relativ günstige und jederzeit verfügbare Alternative oder Ergänzung zur Therapie mit CAR-T-Zellen. Bei der Anwendung von Bites entfällt die komplexe und zeitaufwendige Gewinnung und genetische Modifikation von autologen T-Zellen. Bites bestehen aus miteinander verbundenen variablen Einzelkettenfragmenten von Antikörpern, die spezifisch gegen anti-CD3 und ein entsprechendes Tumorantigen gerichtet sind. Nach Infusion vermitteln Bites einen direkten Kontakt zwischen Tumorzelle und CD3-exprimierender T-Zelle, wodurch die Lyse der Tumorzelle initiiert wird. Durch Infusionen ver-

rapie mit Bites kein dauerhaftes, antitumorales T-Zell-Gedächtnis, ist dafür aber zur schnellen Reduktion der Tumorlast geeignet. Allerdings ist – wie schon erwähnt – bei mehrfach vorbehandelten Tumorkranken die Anzahl und Funktionalität autologer T-Zellen stark beeinträchtigt, was die Wirksamkeit von Bites stark einschränken kann.

Das Risiko eines Tumorescares bedingt durch den Verlust des Zielantigens bzw. Epitops, die eine Ursache für die limitierte Wirksamkeit von CD19-CAR-T-Zell-Therapien darstellt^{54,55}, kann zumindest konzeptionell durch die gleichzeitige Verwendung mehrerer CARs, die gegen weitere B-Zell-Oberflächenantigene wie CD20 oder CD22 gerichtet sind, begegnet werden⁵⁶. Die Herstellung und die Therapie mit multiplen CAR-exprimierenden T-Zellen erhöht die Komplexität der CAR-T-Zell-Therapie jedoch erheblich. Des Weiteren werden zur Steigerung der Persistenz und Funktionalität von CAR-T-Zellen während der Zellkultur Phosphoinositid-3-Kinase-Inhibitoren jüngst in klinischen Studien eingesetzt⁵⁷. Allogene Donorlymphozyten, aber auch embryonale oder induzierte pluripotente Stammzellen, bieten potenziell eine Alternative zur Verwendung autologer T-Zellen, deren reduzierte Funktionalität und Zahl nach mehreren immunsuppressiven Tumorthérapien die Herstellung wirksamer Dosen von CAR-T-Zellen erheblich erschweren kann. Jedoch ist die Verwendung von allogenen CAR-T-Zellen aufgrund potenziell schwerwiegender Nebenwirkungen (GvHD etc.), fehlender klinischer Erprobung oder Zulassung für

Die Autoren



Dr. rer. nat. Marcus Odendahl

Wissenschaftlicher Mitarbeiter
DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gemeinnützige
GmbH
m.odendahl@blutspende.de



Prof. Dr. med. Halvard Böning

Leiter der Abteilung für Zelltherapeutika / Cell
Processing (GMP)
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –
Hessen gemeinnützige GmbH
h.boenig@blutspende.de



Jiri Eitler, PhD

Wissenschaftlicher Mitarbeiter
DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gemeinnützige
GmbH
j.eitler@blutspende.de



Prof. Dr. med. Torsten Tonn

Medizinischer Geschäftsführer
DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gemeinnützige
GmbH
t.tonn@blutspende.de

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

Aktuell zur Diagnostik und Therapie der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie

EINLEITUNG

Mütterliche Antikörper gegen humane Plättchenantigene (HPA) auf den Thrombozyten können nach diaplazentarem Transport in den fetalen Blutkreislauf zum Krankheitsbild der fetalen und der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT) führen¹. Die Besonderheit der FNAIT liegt darin, dass die Thrombozytopenie mit einer intrauterinen oder postnatalen intrakraniellen Blutung in 10–20 % der Fälle einhergehen kann, welche zum Tod oder zu bleibenden Spätfolgen führt^{2,3}. Daher ist eine rechtzeitige Erkennung und Behandlung der FNAIT sehr wichtig.

PATHOGENESE

Im Gegensatz zum Morbus haemolyticus neonatorum könnte die FNAIT bereits in der ersten Schwangerschaft auftreten⁴. Drei Hypothesen werden aktuell zur mütterlichen Immunisierung gegen HPA auf den Thrombozyten diskutiert: Übertritt fetaler Thrombozyten in den mütterlichen Kreislauf oder Antigenpräsentation durch die Mikrovilli des Synzytiotrophoblasten und Mikropartikel des Synzytiotrophoblasten, die bereits in der Frühschwangerschaft in den mütterlichen Kreislauf abgegeben werden [1]. Die gebildeten IgG-Antikörper der Mütter werden über einen speziellen Fc-Rezeptor der Synzytiotrophoblastzellen, FcRn, in die fetale Zirkulation transportiert⁵. Der Antikörpertransport erfolgt bereits vor der 20. SSW und kann zu einer ausgeprägten fetalen Thrombozytopenie bereits vor der 24. SSW führen.

Die Immunisierung gegen das Merkmal HPA-1a ist genetisch mit einem HLA-Klasse II-Haplotyp assoziiert. Rund 90 % der immunisierten Frauen tragen das Allel HLA-DRB3*01:01 (DR52a)^{6,7}. Eine schwere FNAIT (Thrombozytenzahl < 50 x 10⁹/l) wurde bei Kindern jeder dritten immunisierten Frau nachgewiesen (ca. 60 von 100.000 Schwangeren). Bei Kauasiern mit FNAIT werden am häufigsten Antikörper gegen das Merkmal HPA-1a (ca. 80 % der Fälle) gebildet. Etwa ein Zehntel der FNAIT Kinder entwickelten auch intrakranielle Blutungen. GPIIIa ist auch auf Endothelzellen vorhanden; in vitro konnte

gezeigt werden, dass Antikörper gegen HPA-1a die Ausbreitung von Endothelzellen und die Angiogenese verhindern können und damit zu einer hämorrhagischen Diathese führen können⁸. Interessanterweise kann bei einem Teil der HPA-1bb-Mütter von HPA-1ab-Neugeborenen mit starkem klinischen Verdacht auf NAIT zum Zeitpunkt der Geburt mit Standardmethoden kein Antikörper gegen HPA-1a nachgewiesen werden^{9,10}. In solchen Fällen kann unter Umständen mit besonders empfindlichen Methoden ein niedrig-affiner Antikörper nachgewiesen werden⁹. Nach einem längeren Zeitabstand kann dieser Antikörper häufig auch mit den Standardmethoden nachgewiesen werden¹¹. Daher sollte, im Falle eines fehlenden Antikörpernachweises, bei klinischem Verdacht auf eine FNAIT die Antikörpersuche bei der Mutter einige Wochen nach der Entbindung wiederholt werden.

HPA-1a-Antikörper sind mit ca. 80 % die am häufigsten vorkommenden Antikörper¹². Der zweithäufigste Antikörper ist der Antikörper gegen HPA-5b. Im Gegensatz zu HPA-1a-Antikörpern werden Anti-HPA-5b-Antikörper häufig im Rahmen einer Schwangerschaft gebildet, ohne dass sich eine Assoziation mit der Thrombozytenzahl des Neugeborenen nachweisen lässt¹³. Selten kommen Antikörper gegen HPA-3a und -1b vor. Bei den HPA-3a-Antikörpern ist zu beachten, dass das Antigen in den Testsystemen nicht stabil ist und diese daher häufig übersehen werden. Die Blutplättchen verlieren dieses Antigen auf dem GPIIb, wenn sie gelagert werden. Daher ist die Verwendung von frischen Blutplättchen im Testsystem besonders wichtig^{14,15}. Mütterliche Antikörper gegen HLA-Klasse I-Antigene sind im Rahmen einzelner Fallberichte mit FNAIT assoziiert worden. Man muss aber bedenken, dass eine Immunisierung gegen paternale HLA-Merkmale bei ca. 30 % der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt nachweisbar ist. Damit besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen der Häufigkeit des Nachweises von HLA-Antikörpern und der Zahl der FNAIT-Fallberichte. Erwartungsgemäß besteht in systematischen Studien keine Assoziation zwischen dem Nachweis von Antikörpern gegen HLA-Klasse I bei der Mutter und der Thrombozytenzahl des Neugeborenen¹⁶.

KLINISCHE PRÄSENTATION

Das klinische Bild ist durch eine isolierte Thrombozytopenie des Neugeborenen mit Blutungsneigung vom petechialen Typ gekennzeichnet, die sich innerhalb weniger Stunden nach der Geburt verstärken kann. Pränatal wird die FNAIT sehr selten durch eine intrakranielle Blutung des Feten auffällig. Folgende Symptome werden postnatal, in absteigender Häufigkeit, beobachtet: Petechien, Hämatome, gastrointestinale Blutungen, vorwiegend Meläna, Hämoptysen, Hämaturie, retinale Blutungen^{1,3,17}.

DIAGNOSTIK

Eine Reihe Erkrankungen könnte neben der FNAIT zu einer Thrombozytopenie des Neugeborenen führen und sollten als mögliche Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen neben den angeborenen Thrombozytopenien auch TORCH Infektionen (Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), Herpes), Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung und Plazentainsuffizienz. Diagnostische Maßnahmen sollten zum Ausschluss dieser Erkrankungen eingeleitet werden, am besten parallel zur FNAIT-Testung.

Die serologische FNAIT-Diagnostik ist auf dem Nachweis des Antikörpers im mütterlichen Blut basiert. In der Regel werden Inhouse-Testverfahren eingesetzt, die auf dem monoklonalen antikörper-spezifischen Immobilisationstest für plättchenspezifische Antigene (MAIPA) basieren^{18,19}. Im MAIPA werden die thrombozytären Glykoproteine (GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa, CD109, β 2-Mg, PECAM-1 sowie MHC I [HLA-Klasse I-Antigenen]) von Fremdspenderzellen mit bekanntem Alloantigenmuster immobilisiert und mit dem zu untersuchenden Serum der

Diagnose	Prozent
Schwangerschaften	100
HPA-1a-negative Schwangere	2
Anti-HPA-1a-Antikörpernachweis	10
Schwere Thrombozytopenie (< 50 x 10 ⁹ /l)	30
Schwerwiegende Komplikationen (intrakranielle Blutungen, Tod)	10

Tabelle 2: Inzidenz der FNAIT nach Meta-Analyse prospektiver Screening-Studien, gerundet, nach⁴.

Mutter inkubiert. Zusätzlich wird eine serologische Verträglichkeitsprobe (Crossmatch) zwischen mütterlichem Serum und väterlichen Zellen durchgeführt. Der Vorteil der Crossmatch-Untersuchung liegt in der Detektion fetomaternaler Unverträglichkeiten, die nicht einem der häufigen Antigensysteme (**Tabelle 1**) zugeordnet werden können.

Schwierigkeiten in der serologischen Diagnostik

Gelegentlich kann zum Geburtstermin kein Antikörper gegen Thrombozyten nachgewiesen werden. Eine mögliche Ursache für ein negatives Testergebnis sind niedrig-affine Antikörper und Immunisierung gegen HPA-3- bzw. -15-Antigene¹⁵. Niedrig-affine Anti-HPA-1a-Antikörper werden aufgrund schwachen Bindungsvermögens bei Waschprozeduren im Testverlauf abgewaschen. Der Nachweis von Antikörpern gegen HPA-3 ist von der Sialylierung und der dreidimensionalen Struktur des GP IIb/IIIa-Komplexes abhängig²⁰. Dadurch könnten Testungen mit gelagerten Testzellen, älteren, versendeten paternalen Thrombozyten bzw. kommerziellen Kits zu falsch negativen Ergebnissen bei HPA-3-Inkompatibilität führen. Auch bei der Testung auf Antikörper gegen HPA-15 sollte auf ausreichende Expression des CD109 (Träger des HPA-15-Systems) geachtet werden, da die Dichte des Proteins CD109 auf Thrombozyten unter den Spendern sehr variabel ist²¹.

