

Gestaltung der Abbildung: Tobias Tertel, Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Essen
Bereitstellung der elektromikroskopischen Aufnahme: Alain Brisson, Professeur Emérite UMR-CBMN CNRS-Université de Bordeaux

TITELTHEMA Extrazelluläre Vesikel – Zelltherapie der nächsten Generation

WEITERE THEMEN IN DIESER AUSGABE:

- Der demografische Wandel als zunehmende Herausforderung für die Versorgungssicherheit mit Blutprodukten
- #missingtype – Eine Aktion der DRK-Blutspendedienste
- Blutspende unter Corona-Herausforderungen
- Erfahrungen nach der Einführung der Hepatitis-E-Testung für Blutspenden am Beispiel des DRK-Blutspendedienstes West

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, Kassel

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, Kassel;

Dr. med. Andreas Opitz, Bad Kreuznach;

Dr. Ernst-Markus Quenzel, München;

Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Ulm;

Dr. Franz Wagner, Springe;

Univ.-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, 37/2021, Seite ...

Inhalt

Editorial 37/2021	3
Der demografische Wandel als zunehmende Herausforderung für die Versorgungssicherheit mit Blutprodukten	4–13
Dr. med. Linda Schönborn, Prof. Dr. Andreas Greinacher, Prof. Dr. med. Hermann Eichler	
Extrazelluläre Vesikel – Zelltherapie der nächsten Generation	14–25
Univ.-Prof. Dr. med. Eva Rohde, Prof. Dr. rer. nat. Bernd Giebel	
#missingtype – Eine Aktion der DRK-Blutspendedienste	26–27
Claudia Müller	
Blutspende unter Corona-Herausforderungen	28–30
Stephan David Küpper	
Erfahrungen nach der Einführung der Hepatitis-E-Testung für Blutspenden am Beispiel des DRK-Blutspendedienstes West	31–35
Dr. med. Christian Faber	
Leserfrage	
Rücknahme und Neuausgabe von Blutkomponenten	38
Dr. med. Andreas Opitz	
Die Autoren	39–40



In eigener Sache ...

Im Interesse einer besseren Lesbarkeit wird davon abgesehen, bei Fehlen einer geschlechtsneutralen Formulierung sowohl die männliche als auch weitere Formen anzuführen. Die nachstehend gewählten männlichen Formulierungen gelten deshalb selbstverständlich und uneingeschränkt auch für die weiteren Geschlechter.



Univ.-Prof. Dr. Nina Worel

DGTI-Kongresspräsidentin

Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin Wien

Dr. Christian Gabriel

DGTI-Kongresspräsident

Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin Graz

**„Das Leben ist
eine immer dichter
werdende Folge
von Finsternissen.“**

Thomas Bernhard

LIEBE LESERINNEN, LIEBE LESER,

COVID 19 geht in das zweite Jahr und unser Optimismus einen prickelnden und erfrischenden Kongress in Wien zu organisieren, der insbesondere die Vitalität des Faches und der Geburtsstadt der Immunhämatologie widerspiegelt, ist in einem „Gemischten Satz“ von Hoffnung, Verzweiflung, Unglauben und Resilienz untergegangen, eher ertrunken*. Das Abzählen des griechischen Alphabets erfordert mittlerweile einige Widerstandskraft und verwundert nimmt man neue Widerstände zur Wissenschaft und insbesondere der Medizin wahr, die man in ihrer Vehemenz bisher nie vermutet hätte.

Diese neuen Phänomene wirken auf uns alle, sowohl im privaten Umfeld, als auch im unmittelbaren Arbeitsumfeld der Transfusionsmedizin. Die Pandemie wird noch enorme Änderungen triggern, beispielsweise in der Wirtschaft, wie wir arbeiten und wie wir in Zukunft Gesundheit und Wohlstand sichern werden. Entscheidend für den Lauf der Zukunft sind Megatrends, die durch tiefgreifende und plötzliche Ereignisse voll zur Wirkung kommen. Klimaveränderung, soziale Kohärenz, Digitalisierung – beschleunigt durch die Corona-Pandemie und eine noch nicht fassbare gesellschaftliche Wandlung werden uns die kommenden Jahre begleiten. Sie alle werden sich im Mikrokosmos der Transfusionsmedizin reflektieren indem wir uns immer mehr die Frage stellen müssen, wie wir die Patienten weiter versorgen können. War noch Patient Blood Management ein dominantes Thema der vergangenen Jahre ist in dem Beitrag von Linda Schönborn, Andreas Greinacher und Hermann Eichler, *Der demografische Wandel als zunehmende Herausforderung für die Versorgungssicherheit mit Blutprodukten* der kommende Megatrend der nächsten Jahre klar skizziert. Der bewusst gesteuerte rückläufige Verbrauch an Blutprodukten wird die verminderten Spenderkapazitäten nicht mehr balancieren. Spender werden weniger, Patienten immer mehr. Den Bedarf zu planen wird dadurch in Zukunft immer schwieriger. Und wer weiß, ob nicht bald wieder die „Roaring Twenties“ einsetzen werden? Dann werden auch die Menschen anders. Gesellschaftliche Effekte wie sie nach der Spanischen Grippe zu bemerken waren, sind sicherlich nicht der ideale Nährboden für Altruismus.

Mit starkem Engagement haben die Blutspendedienste sich gegen alle Widrigkeiten der Pandemie gestemmt. Viel Herzblut ist da geflossen und dies wird von Stephan David Küpper beschrieben. Mit Sicherheit kann man davon ausgehen, dass hier wertvolle Erfahrungen gewonnen werden,

die auch in Zukunft helfen den demografischen Wandel zu bewältigen.

Viele Geheimnisse gibt es noch im Beitrag von Eva Rohde und Bernd Giebel zu entdecken, aber sie zeigen auch, dass uns noch Einiges verborgen bleibt: Extrazelluläre Vesikel nehmen in den letzten Jahren einen rasanten Aufschwung und können schon vielseitig eingesetzt werden. Sie haben einen zunehmenden Wert in der biomedizinischen Forschung erlangt und gewinnen in der Diagnostik interessante Aspekte. Große Erwartungen werden an die therapeutischen Möglichkeiten geknüpft. Als Zelltherapeutika der nächsten Generation können sie vielleicht die Wirkung von Medikamenten und Impfungen verbessern und in der Onkologie und regenerativen Medizin eingesetzt werden. Die Charakterisierung extrazellulärer Vesikel ist definiert, offen bleibt aber noch in vielen Bereichen der Wirkmechanismus. Erfreulicherweise ist in Salzburg bereits eine der ersten GMP-Einrichtungen für extrazelluläre Vesikel etabliert, worauf in diesem Beitrag ausführlich eingegangen wird.

Christian Faber berichtet über den Einsatz der Hepatitis-E-Tests in Nordrhein-Westfalen und darüber, wie sich das Stufenplanverfahren auf den Ablauf in der Blutspende-Einrichtung ausgewirkt hat. Dass Hepatitis E kaum mehr übertragen wird, war auf Grund der hohen Sicherheit und Stabilität der PCR zu erwarten. Mit der Erkenntnis der Übertragungswege wurde in NRW das Angebot von Mettbrötchen bei der Blutspende eingestellt.

Diese Ausgabe, die Sie in den Händen halten, sollten Sie bei der 54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) vom 22.09. bis 24.09.2021 in Wien in der Kongressmappe vorfinden und wahlweise unter dem Riesenrad, dem Stephansdom, im Belvedere oder in Schönbrunn – tunlichst nicht im Heurigen bei einem Glas „Gemischten Satz“ – lesen.

Es ließ sich nicht ändern, der Kongress ist digital und nicht in Wien. Dafür wird er an Ihre Arbeitszeiten zu Hause angepasst und ermöglicht mit dem neuen Schema eine bessere Teilnahme an zahlreichen Sitzungen. Versuchen Sie die neuen digitalen Interaktionen, die wir uns ausgedacht haben! Als Kongresspräsidenten laden wir Sie zur digitalen DGTI-Jahrestagung unter www.dgti-kongress.de ein, und wenn Ihnen Wien abgegangen ist, so versäumen Sie es nicht den Besuch in Wien unbedingt einmal nachzuholen.

Auf ein baldiges Wiedersehen – vielleicht auch beim Heurigen – mit einem „Gemischten Satz“

Christian Gabriel & Nina Worel

* Der „Gemischten Satz“ ist eine, vornehmlich Wiener Eigenheit des Weinbaus. Verschiedene Reben aus einem Weingarten werden zu einem Wein gekeltert. Mit der EU-Verordnung 607/2009, konnte sich Österreich die Bezeichnung „Gemischter Satz“ sichern, d. h. kein anderes Land der EU darf Weinflaschen damit bezeichnen. Womit wir wieder belegen können: *Wien ist anders*

Der demografische Wandel als zunehmende Herausforderung für die Versorgungssicherheit mit Blutprodukten

Zusammenfassung

Dieser Artikel beschreibt die Auswirkungen des demografischen Wandels auf die Blutversorgung anhand zweier Modellregionen in Deutschland. In einer prospektiven Longitudinalstudie werden in Mecklenburg-Vorpommern (MV) seit 2005 und im Saarland seit 2017 Daten zu allen Vollblutspendern und Empfängern von Erythrozytenkonzentraten (EK) ausgewertet und zu Bevölkerungsveränderungen in Beziehung gesetzt. Im Jahr 2015 deckten in MV die Vollblutspenden nur noch knapp den Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (+0,96 %), im Saarland bereits 2017 nicht mehr (-9,8 %). Bluteinsparungen durch Patient Blood Management sind weitestgehend ausgeschöpft. Die Blutspendenzahlen werden weiter sinken, gleichzeitig steigt der Transfusionsbedarf, wenn die Baby-Boom-Generation die Altersgruppen > 65 Jahre erreicht.

Summary

This article describes the effects of the demographic change on blood supply and transfusion demand using two model regions in Germany. In a prospective longitudinal study, data on all whole blood donors and recipients of red blood cell concentrates (RBCs) in Mecklenburg-Western Pomerania (MV) since 2005 and in the Saarland since 2017 were assessed and the changes correlated with changes of the demographic data in the respective populations. In 2015, whole blood donations in MV barely covered the demand for RBCs (+0.96 %). In the Saarland in 2017 already whole blood donations did not cover the transfusion demand (-9.8 %). We also provide preliminary evidence that patient blood management measures will likely not result in additional reductions in demand. The number of blood donations will further decrease, while the need for transfusions will increase when the baby-boom-generation reaches the age groups > 65 years.

HINTERGRUND

In den letzten zehn Jahren beobachten wir in Deutschland einen ausgeprägten Rückgang (-26 %) der Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EK)¹. Dies ist unter anderem auf eine aktive Einsparung der Transfusionen durch Patient Blood Management (PBM)-Initiativen zurückzuführen, z. B. durch eine kritischere Indikationsstellung zur Transfusion, einer präoperativen Anämiebehandlung, oder durch perioperative Blutwiederaufbereitungssysteme. Der zeitgleiche Rückgang der Vollblutspenden (VB; seit 2010 -23,6 %) zur Minimierung des Verwurfs scheint bei dieser Entwicklung nur naheliegend¹. Dennoch sehen sich Blutspendedienste vor allem in den östlichen Bundesländern Deutschlands zunehmend mit der Situation konfrontiert, dass mehr und mehr Aufwand betrieben werden muss, genügend Vollblutspender zu akquirieren, um die Versorgung mit Blutkonserven sicherzustellen. Grund hierfür ist der demografische Wandel. Um ca. 50 % gesunkene Geburtenraten nach der deutschen Wiedervereinigung 1990 und das Älterwerden der geburtenstarken Baby-Boom-Generation (1955 – 1969) bewirken eine alternde Bevölkerung² (**Abbildung 1**). Diese Entwicklung ist in den ehemals der DDR-angehörigen Bundesländern besonders ausgeprägt und geschieht hier in etwa zehn Jahre

früher als in den westlichen Bundesländern. Um den Einfluss des demografischen Wandels auf die Blutversorgung untersuchen zu können, wurde an der Universitätsmedizin Greifswald vor 15 Jahren die Studie zur Blutversorgung in Mecklenburg-Vorpommern ins Leben gerufen. Hierbei werden im Abstand von fünf Jahren detaillierte Daten zu sämtlichen Vollblutspendern und EK-Empfängern im Bundesland ausgewertet und zur Bevölkerungsentwicklung in Beziehung gesetzt^{3–5}. Als zweites Bundesland schloss sich im Jahr 2017 das Saarland dieser Datenerhebung an⁶. Zusammen machen die Einwohner Mecklenburg-Vorpommerns (ca. 1,6 Millionen Einwohner) und des Saarlands (ca. 0,99 Millionen Einwohner) gerade einmal 3,1 % der deutschen Gesamtbevölkerung aus². Aufgrund der Verantwortung der einzelnen Bundesländer für die Gesundheitsversorgung bilden die ca. 2,6 Millionen Einwohner beider Bundesländer jedoch weitestgehend den Blutbedarf einer größeren Bevölkerungsgruppe ab. Wenn sich die Hochrechnungen für die zukünftige Blutversorgung auf andere Regionen Deutschlands übertragen lassen, wird der demografische Wandel sowohl Blutspendedienste als auch Krankenhäuser in den nächsten zehn Jahren bei der Sicherstellung der Blutversorgung vor erhebliche Herausforderungen stellen.

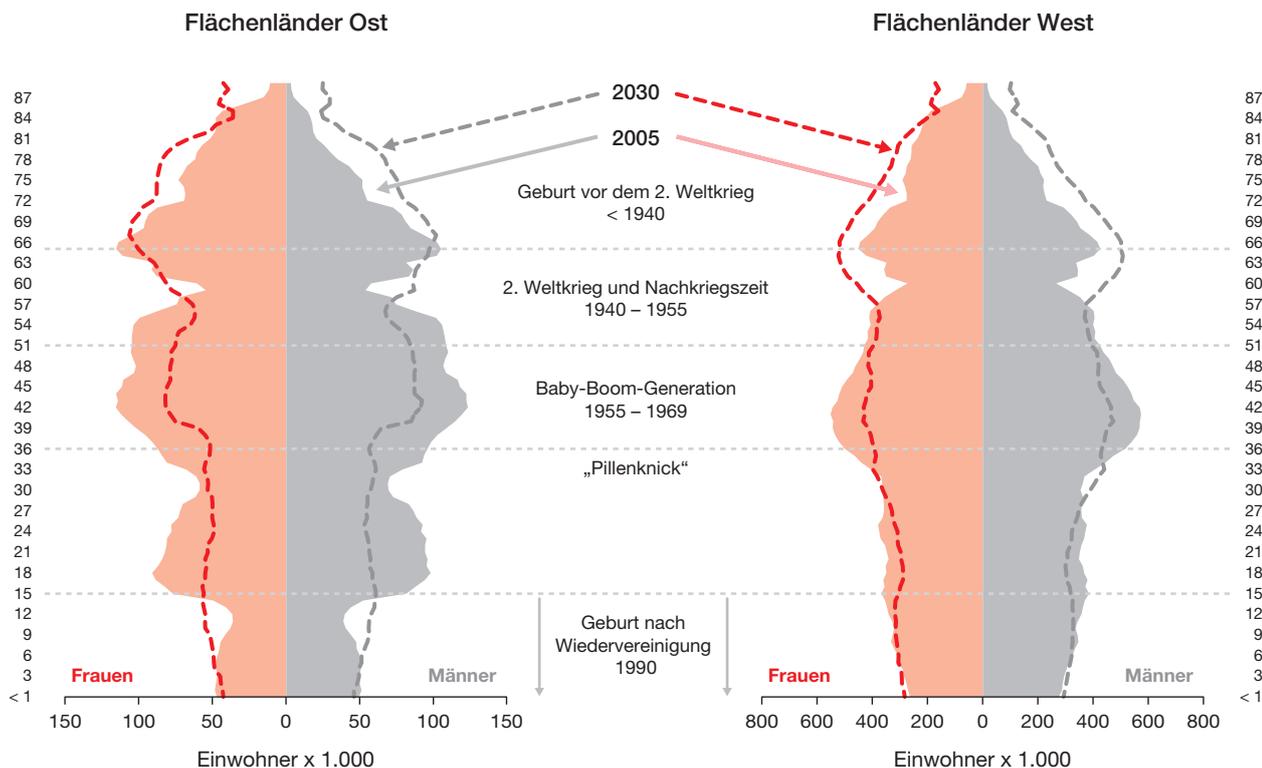


Abbildung 1: Bevölkerung der östlichen und westlichen Flächenbundesländer im Vergleich in den Jahren 2005 (flächig) und 2030 (gestrichelt) (Abbildung erstellt anhand von Daten des Statistischen Bundesamtes [Fortbeschreibung des Bevölkerungsstandes sowie Bevölkerungsvorausberechnung⁸⁾].

ENTWICKLUNG DER VOLLBLUTSPENDEN

Entwicklung der Vollblutspenden im Vergleich zur Bevölkerung

Die absolute Zahl der Vollblutspenden ist in Mecklenburg-Vorpommern von 2005 – 2015 von ca. 118.000 Spenden auf ca. 97.000 Spenden (-18 %) zurückgegangen. Im Gegensatz dazu hat sich die Bevölkerung in der (potenziell spendefähigen) Altersgruppe 18 – 68 Jahre nur um 11,6 % reduziert. Dementsprechend ist der Rückgang der Vollblutspenden ausgeprägter, als er allein durch den Bevölkerungsrückgang zu erwarten gewesen wäre.

Altersverteilung der Vollblutspenden

Die Anzahl der geleisteten Vollblutspenden ist abhängig von der Altersgruppe der Spender. Der größte Teil der Vollblutspenden in beiden Bundesländern wird von zwei Altersgruppen geleistet (**Abbildung 2**). Zum einen sind es die unter 30-Jährigen, bei denen das absolute Spendenaufkommen hoch ist. Hier zeigt sich im zeitlichen Verlauf allerdings ein massiver Rückgang der absoluten Zahl der Vollblutspenden in dieser Altersgruppe. Dieser Rückgang entspricht im Wesentlichen dem absoluten Bevölkerungsrückgang der geburtenschwachen Jahrgänge nach 1990. Die Spenderate / 1.000 Einwohner in dieser Altersgruppe ist weitaus weniger stark zurück-

gegangen, was dafür spricht, dass die demografische Entwicklung hier Hauptursache für den Spendenrückgang ist. Das Maximum der geleisteten Vollblutspenden zeigt die Altersgruppe der Baby-Boom-Generation (geboren 1955 – 1969). Der 10-Jahres-Shift dieses Maximums, der schlichtweg dem Älterwerden der Babyboomer entspricht, ist in **Abbildung 2** deutlich zu erkennen. Dementsprechend ist in Mecklenburg-Vorpommern von 2005 – 2015 auch das mediane Spenderalter von 39,8 Jahre auf 45,0 Jahre angestiegen. Im Vergleich zeigen die Spendezahlen / 1.000 Einwohner zwischen beiden Bundesländern deutliche Unterschiede (**Abbildung 3**). Über fast alle Altersgruppen hinweg ist die Spenderate / 1.000 Einwohner in MV höher als im Saarland. Die Differenz ist besonders ausgeprägt bei den Spendern, die jünger als 30 Jahre sind. Trotz der Unterschiede in der Höhe der Spenderate wird in der **Abbildung 3** deutlich, dass die prozentuale Verteilung der Blutspenden pro Altersgruppe in beiden Bundesländern mit jeweiligem Peak in der Altersgruppe 20 – 24 Jahre und 50 – 54 Jahre sehr ähnlich ist.