Molekulare Diagnostik

Alle häufigen HPAs basieren auf Punktmutationen und lassen sich einfach durch die verschiedenen PCR-Techniken nachweisen²². Die molekulare Bestimmung der HPAs dient der Absicherung des serologischen Ergebnisses der Antikörpersuche und der Einschätzung des Risikos eines erneuten Auftretens von FNAIT in zukünftigen Schwangerschaften mit gleicher HPA-Konstellation. Bei einer erneuten Schwangerschaft einer Frau, die zuvor ein Kind mit FNAIT auf die Welt gebracht hat, ist die Folgeschwangerschaft mit dem Risiko behaftet, dass erneut eine FNAIT auftritt, sofern der Fetus ebenfalls Antigenträger ist. Bei einem homozygoten Vater ist dieses in 100 % der Fälle. Wenn der Kindsvater heterozygot für das betroffene Antigen ist, beträgt das Wiederholungsrisiko 50 %. Daher ist die Bestimmung des Antigenmusters des Fetus essenziell, um unnötige Therapien zu vermeiden. Zellfreie fetale DNA kann im mütterlichen Plasma regelhaft nachgewiesen werden. Mehrere genetische Verfahren wurden in letzter Zeit zur Typisierung der Feten für HPA-1a aus mütterlichem Plasma entwickelt, allerdings aufgrund von falsch negativen Befunden haben diese Methoden bisher noch keinen verbreiteten Eingang in die reguläre Diagnostik oder den Managementalgorithmus gefunden.

BEHANDLUNG

Postnatale Therapie

Das Ziel der Therapie orientiert sich am Schweregrad der Erkrankung, gekennzeichnet durch die Thrombozytenzahl sowie durch Art und Ausmaß der Blutung. Intrakranielle Blutungen stellen die am meisten gefürchtete Komplikation der FNAIT dar^{23–25}. Daher sollte eine effektive Therapie unmittelbar nach dem klinisch begründeten Verdacht eingeleitet werden. Die postnatale Behandlung zielt auf die rasche Anhebung der Thrombozytenzahl, die am schnellsten durch die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten zu erreichen ist. Ziel der Transfusion ist die Vermeidung von Blutungskomplikationen, wobei Auftreten und Schweregrad der Blutung von zahlreichen Faktoren abhängig sind, z. B. Begleiterkrankungen, Körpergewicht und Gestationsalter. Diese Faktoren erhöhen entsprechend den Bedarf an Thrombozyten und erniedrigen damit die Transfusionschwelle. Auch wenn derzeit keine prospektiven Studien zur Untergrenze der Thrombozytenzahl vorliegen, hat eine Thrombozytenzahl von

30 x 10⁹/l einen Konsens unter den Experten gefunden²⁵. Bestehen klinische Blutungszeichen, sollte die Transfusionschwelle auf 50 x 10⁹/l angehoben werden^{25,26}. Ziel der Therapie sind stabile Thrombozytenwerte > 50 x 10⁹/l mindestens bis zur Vollendung der ersten Lebenswoche. Bei Thrombozytenzahlen > 30 x 10⁹/l ohne klinische Blutungszeichen sind in der Regel engmaschige Kontrollen des Blutbildes und Ultraschallkontrollen ausreichend^{23,25}.

Thrombozytenkonzentrate von Blutspendern mit den Merkmalen HPA-1bb, HPA-5aa sind aufgrund der Häufigkeitsverteilung der FNAIT-auslösenden Antikörper (Tabelle 2) bei Kauasiern in ca. 90 % der Fälle geeignet. Sind solche Thrombozytenkonzentrate nicht rechtzeitig verfügbar, sollten unausgewählte Thrombozytenkonzentrate zur Überbrückung des Engpasses verwendet werden²⁷. Eine engmaschige Überwachung des Transfuserfolgs ist in diesem Fall erforderlich. Immunglobuline (ivIgGs) sind nicht als Einzeltherapie für Neugeborene mit FNAIT einzusetzen^{26,27}. Robuste Daten zur zusätzlichen Gabe von Steroiden liegen nicht vor.

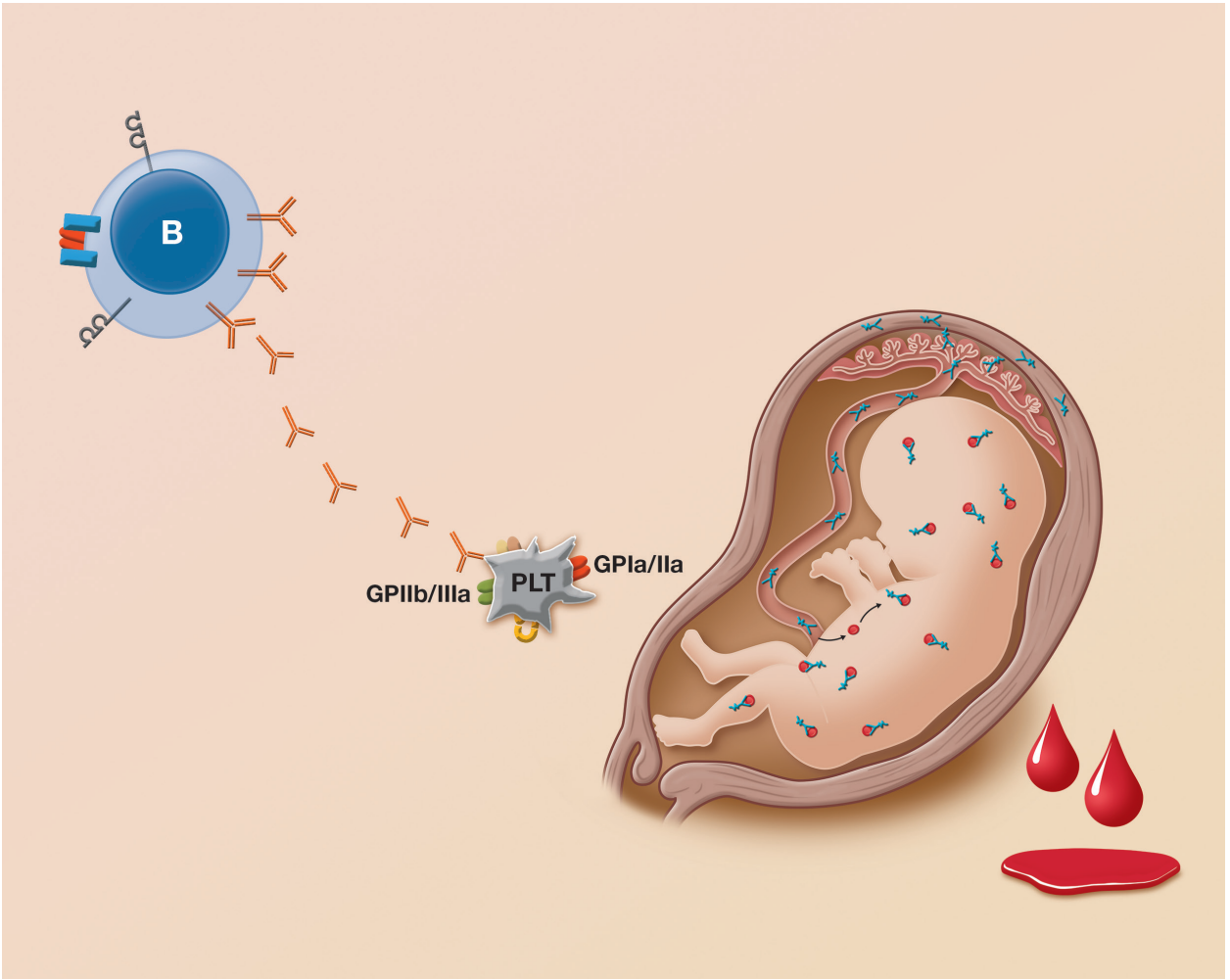


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Pathophysiologie der fetomaternalen Alloimmunthrombozytopenie

System	Antigen	Alter Name	Glyco-protein
HPA-1	HPA-1a HPA-1b	Zw ^a , PI ^{A1} Zw ^b , PI ^{A2}	GP1IIa
HPA-2	HPA-2a HPA-2b	Ko ^b Ko ^a , Sib ^a	GP1Ib α
HPA-3	HPA-3a HPA-3b	Bak ^a , Lek ^a Bak ^b	GP1Ib
HPA-4	HPA-4a HPA-4b	Yuk ^b , Pen ^a Yuk ^a , Pen ^b	GP1IIa
HPA-5	HPA-5a HPA-5b	Br ^b , Zav ^b Br ^a , Zav ^a , Hc ^a	GP1a
HPA-15	HPA-15a HPA-15b	Gov ^b Gov ^a	CD109

Tabelle 2: Die am häufigsten in FNAIT involvierten Alloantigene

Pränatales Management

Bei immunisierten Frauen, die bereits ein Kind mit FNAIT und Blutung entbunden haben, besteht eine dringliche Notwendigkeit für eine pränatale Therapie. Die Entscheidung, welche Vorgehensweise geeignet ist, hängt von dem zu erwartenden Schweregrad der fetalen Thrombozytopenie, dem Risiko einer intrakraniellen Blutung, der entbindungsassoziierten Blutung und der Expertise der behandelnden Ärzte ab. Die beste Vorhersage für eine Blutung liefert der Ausgang der vorhergehenden Schwangerschaft²⁵.

Das Risiko kann in drei Schweregrade eingeteilt werden: Standardrisiko (keine intrakranielle Blutung); hohes Risiko (intrakranielle Blutung nach 28. SSW bzw. nach Geburt); sehr hohes Risiko (intrakranielle Blutung bzw. Fruchttod vor der 28. SSW)²⁸. Da auf dem fetalen Gewebe ab der 16. SSW thrombozytäre Merkmale nachweisbar werden, wird allgemein empfohlen, die Therapie so zeitig wie möglich zu beginnen, jedoch nicht später als in der 20. SSW²⁹.

Zur pränatalen FNAIT-Behandlung gibt es grundsätzlich zwei therapeutische Möglichkeiten: invasiv (intrauterine Transfusion) und nicht-invasiv (ivIgG und Steroide). Bei der intrauterinen Transfusion werden ab ca. der 20. SSW Thrombozyten direkt über die Nabelschnur des Feten transfundiert. Aufgrund der kurzen Lebensdauer der transfundierten Thrombozyten sind mehrfache

Transfusionen bis zur Entbindung notwendig. Zur nicht-invasiven Behandlung der FNAIT gehört die Infusion von hoch dosierten Immunglobulinen (ivIgG) als Monotherapie oder in Kombination mit Steroiden^{29,30}. In einer Meta-Analyse wurde festgestellt, dass ivIgG in einer Dosierung von 1 g/kg KG/Woche im Hinblick auf Thrombozytenzahl und intrakranielle Blutung als sicher anzusehen ist (> 98 % Erfolgsrate)²⁹. Ferner wurden schwere Komplikationen infolge der Nabelschnurpunktion bei der intrauterinen Transfusion im Vergleich zur ivIgG (11 % Komplikationen, davon 30 % Fruchttod, vs. < 1 %) berichtet. Die zusätzliche Gabe von Prednisolon könnte bei Patienten mit hohem Risiko in Erwägung gezogen werden.

Die Autoren



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



Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul
Facharzt für Transfusionsmedizin,
Zusatzbezeichnung Hämostaseologie
tamam.bakchoul@med.uni-tuebingen.de

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

Erste Fälle der Übertragung von West-Nil-Virus-Infektionen durch Stechmücken in Deutschland und die daraus folgenden Konsequenzen für die Blutspende

Nachdem nun im Jahre 2019 auch in Deutschland endemische West-Nil-Virus Infektionen berichtet wurden, werden nun zum 1.6.2020 auch für Deutschland Risikogebiete definiert, die bei der Zulassung von Blutspendern berücksichtigt werden müssen. Bislang waren diese „Reiserückstellungen“ auf Auslandsaufenthalte in bestimmten Regionen begrenzt und daher in der Menge meist noch zu kompensieren. Nach Besuch von definierten Risikogebieten erfolgt bisher entweder eine Rückstellung des Blutspenders für vier Wochen nach der Rückkehr oder alternativ eine Testung der Blutspender. Dadurch, dass nun auch innerhalb Deutschlands Gebiete definiert werden, wird es mittel- bis langfristig nicht mehr möglich sein, dem mit Rückstellung zu begegnen, ohne die Blutversorgung zu beeinträchtigen. Letztendlich sind die Blutspendedienste daher gefordert, mit dem West-Nil-Virus-Test einen weiteren Test für die Untersuchung von Blutspenden zu etablieren.

Das West-Nil-Virus (WNV) gehört zu den Flaviviren und ist weltweit in vielen Regionen endemisch. Es wird durch Vögel verbreitet und durch Mücken übertragen. Menschen werden durch Mücken infiziert, die zuvor ihre Blutmahlzeit bei Vögeln genommen haben. Ca. 80 % der Infektionen verlaufen weitgehend ohne klinische Symptome. Etwa 20 % der Infizierten erkranken jedoch und entwickeln nach einer Inkubationszeit von 2–14 Tagen eine meist selbst-limitierende fieberhafte Erkrankung (West-Nil-Fieber). West-Nil-Fieber dauert etwa 3–6 Tage und die Symptome ähneln vornehmlich denen eines gripalen Infekts mit plötzlich einsetzendem Fieber. Beobachtet werden aber auch Unwohlsein, Kopf-, Augen- und Muskelschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Hautausschlag an Beinen, Armen und Rumpf, Lymphknotenschwellungen sowie Müdigkeit. Nur etwa ein Prozent der Infizierten erkrankt schwer mit neurologischen Symptomen (Meningitis, Enzephalitis, Paresen mit Poliomyelitis-ähnlichen Symptomen). Bei bisherigen Ausbrüchen in den USA, Rumänien und Israel führten zwischen 4 % bis 14 % der WNV-Infektionen bei hospitalisier-

ten Patienten mit neurologischen Symptomen zum Tode.

Obwohl die WNV-Infektion in erster Linie durch Mücken übertragen wird, wurden bereits im Jahr 2002 in den USA 23 dokumentierte Fälle von WNV-Übertragungen durch Blutspenden nachgewiesen. In der Folge wurde in den USA die Testung von Blutspenden auf WNV eingeführt und seit dem Jahr 2003 werden in Deutschland Blutspender, die sich jeweils in der Zeit vom 1. Juni bis zum 30. November (Mückensaison) in WNV-Endemiegebieten aufgehalten haben, nach der Rückkehr für vier Wochen von der Blutspende zurückgestellt. Seit 2014 besteht alternativ auch die Möglichkeit anstelle einer Rückstellung der Spender die betroffenen Spenden mit einer empfindlichen NAT-Methode zum Nachweis von viralem Genom zu testen.

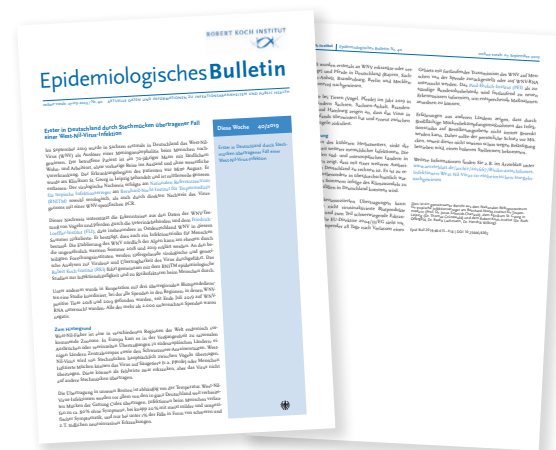


Abbildung 1: Epidemiologisches Bulletin des Robert-Koch-Institutes (Nr. 40 vom 27.9.2019)

Wie bereits im Epidemiologischen Bulletin des Robert-Koch-Institutes (Nr. 40 vom 27.9.2019) berichtet, wurde im September 2019 in Sachsen erstmals in Deutschland das West-Nil-Virus als Auslöser einer Meningoenzephalitis beim Menschen nachgewiesen. Der betroffene Patient hatte sich nicht im Ausland aufgehalten, die Infektion also in Deutschland erworben. In der Folgezeit wurden weitere Infektionen gemeldet, so dass bis zum Ende

der „Mückensaison“ im November 2019 insgesamt acht humane WNV-Infektionen an das Robert-Koch-Institut gemeldet wurden. Auch diese weiteren Patienten hatten sich vor der Erkrankung ausschließlich in Deutschland aufgehalten. Die Datenlage spricht dafür, dass die Infektion durch Mückenstiche in Deutschland erfolgt ist. Somit zählt Deutschland – zumindest in manchen Regionen – mittlerweile auch zu den WNV-Endemiegebieten.

Bereits seit dem Jahr 2003 werden in Deutschland aufgrund einer Anordnung des Paul-Ehrlich-Institutes Blutspender, die sich in den Monaten Juni bis November, also in der Zeit, in der das Risiko einer Infektionsübertragung durch Mückenstiche besteht, in einem WNV-Endemiegebiet aufgehalten haben, für vier Wochen nach ihrer Rückkehr von der Blutspende zurückgestellt. Zunächst galt diese Rückstellung für den nordamerikanischen Kontinent (USA, Mexiko und Kanada). In den Folgejahren wurde diese Anordnung zur Rückstellung aufgrund der Ausbreitung des Virus in Europa und im Mittelmeerraum auch auf diese Gebiete ausgeweitet und ständig aktualisiert. Weiterhin wurde im Jahr 2014 als Alternative zur Rückstellung eine empfindliche Testung der betroffenen Blutspender mittels WNV-NAT-Test zugelassen. Da mittlerweile mit dem Mittelmeerraum nun auch die Hauptreiseziele der deutschen Blutspender betroffen waren und die Zahl der zurückzustellenden Blutspender massiv anstieg, haben eine Reihe von Blutspendediensten zuletzt von der Möglichkeit der WNV-NAT-Testung Gebrauch gemacht. Für Reiserückkehrer unter den Blutspendern (und das sind immerhin mehrere Tausend Blutspender im Jahr) ist der Test also bereits in einigen Blutspendediensten etabliert.

Angesichts der nun auch innerhalb Deutschlands aufgetretenen Infektionen hat die zuständige Bundesbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, bereits im letzten Jahr ein sogenanntes „Stufenplanverfahren zur Abwehr von Arzneimittelrisiken“ eingeleitet. In der Konsequenz wird dieses Stufenplanverfahren in die Anordnung der Rückstellung oder alternativ der WNV-NAT-Testung derjenigen Blutspender münden, die sich auch innerhalb Deutschlands in einem Gebiet aufgehalten haben, in dem WNV-Infektionen aufgetreten sind. Auch wenn im Jahre 2019 in Deutschland nur in einigen bislang eng begrenzten Gebieten (zu denen allerdings auch Berlin gehört) einige wenige WNV-Infektionen aufgetreten sind und auch im Jahre 2020 vermutlich – zumindest zu Beginn der Mückensaison – nur eine begrenzte Zahl von Infektionen auftreten wird, ist eine weitere und flächendeckende Ausbreitung der Infektion in Deutschland zu erwarten. Damit hätte dann eine Rückstellung betroffener Spender durch den damit verursachten Mangel an Blutspenden eine Gefährdung der

Versorgung mit Blut zur Folge. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen mit der WNV-Testung von Reiserückkehrern ist dagegen nur mit einer sehr geringen Anzahl positiv getesteter Blutspender zu rechnen. Daher wird die Einführung der WNV-NAT-Testung unumgänglich werden und letztendlich aufgrund der hohen Mobilität der Bevölkerung innerhalb Deutschlands nicht auf einzelne Regionen begrenzt bleiben können, sondern flächendeckend erfolgen müssen.

MATERIAL ZUM DOWNLOAD:

Laden Sie sich das Epidemiologische Bulletin des Robert-Koch-Institutes (Nr. 40 vom 27.9.2019) hier herunter:
www.drk-haemotherapie.de



Die Blutspendedienste in Deutschland sind nun gefordert, ab dem 1.6.2020 auch Spender, die sich innerhalb Deutschlands in ausgewiesenen Risikogebieten aufgehalten haben von der Spende zurückzustellen oder zu testen. Um die Versorgung nicht zu gefährden sind die Blutspendedienste letztendlich gefordert, diese Testung rasch zu etablieren und bereiten dies im Sinne des WNV-Stufenplans bereits vor. Da die zum sicheren Nachweis geforderte Empfindlichkeit des Testes aller Voraussicht nach mit den meisten derzeit auf dem Markt erhältlichen Testsystemen in einem 96er Pool nicht erreicht wird, sind die Blutspendedienste hier vor eine große logistische Aufgabe gestellt. Letztendlich werden im Vergleich zu den bisher im 96er Pool getesteten Erregern (HIV, HCV, HEV, HAV, HBV und Parvo B19) nun deutlich mehr Pools zu erstellen und zu testen sein. Dies wird erhebliche Mehrkosten verursachen und zu einer Verteuerung von Blutkomponenten führen. Das sollte uns die Sicherheit unserer Patienten aber wert sein.

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

Neue Fortbildungsinhalte für die Fortbildung zur Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher / Transfusionsbeauftragter / Leiter Blutdepot

Zusammenfassung

Einrichtungen der Krankenversorgung, die Blutprodukte anwenden, müssen nach § 15 des Transfusionsgesetzes die Funktion eines Transfusionsverantwortlichen (TV) und für jede Abteilung einen Transfusionsbeauftragten (TB) sowie falls ein Blutdepot vorhanden ist, einen Leiter für das Blutdepots bestellen. Die entsprechende Qualifikation wird durch einen anerkannten 16 Stundenkurs erworben. Nach über 18 Jahren wurde das bisherige Curriculum überarbeitet und die Inhalte an die Gesamtnovelle 2017 der Richtlinie Hämotherapie angepasst. Das neue Mustercurriculum wurde am 18.1.2019 beschlossen und wird im Text vorgestellt. Nach Meinung der Autoren ist die Neuaufstellung der Themen gut gelungen und berücksichtigt mehr die praktischen Aspekte der Hämotherapie. Auch ist der Wegfall der Trennung in Teil A und B für eine flexiblere Kursgestaltung von Vorteil.

Wer eine Funktion als Transfusionsverantwortlicher (TV), Transfusionsbeauftragter (TB) oder Leiter eines Blutdepots ausüben möchte, benötigt dafür die entsprechende Qualifikation. Zwar waren bereits in den Hämotherapie-Richtlinien aus dem Jahre 1996 die beiden Funktionen des TV und TB benannt, damals jedoch noch ohne nähere Spezifikation der dafür erforderlichen Qualifikation. Für den Leiter eines Blutdepots ohne Anbindung an ein immunhämatologisches Laboratorium wurden damals bereits die Qualifikation als Facharzt und eine vierwöchige Hospitation gefordert. Mit der Veröffentlichung der „**Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)**“ vom Juli 2000 wurden dann erstmals in den Kapiteln „1.4.1.3.1 Transfusionsverantwortlicher“ und „1.4.1.3.2 Transfusionsbeauftragter“ die Qualifikationsvoraussetzungen für die Funktionen des TV und des TB festgelegt. Neben der Qualifikation als a) Facharzt für Transfusionsmedizin und b) Facharzt mit Zusatzbezeichnung Transfusionsmedizin wurde unter c) auch die Möglichkeit „Facharzt eines transfundierenden Fachgebietes (TV) mit theoretischer Fortbildung (16 Stunden) einer Landesärztekammer (TV und TB) und vierwöchige Hospitation (nur TV) in einer zur Weiterbildung für Transfusionsmedizin befugten Einrichtung“ als geeignet angesehen. Neben

Summary

According to § 15 of the Transfusion Act, health care facilities that use blood products must appoint a person responsible for transfusions (TV) and a transfusion officer (TB) for each department and, if a blood depot is available, a head of the blood depot. The corresponding qualification is acquired through a recognised 16 hour course. After more than 18 years, the previous curriculum has been revised and the contents adapted to the 2017 amendment of the Hemotherapy Directive. The new sample curriculum was adopted on 18.01.2019 and is presented in the following text. In the opinion of the authors, the repositioning of the topics is well done and takes more account of the practical aspects of haemotherapy. Also the omission of the separation into part A and B is advantageous for a more flexible course design.

der Besitzstandswahrung aus dem Jahre 1996 war auch noch eine Sonderregelung für Einrichtungen vorgesehen, in denen nur Plasmaderivate angewendet wurden. Wer als TV für eine derartige Einrichtung tätig war, der musste nur eine achtstündige Fortbildung (Kursteil A) nachweisen.