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Spendeverhalten

Im Beobachtungszeitraum wurden zwischen 45 – 48 % der Vollblutspenden von weiblichen Spendern geleistet.

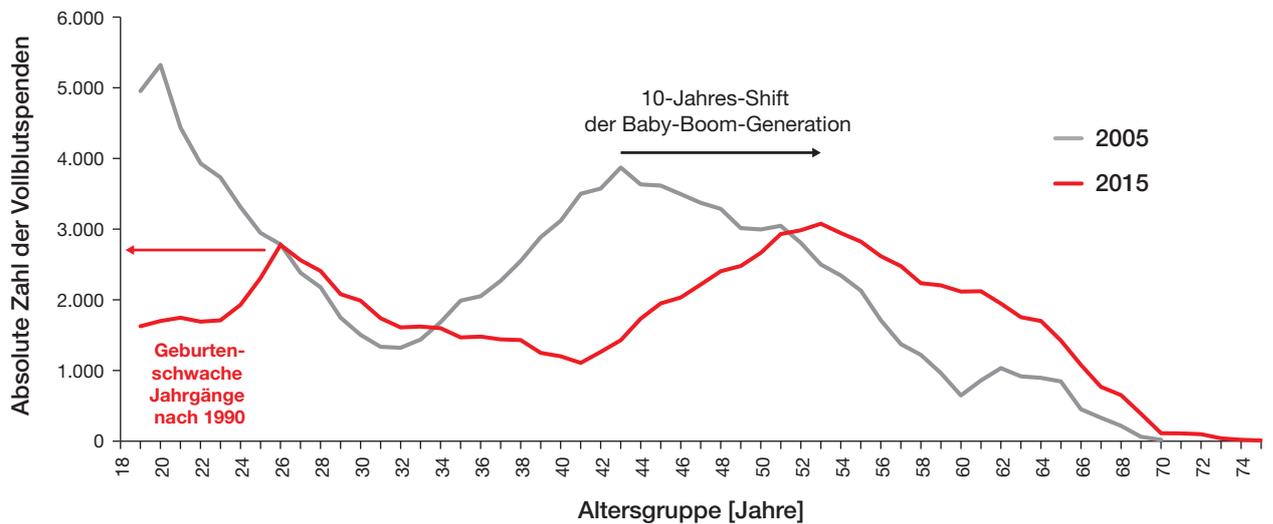


Abbildung 2: Absolute Anzahl der Vollblutspenden pro Altersgruppe in Mecklenburg-Vorpommern in den Jahren 2005 und 2015 (modifiziert nach Greinacher et al. 2017)

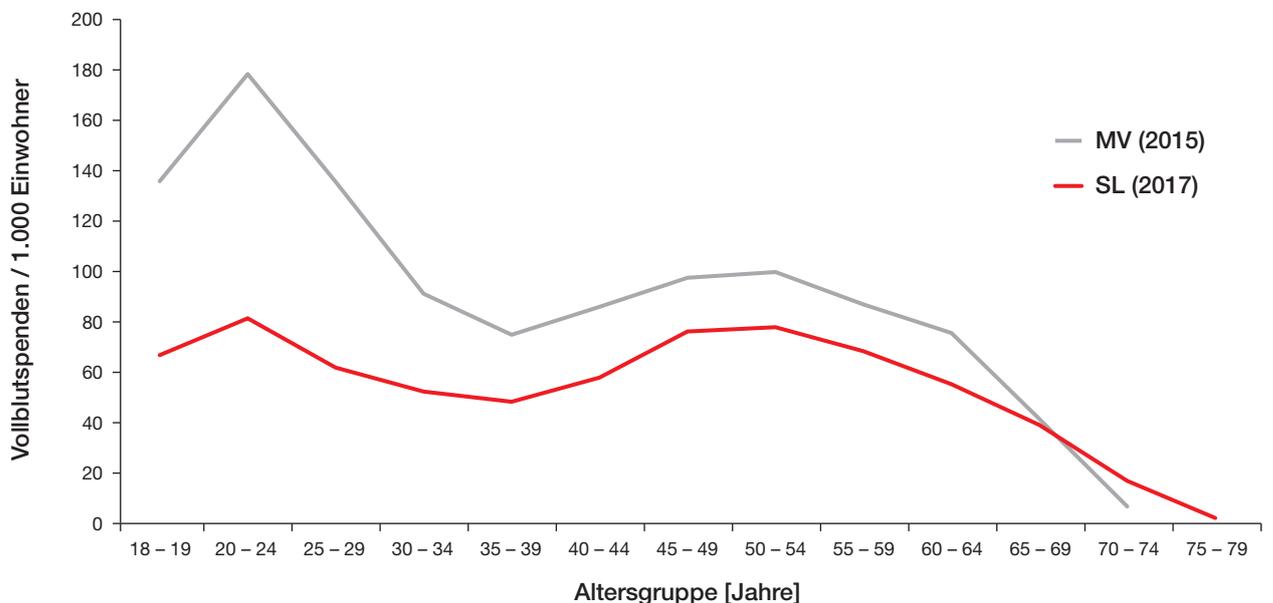


Abbildung 3: Vollblutspenden pro 1.000 Einwohner pro Altersgruppe in Mecklenburg-Vorpommern 2015 und im Saarland 2017 (modifiziert nach Eichler et al. 2020)

Der Rückgang der Vollblutspenden war zwischen den Geschlechtern unterschiedlich stark ausgeprägt. Während bei den < 30-Jährigen die Spenden von weiblichen Spendern um 45,8 % zurückgegangen sind, waren es bei männlichen Spendern nur 30,8 % Rückgang. Dabei sind aber vor allem die Veränderungen der Spenderate / 1.000 Einwohner in dieser Altersgruppe beachtenswert. Während diese bei den < 30-jährigen männlichen Spendern sogar um 1,2 % angestiegen ist, ist die Spenderate von < 30-jährigen weiblichen Spendern um 22,5 % rückläufig. Dieser Unterschied war bei den > 30-Jährigen nicht so stark ausgeprägt (Frauen abso-

lut -12,9 %, Männer -4,0 %). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass junge, männliche Spender vor allem durch den demografischen Wandel verloren gegangen sind, es bei jungen, weiblichen Spendern aber noch andere Gründe gegeben haben muss, die zu einem Rückgang der Spenderate / 1.000 Einwohner geführt haben. Hier besteht gegebenenfalls ein Ansatzpunkt für zukünftige Spender-Werbemaßnahmen.

Unterschiedliche Blutspendedienste

Wie auch im restlichen Bundesgebiet wird in Mecklenburg-Vorpommern und im Saarland der Großteil der Voll-

blutspenden vor allem von den DRK-Blutspendediensten gewonnen, gefolgt von den staatlich-kommunalen Blutspendediensten, während private Blutspendedienste nur eine untergeordnete Rolle in der Versorgung mit Erythrozytenkonzentraten spielen. Beachtenswert sind bei den einzelnen Blutspendediensten Unterschiede bezüglich des Alters der Spender. Während private und staatlich-kommunalen universitäre Blutspendedienste einen großen Teil ihrer Vollblutspenden von < 30-jährigen Spendern gesammelt haben, bezogen die DRK-Blutspendedienste ihre Spenden vor allem von Spendern der Baby-Boom-Generation. Diese Unterschiede in den Altersgruppen der Spender zeigen sich in Mecklenburg-Vorpommern und im Saarland. Entsprechend ist zu erwarten, dass besonders die Blutspendedienste, deren Spenderpopulation vor allem in der Altersgruppe der > 40-Jährigen zu finden ist, in den nächsten 10 – 15 Jahren besonders stark vom demografischen Wandel betroffen sein werden, wenn die Baby-Boom-Generation allmählich altersbedingt oder aufgrund von Komorbiditäten aus dem Spenderpool ausscheidet.

Vorhersagbarkeit des Blutspendeaufkommens

Anhand der erhobenen Daten wurde für Mecklenburg-Vorpommern 2005 das Spendeaufkommen für das Jahr 2015 vorausgerechnet. Die Grundlage hierfür bildeten einerseits die alters- und geschlechtsspezifischen Spenderaten mit der Annahme, dass sich diese nicht verändern würden, auf der anderen Seite die Bevölkerungs-vorausrechnungen des Statistischen Bundesamtes. Faktisch war 2015 das tatsächliche Blutspendeaufkommen (ca. 97.000 VB) nur 5 % höher als das vorausgerechnete

(ca. 91.700 VB). Die wichtigste Ursache für diese Abweichung war die Lockerung der altersbedingten Spende-begrenzung zwischen 2005 und 2015. Hierdurch haben mehr Spender im Alter > 65 Jahre weiter Blut gespendet. Daraus schlussfolgern wir, dass sich die Zahl der zukünftigen Vollblutspenden durchaus anhand der Bevölkerungsstruktur vorausberechnen lässt und maßgeblich vom demografischen Wandel abhängig ist.

ENTWICKLUNG DES TRANSFUSIONSBEDARFS

Transfusionsbedarf in den einzelnen Altersgruppen

Circa zwei Drittel aller Erythrozytenkonzentrate werden Patienten transfundiert, die 65 Jahre oder älter sind. Aufgrund des stetig zunehmenden Anteils dieser Bevölkerungsgruppen (Deutschland ≥ 65 Jahre 2005: 19,3 %; 2015: 23,0 %; 2030 voraussichtlich 26,0 %), ist davon auszugehen, dass sich die Zahl der transfusionspflichtigen Patienten erhöhen wird. Trotz dessen wurde der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten bei hospitalisierten Patienten in MV von 2005 (ca. 95.000 EK) bis 2015 (ca. 82.500 EK) reduziert (-13,5 %). Im Saarland wurden laut Statistik des Paul-Ehrlich-Instituts ebenfalls weniger EK verbraucht (2008: ca. 58.480 EK, 2017: ca. 47.900 EK; -5,1 %) (Subanalyse aus¹ durch O. Henseler, Paul-Ehrlich-Institut). Dass dies zumindest in MV vor allem auf eine aktive Reduzierung im Verbrauch zurückzuführen ist und weniger auf Veränderungen in der Bevölkerungsstruktur, zeigt die Abnahme der Transfusionsrate / 1.000 Ein-

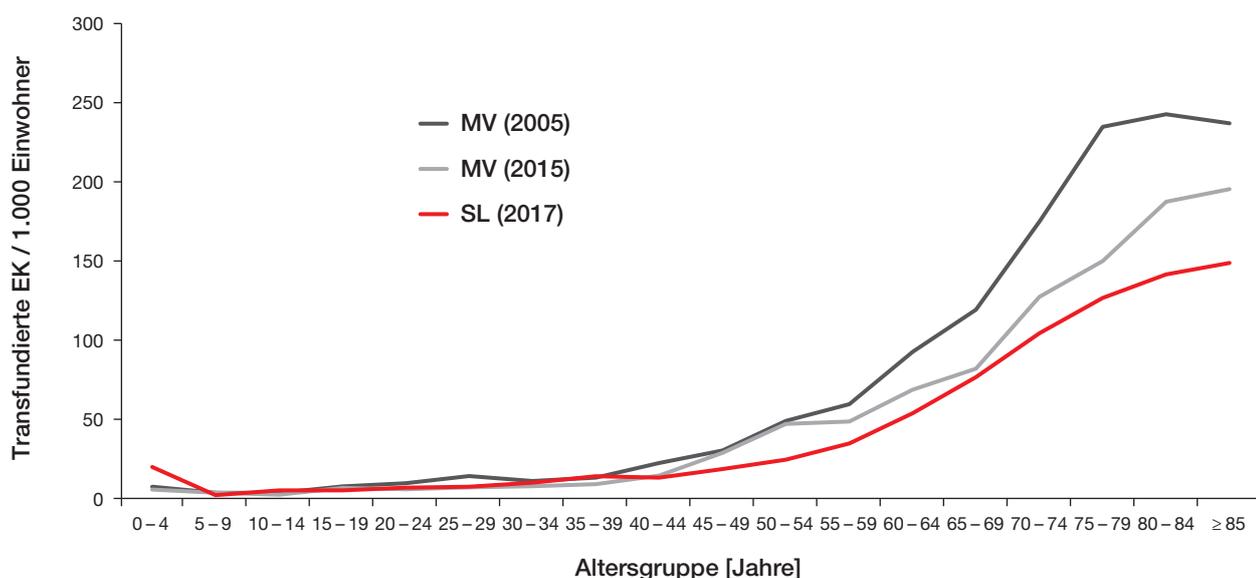


Abbildung 4: Transfundierte EK pro 1.000 Einwohner in Mecklenburg-Vorpommern 2005 und 2015 sowie im Saarland 2017 (modifiziert nach Greinacher et al. 2017 und Eichler et al. 2020)

wohner von 55,9 auf 51,2 EK / 1.000 Einwohner (-8,4 %). Diese Reduktion findet sich hauptsächlich bei den Patienten, die 60 Jahre oder älter sind. Noch geringer ist die Transfusionsrate / 1.000 Einwohner im Saarland mit 40,9 / 1.000 Einwohner und auch hier zeigt sich die Differenz wieder vor allem bei den über 60-Jährigen (**Abbildung 4**). Diese Differenz des Blutbedarfs in den beiden Bundesländern weist darauf hin, dass die medizinische Praxis in diesen beiden Regionen Deutschlands unterschiedlich ist. Es wäre von größtem Interesse, die Altersverteilung der Transfusionsempfänger in den bevölkerungsreichen Bundesländern zu kennen. Dies würde die Abschätzung des künftigen Transfusionsbedarfs deutlich erleichtern.

Transfusionsbedarf in den Fachrichtungen

In beiden Bundesländern wird der Großteil der EK von internistischen Patienten verbraucht (MV: 39,3 %, SL 39,5 %), gefolgt von chirurgischen (MV: 33,4 %, SL 31,7 %) und intensivmedizinischen bzw. Notfallpatienten (MV: 26,2 %, SL 23,2 %) (**Abbildung 5**). In Mecklenburg-Vorpommern ist der Großteil der Reduktion des EK-Verbrauchs zwischen 2005 und 2015 auf chirurgische Patienten zurückzuführen, wenngleich auch bei internistischen und intensivmedizinischen Patienten eine Reduktion zu beobachten war.

Transfusionsbedarf pro Patient

Der mit Abstand größte Teil der transfundierten Patienten in MV erhielt zwei EK (43 %) pro Patient, gefolgt von vier

EK (15 %) und einem EK (11 %). Allerdings sind die Patienten, die ein bis vier EK erhalten haben (insgesamt 75 % aller transfundierten Patienten), für nur ca. ein Drittel des Gesamtbedarfs verantwortlich. Die restlichen 25 % der transfundierten Patienten, die > vier EK pro Patient erhalten haben, verbrauchten zwei Drittel aller transfundierten EK. Dementsprechend ist der Großteil des Verbrauchs auf relativ wenige Patienten zurückzuführen.

Transfusionsbedarf nach Krankenhausgröße

Die Entwicklung des EK-Verbrauchs unterscheidet sich zwischen den Krankenhäusern hinsichtlich ihrer Größe. In Mecklenburg-Vorpommern bzw. im Saarland entfielen im Jahr 2015 bzw. 2017 ca. 45 % der transfundierten EK auf große Krankenhäuser (> 700 Betten). Bei den mittelgroßen Krankenhäusern (400 – 700 Betten) gab es Unterschiede zwischen den Regionen. In MV haben diese Krankenhäuser zusammen nur ca. 14 % der Blutkonserven transfundiert, während es im Saarland 37 % waren. Auf kleine Krankenhäuser (< 400 Betten) entfielen in MV 30 % aller transfundierten Konserven, wohingegen es im Saarland nur ca. 17 % waren. Interessant ist, dass zwischen 2005 – 2015 die kleinen (-18 %) und mittelgroßen (-19 %) Krankenhäuser im Vergleich zu den großen Krankenhäusern (-10 %) in MV einen deutlicheren Rückgang des Verbrauchs von EK verzeichneten. Auch der Transfusionsbedarf, den der einzelne Patient hat, unterschied sich hinsichtlich Fachrichtung und Krankenhausgröße (**Tabelle 1**). Unabhängig von der Krankenhausgröße, wiesen die intensivmedizinischen Patienten den höchsten

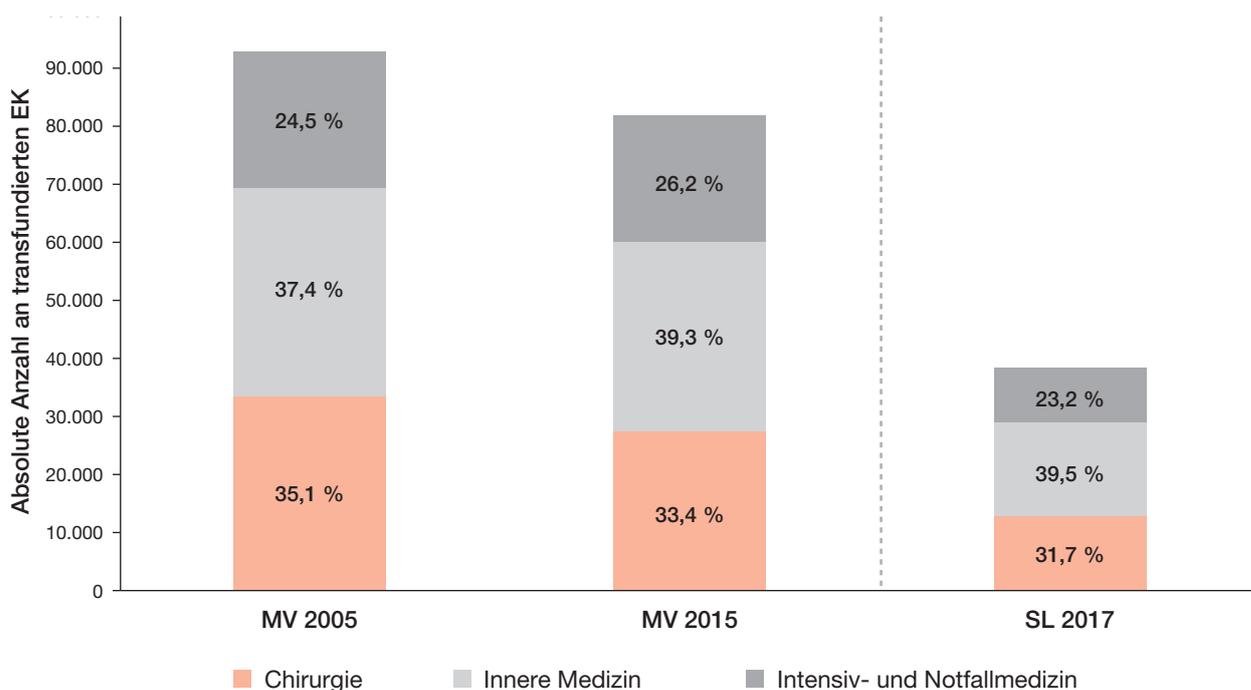


Abbildung 5: Transfusionsbedarf in den einzelnen Fachrichtungen in Mecklenburg-Vorpommern und im Saarland mit jeweiligem Anteil am Gesamtverbrauch in Prozent

	Mittelwert Transfusionsindex* (Median Transfusionsindex)**		
	Chirurgie	Innere Medizin	Intensiv- und Notfallmedizin
Männer	3,7 (2)	4,1 (2)	5,7 (3)
Frauen	3,1 (2)	3,4 (2)	4,7 (2)
Kleine Krankenhäuser (< 400 Betten)	3,2 (2)	2,9 (2)	4,6 (2)
Mittelgroße Krankenhäuser (400 – 700 Betten)	2,6 (2)	3,0 (2)	4,3 (2)
Große Krankenhäuser (> 700 Betten)	3,5 (2)	4,2 (2)	5,7 (3)

Tabelle 1: Mittelwert und Median des Transfusionsindex abhängig von Patientengeschlecht, Krankenhausgröße und Fachrichtung (N = 12.011 Patienten transfundiert mit 54.665 EK) aus Schönborn et al. 2020

*Transfusionsindex ist definiert als Zahl der transfundierten EK pro transfundiertem Patienten

medianen Pro-Kopf-Verbrauch auf. Unabhängig von der Fachrichtung war der mediane Pro-Kopf-Verbrauch in den großen Krankenhäusern (> 700 Betten) am größten. Dies ist vor allem auf die Patientengruppe zurückzuführen, die (zum Teil weitaus) mehr als vier EK benötigten. Der höhere Transfusionsbedarf pro Patienten in den größeren Krankenhäusern ist vermutlich dadurch zu erklären, dass diese Krankenhäuser in der Regel die schwerkranken Patienten behandeln.