In beiden Fällen war also von den meisten Transfusionsverantwortlichen und Transfusionsbeauftragten eine theoretischen Fortbildung einer Landesärztekammer abzuweisen. Diese Weiterbildung bestand aus zwei Teilen (Teil A und Teil B) zu jeweils acht Stunden. Einzelheiten zum Umfang (16 Stunden), nicht aber zu den Inhalten waren in Hämotherapie Richtlinie festgelegt.

Der Inhalt dieser Fortbildungen war in einem Papier der Bundesärztekammer „Fortbildungsinhalte des Curriculums zur Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher/Transfusionsbeauftragter“ mit Stand vom 28.4.2000 festgelegt. Die Veranstaltungen werden in vielen Kammerbereichen von transfusionsmedizinischen Einrichtungen und Blutspendediensten in Zusammenarbeit mit den Ärztekammern durchgeführt und zertifiziert. Die Fortbildungsinhalte aus dem Jahr 2000 entsprachen im Lauf der Jahre dann nicht mehr dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik und wurden daher in den letzten

Jahren bereits von den fortbildenden Stellen jeweils in Abstimmung mit den zuständigen Landesärztekammern dem aktuellen Bedürfnisstand entsprechend angepasst. Dem hat die Bundesärztekammer nun im Jahre 2019 mit einer Anpassung der Gesamtnovelle der „**Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie)**“ aus dem Jahr 2017 Rechnung getragen und sowohl die Qualifikationsvoraussetzungen für die Funktionsträger korrigiert als auch die Inhalte des Curriculums aktualisiert.

Dabei ist die frühere Aufteilung des 16-Stunden-Kurses in einen Tag A und B entfallen, ebenso die Möglichkeit für Transfusionsverantwortliche aus Einrichtungen, in denen ausschließlich Plasmaderivate transfundiert werden, nur den Kursteil A (acht Stunden) zu besuchen. Die entsprechend geänderten Abschnitte der Richtlinie Hämotherapie zu den Qualifikationsvoraussetzungen lauten nun wie folgt:

ABSCHNITT 6.4.1.3.2.3 (QUALIFIKATION TRANSFUSIONSVERANTWORTLICHER)

c) Facharzt mit theoretischer, von einer Ärztekammer anerkannten Fortbildung (16 Stunden, Fortbildungsinhalte zur Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher / Transfusionsbeauftragter / Leiter Blutdepot) und zweiwöchiger Hospitation in einer zur Weiterbildung für Transfusionsmedizin zugelassenen Einrichtung.

d) Werden in einer Einrichtung nur Plasmaderivate angewendet, sind für die Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher 16 Stunden theoretische, von einer Ärztekammer anerkannte Fortbildung (Fortbildungsinhalte zur Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher / Transfusionsbeauftragter / Leiter Blutdepot) Voraussetzung. Eine Hospitation kann entfallen.

f) Unter den in Abschnitt 6.4.2.3.1 (Sonderfälle) beschriebenen besonderen Bedingungen ist eine Qualifikation als Facharzt mit einer von einer Ärztekammer anerkannten theoretischen Fortbildung (16 Stunden, Fortbildungsinhalte zur Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher / Transfusionsbeauftragter / Leiter Blutdepot) ausreichend.

ABSCHNITT 6.4.1.3.3.3 (QUALIFIKATION TRANSFUSIONSBEAUFTRAGTER)

c) Facharzt mit theoretischer, von einer Ärztekammer

anerkannten Fortbildung (16 Stunden, Fortbildungsinhalte zur Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher / Transfusionsbeauftragter / Leiter Blutdepot).

d) Werden in einer Einrichtung nur Plasmaderivate angewendet, sind für die Qualifikation als Transfusionsbeauftragter 16 Stunden theoretische, von einer Ärztekammer anerkannte Fortbildung (Fortbildungsinhalte zur Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher / Transfusionsbeauftragter / Leiter Blutdepot) Voraussetzung.

ABSCHNITT 6.4.1.3.7, ABSATZ 1 (QUALIFIKATION LEITUNG BLUTDEPOT)

Für die Leitung eines Blutdepots ist eine der unter 6.4.1.3.6 a) bis d) genannten Qualifikationen oder die Qualifikation als Facharzt mit theoretischer, von einer Ärztekammer anerkannten Fortbildung (16 Stunden, Fortbildungsinhalte zur Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher / Transfusionsbeauftragter / Leiter Blutdepot) und eine einwöchige Hospitation in einer zur Weiterbildung für Transfusionsmedizin zugelassenen Einrichtung erforderlich.

Die neuen Fortbildungsinhalte zur Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher / Transfusionsbeauftragter / Leiter Blutdepot wurden dann vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats in seiner Sitzung vom 18.1.2019 beschlossen. Sie sind auf der folgenden Internetseite der Bundesärztekammer abrufbar: <https://www.baek.de/fbtvtblb2019>

NEUES CURRICULUM

Die Fortbildungsveranstaltung erstreckt sich auch weiterhin über zwei Tage mit insgesamt 16 Unterrichtseinheiten à 45 Minuten und folgenden Inhalten:

1. Gesetzliche und regulatorische Grundlagen

- Transfusionsgesetz
- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
- Arzneimittelgesetz
- Richtlinien
- Leitlinien
- Aufklärungspflichten
- Rechtliche Aspekte der Tätigkeit als Transfusionsverantwortlicher / Transfusionsbeauftragter / Leiter Blutdepot¹ (allgemein)

2. Aufgaben und Stellung des Transfusionsverantwortlichen, des Transfusionsbeauftragten und des Leiters Blutdepot

- Aufgaben und Verantwortungsbereiche, auch: Transfusionskommission, Qualitätsbeauftragter Hämotherapie (QBH), Blutdepotführung
- Qualitätssicherung
- Qualitätsmanagement
- Qualitätsmanagementhandbuch
- Notwendigkeit hausinterner Regelungen
- Selbstinspektion
- Grenzen der Tätigkeit
- Haftung
- Blutdepotführung und Transport von Blutprodukten
- Rechtliche Aspekte der Tätigkeit als Transfusionsverantwortlicher / Transfusionsbeauftragter / Leiter Blutdepot (speziell)

3. Immunhämatologische Grundlagen der Therapie mit Blutprodukten

- Transfusionsrelevante Blutgruppensysteme, HLA-System
- Immunologische Aspekte
- Nachweismethoden

4. Immunhämatologische Diagnostik vor und nach Transfusion, Bereitstellung kompatibler Blutprodukte

- Blutgruppenbestimmung
- Antikörpersuche, -differenzierung
- Serologische Verträglichkeitsprobe
- Versorgung von immunisierten Patienten
- Transfusion bei autoimmunhämolytischen Anämien

5. Therapie mit Erythrozytenkonzentraten

- Indikation
- Rationale Hämotherapie

6. Therapie mit Thrombozytenkonzentraten

- Indikation
- Refraktärzustand

7. Vorbereitung und Durchführung der Bluttransfusion

- Aufklärung
- Einwilligung
- Vorbereitung (Anforderung, Identitätssicherung)
- AB0-Identitätstest
- Durchführung
- Monitoring und Dokumentation einer Transfusion

8. Patienten-individualisierte Hämotherapie (Patient-Blood-Management)

- 3-Säulen-Modell
- Autologe Hämotherapie einschließlich maschineller Autotransfusion

9. Notfall- und Massivtransfusion

- Therapie mit Blutprodukten und Hämotherapeutika
- Organisatorische Maßnahmen

10. Präoperative Diagnostik und Therapie von Hämostasestörungen

- Anamnese
- Stufendiagnostik
- Angeborene und erworbene Hämostasestörungen

11. Therapie mit gerinnungsaktiven Hämotherapeutika

- Therapeutisches Plasma
- Prokoagulatoren
- Inhibitoren

12. Unerwünschte Reaktionen I

- Nicht-infektiöse Transfusionsreaktionen einschließlich Fehltransfusionen
- Anwendung bestrahlter Blutkomponenten
- Anwendung gewaschener Blutkomponenten

13. Unerwünschte Reaktionen II

- Pathogenübertragung
- Pathogenreduktionsverfahren

14. Dokumentations- und Unterrichtspflichten; Hämovigilanz (unerwünschte Reaktionen und Zwischenfälle)

- Meldepflichten
- Meldewege
- Rückverfolgung (Look Back-Verfahren)
- Apothekenpflichtige Arzneimittel

15. Blutdepotführung und Transport von Blutprodukten

- Beschaffung
- Transport
- Lagerung
- Rückgabe
- Dokumentation

16. Besonderheiten der perinatalen Transfusionsmedizin

Mittlerweile haben wir erste Erfahrungen mit dem neuen Curriculum sammeln können und sehen die neue Aufteilung der Themen als sehr gelungen an. Für den Durchführenden hat sich die Organisation erleichtert, da durch den Wegfall der beiden unterschiedlich gestalteten Tage und der Möglichkeit nur den Kursteil A zu besuchen (was in unserer vieljährigen Tätigkeit als Organisatoren übrigens niemals vorkam) ein flexiblerer Einsatz der Referenten möglich ist.

Bei der Auswahl der Themen der beiden ersten Unterrichtseinheiten, die sich mit gesetzlichen Grundlagen und dem Qualitätssicherungssystem beschäftigen, wurde bereits in der Vorgabe der Themen den in allen Fortbildungsveranstaltungen stets heftig diskutierten rechtlichen Aspekten Rechnung getragen

Ausgesprochen positiv zu bewerten ist die deutliche Auftrennung von Vorbereitung und Durchführung der Bluttransfusion / Notfall- und Massivtransfusion (eher richtlinienbasiert) und der Therapie mit Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (eher leitlinienorientiert). Damit werden Überschneidungen und Redundanzen vermieden und die Inhalte können tiefer behandelt werden.

Auch sonst ist die Zusammenfassung der Themen zu aufgabenorientierten „Paketen“ (z. B. Blutdepotführung

und Transport von Blutprodukten) den Erfordernissen der Funktionsträger gut angepasst.

Einem der Autoren (TZ) fehlt der Themenpunkt „Ethische und ökonomische Aspekte im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten“, der stets gut geeignet war, mit den Kollegen etwas über den Tellerrand hinaus zu sehen und etwa aufzuzeigen welche Folgen der übermäßige Verbrauch von Erythrozyten der Blutgruppe 0 Rhesus negativ hat. Oder welche negativen Implikationen „schlechte“ Lagerführung in Bezug auf finanzielle und versorgungstechnische Aspekte hat.