Zwischen den einzelnen Krankenhäusern in MV gab es deutliche Unterschiede bezüglich der Entwicklung des EK-Bedarfs im Beobachtungszeitraum (von 2005 – 2015 +41,4 % Zunahme bis -61,9 % Reduktion des Bedarfs). Dies ist wahrscheinlich nicht auf ein unterschiedliches Transfusionsverhalten zurückzuführen, sondern eher auf andere Faktoren, wie beispielsweise auf die Ausweitung einiger Fachrichtungen, neue Spezialisierungen oder eine andere Zusammensetzung der Patienten. Dies kann

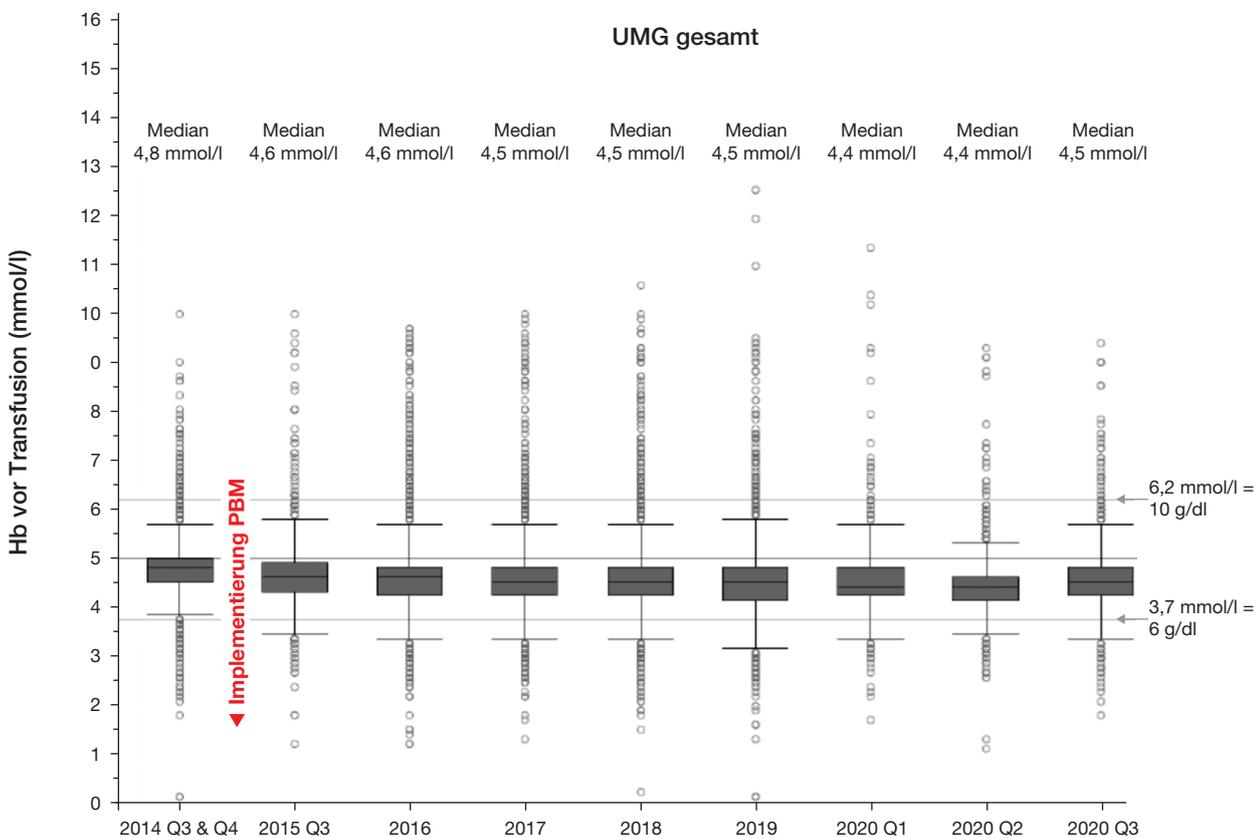


Abbildung 6: Prätransfusioneller Hämoglobinwert (mmol/l) an der Universitätsmedizin Greifswald seit 2014

anhand der aktuell zur Verfügung stehenden Daten nicht geklärt werden.

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Transfusionsbedarf

Obwohl in sämtlichen Beobachtungsjahren in Mecklenburg-Vorpommern und im Saarland mehr Frauen als Männer gelebt haben, wurden zu jeder Zeit mehr EK durch männliche Patienten verbraucht (53,1 – 56,8 %). Dies trifft in MV für alle Patientenkategorien zu, wobei vor allem in der Intensivmedizin männliche Patienten mehr Blut benötigen als Frauen (61,5 % der EK in der Intensivmedizin an männliche Patienten). Dies liegt einerseits an einer höheren Zahl an männlichen Patienten, die transfundiert wurden, andererseits zeigt sich auch bei männlichen Patienten ein höherer Pro-Kopf-Verbrauch als bei weiblichen Patienten (5,1 EK vs. 4,0 EK).

Vorhersagbarkeit des Transfusionsbedarfs

Im Gegensatz zu den Vollblutspenden zeigt sich bei der Vorausberechnung des EK-Verbrauchs eine deutliche Diskrepanz zwischen Vorausberechnung und tatsächlichem Transfusionsbedarf. Anhand der Daten aus dem Jahr 2005 wurde für Mecklenburg-Vorpommern im Jahr 2015 ein Verbrauch von ca. 104.900 EK prognostiziert. Tatsächlich wurden aber nur ca. 82.600 EK benötigt. Dies sind 21,3 % weniger als erwartet. Diese Diskrepanz ist Ergebnis der aktiven Reduktion des Verbrauchs, z. B. im Rahmen des Patient Blood Managements. Wir monitorieren an der Universitätsmedizin Greifswald seit Jahren den prätransfusionellen Hämoglobin (Hb)-Wert. **Abbildung 6** zeigt, dass der mittlere prätransfusionelle Hb-Wert mittlerweile bei 4,5 mmol/l bzw. 7,25 g/dl liegt. In der Detail-

analyse liegen nahezu alle Transfusionen im unteren Bereich des von der Leitlinie Hämotherapie empfohlenen prätransfusionellen Hb-Wertes.

Diese Zahlen weisen sehr darauf hin, dass die Einspareffekte, die durch Optimierung des Transfusionsverhaltens erreicht werden konnten, mittlerweile erreicht sind. Es ist nicht zu erwarten, dass hier noch größere Einspareffekte erzielt werden können. Allerdings können Änderungen der medizinischen Praxis den Blutbedarf noch weiter reduzieren. Beispiele hierfür waren in den letzten Jahren die Implantation von Aortenklappen über einen Herzkatheter ohne Operation oder der Einsatz von monoklonalen Antikörpern und Checkpoint-Inhibitoren in der Onkologie anstelle einer Chemotherapie.

Außerdem gibt es einen weiteren Effekt, der einen ansteigenden Bedarf durch die alternde Bevölkerung bisher kompensiert hat. Die geburtenschwachen Jahrgänge 1940 – 1950 (Zweiter Weltkrieg und unmittelbare Nachkriegszeit) haben im Jahr 2015 die Altersgruppe der 65 – 75-Jährigen erreicht, die für gewöhnlich eine hohe Transfusionsrate aufweist. Durch die in den letzten Jahren verhältnismäßig geringe Größe dieser Bevölkerungsgruppe, fallen die hohen Transfusionsraten nicht so sehr ins Gewicht. Dies wird sich in den nächsten Jahren umkehren, wenn die geburtenstarke Baby-Boom-Generation die Altersgruppen mit hohen Transfusionsraten erreicht. Dies wird deutlich, wenn man die prozentuale Veränderung der Bevölkerung und des Transfusionsbedarfs von 2005 – 2015 in den einzelnen Altersgruppen nebeneinander darstellt (**Abbildung 7**). Eine Zunahme einer Altersgruppe (bspw. 55 – 65 Jahre) hatte unmittel-

Geburtsjahrgang, der 2015 die entsprechende Altersgruppe erreichte:

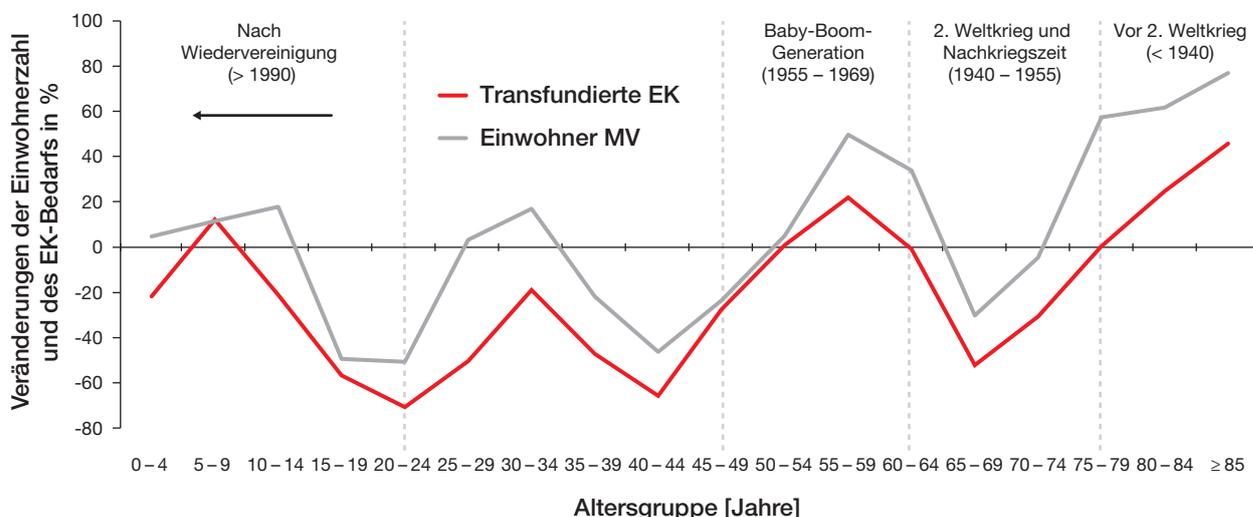


Abbildung 7: Prozentuale Veränderungen der Bevölkerung und des Transfusionsbedarfs in MV von 2005 – 2015 (modifiziert nach Schönborn et al. 2020)

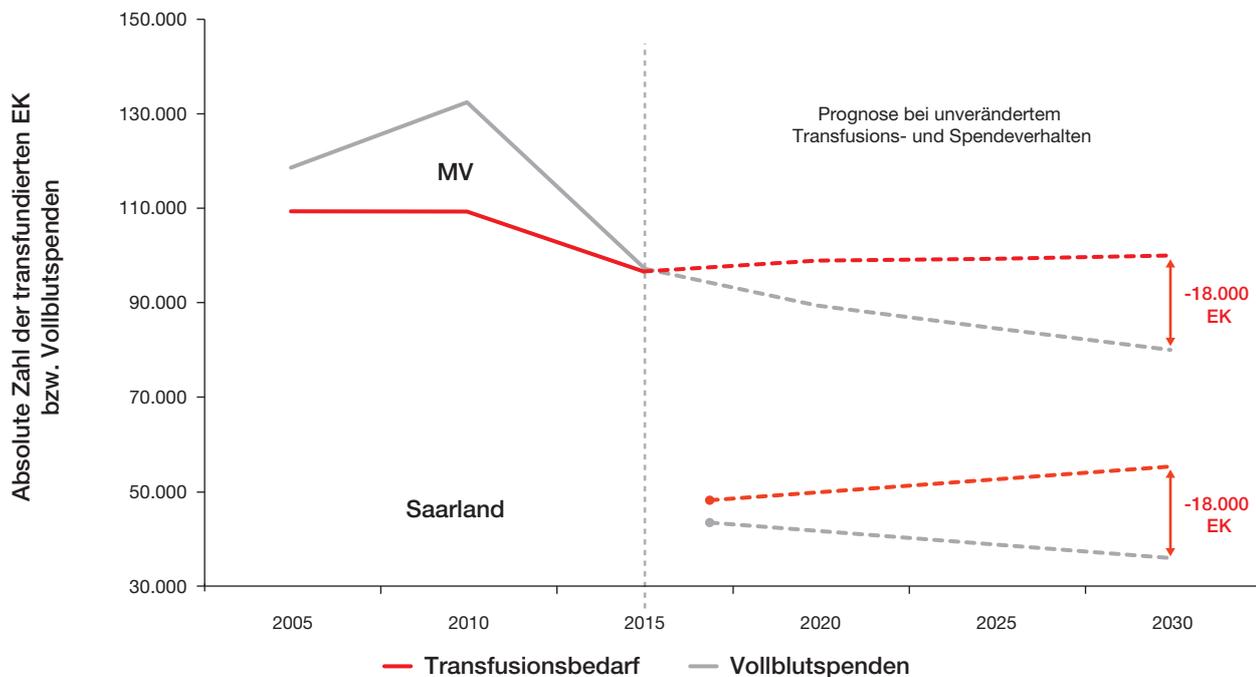


Abbildung 8: Prognose der zukünftigen Vollblutspenden und des EK-Bedarfs in MV und im Saarland (modifiziert nach Greinacher et al. 2017 und Eichler et al. 2020)

bar eine Zunahme des EK-Verbrauchs zur Folge. Andererseits, reduzierte sich die Größe einer Altersgruppe (bspw. 10 – 25 Jahre), zog das auch eine prozentual ähnlich ausgeprägte Reduktion des Transfusionsbedarfs nach sich. Nichtsdestotrotz war der prozentuale Rückgang im Verbrauch in beinahe allen Altersgruppen stärker ausgeprägt als der Rückgang der jeweiligen Bevölkerungsgruppe. Diese Differenz spiegelt die aktive Reduktion der Transfusionsraten wider.

PROGNOSE DER ZUKÜNFTIGEN SPENDEZAHLEN UND DES TRANSFUSIONSBEDARFS

Die Vorausberechnung des zukünftigen Spendenaufkommens und Transfusionsbedarfs erfolgt auf Grundlage der Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes und der Annahme, dass Spende- und Transfusionsraten konstant bleiben (Abbildung 8).

Dies würde für Mecklenburg-Vorpommern und das Saarland im Jahr 2030 zusammengerechnet ein Defizit von ca. 36.000 EK bedeuten, die aufgrund fehlender Vollblutspenden nicht in diesen Bundesländern gewonnen werden können und aus anderen Regionen importiert werden müssen. Daten aus anderen Bundesländern für Vorausberechnungen liegen derzeit nicht vor. Nimmt man aber an, dass sich andere Bundesländer aufgrund des

demografischen Wandels in einer ähnlichen Versorgungssituation befinden, so müsste man im Jahr 2030 deutschlandweit mit einem Defizit von über einer Million EK rechnen. Hierbei handelt es sich allerdings um ein Worst-Case-Szenario: Die Annahme, dass sich zukünftige Spendezahlen anhand der Bevölkerungsentwicklung vorausberechnen lassen, hat sich in unserer Langzeitstudie bestätigt. Die Transfusionsrate reduzierte sich hingegen deutlich, da sie maßgeblich von Änderungen in der medizinischen Praxis abhängig war. Ob diese Entwicklung jedoch weiter anhält und Transfusionsraten auch zukünftig weiter sinken, ist fraglich. Wie oben ausgeführt sind die Möglichkeiten der Reduktion des prätransfusionellen Hämoglobinwerts bereits ausgeschöpft. Dennoch ist bei unzureichender Datenlage unklar, ob das Potenzial in kleineren Krankenhäusern ebenso ausgeschöpft ist, wie an den Zentren der Maximalversorgung, bei denen der prätransfusionelle Hämoglobinwert systematisch gemessen wurde. Unsere Studie hat gezeigt, dass es hinsichtlich des Transfusionsverhaltens zwischen verschiedenen Krankenhausgrößen Unterschiede gibt.