Der im alten Muster-Curriculum aufgeführte Punkt der Gewinnung und Herstellung von Blutkomponenten wird nicht mehr berücksichtigt, jedoch kamen in den bisher durchgeführten Kursen oft zu diesem Thema Fragen der Teilnehmer. Der Aspekt der Gewinnung lässt sich gut in den Punkt 13 Unerwünschte Reaktionen II einbauen, unter dem Gesichtspunkt der Sicherheit von Blutprodukten bei der Spenderauswahl. Beide Autoren halten es für sinnvoll, dass die Herstellung und Verarbeitung von Blut kurz dargestellt wird, wobei es den Organisatoren des Kurses freigestellt werden sollte, unter welchem Themenpunkt sie dieses Thema abhandeln.

Insgesamt können wir als durchführende Organisatoren und Referenten konstatieren, dass die Fortbildungsveranstaltung durch die Neuauftellung der Themen für die Teilnehmer durchaus an Qualität gewonnen hat. Und zu guter Letzt haben wir auch persönlich bei der Neuerrstellung der Vorträge auch als „alte Hasen“ immer wieder Neues gelernt.

Die Autoren



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

Transfusionsmedizin in den deutschen Feldlazaretten

Zusammenfassung

Die Blutung ist die häufigste Todesursache auf dem Gefechtsfeld und in vielleicht 15 % der Fälle lassen sich Todesfälle mit Berücksichtigung und Optimierung der Prinzipien der „Damage Control Resuscitation“ und „Damage Control Surgery“ vermeiden. Die massive Transfusion von Blutprodukten ist ein ganz entscheidender Faktor im Rahmen der „Damage Control Resuscitation“ und bestimmt ganz entscheidend die Überlebensrate der Gefechtsfeldopfer. Trotzdem muss es dem Kliniker vor Ort überlassen bleiben, den richtigen Zeitpunkt für die Initiierung eines „Massive Transfusion Protocols“ zu bestimmen da es durchaus Situationen geben kann (z. B. permissive Hypotension), die ein Zuwarten gerechtfertigt erscheinen lässt.

Summary

Bleeding is the most common cause of death on the battlefield and in perhaps 15 % of the cases, fatalities can be reduced by taking into account and optimizing the principles of "damage control resuscitation" and "damage control surgery". The massive transfusion of blood products is a very decisive factor in the context of "damage control resuscitation" and is critical to the survival rate of battlefield casualties. However, it must be left to the clinicians on site to determine the appropriate time for the initiation of a "massive transfusion protocol" as there may well be situations (e. g. permissive hypotension) which can cause that waiting seems justified.

EINFÜHRUNG

Schon vor mehr als 100 Jahren waren führende Militärmediziner der Ansicht, dass die Bedeutung der zeitnahen Transfusion von humanem Blut bei schweren Hämorrhagien verwundeter Soldaten nicht überschätzt werden darf¹. Auch in den Auslandseinsätzen unserer Bundeswehr gehört die hämorrhagische Blutung und der daraus resultierende hämorrhagische Schock im Einsatzland zu den häufigsten Todesursachen².

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass von den Todesfällen auf dem Gefechtsfeld ca. 85 % nicht zu vermeiden sind – die restlichen 15 % gehören zu den vermeidbaren Todesfällen und auf diesen 15 % liegt auch der Fokus der militärmedizinischen Initiativen³. Moderne Behandlungskonzepte wie „Damage Control Resuscitation“⁴ charakterisieren inzwischen die Standartvorgehensweise auf dem Gefechtsfeld und haben das Ziel, den Blutverlust zu minimieren, die Gewebsoxygenierung zu verbessern und das Outcome zu optimieren. Durch das strukturierte Prozedere der „Damage Control Resuscitation“, welches schon auf dem Gefechtsfeld beginnt, gelangen zunehmend mehr schwerverletzte Opfer in die deutschen Feldlazarette. In diesen Behandlungseinrichtungen sind nun hauptsächlich Chirurgen und Anästhesisten gefordert. Schwerpunkte sind hier Atemwegssicherung, Oxygenierung, permissive Hypotension²⁵, Blutungsmanagement, „Damage Control Surgery“⁴⁵ und Intensivtherapie.

Effizientes Blutungsmanagement erfordert grundsätzlich

eine proaktive Vorgehensweise um die Folgen einer traumainduzierten oder dilutionsinduzierten Koagulopathie⁶ zu minimieren bzw. zu vermeiden. Nur durch vorher festgelegte Behandlungsalgorithmen, wie zum Beispiel ein „Massive Transfusion Protocol“⁷ lassen sich derartige Herausforderungen sinnvoll bewältigen.

LETALE TRIAS – HYPOTHERMIE, AZIDOSE, KOAGULOPATHIE

Im Vordergrund des Blutungsmanagement steht grundsätzlich die wirksame Therapie der Determinanten Hypothermie, Azidose und Koagulopathie, auch als tödliche Triade bezeichnet⁸, die mit hoher Wahrscheinlichkeit, sofern nicht adäquat berücksichtigt und therapiert, letale Folgen haben können.

HYPOTHERMIE

Hypothermie, definiert als Körperkerntemperatur unter 36 °C, wird bei der Mehrzahl der Traumapatienten registriert und ist mit einem erhöhten Blutungs- und Mortalitätsrisiko verbunden. Um in eine hypotherme Stoffwechsellage zu geraten, gibt es zahlreiche Gründe. Die Umgebungsbedingungen (Außentemperatur, Windgeschwindigkeit, feuchte Kleidung, Nässe etc.) zur Zeit der Verletzung, die Transportbedingungen (schlechte Isolierung, keine Wärmedecken etc.), Untersuchung der entkleideten Opfer, die Situation im Operationsraum sowie

die chirurgische Intervention tragen ferner zum weiteren Absinken der Körperkerntemperatur bei. Schock und Anästhesie beeinträchtigen ebenfalls die Thermoregulation des Organismus⁹. Die lebensbedrohliche Hypothermie wird zusätzlich durch die Flüssigkeitstherapie mit nicht adäquat angewärmten Infusionslösungen sowie durch Erythrozytenkonzentrate, die bei 1–6 °C gelagert werden, weiter verschärft¹⁰. Die physiologischen Folgen einer Hypothermie beinhalten die verschlechterte Sauerstoffabgabe des Hämoglobins an das Gewebe, reduziertes Herzzeitvolumen, zunehmendes Arrhythmierisiko und eine erhöhte Kardiotoxizität durch hypothermieinduzierte Elektrolytdysbalancen.

Auch die transfusionsmedizinischen Folgen einer Hypothermie müssen hier betont werden: Eine Hypothermie führt zu einer reduzierten Thromboxan-A2-Produktion und damit zu einer Störung der Thrombozytenadhäsion und -aggregation¹¹. Ferner ist die Aktivität der Koagulationsenzyme pro Grad Körpertemperatur um zehn Prozent reduziert.

ACIDOSE

Traumabedingte Blutungen und die Zentralisation des Kreislaufs führen zu einer Hypoperfusion der Gewebe mit resultierender Laktatproduktion und -akkumulation. Auch die unkritische Zufuhr von großen Volumina an ungepufferten Kristalloiden forciert eine Azidose. Die physiologischen Folgen einer Azidose beinhalten Arrhythmien, reduzierte kardiale Kontraktilität, Hypotension und eine verringerte Ansprechbarkeit der Rezeptoren auf Katecholamine.

Gerinnungsphysiologisch mündet eine Azidose ebenfalls in eine Koagulopathie, da durch das saure Milieu die enzymatische Aktivität der Gerinnungsfaktoren beeinträchtigt, die Thrombinproduktion reduziert und die Plättchenaggregation gestört ist. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass bei einem pH von sieben die Aktivität von Faktor VIIa, VIIa/Gewebsfaktorkomplex und Faktor Xa/Va Komplex um 90 % reduziert ist¹¹.

KOAGULOPATHIE

Dilutionsinduzierte Koagulopathie (DIC)

Neben der Hypothermie und der Azidose kann die massive Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ebenfalls die Gerinnung beeinträchtigen und zu einer Koagulopa-

thie führen¹². Alle hergestellten Erythrozytenkonzentrate enthalten außer CPD- bzw. CPD-A1-Resten Additivlösung. Additivlösungen enthalten neben Natriumchlorid, auch Glukose, Adenin und Mannitol, ggf. auch zusätzlich Phosphat und Guanosin. Diese Konservierungslösungen verbessern die Fließeigenschaften, die Aufrechterhaltung des Energiehaushalts und der Membranstabilität von Erythrozyten während der Lagerung und ermöglichen eine längere Verwendbarkeit der EK. Der pH-Wert dieser Stabilisatorlösung liegt zwischen 5,6 und 5,8; werden 63–70 ml davon mit 450 ml Blut vermischt, liegt der resultierende pH-Wert der Konserve bei 7,1–7,2. Je älter allerdings die Erythrozytenkonzentrate werden, desto mehr tragen sie zur bedrohlichen Azidose der Traumaopfer bei. So liegt der pH-Wert einer 21 Tage alten Konserve bei 6,87 und bei einer 35 Tage alten Konserve bei 6,73. Bei Massivtransfusionen an Erythrozytenkonzentraten potenzieren sich diese azidotischen Effekte um ein Vielfaches¹³. Massivtransfusionen mit Erythrozytenkonzentraten alleine und Lösungen, die keine Gerinnungsfaktoren oder Thrombozyten enthalten, führen zu einer Verdünnungskoagulopathie.

Traumainduzierte Koagulopathie (TIC)

Neben dem reinen Verdünnungseffekt interagieren Kolloide mit der Fibrinpolymerisation, was zu einer verminderten Gerinnselstabilität führt. Hinzu kommen häufig Hypothermie und Azidose, die sich ebenfalls negativ auf die Gerinnung auswirken.

Die TIC setzt häufig so früh nach einem Trauma ein, dass sie sich mit den obigen Ursachen alleine nicht hinreichend erklären lässt. Inzwischen wird sie als eigenständige Entität und als Problem „der ersten Stunde“ verstanden. Der primäre Auslöser der TIC ist nach heutiger Auffassung die massive Endothelverletzung mit Freisetzung des TF (Tissue Faktor = Gewebefaktor) in Kombination mit einer systemischen Hypoperfusion¹⁴. Am Endothel wird dabei Thrombomodulin exprimiert, das mit freiem Thrombin einen stabilen Komplex bildet, der antikoagulatorisch wirkt. Zusätzlich führt dies zur Aktivierung von Protein C, einem effektiven Antikoagulant. Das hemmt die Faktoren Va und VIIIa, und in der Folge nimmt die Thrombinbildung ab. Das massive Gewebetrauma in Verbindung mit einem Schock kann zusätzlich zu einer verstärkten Freisetzung von Plasminogenaktivator führen. Dadurch wird vermehrt Plasmin gebildet und die Fibrinolyse in Gang gesetzt¹⁵. Dies ist an sich ein sinnvoller Mechanismus, um Mikrozirkulationsstörungen nach Aktivierung der Gerinnung rasch zu beseitigen. Insbesondere wenn die Leberperfusion reduziert ist (Schockleber), kann es jedoch zu einer

gesteigerten Fibrinolyse kommen, ggf. zu einer Hyperfibrinolyse (bei 20–30 % der Polytraumen) und zu einer verstärkten Blutungsneigung führen.

Verbrauch, Hämodilution, Hypothermie und Azidose verstärken erst sekundär die Gerinnungsstörung, können sich dann aber zu einem fatalen circulus vitiosus entwickeln¹⁶.