Dennoch, europäische Nachbarländer haben z. T. deutlich geringere Transfusionsraten als Deutschland (zum Vergleich: Deutschland 44 / 1.000 Einwohner 2018, Niederlande 24 / 1.000 Einwohner 2017^{1,7}). Die Ursachen dafür sind aktuell unklar. Ein unterschiedlicher Umgang mit Patienten unter Maximaltherapie oder chronisch transfusionspflichtigen Palliativpatienten, oder aber eine geringere

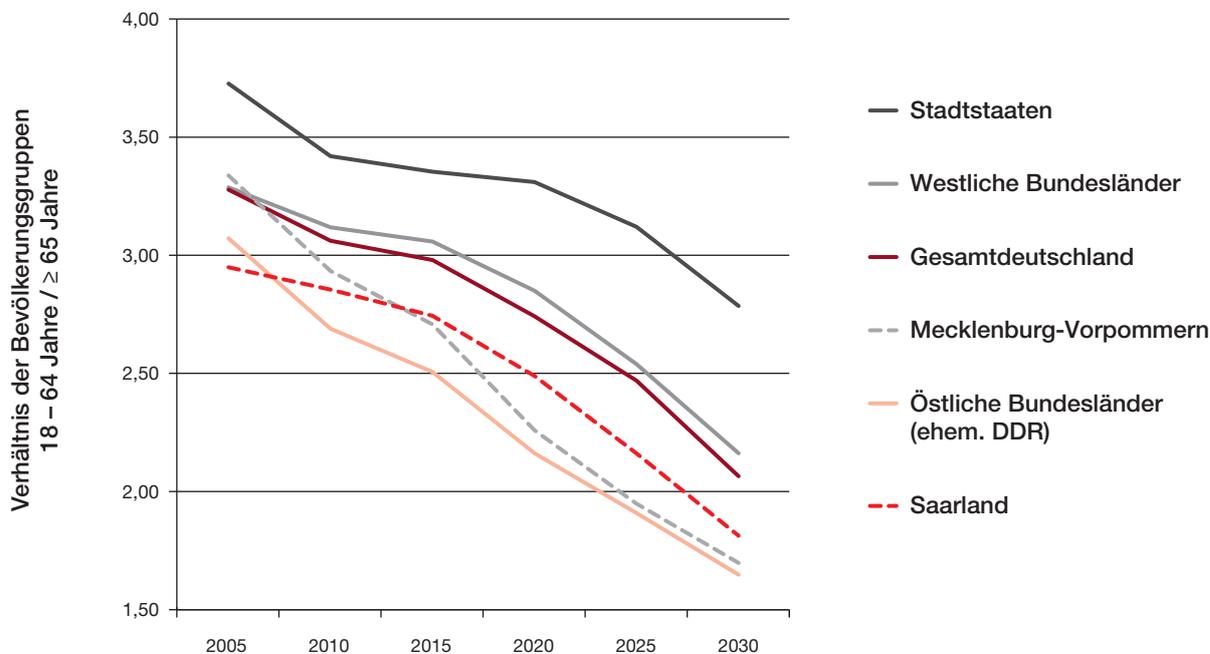


Abbildung 9: Ratio der Altersgruppe 18 – 64 Jahre („potenzielle Spenderpopulation“) zur Altersgruppe der ≥ 65-Jährigen („potenzielle Empfängerpopulation“, > 60% aller EK an diese Altersgruppe) für einzelne Regionen in Deutschland (modifiziert nach Schönborn et al. 2017)

Anzahl an Intensivbetten sowie Operationen, die häufig mit EK-Transfusionen einhergehen, oder die Indikationsstellung für invasive / aggressive Therapien bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung können diskutiert werden. Aus unserer Sicht weisen die bisherigen Daten aus Mecklenburg-Vorpommern und dem Saarland allerdings deutlich darauf hin, dass der oft geäußerte Vorwurf, dass in Deutschland viel zu unkritisch transfundiert wird, nicht zutrifft. Wenn derzeit in Mecklenburg-Vorpommern ein Viertel der Patienten zwei Drittel aller Blutkonserven benötigt, kann die Reduktion der Transfusionsrate von ca. 52 / 1.000 Einwohner auf 24 / 1.000 Einwohner wie in den Niederlanden nur dadurch erreicht werden, dass die Transfusion bei Patienten, die sehr viele Blutkonserven benötigen, stark eingeschränkt wird. Dies erfordert eine ethische / gesellschaftliche Diskussion und nicht die Entscheidung der Transfusionsmediziner, ausreichend Blutkonserven zur Verfügung zu stellen, wenn der behandelnde Arzt eine Transfusionsindikation sieht.

ZWEI MODELLREGIONEN FÜR DIE BLUTVERSORGUNG

Mecklenburg-Vorpommern und das Saarland entsprechen zusammen mit 2,6 Mio. Einwohnern nur ca. 3,1 % der Gesamtbevölkerung Deutschlands. Inwieweit sich unsere Ergebnisse auf andere Bundesländer übertragen lassen, ist unklar. Vergleichen wir jedoch die Bevölke-

rungsentwicklung einzelner Regionen Deutschlands wird deutlich, dass dasselbe Verhältnis von potenzieller Spenderpopulation zu potenzieller Empfänger-Population in den westlichen Bundesländern ca. zehn Jahre (im Saarland ca. fünf Jahre) später eintritt als in den östlichen Bundesländern (siehe **Abbildung 9**). Daher ist auch in diesen Regionen mit zunehmenden Problemen in der Blutversorgung zu rechnen, wenn die Zahl der Vollblutspenden nicht in ausreichendem Maße angehoben werden kann.

HERAUSFORDERUNG FÜR DIE ZUKÜNFTIGE BLUTVERSORGUNG

In vielen Regionen Deutschlands sind parallel zu einem sinkenden Transfusionsbedarf in den letzten Jahren die Spenderzahlen aktiv reduziert worden, um den Verwurf zu minimieren. In persönlicher Kommunikation der Autoren mit den anderen Blutspendediensten in Mecklenburg-Vorpommern und dem Saarland wird deutlich, dass es jetzt jedoch zunehmende Anstrengungen erfordert, die Zahl der Vollblutspenden auf dem aktuellen Niveau zu halten und es noch deutlich schwieriger wird, sie in Hinblick auf einen steigenden EK-Bedarf zu erhöhen. Diese Situation hat sich durch die Corona-Pandemie nochmals verschärft. Wenn eine alternde Bevölkerung in diesen Regionen in Zukunft wieder zu einer Erhöhung des EK-Bedarfs führt, ist aktuell unklar, ob genügend Spender reaktiviert werden können.

Grundlage für eine verlässliche Bedarfsplanung sind solide Informationen zum Transfusionsbedarf in verschiedenen Altersgruppen und bei unterschiedlicher Grunderkrankung. Bereits heute stehen in Deutschland für alle Patienten Daten zu Alter, Geschlecht, DRG sowie Transfusionsbedarf zur Verfügung. Eine systematische Auswertung, beispielsweise im Rahmen der Berichterstattung nach Transfusionsgesetz § 21, fehlt jedoch bisher. Ein Monitoring dieser Daten kann die Grundlage darstellen, die Strategien für die zukünftige Bedarfsplanung und -sicherung zu verbessern, drohende Defizite der regionalen Blutversorgung rechtzeitig zu erkennen und diesen lokal oder ggf. überregional entgegenzusteuern.

Die Autoren



Dr. med. Linda Schönborn
Universitätsmedizin KdöR Greifswald
Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin
Abteilung Transfusionsmedizin
Linda.Schoenborn@med.uni-greifswald.de



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



Prof. Dr. med. Hermann Eichler
Institutsdirektor, Facharzt für Transfusionsmedizin,
Hämostaseologe
Institut für Klinische Hämostaseologien und
Transfusionsmedizin
Universität des Saarlandes
hermann.eichler@UKS.eu

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

Extrazelluläre Vesikel – Zelltherapie der nächsten Generation

Zusammenfassung

Neben Partikeln und löslichen Faktoren werden extrazelluläre Vesikel (EVs) von vielen Zellarten im menschlichen Organismus sezerniert. EVs vermitteln komplexe und zielgerichtete interzelluläre Kommunikationsprozesse und kontrollieren physiologische und pathophysiologische Prozesse. EVs von geeigneten Zellen können pathophysiologischen Prozessen entgegenwirken und als neue Wirkstoffklasse in verschiedenen Anwendungsgebieten dienen: optimierte Wirkstoffverabreichung, Impfungen, anti-infektiöse, Anti-Tumor-, immunomodulatorische oder regenerative Therapien. Die Translation EV-basierter Therapeutika in die Klinik erfordert den Fokus auf Wirksamkeit, Sicherheit und die Kontrolle von Herstellungsprozessen durch Qualitätssicherungsmaßnahmen. In diesem Artikel werden bisherige Erkenntnisse und zukünftige Strategien für die klinische Testung von EV-Therapeutika aufgezeigt. Wir werden darstellen, warum die Entwicklung neuartiger EV-Therapeutika fachlich perfekt mit der Expertise von Teams in transfusionsmedizinischen Einrichtungen umzusetzen ist.

Summary

Among particles and soluble factors, extracellular vesicles (EVs) are secreted by virtually all human cells. EVs mediate complex and targeted intercellular communication and essentially participate in physiological and pathophysiological processes. EVs of various cells may counteract pathogenic processes and thus serve as a novel class of therapeutic agents in different approaches, including drug-delivery, pathogen-vaccination, anti-infectious, anti-tumour, immune-modulatory or regenerative therapies. Translating EV-based therapeutics into clinical evaluation requires the focus on efficacy, safety and a tight control of manufacturing and quality assurance. Here, we highlight scientific achievements and strategies for the clinical investigation of EV-based therapeutics. We will illustrate how EVs as novel therapeutic entity perfectly fit into the aegis of Transfusion Medicine experts.

EINLEITUNG

Im Wesentlichen haben alle Zellen eines Organismus die Fähigkeit, eine Vielzahl von Vesikeln (z. B. Exosomen, Mikrovesikel, apoptotische Körperchen) mit einer Größe von etwa 70 Nanometern bis zu einigen Mikrometern in ihre extrazelluläre Umgebung freizusetzen. Diese sezernierten Vesikel werden zusammenfassend als extrazelluläre Vesikel (EVs) bezeichnet. EVs übertragen Informationen zwischen Zellen, Organen und sogar zwischen unterschiedlichen Organismen. Sie finden sich in vielen Körperflüssigkeiten einschließlich Blut, Urin, Liquor, Milch, cerebrospinaler Flüssigkeit und Speichel^{1–4}. Des Weiteren transportieren sie mutmaßlich nicht prozessierbare Metabolite von Zellen zum Abbau in die Leber. EVs sind bläschenartige Strukturen, die von Phospholipidmembranen umgeben sind. Sie können unterschiedlichste zelltypische Kombinationen von Proteinen, Enzymen, Wachstumsfaktoren, kodierenden oder nicht-kodierenden RNAs, Rezeptoren, Zytokinen, Lipiden und Metaboliten enthalten. Kleine EVs werden oft auch Exosomen genannt und sind als 70–150 nm große, nanovesikuläre Strukturen definiert, die aus dem endosomalen Kompartiment von Zellen aktiv ausgeschleust werden. Während der Reifung knospen Teile der endosomalen Außenmembran als intraluminal Vesikel in das Innere der reifenden Endoso-

men, um multivesikuläre Strukturen (multivesicular bodies, MVBs) zu bilden. Bei der Fusion von MVBs mit der Plasmamembran, die erstmals 1983 am Beispiel von Reticulozyten beschrieben wurde, werden die intraluminalen Vesikel als Exosomen in die extrazelluläre Umgebung freigesetzt^{5–7}. Da mithilfe unterschiedlicher Labormethoden verschiedene Vesikel-Arten mit überlappenden Größenbereichen angereichert werden, wird in diesem Artikel die allgemeine Bezeichnung extrazelluläre Vesikel (EV) verwendet, auch wenn in Originalarbeiten die kleinen EVs oftmals als Exosomen bezeichnet werden. Nach einer wegweisenden Publikation von 2007 (Valadi et al.), in der gezeigt wurde, dass humane mRNA über EVs in Mäuse übertragen werden konnten, sind EVs in den Fokus der biomedizinischen Forschung gerückt⁸. Seither gibt es einen exponentiellen Anstieg von Veröffentlichungen zum Thema. Unterschiedliche Methoden zur Charakterisierung von EVs, die Suche nach adäquaten Ausgangsmaterialien für EVs und die pharmazeutische Entwicklung von naiven oder modifizierten EVs sind zentrale Punkte der Entwicklung von EV-Therapeutika (siehe **Abb. 1: Charakterisierung, pharmazeutische Produktion und klinische Entwicklung von EV-Therapeutika**). Die Forschung an EVs kann im Feld der Biomarker und für diagnostische Zwecke (Stichwort *liquid biopsy*) wertvolle Entwicklungen ermöglichen. EVs als Zelltherapeutika der nächsten Generation können

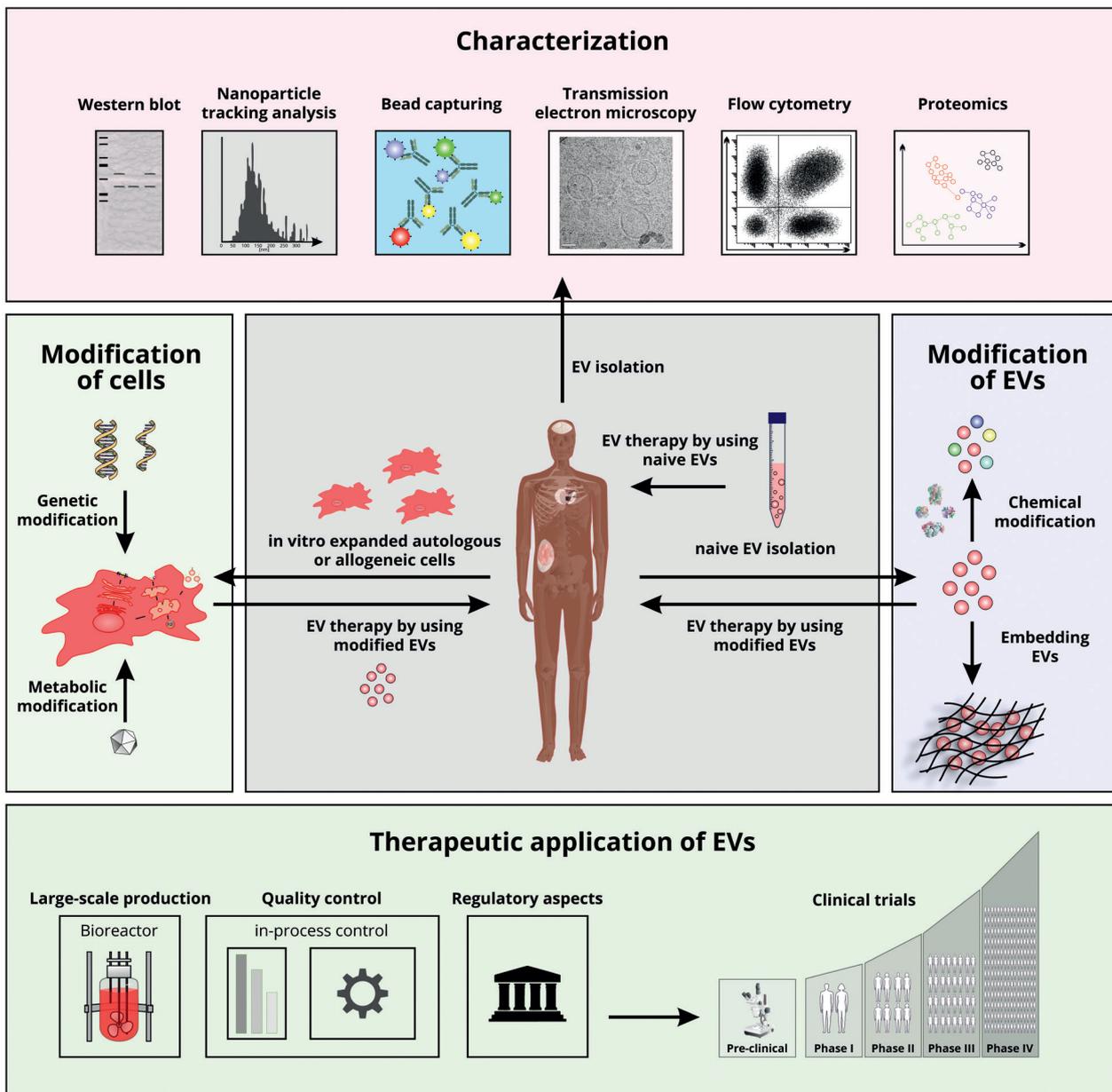


Abbildung 1: Charakterisierung, pharmazeutische Produktion und klinische Entwicklung von EV-Therapeutika

im Sinne einer zellfreien Zelltherapie innovative Behandlungsoptionen für vielfältige klinische Herausforderungen liefern. Die therapeutischen Konzepte reichen von Möglichkeiten optimierter Wirkstoffverabreichung über Impfungen bis hin zu Anti-Tumor-, anti-infektiösen, immunmodulatorischen oder regenerativen Therapien⁴. Eine Auflistung der in der Datenbank registrierten klinischen Studien, Indikationsstellungen und Verabreichungsformen auf www.clinicaltrials.gov des National Institute of Health (NIH, USA) ist in der **Tabelle 1: Klinische Studien mit Prüfpräparaten „Extrazelluläre Vesikel, EV oder Exosomen“** zusammengefasst. Die klinische Erprobung von EV-Therapeutika befindet sich derzeit meist im Stadium der Phase-I- oder Phase-II-Prüfung. Angesichts der Expertise für pharmazeutische Produktion, Entwicklung und Quali-

tätssicherung von biologischen Arzneimitteln (beispielsweise Blutprodukten und Zelltherapeutika), die mit unserem Fach verbunden ist, hat die Suche nach und die Herstellung von effizienten und sicheren EV-Therapeutika ein spannendes und innovatives Kapitel für die Transfusionsmedizin eröffnet.

MODIFIZIERTE EVS UND SPEZIFISCHE WIRKSTOFFABGABE (DRUG DELIVERY)

EVs rücken als Systeme zur gezielten Wirkstoffverabreichung von Arzneimitteln mit pharmakologisch schwierigen Profilen in den Vordergrund. Herausforderungen wie eine zu hohe Toxizität für den Organismus, geringe Anrei-

cherung des Wirkstoffs im Zielgewebe oder kurze Halbwertszeiten könnten durch Wirkstoffverpackung in EVs überwunden werden^{9–11}. Potenzielle Vorteile von EVs gegenüber synthetischen Vesikeln wie Liposomen können unter anderem durch verringerte Immunogenizität und Toxizität, durch erhöhte Stabilität im Gewebe und durch intrinsische Homing-Fähigkeiten von EVs gegeben sein¹². Substanzen, die durch den EV-gestützten Transport besonders gut am Zielort wirken können, sind kleine RNA-Therapeutika, einschließlich miRNAs und siRNAs, entzündungshemmende Mittel sowie Krebsmedikamente¹⁰. RNAs können durch RNA-Interferenz die Hemmung spezifischer Genexpression in Zielzellen bewirken. Die Aufnahme in die Zielzellen ist jedoch für die großen und hydrophilen Nukleinsäure-Moleküle durch die Zellmembran eingeschränkt. Daher werden EVs als Schleusensysteme benötigt. Im Vergleich zu viralen und kationischen Carrier-Systemen können EVs die Wirkstoffe ohne die Gefahr der unkontrollierten Virusintegration in die Zielzellen beziehungsweise ohne Toxizität für das Zielgewebe anliefern¹³.