„MASSIVE TRANSFUSION PROTOCOL“

Aus den ausgeführten Risiken wird klar, dass das Management schwerer Blutungen in den Behandlungseinrichtungen im Einsatzland sehr differenziert und algorithmusbasiert erfolgen muss¹⁷. Eine unkritische Gabe von Kristalloiden, Kolloiden und Erythrozytenkonzentraten ist in jedem Fall kontraproduktiv¹⁸. In Anlehnung an die internationalen Publikationen von führenden Militärmedizinern und unter Berücksichtigung der eigenen Erfahrungen und der vorhandenen Möglichkeiten wurden in der Vergangenheit von der Konsiliargruppe Transfusionsmedizin der Bundeswehr Empfehlungen an die deutschen Feldlazarette vermittelt, um das Blutungsmanagement von schweren Gefechtsfeldopfern zu optimieren:

1. Hypothermie ist unter allen Umständen zu vermeiden – die Nutzung eines „Rapid Infusion Systems“ (Level 1) wird empfohlen²⁶
2. Transfusion ausschließlich von Flüssigkeiten, die entweder Sauerstoff transportieren oder die Gerinnung unterstützen, also Erythrozytenkonzentrate, Plasma und Thrombozytenkonzentrate im Verhältnis 1:1:1^{19,20}. In den deutschen Feldlazaretten wird neben den herkömmli-

chen Erythrozytenkonzentraten nahezu ausschließlich lyophilisiertes Plasma²¹ vom DRK-Blutspendedienst West verwendet. LyoPlas N - w ist bei +2 °C bis +25 °C haltbar. Daraus ergeben sich neue Einsatzgebiete, insbesondere in der Notfall- und Intensivmedizin. Die aufwändige Lagerung unter –30 °C und die zeitraubende Auftauprozedur können entfallen, was in vielen Situationen einen großen Vorteil darstellen kann. Daher bietet LyoPlas N - w für klinische Einrichtungen eine interessante und zeitsparende Alternative zum klassischen gefrorenen Frischplasma (FFP), die bei gleicher Indikation und ohne Einschränkungen in der klinischen Wirksamkeit angewendet werden kann. Über eigene Thrombozytenkonzentrate verfügt die Bundeswehr bis heute noch nicht. Allerdings können kryokonservierte Thrombozyten aus den Niederlanden bezogen werden. Diese Thrombozyten können bei –80 °C für zwei Jahre gelagert werden, sind innerhalb von 60 Minuten aufbereitbar und haben eine recoveryrate von 70±12 %

3. Frühzeitige Blutgasanalyse und adäquate Therapie je nach Befund (Hypocalzämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Acidose, Baseexcess)
4. Point of Care Systeme zur Evaluierung und Differenzierung des Gerinnungsstatus sind bei Verfügbarkeit zu nutzen (z. B. ROTEM) und je nach Ergebnis (Fibrinogenmangel / Hyperfibrinolyse) zu therapieren²²
5. Bei Fibrinogenmangel: Fibrinogen 4–8 g iv
6. Bei Hyperfibrinolyse: Tranexamsäure (TXA) 1.000 mg über 10 min²³
7. Ultima Ratio: rVIIa (Novo Seven) 200 mcg/kg (initial, nach 1 h, nach 3 h); ²⁴

Der Autor



Dr. Werner F. Madei
Emeritierter Leiter der Konsiliargruppe
Transfusionsmedizin der Bundeswehr
wernermadei@bundeswehr.org

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

Claudia Müller

Bringt das was?

Eine der größten und schwierigsten Aufgaben aller Blutspendedienste ist es, stets ausreichend viele Menschen davon zu überzeugen, ihr Blut für die Versorgung ihrer Mitmenschen zu spenden.



Abbildung 1: Doc Esser

In der letzten Ausgabe der Hämotherapie haben wir an den Beispielen von Doc Esser und der jungen Mutter Katharina gezeigt, wie hilfreich die Unterstützung authentischer Testimonials bei der Motivation von Blutspendern sein kann.



Abbildung 2: Katharina

Aus Sicht der Unternehmenskommunikation und der Blutspenderwerbung bleibt es schwierig, die Wirkung von Kampagnen vorauszusagen. Unsere Ziele sind meist klar: Neue Blutspender gewinnen, bewährte Blutspender zur Rückkehr oder zum häufigeren Blutspenden zu motivieren. Einfach mal „was mit Medien“ zu machen, kann

dann sehr erfolgreich sein oder auch völlig danebengehen. Wir nutzen mittlerweile zahlreiche Kanäle, um potentielle und tatsächliche Blutspender zu erreichen. Von der Einladungskarte über den Presstext bis zum Facebook- und Instagram-Posting passiert eine Menge. Manchmal wundern wir uns – auch nach jahrzehntelangen Erfahrungen – was funktioniert. Und was nicht.

Zum Beispiel:

EIN IRRTUM

Die Idee war einleuchtend: Wenn jemand zum ersten Mal zu einem Blutspendetermin kommt und genau dann nicht Blut spenden darf, wirkt das frustrierend. Wenn man ihm kurze Zeit später einen freundlichen Brief mit einer Erläuterung der Nicht-Zulassung, mit wertschätzenden Worten und mit einem Pflastermäppchen (als „Trostpflaster“) schickt, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass er es nochmal versucht.

Von Februar 2012 bis Januar 2014 hat der DRK-Blutspendedienst West eine wissenschaftliche Studie zu dieser These durchgeführt. Beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) im September 2013 in Münster haben Dr. Gabriele Walther-Wenke und Frank Quante aus dem Zentrum für Transfusionsmedizin Münster die ersten Ergebnisse auf einem Poster vorgestellt und ein entsprechendes Abstract eingereicht.

Die Fakten: Diejenigen, die in NRW zum ersten Mal Blut spenden wollten, aber temporär zurückgestellt werden mussten (also grundsätzlich blutspendefähig waren, nur zu jenem Zeitpunkt nicht) und eine gerade Spendernummer hatten, erhielten einen persönlichen Brief mit Erläuterung und Trostpflaster. Diejenigen mit einer ungeraden Spendernummer erhielten den üblichen Einladungsbrief. Mehr als 14.000 zurückgestellte Erstspender kamen infrage; 7.440 erhielten den Motivationsbrief, 7.468 die normale Einladung. Das Ergebnis war überraschend: Von den mit Brief und Pflastermäppchen angeschriebenen Noch-nicht-Blutspendern kamen innerhalb von 13 Monaten nach der Rückstellung 25,86 Prozent wieder, aus der Kontrollgruppe waren es mit 25,16 Prozent nur unwesentlich weniger.

Fazit der Studienleiter: „Es scheint schwierig zu sein, das Spenderverhalten von zurückgestellten Erstspendern durch gezielte persönliche Ansprache in Verbindung mit einem kleinen Incentive positiv zu beeinflussen.“

Ein attraktives Dankeschön und ein dringender Appell

Gegenbeispiele gibt es zum Glück auch. Natürlich ist es nicht wissenschaftlich erwiesen, dass Maßnahme A zu Ergebnis B führt, aber manche Zahlen sprechen eine ziemlich deutliche Sprache. Die Sommermonate bleiben als beliebte Ferien- und Urlaubszeit eine bekannte Herausforderung für die Blutspenderwerbung. Wer Urlaub hat, verreist gerne und kommt dann in der Regel nicht zur Blutspende. Wenn die Sonne brennt, liegt man lieber am Pool als auf der Blutspenderliege.



Abbildung 3: Power für Lebensretter

Keine neuen Erkenntnisse, aber manchmal gelingt es, das scheinbar Unvermeidliche zu bezwingen. Im Sommer 2017 sahen wir die Blutspenderzahlen sinken und steuerten mit einer Medienkampagne dagegen. Die Presseinformation „Blutspenden als gesellschaftliche Aufgabe – nur 373.000 Menschen sichern 70 Prozent des Blutbedarfs von rund 23 Millionen Einwohnern. Der DRK-Blutspendedienst West sucht Blutspendernachwuchs mit „Blutspender werben Blutspender“-Aktion“ hatte eine unerwartet hohe Resonanz. Zahlreiche Journalisten fragten nach und berichteten. Die „Blutspender-werben-Blutspender“-Kampagne versprach jedem Blutspender, der einen neuen Spender mitbrachte, eine Powerbank (einen mobilen Akku zum Aufladen von Smartphone, MP3-Player und Tablet). Jeder Blutspender bekam zudem ein Mini-Multifunktionswerkzeug („Multitool“). Schwer zu sagen, welche

Aktion nun wirklich durchschlagend war. Aber die Zahlen der Blutspender im Gebiet des DRK-Blutspendedienstes West zeigen, dass im Juli 2017 14.713 Blutspender mehr kamen als im Juli 2016. Im August flaute die Wirkung ab, aber es gab noch ein Plus von 5.939 Blutspendern im Vergleich zum Vorjahr. Im Juli und August 2016 freuten wir uns über 12.276 Menschen, die sich zum ersten Mal in ihrem Leben auf den Weg zu einem Blutspendetermin machten. Ein Jahr später waren es 16.411. Allerdings – im vierten Quartal 2017 konnten wir die geplanten Blutspenderzahlen nicht erreichen. Man darf also vermuten, dass viele Blutspender sich im Sommer durch den Medienwirbel motiviert fühlten und dann erst mal Pause machten.

ZWEI ERFOLGE

Bring your buddy

Von Juli bis September 2019 haben wir allen Blutspendern, die einen Erstspender mitbrachten, eine kleine Bluetooth-Lautsprecherbox geschenkt und diese Aktion intensiv mit dem Slogan „Bring your buddy“ beworben. Die Zahlen sind deutlich: Wir konnten von Juli bis September 2019 insgesamt 25.054 Erstspender begrüßen. Das waren 4.794 mehr als im Vergleichszeitraum 2018.



Abbildung 4: Blutspender werben Blutspender

Blutgruppe 0

Im Sommer 2019 zeichnete sich ein auffälliger Mangel bei Blutspenden der Blutgruppe 0 ab. Wir haben uns mit dem Aufruf „DRK sucht dringend Blutspender der Blutgruppe 0“ an die Medien gewandt und auf die Bedeutung der Blutgruppe 0, vor allem 0 Rhesus negativ, hingewiesen. Die gewünschte Sicherheitsreserve an Blutkonserven

DRK sucht dringend Blutspender Der Vorrat reicht nicht für einen Tag

MÜNSTER. Der DRK-Blutspendedienst West, eine Einrichtung des Deutschen Roten Kreuzes, wendet sich mit einer dringenden Bitte an alle Blutspender der Blutgruppe 0. Die Ferienzeit wirkt sich stark auf die Lagersituation der Blutspenden und somit auf die Versorgung der Krankenhäuser mit Blutkonserven aus, heißt es in einer Pressemitteilung. Nach DRK-Angaben werden täglich mindestens 3000 Blutspenden benötigt.

Die „Komfortzone“ liegt nach eigenen Angaben bei einem Drei-Tagesvorrat, um auf einen steigenden Bedarf oder Krankheitswellen reagieren zu können. Die derzeitige Lagersituation, insbesondere der Blutgruppe 0 Rhesus negativ, liegt demnach jedoch bei unter einem Tag und somit in einem „durchaus kritischen Bestand“.

„Die Blutgruppe 0 Rhesus negativ ist deshalb so wichtig, weil nur sechs Prozent der Bevölkerung diese Blutgruppe hat, sie jedoch bei beinahe allen Patienten eingesetzt werden kann, heißt es weiter. „Aber auch der Bestand der Blutgruppe 0 Rhesus positiv sinkt derzeit täglich“, berichtet Thomas Böder, Geschäftsführer des DRK-Blutspendedienstes.

Deshalb ruft der DRK-Blutspendedienst West alle gesunden Menschen der Blutgruppe 0 (mit dem Rhesus-Faktor positiv oder negativ) auf, jetzt Blut zu spenden. Blut spenden kann jeder ab 18 Jahren, Neuspender bis zum 69. Geburtstag. Zur Blutspende muss ein amtlicher Lichtbildausweis mitgebracht werden. Männer dürfen sechs Mal und Frauen vier Mal innerhalb von zwölf Monaten Blut spenden. Zwischen zwei Blutspenden müssen 56 Tage



Das DRK ruft zur Blutspende auf, denn die Ferienzeit wirkt sich nach Angaben des Blutspendedienstes auf die Vorräte aus.

Foto: DRK Blutspendedienst West

liegen. Für alle, die mehr über die Blutspendetermine in Wohnortnähe erfahren wollen, hat der DRK-Blutspendedienst West eine kostenlose Hotline geschaltet. Unter ☎ 0800 -11 949 11 werden montags bis freitags von acht bis 18 Uhr alle Fragen beantwortet.

Abbildung 5: Pressebeispiel Sommer 2019

liegt bei einem Drei-Tages-Vorrat, im August vergangenen Jahres hätte es nur noch für knapp einen Tag gereicht. Auch nach dieser Meldung gab es eine große Resonanz bei den Medien. Und bei den Blutspendern. Im August kamen mit 6.065 Blutspendern der Blutgruppe 0 Rhesus negativ etwa 500 bis 1.000 mehr als in den vorangegangenen und nachfolgenden Monaten.

Klingt einfach. Wenn es eng wird mit der Blutversorgung, geben wir eine Presseinfo heraus, posten bei Facebook

und warten auf die Anrufe von Lokalfunk- und Zeitungsjournalisten. Leider funktioniert die Welt der Kommunikation schon lange nicht mehr so ideal. Jeder kann heute seine Anliegen veröffentlichen. Unendlich viele Stimmen ringen um Aufmerksamkeit. Neben kreativen Ideen, überzeugenden Argumenten und einem guten Timing gehört wohl immer auch ein Quäntchen Glück dazu, wenn man eine überzeugende Wirkung in der Öffentlichkeit erzielen will.

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

CAPSID-Studie: Eine randomisierte, prospektive, offene klinische Studie von Rekonvaleszentenplasma verglichen mit bestmöglicher supportiver Behandlung bei Patienten mit schwerem COVID-19

Die Corona-Virus-Krankheit 2019 (COVID-19) wird durch eine Infektion mit dem Corona-Virus-2 (SARS-CoV-2) ausgelöst. Bei einem Teil der Patienten kann es zu einem schweren Krankheitsverlauf mit akutem respiratorischem Syndrom (ARDS) und der Notwendigkeit einer nicht-inva-

siven oder invasiven Beatmung kommen. Derzeit werden in Studien zahlreiche Therapieoptionen untersucht. Bislang gibt es jedoch über die supportive Therapie hinaus keine zielgerichtete Therapie mit erwiesener Wirksamkeit.

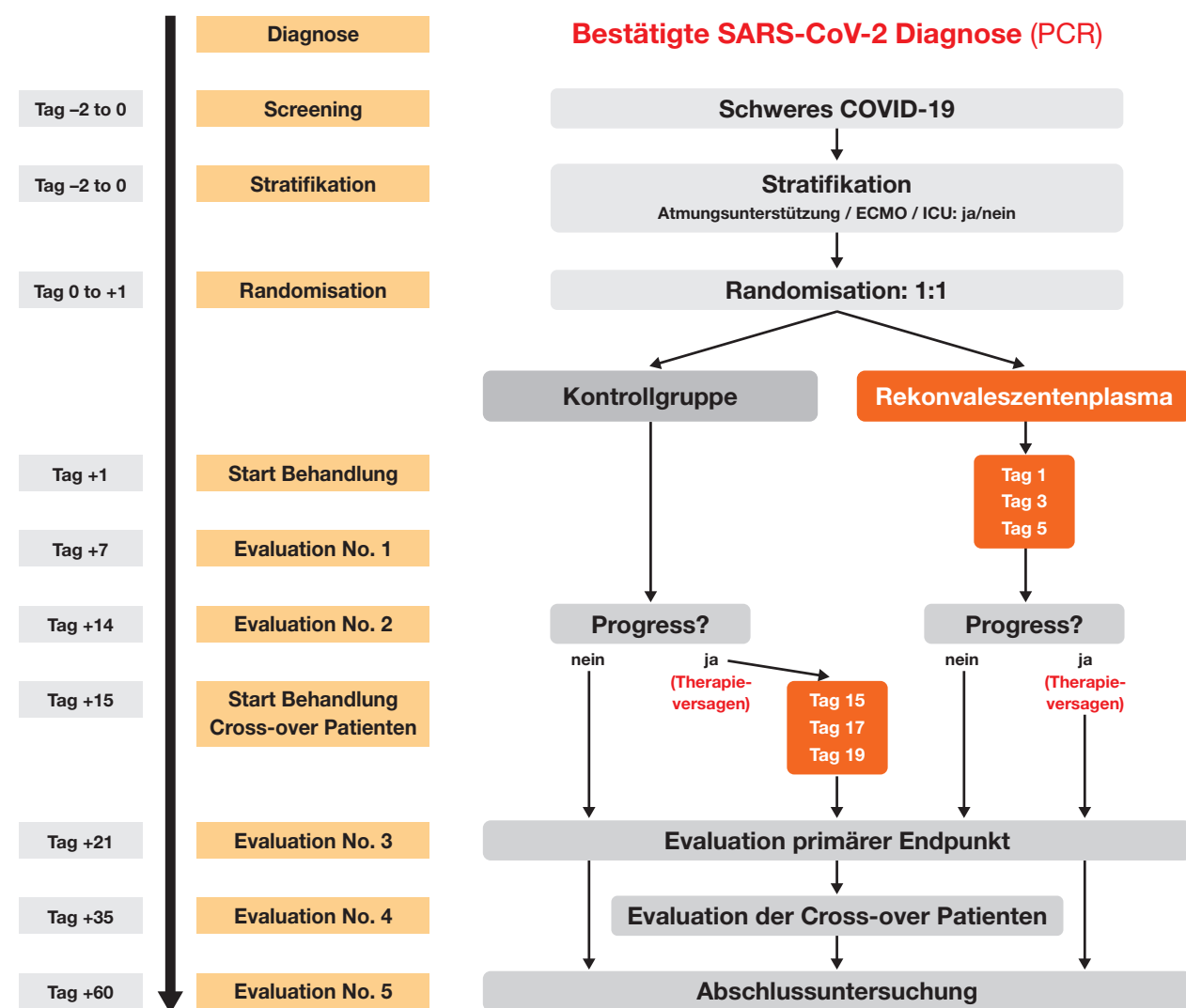


Abbildung 1: Design der CAPSID-Studie (EudraCT2020-001210-38)

Eine Therapieoption ist die Gabe von Rekonvaleszentenplasma als eine passive Immunisierung. Bei einer SARS-CoV-2-Infektion entstehen bei der Mehrzahl der Infizierten schon früh anti-SARS-CoV-2 Antikörper, die vielfach auch neutralisierende Wirkung zeigen. Rekonvaleszentenplasma wurde schon bei früheren Pandemien (SARS, MERS, Influenza H1N1, H5N1) eingesetzt und zeigte bezüglich Mortalität und Dauer der Behandlung auf Intensivstation bzw. im Krankenhaus vielversprechende Ergebnisse¹. Allerdings gab es keine kontrollierte Studie. Zwei Pilotstudien (fünf und zehn Patienten) zur Behandlung von COVID-19 mit Rekonvaleszentenplasma berichten ebenfalls über einen positiven Verlauf^{2,3}. Die Patienten in diesen Studien erhielten auch viele weitere Therapien und erneut fehlte eine Kontrollgruppe. Der Effekt des Rekonvaleszentenplasmas kann in diesen Studien nicht sicher bewertet werden.

In der CAPSID-Studie (EudraCT2020-001210-38) soll daher die Wirksamkeit und Sicherheit einer Rekonvaleszentenplasma-Therapie bei schwerem COVID-19 in einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Prüfung untersucht werden. Rekonvaleszentenplasma wird von Spenderinnen und Spendern gewonnen, welche von einer SARS-CoV-2 Infektion genesen sind, virusfrei sind und spezifische neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2 gebildet haben. Der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen hat eine Internet-Seite zur Information und Registrierung spendewilliger COVID-19-genesener Personen eingerichtet (www.blutspende.de/rkp). In die Studie sollen 106 Patientinnen und Patienten mit schwerem COVID-19 aufgenommen werden. Das Studiendesign ist in Abb. 1 dargestellt. Es erfolgt eine Rando-

misation in eine Gruppe, welche unmittelbar mit Rekonvaleszenten-Plasma behandelt wird (Tag 1, Tag 3 und Tag 5) und eine Gruppe, welche zunächst die beste derzeit etablierte Standardtherapie erhält. Patientinnen und Patienten in dieser Kontrollgruppe können bei Fortschreiten der Erkrankung in den Behandlungsarm mit Rekonvaleszenten-Plasma wechseln („Cross-over“). Primärer Endpunkt ist ein binärer Compound-Endpunkt aus Überleben und klinischer Besserung an Tag 21. Wesentliche sekundäre Endpunkte sind die Geschwindigkeit bis zur klinischen Besserung nach der WHO-Ordinalskala, die Häufigkeit und der Schweregrad unerwünschter Wirkungen und die Korrelation von anti-SARS-CoV-2-Antikörpern im Rekonvaleszentenplasma mit dem klinischen Ansprechen.

Die klinische Prüfung wurde von der federführenden Ethikkommission (Universität Ulm) zustimmend bewertet und vom Paul-Ehrlich-Institut gemäß §42 Abs.2 AMG genehmigt.



Sponsor der Studie:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

Studienleitung:

Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier, Prof. Dr. Erhard Seifried

Studienkoordination: Dr. Sixten Körper

Projektmanagement: Dr. Thomas Appl

Rückfragen an: capsid-um@blutspende.de

Die Autoren



Dr. med. Sixten Körper

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



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

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



Dr. Thomas Appl

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



Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

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

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

Leserfragen zur perinatalen Transfusionsmedizin

FRAGE 1

Kann die Kreuzprobe auch dann auf sieben Tage verlängert werden, wenn die Kreuzprobe mit mütterlichem Blut durchgeführt wird, bei der Mutter ein irregulärer Antikörper nachgewiesen wurde, der aber bei der Auswahl der Spendererythrozyten berücksichtigt wurde (korrespondierendes Antigen nicht vorhanden)?

Antwort: Formal: Nein, es gilt 4.12.2 Satz 4: „Bis zum Abschluss der 4. Lebenswoche nach dem errechneten Geburtstermin des Kindes kann auf die Wiederholung der Kreuzprobe ... verzichtet werden, sofern im ... Plasma der Mutter keine irregulären Antikörper nachweisbar sind.“

D. h. bei Vorliegen mütterlicher irregulärer Antikörper gilt formal die Vorgabe: Gültigkeit der Kreuzprobe drei Tage!

Inhaltlich, medizinisch wäre das in Ihrer Frage implizierte Vorgehen sinnvoll: Verlängerung auch bei Berücksichtigung eines bekannten mütterlichen, irregulären AK.

Dieser Vorschlag wurde für die nächste Richtlinienrevision bereits unterbreitet. Es bleibt abzuwarten, ob das dann auch berücksichtigt wird.

FRAGE 2

Muss ein irregulärer Antikörper der Mutter bei Transfusionsbedarf des Säuglings in der Perinatalzeit auch dann noch bei der Auswahl der Spendererythrozyten berücksichtigt werden, wenn das korrespondierende Antigen beim Kind nicht nachgewiesen wurde?

Antwort: Ja, die Spendererythrozyten sind grundsätzlich kompatibel auszuwählen (es sei denn der AK hat keine klinische Relevanz). Anti-Wr(a) kann aber klinisch relevant sein. Um eine Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen im Plasma vorliegenden AK und Spendererythrozyten, mit nachfolgender Hämolyse sicher auszuschließen, ist eine Antigen-negative und damit kompatible Versorgung unabhängig vom Antigen-Status des Kindes indiziert.