Um EVs zu modifizieren und mit therapeutischen Molekülen zu beladen, werden hauptsächlich zwei Verpackungs-Strategien untersucht: (1) in Post-Loading-Ansätzen werden EVs nach der Isolierung beladen, diese Strategie ist auch als exogene Beladungsmethode bekannt¹⁴; (2) mit Pre-Loading-Methoden werden Zellen modifiziert, bevor oder während sie EVs abgeben, auch endogene Beladungsmethode genannt^{9, 10, 15}. Einige Gruppen berichten einen funktionellen siRNA-Transport in Empfängerzellen durch EVs, die mittels Elektroporation mit entsprechenden RNA-Molekülen beladen worden sind^{16–18}. Die Effizienz der Beladung ist aufgrund der möglichen Aggregation von siRNAs im Elektroporationspuffer mutmaßlich deutlich überschätzt worden¹⁹. Andere Arbeiten stellen die Elektroporation als Methode zur Beladung von EVs mit RNAs in Frage^{14, 20}.

EVS UND MALIGNEN ERKRANKUNGEN

Die Idee, EVs als Anti-Tumor-Impfstoffe zu verwenden, entwickelte sich bereits vor 25 Jahren^{21, 22}. EVs wurden durch Ultrazentrifugation von konditionierten Medien von Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen geerntet, die mit antigenen Peptiden stimuliert wurden. Diese EVs enthielten MHC-Peptid-Komplexe, die in Tiermodellen eine CD4- und CD8-T-Zellantwort hervorriefen. In der Tat wurde eine Abstoßung wachsender Tumore in immun-kompetenten Mäusen durch aktivierte tumorspezifische zytotoxische T-Zellen beobachtet²¹. Diese Befunde führ-

ten in Frankreich zur Durchführung einer klinischen Phase-I-Studie bei Melanompatienten und einer klinischen Phase-I-Studie gegen Lungenkrebs in den USA^{23, 24}. Beide klinische Studien verwendeten GMP-kompatible Protokolle (Good Manufacturing Practice) zur Herstellung von EV-Präparaten aus Kulturüberständen von Patienten autologer, entsprechend konditionierter dendritischer Zellen²⁵. Mit einer kleinen Anzahl an Patienten zeigten diese klinischen Studien hauptsächlich die Durchführbarkeit und Sicherheit der EV-Verabreichung. In der Folge wurde eine Studie der Phase II (NCT01159288) geplant und an Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs durchgeführt²⁶ (siehe **Tabelle 1**: Klinische Studien). Auch wenn die Therapie zu vielversprechenden NK-Zell-Effekten führte, erfüllten die erzielten Ergebnisse leider nicht die Erwartungen; mutmaßlich wurde ein nicht optimales Adjuvans verwendet²⁷.

Ein anderes Konzept einer EV-basierten Anti-Tumor-Therapie verfolgt eine laufende Phase-I-Studie zur Behandlung von metastasierendem Pankreas-Karzinom mit nachgewiesener KRAS G12D-Mutation. Hier soll die onkogen-wirkende KRAS-Mutation mithilfe von kurzen (short) interferierenden RNAs (siRNAs) in ihrer Wirkung neutralisiert werden; genauer, EVs von genetisch modifizierten mesenchymalen Stromazellen sollen KRAS G12D-siRNA in die Pankreastumorzellen transportieren und hierdurch die Translation konstitutiv aktiver KRAS-Proteine inaktivieren (NCT03608631). Ergebnisse stehen aus, so dass die sehr vielversprechende Ergebnisse aus Tierstudien noch nicht durch klinische Daten untermauert worden sind.

Auch gibt es weitere therapeutische Ansätze, die bereits in klinischer Erprobung sind. EVs von genetisch modifizierten Zellen (*human embryonic kidney cells*, HEK 293) werden mit einem für seine Anti-Tumor-Wirksamkeit bekannten STING Agonisten, dem *small molecule CDN* (cyclic di-nucleotide) beladen. Freie STING-Agonisten besitzen jedoch nur eine begrenzte Wirksamkeit (niedrige Tumoretention und schlechte Membranpermeabilität). Assoziiert mit EVs (ExoSTING™) wurde in Tumormodellen eine 100-fach erhöhte Wirksamkeit erzielt. Entsprechend wurde eine EV-basierte Therapie mit ExoSTING™ entwickelt, die nun in einer multizentrischen, nicht verblindeten Phase I/II klinischen Studie erprobt werden soll. Bis zu 180 Patienten sollen intratumorale Injektionen bei fortgeschrittenen, metastasierenden soliden Tumoren wie zum Beispiel bei Plattenepithelkarzinom von Kopf oder Hals oder bei triple-negativem Mammakarzinom erhalten (NCT04592484, siehe **Tabelle 1**: Klinische Studien).

EVS UND INFEKTIOSE ERKRANKUNGEN

Krankheitserreger wie Pilze, Helminthen (Platt- und Spulwürmer) und Bakterien sowie parasitäre Protozoen einschließlich Plasmodium, Toxoplasma, Trypanosoma, Leishmania und Trichomonaden sezernieren ebenso wie menschliche Zellen EVs. Sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien können EVs freisetzen, diese werden allgemein als *outer membrane vesicles* (OMVs) bezeichnet^{28–32}. Darüber hinaus können pathogeninfizierte Zellen Vesikel freisetzen, die pathogenspezifische Antigene tragen. EVs mit erregerspezifischen Antigenen wurden beispielsweise aus Makrophagen isoliert, die mit *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* BCG, *Salmonella typhimurium* oder *Toxoplasma gondii* sowie aus murinen Retikulozyten, die mit *Plasmodium yoelii* infiziert wurden. Ähnlich wie in den Anti-Tumor-Studien wurden solche EVs als Impfstoffe in zahlreichen präklinischen Mausmodellen untersucht^{28,33–39}.

Vor mehr als zehn Jahren hat Novartis bereits einen Impfstoff namens Bexsero entwickelt, der auf OMVs basiert, die aus *Neisseria meningitidis* gewonnen werden. Bexsero wird als Impfstoff gegen Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppe B bei Kindern verwendet^{40,41}. Außerdem, wurden in präklinischen Modellen Nanovesikel, die aus bakteriellen Komponenten ohne äußere Bakterienmembranen bestehen, als Impfstoff getestet. Es wurde festgestellt, dass diese bei Mäusen einen Schutz gegen bakterielle Sepsis induzieren⁴².

Seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie sind weltweit Millionen von Menschen von der COVID-19-Erkrankung betroffen, wobei die Anzahl der Todesfälle weltweit die Millionengrenze übersteigt. Neben vielfältigen Studien in den Lebenswissenschaften, gibt es auch etliche EV-basierte Studien. Beispielsweise wird in einer klinischen Phase-I-Studie die Wirkung von durch Inhalation applizierte T-Zell abstammenden EVs auf die COVID-19-induzierte Pneumonien untersucht (NCT04389385). Auch hier sind noch keine klinischen Ergebnisse berichtet worden. Im Gegensatz hierzu gibt es wie im nächsten Kapitel detailliert beschrieben, eine Reihe von publizierten Arbeiten, die die Sicherheit und Wirksamkeit von EVs aus mesenchymalen Stromazellen (MSC-EVs) als anti-inflammatorisches Agens bei der Therapie von COVID-assoziierten Lungenschäden beschreiben.

NATIVE MSC-EVS UND GEWEBEREGENERATION DURCH IMMUNMODULATION

Die Rolle von EVs als wichtige Akteure bei der Vermittlung der biologischen Aktivität von MSCs wird zunehmend klarer. Ursprünglich wurden MSCs als Subpopulation von stromalen Knochenmarkszellen mit osteogenem Potenzial beschrieben^{43,44}. MSCs wurden aufgrund ihrer einfachen Handhabung und ihrem breiten in vitro-Differenzierungspotenzial vielfältig in regenerativen Therapien eingesetzt^{45–49}. Sie können aus verschiedenen Geweben wie Knochenmark, Fettgewebe und Nabelschnurblut und -gewebe gewonnen werden^{50–53} und vermitteln in vielen Modellen lokale bzw. systemische immunmodulierende Effekte. 2002 wurde erstmals beschrieben, dass MSC die Proliferation von mitogen-stimulierten T-Zellen unterdrücken⁵⁴. Es stellte sich ebenso heraus, dass MSCs die Reifung und Aktivierung von dendritischen Zellen hemmen, B-Zell- und NK-Zellfunktionen modulieren, die regulatorische T-Zell-Bildung fördern und die Polarisierung von klassisch aktivierten proinflammatorischen M1-Makrophagen zu alternativ aktivierten anti-entzündlichen M2-polarisierten Makrophagen bewirken^{55–62}. Nachdem applizierte MSCs im Wesentlichen im Lungengewebe und nur äußerst selten in betroffenen Geweben gefunden wurden, die von der MSC-Therapie profitieren^{63–65}, untersuchten diverse Gruppen parakrine Wirkmechanismen der MSCs. In der Tat ließen sich ähnliche therapeutische Aktivitäten in MSC-Kulturüberständen nachweisen wie sie nach Applikation der Zellen beobachtet wurden^{66–68}. Auf der Suche nach den aktiven Komponenten in den Kulturüberständen sind dann zwei Gruppen unabhängig voneinander auf EVs als Wirkstoffe gestoßen, die Gruppe von Sai Kiang Lim und Dominique de Kleijn im Kontext von myokardialen Infarktmodellen und die Gruppe von Giovanni Camussi in einem akuten Nierenschädigungsmodell^{61,69}. MSC-EVs werden jedoch, ebenso wie EVs von anderen Zellarten, selten als homogene Fraktion isoliert, sondern werden oft in unterschiedlichen Größen und gemeinsam mit löslichen Faktoren und Partikeln als parakrine Sekretomfraktion von Zellen gewonnen (siehe Transmissionselektronenmikroskopie in **Abb. 1**).

Aufgrund des präklinisch therapeutischen Potenzials und dem Fehlen von Behandlungsalternativen wurde 2011 die erste dokumentierte klinische MSC-EV-Gabe in einem Heilversuch am Universitätsklinikum Essen (Forschungsgruppe Bernd Giebel) durchgeführt. In dieser experimentellen Heilbehandlung einer steroidrefraktären GvHD-Patientin wurden MSC-EVs in steigenden Dosen in Abständen von zwei bis drei Tagen über einen Zeitraum von

No	clinicaltrials.gov Identifikation	Datum	Titel der Studie	Erkrankungen/Organsysteme
1	NCT04657458	07.12.2020	Expanded Access Protocol on Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicle Infusion Treatment for Patients With COVID-19 Associated ARDS	COVID-19; ARDS; Hypoxia, Cytokine Storme;
2	NCT04652531	23.11.2020	Autologous Serum-derived EV for Venous Trophic Lesions Not Responsive to Conventional Treatments (SER-VES-HEAL)	Varicose Ulcer; Varicose Veins; Vascular Diseases, Cardiovascular Diseases; Leg Ulcer; Skin Ulcer, Skin Diseases
3	NCT04602442	21.10.2020	Safety and Efficiency of Method of Exosome Inhalation in COVID-19 Associated Pneumonia (COVID-19EX02)	COVID-19; Pneumonia; Lung Diseases; Respiratory Tract Diseases and Infections
4	NCT04592484	19.10.2020	A First-in-Human Study of CDK-002 (exoSTING) in Subjects With Advanced/Metastatic, Recurrent, Injectable Solid Tumors	Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Triple Negative Breast Cancer, Anaplastic Thyroid Carcinoma, and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma
5	NCT04544215	03.09.2020	A Clinical Study of Mesenchymal Progenitor Cell Exosomes Nebulizer for the Treatment of Pulmonary Infection	Drug-resistance
6	NCT04602104	25.08.2020	A Clinical Study of Mesenchymal Stem Cell Exosomes Nebulizer for the Treatment of ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
7	NCT04493242	29.07.2020	Extracellular Vesicle Infusion Therapy for Severe COVID-19 (EXIT COVID-19)	COVID-19; ARDS; Pneumonia, Viral
8	NCT04491240	27.07.2020	Evaluation of Safety and Efficiency of Method of Exosome Inhalation in SARS-CoV-2 Associated Pneumonia. (COVID-19EXO)	COVID-19; SARS-CoV-2 Pneumonia, COVID-19
9	NCT04327635	25.05.2020	Safety Evaluation of Intracoronary Infusion of Extracellular Vesicles in Patients With AMI	Heart Attack
10	NCT04313647	17.05.2020	A Tolerance Clinical Study on Aerosol Inhalation of Mesenchymal Stem Cells Exosomes In Healthy Volunteers	Healthy
11	NCT04389385	12.05.2020	COVID-19 Specific T Cell Derived Exosomes (CSTC-Exo)	Corona Virus Infection; Pneumonia
12	NCT04388982	28.04.2020	The Safety and the Efficacy Evaluation of Allogenic Adipose MSC-Exos in Patients With Alzheimer's Disease	Alzheimer Disease
13	NCT04356300	19.04.2020	Exosome of Mesenchymal Stem Cells for Multiple Organ Dysfunction Syndrome After Surgical Repaire of Acute Type A Aortic Dissection	Multiple Organ Failure

Tabelle 1, Teil 1: Klinische Studien mit Prüfpräparaten „Extrazelluläre Vesikel, EV oder Exosomen“

Intervention	Klinische Prüfung Phase	Region/ Nation	Link
Biological: Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles Infusion Treatment; Intravenous Infusion over 60 minutes; Other Name: ExoFlo	open label use	x	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657458
Autologous extracellular vesicles from serum: Peri-wound injection of the vesicles will be performed in a sterile environment. Sterile gauze and an elastic-compression bandage will be applied.	open label use	Italien	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04652531
Drug: EXO 1 inhalation; EXO 2 inhalation; Placebo inhalation	Phase II	Russische Föderation	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04602442
CDK-002 administered intratumorally, a Phase I/II open-label, multicenter, dose escalation, safety, pharmacodynamic, and PK study	Phase I; Phase II	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592484
Biological: Dosage 1 or 2 of MPCs-derived exosomes; NoMPCs-derived exosomes	Phase I; Phase II	China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04544215
Biological: low, medium and high dose hMSC-Exos; Dosage 1 or 2 of hMSC-Exos; No hMSC-derived exosomes	Phase I; Phase II	China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04602104
Biological: DB-001 Bone marrow derived extracellular vesicles.	Phase II	x	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04493242
Drug: EXO 1 inhalation; Exo 2 inhalation, Placebo inhalation	Phase I; Phase II	Russische Föderation	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04491240
Drug: PEP in Acute Myocardial Infarction	Phase I	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327635
Biological: 1X, 2X, 4X, 6X, 8X or 10X level of MSCs-Exo	Phase I	China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313647
Biological: COVID-19 Specific T Cell derived exosomes (CSTC-Exo)	Phase I	Türkei	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04389385
Biological: low, mild or high dosage; MSCs-Exos administrated for nasal drip	Phase I; Phase II	China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388982
Biological: Exosome of MSC at a dose of 150 mg will be given intravenously to patients once a day for 14 times.	not applicable	x	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04356300

No	clinicaltrials.gov Identifikation	Datum	Titel der Studie	Erkrankungen/Organsysteme
14	NCT04281901	20.02.2020	Efficacy of Platelet- and Extracellular Vesicle-rich Plasma in Chronic Postsurgical Temporal Bone Inflammations (PvRP-ear)	Otitis Media Chronic; Temporal Bone
15	NCT04276987	16.02.2020	A Pilot Clinical Study on Inhalation of Mesenchymal Stem Cells Exosomes Treating Severe Novel Coronavirus Pneumonia	Corona-Virus
16	NCT04270006	08.02.2020	Evaluation of Adipose Derived Stem Cells Exo.in Treatment of Periodontitis (exosomes)	Periodontitis
17	NCT04213248	25.12.2019	Effect of UMSCs Derived Exosomes on Dry Eye in Patients With cGVHD	Dry Eye
18	NCT04202783	16.12.2019	The Use of Exosomes In Craniofacial Neuralgia	Neuralgia
19	NCT04202770	16.12.2019	Focused Ultrasound and Exosomes to Treat Depression, Anxiety, and Dementias	Refractory Depression, Anxiety Disorders, Neurodegenerative Diseases
20	NCT04173650	18.11.2019	MSC EVs in Dystrophic Epidermolysis Bullosa	Dystrophic Epidermolysis Bullosa
21	NCT03608631	16.07.2018	iExosomes in Treating Participants With Metastatic Pancreas Cancer With KrasG12D Mutation	Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma; KRAS NP_0049.2.p.G12D; Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, Stage IV Pancreatic Cancer AJCC v8
22	NCT03493984	20.02.2018	Plant Exosomes and Patients Diagnosed With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) 17	Polycystic Ovary Syndrome
23	NCT03437759	23.01.2018	MSC-Exos Promote Healing of MHs (MSCs)	Macular Holes
24	NCT03384433	29.11.2017	Allogenic Mesenchymal Stem Cell Derived Exosome in Patients With Acute Ischemic Stroke	Cerebrovascular Disorders
25	NCT02565264	23.09.2015	Effect of Plasma Derived Exosomes on Cutaneous Wound Healing	Ulcer
26	NCT02138331	12.05.2014	Effect of Microvesicles and Exosomes Therapy on β -cell Mass in Type I Diabetes Mellitus (T1DM)	Diabetes Mellitus Type 1
27	NCT01668849	06.08.2012	Edible Plant Exosome Ability to Prevent Oral Mucositis Associated With Chemoradiation Treatment of Head and Neck Cancer	Head and Neck Cancer; Oral Mucositis
28	NCT01294072	03.02.2011	Study Investigating the Ability of Plant Exosomes to Deliver Curcumin to Normal and Colon Cancer Tissue	Colon Cancer
29	NCT01159288	08.07.2010	Trial of a Vaccination With Tumor Antigen-loaded Dendritic Cell-derived Exosomes (CSET 1437)	Non Small Cell Lung Cancer

Tabelle 1, Teil 2: Klinische Studien mit Prüfpräparaten „Extrazelluläre Vesikel, EV oder Exosomen“

Intervention	Klinische Prüfung Phase	Region/ Nation	Link
Drug: platelet- and extracellular vesicle-rich plasma or Standard conservative treatment	not applicable	Slovenien	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04281901
Biological: MSCs-derived exosomes	Phase I	China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276987
Biological: adipose derived stem cells exosomes	early phase I	Ägypten	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04270006
Drug: umbilical mesenchymal stem Cells derived Exosomes	Phase I; Phase II	China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04213248
Other: exosomes, focused ultrasound delivery of intravenously-infused exosomes	not applicable	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202783
Other: exosomes, focused ultrasound delivery of intravenously-infused exosomes	not applicable	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202770
Drug: AGLE 102	Phase I; Phase II	x	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04173650
Drug: mesenchymal stromal cells-derived Exosomes with KRAS G12D siRNA	Phase I	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03608631
Ginger or Aloe exosomes; Placebo	not applicable	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03493984
Biological: exosomes derived from mesenchymal stem cells (MSC-Exo)	early phase I	China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03437759
Biological: exosome	Phase I; Phase II	Iran	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03384433
Plasma derived exosomes	early phase I	Japan	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02565264
Biological: MSC exosomes	Phase II; Phase III	Ägypten	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02138331
Dietary supplement: grape extract; Drug: Lortab, Fentanyl patch, mouthwash	Phase I	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01668849
Dietary supplement: curcumin; curcumin conjugated with plant exosomes; no intervention	Phase I	USA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01294072
Biological: Dex2	Phase II	Frankreich	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01159288

zwei Wochen intravenös infundiert. Die Verabreichung der MSC-EVs wurde ohne Nebenwirkungen gut toleriert. Bemerkenswerterweise nahmen die GvHD-Symptome während und nach der MSC-EV-Therapie signifikant ab und die Patientin war mehr als vier Monate klinisch stabil⁶².

Darüber hinaus haben viele präklinische Modelle positive Auswirkungen von MSC-EVs in vivo gezeigt. MSC-EVs sind beispielsweise in der Lage arzneimittelinduzierte Leberschäden zu lindern^{70–72} und vermittelten zytoprotektive Wirkungen auf Lungengewebe nach einer durch Hypoxie induzierten pulmonalen Hypertonie⁷³. Vor diesem Hintergrund wurden in der COVID-Pandemie auch eine Reihe von klinischen Studien initialisiert, die ein Verhindern von bzw. die Regeneration nach COVID-bedingten pulmonalen Schädigungen durch MSC-EV Gabe untersuchen (siehe **Tabelle 1**: NCT04389385 / NCT04491240 / NCT04493242 / NCT04602442 / NCT04657458). Wirksamkeitsdaten stehen aus, besorgniserregende Nebenwirkungen wurde bislang nicht kommuniziert.

Ebenso führen MSC-EVs in verschiedenen ischämiegeschädigten Organsystemen und Tiermodellen zu einer Reduktion von Ischämie-Reperfusionsschäden, auch beschleunigen sie die Reepithelisierung nach Hautverbrennungen und verbessern das Überleben allogener Hauttransplantate^{74–76}.

In einem in vitro-Modell für Schlaganfall wurde festgestellt, dass MSCs ihre therapeutische Aktivität auf parakrine Weise ausüben und nicht durch direkte zelluläre Interaktionen: Sezernierte protektive Faktoren verstärkten die Neuro- und Angiogenese⁷⁷. Es wurde auch gezeigt, dass die Verabreichung von MSC-EV die funktionelle Erholung und Neovaskularisation nach Ischämie in einem Ratten-Schlaganfallmodell⁷⁸ förderten und die Regeneration des Ischiasnervs verbesserten⁷⁹. Beim direkten Vergleich des therapeutischen Potenzials von MSCs und MSC-EVs in einem Maus-Schlaganfallmodell führten beide Therapieformen zu vergleichbaren Verbesserungen, die neben histologischen Untersuchungen u. a. in drei unabhängigen Verhaltenstests zu verschiedenen Zeitpunkten gezeigt wurden. Im unreifen Gehirn stellen sowohl die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) nach Asphyxie als auch die Frühgeburt große Probleme in der frühkindlichen Entwicklung mit lebenslangen Folgeschäden dar. Daher sind regenerative Behandlungsstrategien für diese beiden Patientengruppen dringend nötig. Neben pharmakologischen Ansätzen mit synthetischen Wirkstoffen oder Erythropoietin^{80,81} wurden neue zellbasierte Therapieansätze zur Behandlung Neugeborener mit schwerwie-

genden entwicklungsbedingten Hirnschädigungen getestet⁸². Sowohl in Maus- als auch in einem Schafmodell mit neonataler ischämischer Hirnverletzung erwies sich die Verabreichung von MSCs als wirksame therapeutische Option zur Förderung der Hirnregeneration^{83–89}.

Eine Vielzahl von Anwendungen der MSC-EV-Therapie bei neurologischen Erkrankungen scheinen denkbar, nicht nur bei ischämisch oder entzündlich bedingten Schädigungen^{90,91}, sondern auch bei Multipler Sklerose (MS) und Morbus Alzheimer. Mehrere Studien haben gezeigt, dass MSCs die Neuroprotektion, Immunmodulation und schließlich die Remyelinisierung in verschiedenen experimentellen in vitro- und in vivo-Ansätzen für MS förderten⁹². Bei Morbus Alzheimer wurde gezeigt, dass MSC die enzymatisch aktive Substanz Neprilysin gebunden an EVs sezernieren, wodurch die intrazerebrale Ablagerung von Amyloid-Beta-Peptiden eingebremst werden kann⁹³.

Hinsichtlich des Wirkmechanismus oder *mechanism of action* (MoA) von MSC-EVs bestehen noch viele offene Fragen. MSC-EVs können purinerge Signalwege aktivieren, von denen bekannt ist, dass sie entzündliche Prozesse kontrollieren^{94,95}. Als Folge von Entzündungen oder Ischämie werden Nukleotide wie ATP und ADP in die extrazelluläre Umgebung freigesetzt. ATP fungiert hauptsächlich als extrazelluläres Signalmolekül, und wirkt über die purinergen P2-Rezeptoren P2X und P2Y. Diese lösen bei Aktivierung weitere entzündliche Prozesse aus^{96,97}. Das Molekül Ectonukleosidtriphosphat-Diphosphohydrolase 1 (CD39) metabolisiert extrazelluläres ATP und ADP in AMP und die auf MSC-EV präsente Ecto-5'-Nucleotidase (CD73) wandelt AMP zu Adenosin um. Adenosin wirkt im Gegensatz zu Adenosinphosphaten immunsupprimierend^{98,99}. Nach einer MSC-Transplantation in einem Maus-GvHD-Modell wurden erhöhte Spiegel von CD73-positiven EVs beobachtet. Am Beispiel von Tumor-EVs wurde gezeigt, dass deren CD39- und CD73-positive EVs über die Umwandlung von extrazellulärem ATP zu Adenosin T-Zell-Effektorfunktionen hemmen^{94,95,100}. Da CD73 ein bekanntes Oberflächenantigen auf MSCs ist¹⁰¹, könnte die Enzymaktivität von CD73 wesentlich zur therapeutischen Aktivität von MSC-EVs beitragen.

MSC-EVs aus Nabelschnurgewebe (umbilical cord-MSC, UC-MSC-EVs), die gemäß der guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) im GMP-Labor der Paracelsus Medizinischen Universität in Salzburg hergestellt wurden, weisen eine deutliche anti-inflammatorische, neuroprotektive und anti-fibrotische Aktivität auf. Sowohl

in vitro-Versuche mit Mikrogliazellen und primären Spinalganglion-Neuronen als auch in vivo-Studien haben gezeigt, dass UC-MSC-EVs aufgrund ihrer immunmodulierenden Eigenschaften intramedulläre Entzündungen und fibrosierende Prozesse sowohl nach traumatischer Schädigung des Rückenmarks¹⁰² als auch im Innenohr nach Cochlea-Implantation reduzieren können¹⁰³. Die lokale Applikation von UC-MSC-EVs in das Innenohr von Mäusen dämpfte in einem klinisch relevanten Modell den Hörverlust nach Lärmtrauma und schützte auditive Haarzellen¹⁰³. Basierend auf diesen präklinischen Daten erarbeitete das Team von Mario Gimona und Eva Rohde aus Salzburg gemeinsam mit einem Team der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) die Hypothese, dass UC-MSC-EVs eine therapeutische Wirkung im Innenohr ausüben können. Mögliche Folgeschäden durch das Insertionstrauma sowie eine durch den Fremdkörperreiz ausgelöste protrahierte Entzündungsreaktion sollten durch die adjuvante Injektion von allogenen UC-MSC-EVs im Zuge der Cochlea-Implantation verhindert werden. Der Erhalt des funktionellen Restgehörs und die Kontrolle der narbigen Umhüllung der implantierten Elektrode waren das Ziel der geplanten therapeutischen Intervention¹⁰³.

Aufgrund der wiederholt nachgewiesenen anti-inflammatorischen, neuroprotektiven und anti-fibrotischen Aktivitäten von UC-MSC-EVs wurde 2018 von Ärztinnen der HNO-Klinik an der MHH in Kooperation mit dem Team aus Salzburg ein Heilversuch (named patient use program) an einem Patienten mit beidseitigem Hörverlust durchgeführt¹⁰⁴. Der Patient, der an Morbus Menière erkrankt war, erhielt bereits 2014 ein Cochlea-Implantat für das rechte Innenohr. Im Jahr 2018 wurde mit der Ratio, die bei Morbus Menière verstärkt zu beobachtenden proinflammatorischen Nebenwirkungen zu reduzieren, an der kontralateralen Seite ein identisches Cochlea-Implantat in Kombination mit einer intracochleären Injektion von UC-MSC-EVs eingesetzt. Die Bewertung der Implantat-Funktion innerhalb eines 24-monatigen Beobachtungszeitraums am EV-behandelten Ohr zeigte, dass dieser Therapieansatz sicher ist. Die Prozedur der Injektion während der Operation wurde gut vertragen und im Zeitraum der Nachbeobachtung für zwei Jahre wurden keine Nebenwirkungen des Therapieverlaufes beobachtet. Mit der verbesserten Einheilung des zweiten Implantats verbesserte sich das Hörvermögen. Das Sprachverständnis des Patienten mit dem EV-behandelten Ohr übertraf die kontralaterale Seite, die vier Jahre zuvor implantiert worden war. Unseres Wissens ist die beschriebene Kasuistik die erste klinische lokale Anwendung von MSC-EVs im Innenohr weltweit¹⁰⁴. Eine klinische Prüfung Phase I zur Evaluierung der Sicherheit ist derzeit in Ausarbeitung.

HERSTELLUNG, QUALITÄTSSICHERUNG UND REGULATORISCHE ASPEKTE ZUR VORBEREITUNG FÜR DIE KLINISCHE PRÜFUNG VON EV-THERAPEUTIKA

Die Registrierung von klinischen Studien in öffentlichen Repositorien wie zum Beispiel clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) oder EudraCT (<https://eudract.ema.europa.eu/>) ist eine notwendige Maßnahme zur Steigerung der Transparenz und damit auch der Qualität im Zusammenhang mit neuen therapeutischen Wirkstoffen. Sämtliche klinische Studien, die bis zum 15. Juli 2021 unter www.clinicaltrials.gov gelistet sind, finden sich in der Tabelle *Klinische Studien mit Prüfpräparaten „Extrazelluläre Vesikel, EV oder Exosomen“*, registriert unter www.clinicaltrials.gov. Von 29 registrierten Studien sind allein 16 klinische Prüfungen von EV-Therapeutika im Jahr 2020 angemeldet worden, davon fünf zu COVID-19. Im EudraCT-Register befanden sich bis dahin interessanterweise noch keine registrierten Studien zum Thema „Extrazelluläre Vesikel, EV oder Exosomen“.

In der GMP-Einheit der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg wird die Entwicklung von UC-MSC-EVs seit 2015 entsprechend der relevanten pharmazeutischen Regularien umgesetzt^{103–109}. Prozessschritte in der Herstellung wurden frühzeitig optimiert und Qualitätskontrollparameter festgelegt. Erkenntnisse aus bisher vorliegenden in vitro- und in vivo-Studien beziehen sich in großem Umfang auf das definierte finale Prüfpräparat, im Fachjargon Investigational Medicinal Product, IMP genannt. EV-basierte Therapeutika werden aus biologischen Ausgangsprodukten hergestellt und gehören per Definition zur pharmazeutischen Wirkstoffklasse der Biologika. In Europa, Australien und den Vereinigten Staaten gibt es verschiedene Typen von Biologika für deren Herstellung und Einsatz in klinischen Studien diverse regulatorische Rahmenbedingungen existieren. Pharmazeutische Regelwerke werden einem ständigen internationalen Harmonisierungsprozess unterzogen (International Conference of Harmonization, ICH, siehe ICH-Guidelines). In Europa werden beispielsweise nur die Produktion und Anwendung von Biologika, die der ATMP-Kategorie zuzuordnen sind, zentral reguliert. Da EVs keinen Zellkern und im Falle der MSC-EVs auch keine transgenen Wirkstoffe enthalten, werden sie in Europa national reguliert. In Deutschland sind EV-Präparationen beispielsweise als Gewebe und Zellzubereitung kategorisiert worden. In anderen EU-Ländern sind sie hingegen noch nicht klassifiziert worden. Entsprechend sind in den aktuellen ICH-Guidelines noch keine spezifischen Aspekte von EVs als eigenständige biologische Wirkstoffe abgebildet.

Dies ist auch nicht prinzipiell erforderlich. Für jeden Wirkstoff, so auch für Biologika gilt, dass die Suche nach dem Wirkmechanismus (MoA) essenziell ist. Die Erarbeitung von Hypothesen, die für neue Wirkstoffe eine therapeutische Potenz darstellen sollen, kann als iterativer Prozess während der klinischen Translation erfolgen. Die Trennung zwischen Wirkstoffen mit einer therapeutischen Aktivität (Claim of Action) und Hilfsstoffen (oder Exzipienten) ohne eigene therapeutische Aktivität ist sehr wichtig. Aus dieser Definition leiten sich nämlich die Prinzipien für die Charakterisierung und Strategien zur Qualitätskontrolle der neuen Therapeutika ab: Für eine aktive Substanz, z. B. die EVs, müssen Aspekte der Wirksamkeit und der Sicherheit für potenzielle Patienten gezeigt werden. Für Zusatzstoffe, oder Exzipienten (im Falle der UC-MSC-EVs wäre dies Ringer Laktat) muss lediglich die Sicherheit gewährleistet sein.

Klinische Studien der Phase I können zugelassen werden, wenn Sicherheits- und Qualitätsstandards angemessen eingehalten werden und eine plausible Hypothese für einen Wirkmechanismus, oder Mechanism of Action, MoA vorliegt. Derzeit bestehen noch generelle Unsicherheiten bezüglich eines MoA und der Auswahl von Tiermodellen für den Beweis einer therapeutischen Wirksamkeit von MSC-EVs. Wenn es um Sicherheitsfragen geht, gibt es gute Argumente dafür, dass EV-basierte Therapeutika, die aus genetisch unmodifizierten menschlichen Zellen und Geweben gewonnen werden, nicht per se unter die Hochrisikodefinition von neuen Prüfpräparaten fallen. Eine Hochrisikodefinition wie zum Beispiel für neue small molecules würde die Hürden vor der Zulassung für klinische Studien mit EV-basierten Prüfpräparaten erhöhen.

Neben bestehenden Leitlinien zur Herstellung von biologischen Arzneimitteln (Biologics) ist es denkbar, dass Sicherheits- und Qualitätsstandards für EVs in klinische Studien aus der Gesetzgebung für gewebe- oder zellbasierte Produkte extrapoliert werden. Im Hinblick auf die präklinische Sicherheitsprüfung können risikobasierte Analysen wie sie für ATMPs anwendbar sind, ein hilfreiches Instrument sein. Sicherheitsstandards für Zellen und Gewebe sowie für ATMPs können als Vorlage für die Charakterisierung von EV-basierten Therapeutika in der präklinischen und klinischen Entwicklung dienen.

Die Herstellung von EV-basierten Therapeutika erfordert eine angemessene Infrastruktur und adäquate Technologien, ein Qualitätsmanagementsystem und die Einhaltung von GxP-Standards. Sowohl die Spender- als auch die Empfängersicherheit sind zu berücksichtigen. Auf der Grundlage präklinischer Ergebnisse müssen für jedes Prüfpräparat relevante Freigabekriterien definiert wer-

den, die sich an der Indikationsstellung und der beabsichtigten Anwendung des EV-basierten Prüfpräparats orientieren^{110,111}. Die Charakterisierung der EV-basierten Therapeutika umfasst auch Sicherheitskriterien von gewonnenem Spender-Material und die Beschreibung, ob EVs aus kultivierten oder primären Zellen, Geweben oder Flüssigkeiten stammen. Ein- oder Ausschlusskriterien für Spender müssen definiert werden. Es wird erwartet, dass Spendervariabilitäten, prozessbedingte Variabilitäten und die Verwendung von xenogenen Reagenzien wie zum Beispiel Rinderserum die therapeutische Aktivität von EVs beeinflussen können.

Repräsentative und relevante Tiermodelle sollten im Vorfeld von klinischen Studien für EV-basierte Therapeutika für Wirksamkeitsstudien identifiziert werden. Sicherheit, Toxizität und Immunogenizität müssen im Verlauf klinischer Studien in der Frühphase überwacht werden. Zuverlässige Informationen über Wirksamkeit und langfristige Nebenwirkungen von EV-Therapeutika werden aus klinischen Studien der späteren Phasen (Phase III–IV) gewonnen. Goldstandards für die Quantifizierung von EVs und die molekulare oder physikalische EV-Charakterisierung fehlen derzeit. Technologische Möglichkeiten zur EV-Charakterisierung werden ständig erweitert und wissenschaftlich evaluiert¹¹². Qualifizierte in vitro-Funktionstests (potency assays) sind erforderlich, um das beabsichtigte therapeutische Potenzial von EV-Präparationen vorherzusagen^{109,113}. Die Identifizierung geeigneter präklinischer in vivo-Modelle zur Untersuchung des Potenzials von EV-basierten Therapeutika stellt eine große Herausforderung dar. Dennoch schreitet die Entwicklung fort und Daten aus in vivo-Sicherheits- und -Wirksamkeitstests werden den Translationsprozess für EV-basierte Therapeutika in die Klinik vorwärtsbringen. Vor diesem Hintergrund engagieren wir uns national sowie international, um Therapien mit EVs aus menschlichen Zellen und Geweben adäquat in die klinische Anwendung zu überführen. Wir leiten sowohl einen Arbeitskreis in der Internationalen Society of Extracellular Vesicles als auch einen in der International Society for Cell and Gene Therapy und veröffentlichen unsere Empfehlungen in regelmäßig erscheinenden Positionspapieren und Kommentaren^{4, 14, 109, 111, 114–117}, die essenzielle Aspekte für die sichere Translation von EV-basierten Therapeutika in die Klinik aufzeigen. Die Transfusionsmedizin bringt alle Voraussetzungen mit, um sich auf dem Feld der EV-basierten Therapien in Stellung zu bringen. Unsere Disziplin hat viele Berührungspunkte mit pharmazeutischen Themenstellungen, die es ermöglichen, dass Teams der Transfusionsmedizin in der Entwicklung einer neuen, nanovesikulären Wirkstoffklasse eine aktive Rolle einnehmen können.