Wie zuverlässig sind die serologischen Methoden bei Frühgeborenen – aktueller Fall: Geburt in 28. SSW, Mutter Anti-Wr(a). Ist das Wr(a)-Antigen serologisch bereits sicher nachweisbar?

Antwort: Ja

Molekulargenetischer Nachweis sinnvoll oder erforderlich?

Antwort: Nein

FRAGE 3

In den Richtlinien steht unter 4.12.2., dass bei Transfusion von „Baby-EK-Präparaten“ auf die Wiederholung von Kreuzprobe und AKS bis zum Abschluss der 4. LW nach errechnetem Geburtstermin verzichtet werden kann, sofern bei der Mutter keine irregulären AK nachweisbar sind. Die Formulierung lässt unterschiedliche Interpretationen zu. Ich verstehe das so: Kreuzprobe und AKS sind verzichtbar bei Transfusion von z. B. vier Satelliten-EK aus nur einer Spende, die dann geteilt wurde.

Antwort: Zunächst ist einmalig AKS und Kreuzprobe erforderlich, eine Wiederholung ist innerhalb der verlängerten Kreuzprobenlaufzeit (bis zu vier Wochen nach dem errechneten Geburtstermin) nicht erforderlich (sofern keine irregulären AK bei der Mutter nachweisbar).

Bei zusätzlich erforderlichen Transfusionen aus weiteren Spenden erneut Durchführung von AKS und Kreuzprobe.

Antwort: Mit Spendererythrozyten eines weiteren Spenders muss grundsätzlich eine eigenständige Kreuzprobe durchgeführt werden, eine Wiederholung! ist innerhalb der verlängerten Kreuzprobenlaufzeit (bis zu vier Wochen nach dem errechneten Geburtstermin) nicht erforderlich (sofern keine irregulären AK bei der Mutter nachweisbar).

Das steht so aber nicht explizit in den Richtlinien. Es wird auch interpretiert, dass auf eine Wiederholung von AKS und Kreuzprobe verzichtet werden kann, wenn zwar über u. U. mehrere Monate hinweg wiederholt transfundiert werden muss, aber ausschließlich Baby-Präparate zur Anwendung kommen. – Die dann aber doch höchstwahrscheinlich aus unterschiedlichen Spenden stammen.

Antwort: Mit Spendererythrozyten eines weiteren Spenders muss grundsätzlich immer eine eigenständige Kreuzprobe durchgeführt werden! In der Richtlinien-Passage geht's es nur um die Frage, wann eine WIEDERHOLUNG erfolgen muss.

FRAGE 4

Können Sie mir bitte mitteilen, wie lange ein irregulärer Antikörper der Mutter bei perinatalen Transfusionen berücksichtigt werden muss, also Spendererythrozyten, die das korrespondierende Antigen nicht tragen, ausgewählt werden sollen? Gilt hier errechneter Geburtstermin plus vier Wochen?

Antwort: Wir empfehlen die grundsätzliche Berücksichtigung bis zum Abschluss des dritten Lebensmonats. Unter Berücksichtigung einer anzunehmenden Halbwertszeit von ca. drei Wochen für IgG-Antikörper kann aber auch über diesen Zeitraum hinaus im Einzelfall ein zuvor hochtitriger mütterlicher AK persistieren. Der AK muss dann, so lange er entweder frei im Plasma des Kindes oder gebunden an die kindlichen Erythrozyten (DAT mit Anti-IgG positiv und spezifischer Nachweis im Eluat) nachweisbar ist, berücksichtigt werden.

Der Autor



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

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

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. rer. nat. Thomas Appl

Nach dem Studium der Ernährungswissenschaften und der Promotion 2006 als Dr. rer. nat. an der Universität Potsdam war Dr. Thomas Appl von 2006–2010 als PostDoc der Universität Erlangen und bei der Abbott GmbH (2006–2010) tätig.

Danach folgten diverse Projektmanagement-Positionen in der Biotech-Industrie (u. a. bei der Celica GmbH; Rentschler Biotechnologie GmbH; apceth Biopharma GmbH).

Seit November 2019 ist Dr. Thomas Appl als Projektmanager bei der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH angestellt.

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



Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

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

Nach einem einjährigen Auslandsforschungsaufenthalt in Milwaukee/USA übernahm Dr. Bakchoul von 2009–2011 die Leitung des Thrombozytenlabors am Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums in Gießen und Marburg. Der Abschluss zum „Facharzt für Transfusionsmedizin“ folgte. 2012 wurde Dr. Bakchoul nach Greifswald auf eine W1-Professur berufen. Am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin in Greifswald leitete Dr. Bakchoul von 2012 bis 2016 auch das HLA- und Thrombozytenlabor. Ende 2015 habilitierte Dr. Bakchoul sich im Fach Transfusionsmedizin und absolvierte die Zusatzbezeichnung Hämostaseologie.

Mehrfache Preise und Auszeichnungen kennzeichnen seinen Weg ebenso wie verschiedene Positionen und Mitgliedschaften in namhaften Verbänden und Gesellschaften seines Fachbereiches.

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

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



Prof. Dr. med. Halvard Böning

(M.A.) ist Leiter der Abteilung für Zelltherapeutika / Cell Processing (GMP) am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen in Frankfurt und leitet dort auch die Arbeitsgruppe Hämatopoietische Zellforschung. Er ist außerdem Affiliate Assistant Professor of Hematology University of Washington, Seattle, WA. Er studierte Humanmedizin, Anglistik und Kunstgeschichte an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und absolvierte seine klinische Ausbildung zum Arzt für Kinderheilkunde an der HHU Düsseldorf. Sein wissenschaftliches Arbeitsgebiet sind Stammzellphysiologie, klinische und experimentelle Stammzellmobilisation sowie experimentelle Stammzelltransplantation.

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



Jiri Eitler, PhD

Nach dem Studium im Fach Immunologie an der Karls-Universität in Prag promovierte Jiri Eitler im Fach Biomedizin an der Medizinischen Fakultät der TU Dresden im Rahmen eines internationalen DIGS-BB PhD-Programmes. Seit 2016 ist Jiri Eitler als Projektleiter im Labor für Experimentelle Transfusionsmedizin am DRK-Blutspendedienst Nord-Ost in Dresden tätig, wo er sich auf die Entwicklung von Krebsimmuntherapien mittels CAR NK-Zellen spezialisiert hat.

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gemeinnützige GmbH, Experimentelle Transfusionsmedizin, j.eitler@blutspende.de



Dr. med. Christof Geisen

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

Seit 2005 leitet Dr. Geisen am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt am Main die Abteilungen für Immunhämatologie und Molekulare Hämostaseologie. Seine Weiterbildung zum Hämostaseologen absolvierte er an den Universitätskliniken in Bonn, Köln und Frankfurt am Main. Wissenschaftlich beschäftigt er sich mit den molekularen Grundlagen von Gerinnungsstörungen

sowie deren Therapie. Einen besonderen Schwerpunkt bildet dabei die Pharmakogenetik der oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wie Marcumar® bzw. Coumadin®.

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



Dr. med. Sixten Körper

Dr. med. Sixten Körper ist Facharzt für Transfusionsmedizin und Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie. Er ist Abteilungsleiter im Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik.

Er studierte Humanmedizin an den Universitäten Heidelberg und Ulm. Seine klinische Ausbildung begann er 1999 in Berlin und setzte diese in Ulm und danach in Stuttgart fort. Seit 2012 ist er wieder in Ulm und leitet hier die Abteilung Blutspende, Apherese und Hämotherapie.

Im Rahmen seiner klinischen Tätigkeit beschäftigt er sich schwerpunktmäßig mit nichtmalignen hämatologischen Erkrankungen wie z. B. der Aplastischen Anämie, der Paroxysmalen Nächtlichen Hämoglobinurie oder der primären Kälteagglutininernkrankung. Im Rahmen dieser Tätigkeit ist er in unterschiedliche klinische Studien zu Komplementinhibitoren involviert.

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm, s.koerper@blutspende.de



Dr. Werner F. Madei

Dr. Werner Madei (65) ist seit 1985 als Honorararzt für den Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes freiberuflich tätig. Im gleichen Jahr begann auch die Bundeswehrkarriere von Dr. Madei, die ihn als Anästhesist, Intensiv- und Notfallmediziner an die Bundeswehrkrankenhäuser München und Amberg geführt hat. Auf seinem beruflichen Werdegang hat ihn die Tätigkeit als Honorararzt nie losgelassen und die Transfusionsmedizin war auch immer integraler Bestandteil seiner beruflichen Laufbahn. Seine zahlreichen Auslandseinsätze (9) mit der Bundeswehr, in dessen Rahmen er sich weitere transfusionsmedizinische Kenntnisse aneignete, qualifizierten ihn nicht zuletzt in seiner Eigenschaft als Leiter der Konsiliargruppe Transfusionsmedizin der Bundeswehr. Zahlreiche Publikationen aus Schmerztherapie, Anästhesie und Einsatzmedizin gestatteten Dr. Madei als Dozent an der Sanitätsakademie der Bundeswehr sowie an privaten Hochschulen mit Schwerpunkt Public Health Care tätig zu sein.

Emeritierter Leiter der Konsiliargruppe Transfusionsmedizin der Bundeswehr, wernermadei@bundeswehr.org



Claudia Müller

Claudia Müller ist seit 2019 Referentin Unternehmenskommunikation beim DRK-Blutspendedienst West. Zuvor war sie seit 1993 Pressereferentin im Zentrum für Transfusionsmedizin Münster des DRK-Blutspendedienstes West. Sie hat in Münster Publizistik, Neuere Geschichte und Psychologie studiert (Magisterabschluss 1991). 2013/2014 hat sie das Fernstudium „PR/Öffentlichkeitsarbeit“ an der depak (Deutsche Presse-Akademie) in Berlin erfolgreich absolviert.

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



Dr. rer. nat. Marcus Odendahl

Nach dem Studium der Biologie an der Universität zu Köln promovierte Dr. rer. nat. Marcus Odendahl im Fach Immunologie am Deutschen Rheumaforschungszentrum in Berlin und forschte zwei weitere Jahre am Institut für Transfusionsmedizin der Charité in Berlin. Am Institut für Molekulare Immunologie, Helmholtz Zentrum München, baute er in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, der TU München eine Immunmonitoring Plattform auf. 2009 wechselte Dr. rer. nat. Marcus Odendahl an das Institut für Transfusionsmedizin, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Frankfurt am Main. Seit 2010 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter und stellvertretender Leiter des Qualitätskontrolllabors am Institut für Transfusionsmedizin, DRK-Blutspendedienst Nord-Ost in Dresden.

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gemeinnützige GmbH, Experimentelle Transfusionsmedizin, m.odendahl@blutspende.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. Hubert Schrezenmeier

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

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm, h.schrezenmeier@blutspende.de



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

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

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



Prof. Dr. med. Torsten Tonn

hat den Lehrstuhl für Transfusionsmedizin der medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden inne und ist medizinischer Geschäftsführer des DRK-Blutspendedienstes Nord-Ost.

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gemeinnützige GmbH, t.tonn@blutspende.de



PD Dr. med. Thomas Zeiler

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

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

DRK-Blutspendedienst West gGmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid, t.zeiler@bsdwest.de

Leser fragen – Experten antworten!

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

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

● Ihre Frage: _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

hämotherapie- Abonnement/ Adressänderung

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

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



Name: _____

Vorname: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Fax: _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

Themenvorschläge

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

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

- Der Artikel _____ in Ausgabe _____ hat mir sehr gut gefallen, bitte mehr zu diesem Thema!

- Platz für Verbesserungsvorschläge! _____

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

Meine Adresse:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Nehmen Sie Kontakt mit
uns auf

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

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



Meine Adresse:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Themenvorschläge

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

Antwort

DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182



58097 Hagen

Antwort

DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182



58097 Hagen

Antwort

DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182



58097 Hagen

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken

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