ZUSAMMENFASSUNG

EVs können auf natürliche Weise mit einer Reihe von Molekülen beladen sein oder biotechnologisch modifiziert werden und als Vehikel für eine optimierte Wirkstoffabgabe dienen. Je nach Herkunft und Kontext können EVs Immunantworten stimulieren und Anti-Tumor-Reaktionen fördern und somit wichtige Werkzeuge für neuartige Anti-Tumor-Therapien darstellen. EVs, die pathogenspezifische Antigene tragen, können nützliche Werkzeuge für die Entwicklung neuer Impfstrategien gegen Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier darstellen. Von MSCs sezernierte EVs besitzen ein vielversprechendes therapeutisches Potenzial in der regenerativen Medizin und Immuntherapie. Dieses wird bereits in klinischen Studien der Phase I und Phase II getestet. Obwohl EVs bereits in den frühen 2000er Jahren in klinischen Studien zur Behandlung von Krebserkrankungen untersucht wurden, haben sich bisher keine empfohlenen Standardtechniken für die Herstellung und Qualitätskontrolle von EV-basierten Therapeutika in klinischer Qualität etabliert. Forschungsgruppen aus Essen, Hannover und Salzburg spielen eine führende Rolle in der klinischen Entwicklung von EV-Therapeutika und haben bereits einzelne experimentelle Heilversuche mit Patientinnen durchgeführt. Sowohl in Deutschland als auch in Österreich kommen grundlegende Impulse in der Erforschung von nanovesikulären Therapien aus dem nahen Umfeld der Transfusionsmedizin oder direkt aus diesem Fachgebiet.

– Danksagung –

Wir bedanken uns bei allen Kolleginnen und Kollegen, die durch ihr großartiges Engagement die Extrazelluläre Vesikel-Forschung an den beiden Standorten Salzburg und Essen zu einer Erfolgsgeschichte gemacht haben. Namentlich erwähnen möchten wir aufgrund der grundlegenden Aufbauarbeit und seiner herausragenden internationalen Vernetzung Herrn Univ.-Doz. Dr. Mario Gimona, Leiter des Forschungsprogramms Nanovesikuläre Therapien und Herstellungsleiter der GMP-Einheit der Paracelsus Medizinischen Universität (PMU) Salzburg.

Wir danken den Sponsoren der PMU, die mit privaten Spenden die Forschung am Spinal Cord Injury & Tissue Regeneration Centre Salzburg (SCI-TReCS) der PMU großzügig unterstützen. Wir danken auch den öffentlichen Fördergebern für die Unterstützung der EV-Forschung durch Mittel aus den Förderprogrammen: EU COST Programm ME-HaD [BM1202], Land Salzburg/IWB/EFRE [2014–2020 P1812596] „EV-TT“, Land Salzburg/WISS2025 [20102-F1900731-KZP] „EV-TT-Bpro“ und für das WISS2025 Strategie-Projekt „ExtraNeu“.

Ebenfalls danken wir verschiedenen Förderorganisationen für die Unterstützung der MSC-EV-Forschung in Essen. Zu nennen sind das Stammzellnetzwerk NRW, die LeitmarktAgentur NRW und the Europäische Union (European Regional Development Fund 2014–2020, EFRE-0800396; ERA-NET EuroTransbio 11: EVTrust [031B0332B]; European Union's Horizon 2020 research and innovation programme EVPRO [No 814495] und AutoCRAT [No 874671]; EU COST Programm ME-HaD [BM1202]), die Else-Kröner-Stiftung, Bild Hilft und die Volkswagenstiftung.

Des Weiteren bedanken wir uns bei Herrn Tobias Tertel, Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Essen, für die Gestaltung der Abbildung und bei Herrn Alain Brisson, Professeur Emérite UMR-CBMN CNRS-Universität de Bordeaux für die Bereitstellung der elektronenmikroskopischen Aufnahme.

Die Autoren



Univ.-Prof. Dr. med. Eva Rohde
Universitätsinstitut für Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Salzburg
e.rohde@salk.at



Prof. Dr. rer. nat. Bernd Giebel
Institut für Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Essen (AöR)
bernd.giebel@uk-essen.de

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

#missingtype – Eine Aktion der DRK-Blutspendedienste

Erst wenn's fehlt, fällt's auf



Mit der bundesweit angelegten Kampagne *#missingtype – erst wenn's fehlt, fällt's auf* haben die Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes (DRK) und des Bayerischen Roten Kreuzes (BRK) zum Weltblutspendertag am 14. Juni mit breiter Unterstützung auf die unersetzliche Wichtigkeit von Blutspenden aufmerksam gemacht.

In der Woche nach dem 14. Juni verzichteten viele Unternehmen und Personen des öffentlichen Lebens in ihren Social-Media-Beiträgen auf die Buchstaben A, B und O stellvertretend für die häufig benötigten Blutgruppen A, B und O.

Zum Weltblutspendertag bedankten sich die DRK-/BRK-Blutspendedienste im Namen aller Transfusionsempfänger bei allen unermüdlichen Blutspendern für ihr herausragendes Engagement, das auch im Laufe der Coronapandemie zuverlässig da war.

Viele prominente Sportler unterstützen in diesem Jahr die Kampagne: So warben neben Mats Hummels auch

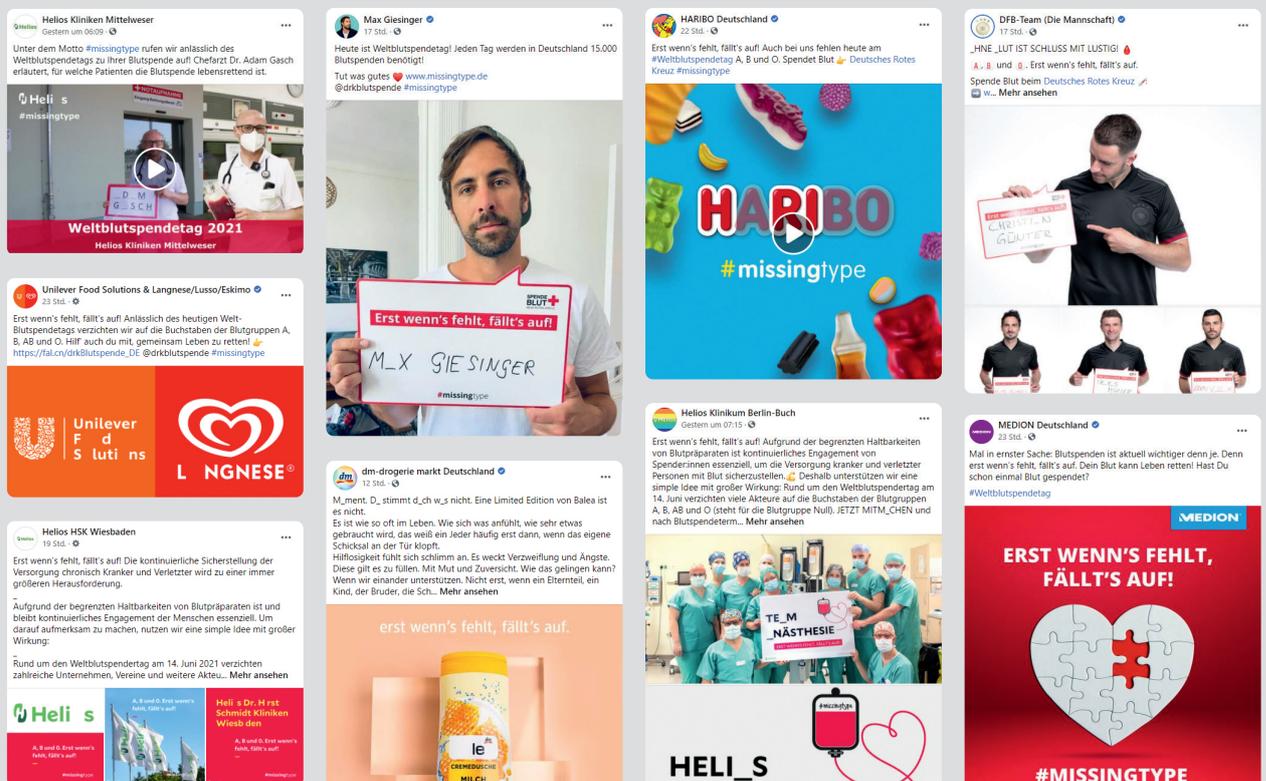


Abbildung 1: *Erst wenn's fehlt, fällt's auf*: In den sozialen Medien war die Resonanz groß.

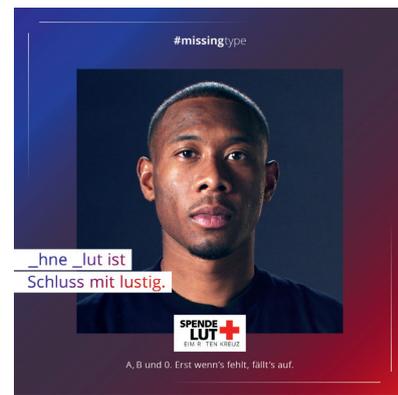


Abbildung 2: Prominente Sportler unterstützen die Kampagne #missingtype.

Alexandra Popp, Fabian Hambüchen, Maria Höfl-Riesch und David Alaba auf großflächigen Plakaten und Werbespots in ganz Deutschland. Ergänzend dazu riefen bekannte Influencer auf Instagram über ihre Kanäle zur Blutspende auf. In Gesprächsrunden konnten Follower Fragen stellen, die Ansprechpartner der Blutspendendienste beantwortet haben.

Um auch den Blutspendern die Teilnahme an der Kampagne zu ermöglichen, gab es auf Wunsch für jeden Blutspender einen Aufkleber, der nach der eigenen Blutspende auf dem Verband platziert und mit dem Hashtag #missingtype auf den bekanntesten Social-Media-Kanälen (Facebook, Instagram, TikTok) geteilt werden konnte. Alle Informationen zur Kampagne gibt es auf www.missingtype.de.

Die Autorin



Claudia Müller
 Referentin Unternehmenskommunikation
 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

Eine Achterbahnfahrt:

Blutspende unter Corona-Herausforderungen

Wenn wir auf die vergangenen 18 Monate zurückblicken, können wir kaum fassen, was in diesem doch recht kurzen Zeitraum alles passiert ist. Ausgehend von einem normalen Leben mit Höhen und Tiefen, der Sprung in eine für alle Menschen höchst unsichere und bewegende Zeit: Die Corona-Pandemie. Alle Bereiche des privaten und öffentlichen Lebens waren und sind durch COVID-19 betroffen. Eine Krise, die auch das Blutspendewesen über alle Institutionen mit Wucht traf. Alle Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes befanden sich von jetzt auf gleich im Krisenmodus, denn diese Krise bedurfte neuer Konzepte und schneller Lösungen. Es mussten Antworten auf Fragen gefunden werden, die sich nicht in allen Krisenhandbüchern und -szenarien finden ließen. Eine besondere Herausforderung für alle Beteiligten.

allein die Blutspendedienste des DRK zehntausende Blutspendeterminale durchgeführt, ohne dass nur ein Termin zu einem „Superspreader-Event“ mutiert wäre. Neue Hygienekonzepte auf den Blutspendeterminen wurden schnell umgesetzt und immer weiter angepasst. Begonnen mit einfachen Hygienemaßnahmen, wie Händedesinfektion, Abstand halten, verpflichtendes Tragen von Mund-Nasen-Bedeckungen, dem Verbreitern der Abstände zwischen den Spendeliegen und einem Imbiss „to go“ anstatt des bei vielen Spendern geliebten Kaffeeeklatsches nach der Spende. Etliche Spendelokale mussten teilweise sehr kurzfristig gewechselt werden, weil der gemütliche Altbau nicht mehr den aktuellen Ansprüchen genügte. Die Gemeinschaft des Roten Kreuzes funktionierte in dieser angespannten Lage und zeigte, was in ihr steckt.

Schauen wir jetzt zurück, können wir sehen, dass dabei sehr viel gelungen ist. Seit Beginn der Pandemie haben

Überzeugungsarbeit war auf allen Ebenen zu leisten – Schuldirektoren, die die Blutspendedienste nicht ins

Gebäude lassen können. Überzeugungsarbeit auf politischer Ebene, die Blutspende explizit mit in die Ausnahmebestimmungen der Coronaschutzverordnungen aufzunehmen, weil Blutspende ein vulnerabler Bereich im Gesundheitswesen ist. Überzeugungsarbeit bei Ämtern und Behörden und nicht zuletzt Überzeugungsarbeit in der Öffentlichkeit.

Besonders schwierig wirkten sich die Ausfälle der Blutspendemobile aus, die über einen langen Zeitraum nicht eingesetzt werden konnten. Der Wegfall vieler Firmen-Blutspendeterminale, ein großer Stützpfeiler im Blutspendewesen, machte sich ebenfalls sehr negativ bemerkbar. Dort, wo die Mitarbeiten-

So halten wir die Blutspende sicher ...



Keine Termine im Blutspende-Mobil



Vermehrte Sicherheitshinweise



Orientierende Temperaturmessung



Besondere Handhygiene



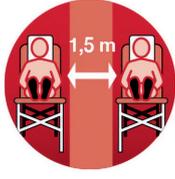
Abstand von min. 1,5 m einhalten



Schutzbekleidung für Mitarbeiter und Helfer



Hb-Messung nur von der Fingerkuppe



Abstand zwischen den Spendeliegen von min. 1,5 m



Lunchpaket zum Mitnehmen

BESONDERE SICHERHEITSMABNAHMEN IN ZEITEN DES CORONAVIRUS



Abbildung 1: So fing es an: Corona-Schutzmaßnahmen im April 2020.



Abbildung 2: Pop-Up-Blutspende im Ruhr Park Bochum.

den im Homeoffice arbeiten oder sogar in Kurzarbeit stecken, sind sie für die Blutspendedienste deutlich schwerer erreichbar als direkt am Arbeitsplatz. Dieser Umstand hält in großen Teilen bis heute an. Trotzdem gab es weiterhin eine breite Unterstützung durch die Unternehmen, die ihre Mitarbeitenden zur wohnortnahen Blutspende aufriefen oder sich in organisierten Aktionen Termine auf öffentlichen Blutspendeterminen oder in Blutspendeeinheiten des DRK machten. Es bleibt abzuwarten, ob dieser bedeutende Stützpfiler im Blutspendewesen wieder alte Stärke erreichen wird. Es wäre enorm wichtig.

Krise befördert aber auch Kreativität, wie es in vielen Bundesländern zu beobachten war. Pop-Up-Blutspenden wurden initiiert. Leerstehende Ladenflächen in Einkaufszentren, Kongresscentern oder Hotels wurden zu temporären Blutspendeeinrichtungen. Dank schneller und unkomplizierter Hilfe vieler regionaler Partner ist es oft gelungen, einen großen Teil der weggefallenen Spendeorte und damit die benötigte Anzahl an Blutspenden zu kompensieren und zu generieren.

Als Treiber sicherer Blutspendetermine und größtmöglicher Planungssicherheit hat sich das Terminreservierungssystem (TRS) bewährt. Ein digitales Tool, das die Blutspendedienste des DRK in Bereichen wie den Firmenterminen bereits in Anwendung hatten und somit in kürzester Zeit auf die gesamte öffentliche Terminstruktur ausrollen konnten. Dieser Paradigmenwechsel war sicherlich der Schlüssel, den die DRK-Blutspendedienste schon in der Hand hatten, um ihn in dieser unsicheren

Pandemiezeit einsetzen zu können. Krisen bewältigt man am besten, wenn man vorausschauend agiert.

Das TRS ermöglicht die notwendige Steuerung der Spendewiligen, es ermöglicht Abstand im gesamten Prozess. Im Vorfeld können eventuelle Buchungslücken durch gezielte Ansprache und Marketingmaßnahmen ausgeglichen werden. Das Tempo des öffentlichen Roll-Outs bestimmten die DRK-Blutspendedienste individuell. Während die DRK-Blutspendedienste Baden-Württemberg – Hessen und Nord-Ost sehr schnell eine vollständige Umsetzung über alle Termine vorantrieben, wählte der DRK-Blutspendedienst West eine Testphase, um das System dann bis Ende 2020 sukzessive auf 100 % auszurollen. Der DRK-Blutspendedienst NSTOB und der BRK-Blutspendedienst sind ebenfalls dabei, diese Mechanismen zu etablieren.

Das Spendeaufkommen bei den Garantiegebern einer sicheren Versorgung mit Blutpräparaten, den DRK-Blutspendediensten, in der gesamten Zeit der Corona-Pandemie glich einer wilden Achterbahnfahrt. Ein Blick zu unseren europäischen Nachbarn und über den großen Teich zeigt, dass alle Blutspendedienste in dieser Zeit ähnliche Erfahrungen gemacht haben. Von einer anfänglichen großen Verunsicherung in der Bevölkerung zu Beginn der Pandemie, hin zu einem schwierigen Sommer 2020 bis zu einem gesicherten Aufkommen im 3. Lockdown und einem sehr schwierigen Sommer 2021 – alles war dabei. Während die Menschen eine Art Schwellenangst in Richtung der Kliniken entwickelten und die Spendebereit-



Abbildung 3: 2021: Blutspende mit FFP2-Maske

schaft dort stark einbrach, zeigte sich auch eine Stärke der Arbeit des Deutschen Roten Kreuzes. Die regionale Vernetzung und die Tatsache, dass das DRK zu den Menschen nach Hause, quasi bis vor die eigene Haustüre kommt, war und ist ein starker Faktor. Auch unter den schwierigen Bedingungen zeigte sich, dass eine sichere Versorgung mit Blutpräparaten nur gelingt, wenn man diesen Aufwand betreibt und täglich in allen Regionen der gesamten Bundesrepublik zur Blutspende bittet.

Wenn Corona eins gezeigt hat, dann auch, dass auf das Deutsche Rote Kreuz Verlass ist, weil die haupt- und ehrenamtliche Struktur bei allen Problemen, die es auch gibt, funktioniert.

Der Dank gilt in dieser besonderen Zeit daher den Blutspendern, allen Unterstützern der Blutspende aber auch den haupt- und ehrenamtlichen Mitarbeitenden beim DRK. Gemeinsam haben sie Verantwortung übernommen und Besonderes geleistet.

Der Autor



Stephan David Küpper
 Leiter Unternehmenskommunikation,
 Pressesprecher
 DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige
 GmbH
 s.kuepper@bsdwest.de

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

Erfahrungen nach der Einführung der Hepatitis-E-Testung für Blutspenden am Beispiel des DRK-Blutspendedienstes West

Zusammenfassung

Zum 01.01.2020 wurde die HEV-NAT-Testung für Blutspenden in den PEI-Stufenplan aufgenommen. Seitdem stellt die Blutspende keinen relevanten Übertragungsweg für HEV dar. Rückverfolgungsverfahren sind aufgrund der hohen Virusprävalenz jedoch besonders zahlreich. Die Anpassung der Routineprozesse erstreckte sich über das Zentrallabor, die Zentrale Herstellung Präparation, die Logistik und die Information der Blutspender. Aufgrund des damit verbundenen hohen Aufwandes und der Auswirkungen auf die Freigabe der Blutprodukte könnte eine gezielte Testung für Risikopatienten als eigentliche Zielgruppe erwogen werden. Dadurch könnte eine Risikominimierung aufgrund der möglichen Reduktion der Poolgröße und Steigerung der Testsensitivität erreicht werden. Eine Verzögerung in der Versorgung der Kliniken mit EK- und Pool-TK konnte nicht vermieden werden.

Summary

On January 1st, 2020, HEV-NAT testing for blood donations was added to the graduated plan of the Paul-Ehrlich Institute, the highest German government authority for hemovigilance. Since then, blood donation has not been a relevant path of transmission for HEV-infection. However, due to the high prevalence of the virus, tracking procedures are particularly numerous. The adjustment of routine processes extended to the central laboratory, the central manufacturing and preparation unit, the logistics department, and the information responsibilities towards the blood donors. Due to high workload and effects to those associated with these efforts on the release of the blood products, targeted testing of the supply for risk patients as the actual target group should be considered. This would minimize the risk due to a possible reduction in pool size and increase in test sensitivity. Due to these measures a delay in supplying the clinics with packed red cells and pooled platelet concentrates is unavoidable.

EINFÜHRUNG

Mit Bescheid vom 5. Februar 2019 gab das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) die Aufnahme der Testung von Blutspenden auf Hepatitis-E-Virus (HEV)-Genome mittels NAT-Testung in den Stufenplan ab dem 01.01.2020 bekannt. Ab diesem Zeitpunkt durften zelluläre Blutprodukte nur nach erfolgter negativer Testung auch auf HEV in den Verkehr gebracht werden. Für Plasma zur Transfusion lag dieser Zeitpunkt aufgrund der erforderlichen Quarantänelagerung ein Jahr später¹. Seit Oktober 2019 werden vom DRK-Blutspendedienst West nur zelluläre Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate, gepoolte und Apheresethrombozytenkonzentrate und Granulozytenkonzentrate), die negativ auf HEV getestet wurden, in den Verkehr gebracht². Bereits im Jahr 2018 wurde vom PEI eine Anhörung zu der beabsichtigten Anordnung durchgeführt³. Durch die Bekanntmachung wurde ein erheblicher organisatorischer und zeitlicher Druck auf die Einführung der NAT-Testung aufgebaut. Beispielhaft soll im Folgenden anhand der Erfahrungen des DRK-Blutspendedienstes West aufgezeigt werden, welche vorbereitenden Maßnahmen ergriffen wurden und welche Auswirkungen die Einführung der HEV-NAT-Testung auf den Routinebetrieb hat. Weiterhin wird auf die ausgelösten Rückverfolgungsverfahren aus Sicht des

Blutspendedienstes eingegangen.

HEPATITIS-E-VIRUS (HEV)

Grundlage der verpflichtenden HEV-Testung ist die Erkenntnis, dass eine Virusübertragung durch Blutkomponenten erfolgen kann¹. Zu beachten ist, dass das Risiko einer Infektion durch die Nahrungsaufnahme weitaus höher ist. Vom DRK-Blutspendedienst West wurde bereits im Jahre 2015 im Rahmen einer Studie eine hohe Verbreitung des HEV bei Blutspendern nachgewiesen. Infektionen mit HEV sind in der Regel asymptomatisch oder selbstlimitierend und werden in Deutschland zumeist durch den Genotyp G3 ausgelöst⁴. Eine Virusübertragung im Rahmen von Transfusionen ist jedoch insbesondere für immunsupprimierte Patienten von Bedeutung. Dies können beispielsweise Patienten nach Organ- oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder mit hämatologischen Tumoren oder auch Patienten unter Chemotherapie sein. Bei diesen Patienten kann es zu einer chronischen Infektion kommen, die mit einer rasch progredienten Leberfibrose assoziiert sein kann, welche zu einer Leberzirrhose führen kann.

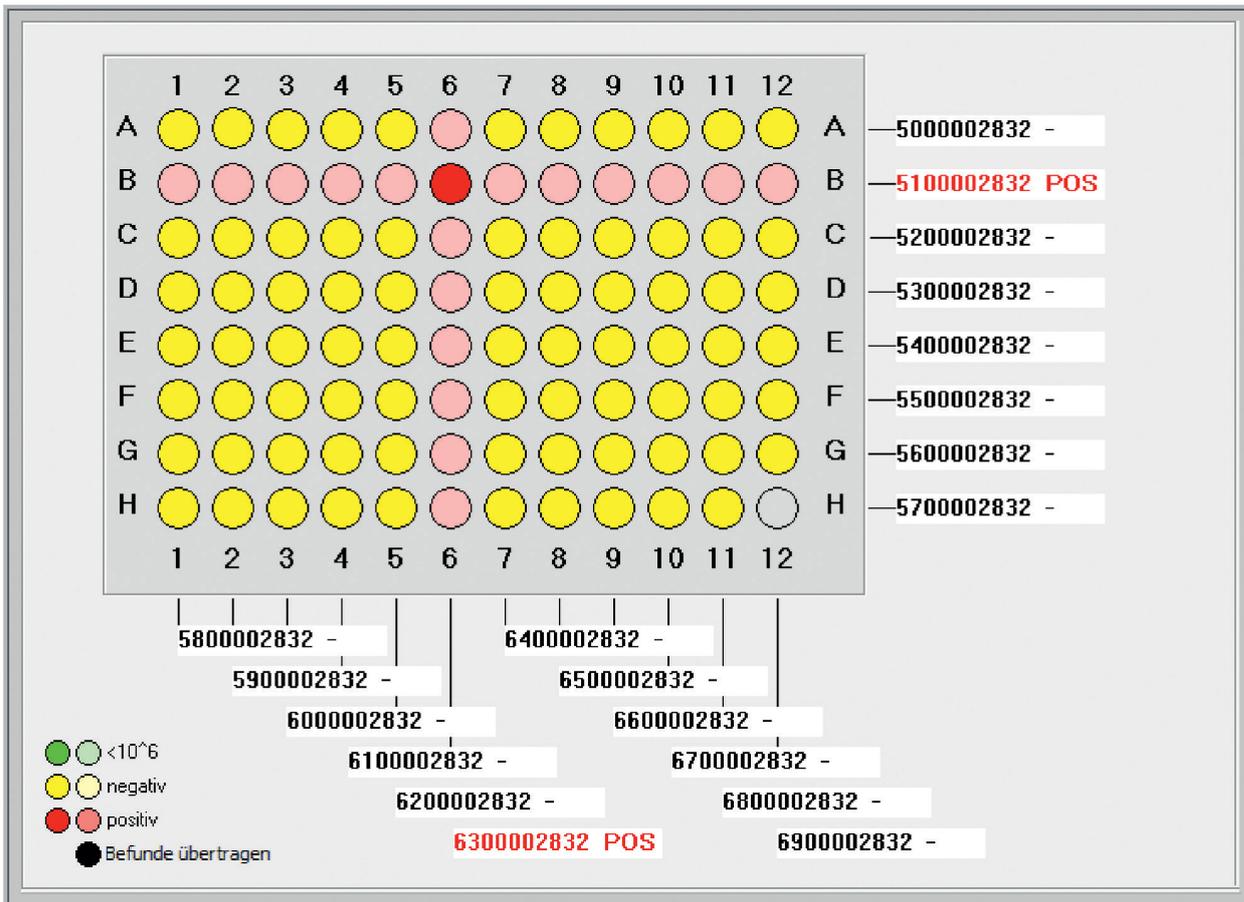


Abbildung 1: Schachbretttestung

HEV-NAT-TESTUNG

Die Gefahren von HEV-Infektionen für immunsupprimierte Patienten, die Zunahme der an das Robert Koch-Institut gemeldeten HEV-Infektionen in den letzten Jahren vor der Einführung der Testung bei Blutspendern und die vom Paul-Ehrlich-Institut bestätigten transfusionsbedingten HEV-Infektionen führten zur verpflichtenden Anordnung der HEV-Testung³. Allein im Jahr 2019 wurden zehn Fälle einer HEV-Übertragung durch Blutkomponenten vom PEI bestätigt⁵. Als Testmethode wurde die generelle HEV-NAT-Testung angeordnet, die bei jeder Blutspende durchgeführt werden muss. Alternative Überlegungen, die Testung nur selektiv bei Spenden durchzuführen, die für Patienten mit einem erhöhten Risiko einer HEV-Infektion bestimmt sind, wurden nicht umgesetzt³. Kamp et al. konnten zeigen, dass die Testung in einer Poolgröße von 96 Proben bei einer 95-prozentigen analytischen Testsensitivität (LoD) von 20 IU HEV-RNA/ml zu einer Reduktion von Infektionsübertragungen von 80 % führen würde⁴. Diese Sensitivität wurde vom PEI als ausreichend bewertet.

I. Organisatorische Vorbereitungen

Erst nach der Bekanntgabe des Bescheides vom 5. Februar 2019 konnte die Implementierung der generellen Testung aller Proben in 96er-Pools erfolgen. Für die Umsetzung der Implementationsschritte im Testsystem und auch im IT-System wurde von einem Zeitraum von etwa sechs Monaten ausgegangen. Aufgrund der erwarteten Prävalenz HEV-NAT-positiver Spender von ca. 1:1.200 und einer Poolgröße von 96 Proben ergibt sich daraus, dass jeder 13. Primärpool auf die infektiöse Spende hin untersucht und aufgelöst werden muss. Bei der Anzahl an Blutspenden, die vom DRK-Blutspendedienst West täglich untersucht werden, bedeutet dies eine durchschnittliche Auflösung von ca. zwei bis drei Pools pro Arbeitstag. Weiterhin musste die HEV-Testung sinnvollerweise in den Workflow der Herstellung und Präparation von Blutkomponenten eingebunden werden. Besonders zu berücksichtigen war die für die Zentrale Herstellung Präparation relevante auftretende Verzögerung der Freigabe der Präparate, die sich in positiven Pools wiederfanden. Ebenfalls mussten die notwendigen Anpassungen im IT-System geplant und realisiert werden.

II. Durchführung und Ergebnisse

Für die Testdurchführung werden Minipools von bis zu 96 Einzelplasmaaliquots von je 100 µl hergestellt (Primärpool) und mittels HEV NAT auf einer vollautomatisierten Testplattform mit Anbindung an das Labor-Informationssystem getestet². Reaktive Pools werden durch eine zweistufige Poolauflösung untersucht, wobei im ersten Schritt eine Schachbretttestung und im zweiten Schritt eine Bestätigungstestung der positiven Proben durchgeführt wird. Die Schachbretttestung besteht daraus, dass aus dem Primärpool 20 Subpools aus den zwölf Reihen und den acht Zeilen der Mikortiterplatte gebildet werden, die dann jeweils nachgetestet werden. Die Reaktivität der Kreuzpunkt-Probe wird anschließend verifiziert (s. Abb. 1). Die endgültige Freigabe der negativ getesteten Spenden erfolgt gegen 11.00 Uhr an Tag zwei und führt zu einer Verzögerung der Freigabe der aus einem positiven Primärpool negativ getesteter Spenden im Vergleich zu Spenden aus den negativen Primärpools um einem Tag.

Im Jahre 2019 führten 123 positive Testungen zu 79 Look-Back-Verfahren. Im Jahre 2020 waren es 613 positive Testungen mit anschließenden 388 Look-Back-Verfahren. Vom 01.01.2021 bis zum 31.07.2021 wurden 333 positive HEV-PCR-Ergebnisse dokumentiert, die 229 Look-Back-Verfahren zur Folge hatten. Insgesamt wurden seit Beginn der HEV-PCR-Testung 1.069 positive Testungen und 696 Look-Back-Verfahren durchgeführt, was einer Quote von 63,5 % entspricht. Bei insgesamt im Zeit-

raum von 01.10.2019 bis zum 31.07.2021 durchgeführten 1.327.840 Testungen liegt die tatsächliche Quote der positiven Testungen bei etwa 1:1.240. Die erwartete Prävalenz HEV-NAT-positiver Spender liegt bei ca. 1:1.200, so dass die tatsächliche Prävalenz im Blutspenderkollektiv der erwarteten Prävalenz entspricht.

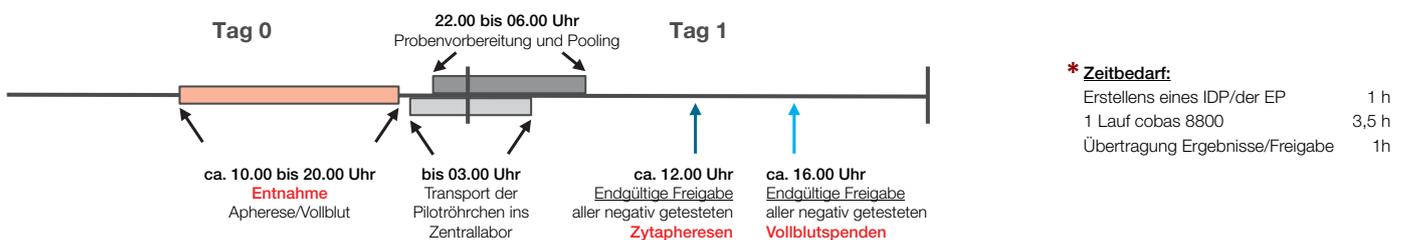
Die Quote der positiven Testergebnisse bei Erst- und Mehrfachspendern zeigt keinen Unterschied. Daher kann bei diesen verschiedenen Spendergruppen keine Risiko-identifizierung vorgenommen werden. Anderenfalls bestünde die Möglichkeit, durch entsprechende Primärpoolzusammenstellungen die Anzahl der notwendigen Poolauflösungen zu reduzieren.

III. Logistische Auswirkungen

Die Auswirkungen der HEV-Testung machen sich auf verschiedenen Ebenen bemerkbar. Zunächst sind positive Primärpools durch die sich anschließende Poolauflösung zeitintensiv. In der Regel müssen pro Tag drei Poolauflösungen durchgeführt werden, das Maximum lag bisher bei sieben Auflösungen an einem Tag. Daneben kommt es zu zeitlichen Häufungen, die teilweise bei einzelnen Blutspendeterminen auftreten, z. B. dann, wenn Familienmitglieder gemeinsam zur Blutspende gehen. Insbesondere Arbeitstage mit einer hohen Anzahl an notwendigen Poolauflösungen führen zu einer hohen Belastung des Personals und zu einer entsprechend hohen Anzahl an verzögert freigegebenen Produkten. **Abb. 2**

Freigabezeitpunkte im Zentrallabor Hagen BSD West

Freigabezeitpunkte bei **negativen** PCR-Ergebnissen



Freigabezeitpunkte bei **positiven** HEV-PCR-Ergebnissen



Abbildung 2: Freigabezeitpunkte im Zentrallabor Hagen BSD West

zeigt, dass die Freigabe bei negativen PCR-Ergebnissen gegen 16.00 Uhr des Folgetages erfolgen kann. Bei reaktiven Primärpools kann nach Schachbretttestung ebenfalls gegen 16.00 Uhr eine Teilfreigabe der nachgetesteten Proben/Produkte erfolgen. Die Proben/Produkte, die in die Bestätigung des Kreuzungspunktes involviert sind, können erst am zweiten Tag nach der Spende gegen 11.00 Uhr freigegeben werden.

Die Verzögerung bei der Freigabe hat Implikationen auf die Prozesse in der Zentralen Herstellung Präparation eines großen Blutspendedienstes wie dem DRK-Blutspendedienst West. Zur Vermeidung von nur mit hohem logistischen und personellen Aufwand durchführbaren Umetikettierungen werden alle EK einer Tagesproduktion bis zur endgültigen Freigabe durch die Sachkundige Person in Quarantäne gestellt. Dies hat eine Verzögerung der Auslieferung aller EK um einen Tag zur Folge und bedeutet de facto eine Reduktion der Laufzeit der EK um einen Tag.

Besonders kritisch muss dies für die Freigabe von Thrombozytenkonzentraten gesehen werden, wodurch Auswirkungen auf die effektiv nutzbare Laufzeit dieser Produkte auftreten. Dadurch, dass ein nicht unerheblicher Teil der Thrombozytenkonzentrate betroffen sein kann, war mit einer Versorgung mit älteren Produkten und auch mit Versorgungsproblemen zu rechnen. Um bei Thrombozytenkonzentraten aufgrund der kurzen Haltbarkeit von vier Tagen Versorgungsengpässe zu vermeiden, wurde im ersten Jahr für jeden Tag eine entsprechende kompensatorische Überproduktion für jeden positiven Primärpool eingeplant². Dazu gab es täglich morgens eine aktuelle Mitteilung vom Zentrallabor an die Zentrale Herstellung Präparation, woraufhin die Produktion von Pool-TK entsprechend angepasst wurde. Diese komplizierte Vorgehensweise, die mit dem Risiko des Produktverfalls einherging, wurde inzwischen durch eine engmaschige Planung auf Basis der bisherigen Erfahrungen in den Vertrieben ersetzt. Für die Versorgung mit Quarantäne-Plasmen zur therapeutischen Verwendung ist aufgrund der Langzeitlagerung eine Routineplanung problemlos möglich.

STUFENPLANVERFAHREN FÜR HEV

I. Ablauf

Das Verfahren zur Rückverfolgung gem. § 19 TFG für HEV wird im Votum 48 des Arbeitskreises Blut vom 10.11.2020 beschrieben. Insbesondere werden dort die einzuhaltenen Meldewege und Meldeverpflichtungen geregelt. Im

Falle einer bestätigten Infektion werden die vorausgehenden Spenden ermittelt. Hierfür wird zunächst ein Stichtag bestimmt. Dieser Stichtag liegt für HEV in einem Betrachtungszeitraum von bis zu sechs Monaten vor dem Entnahmedatum der Blutprobe anlässlich der Spende, die zu einem positiven PCR-Ergebnis geführt hat. Der genaue Stichtag wird innerhalb des Betrachtungszeitraums dadurch bestimmt, dass der letzte Nachweis mit negativem Ergebnis bestimmt wird (Stichtagsprobe oder Indexspende). Von diesem Stichtag ausgehend wird in den zwölf Wochen davor jede Spende identifiziert. Das Rückverfolgungsverfahren ist beendet, wenn in der Rückstellprobe der Indexspende oder einer Spende aus dem Zeitraum von zwölf Wochen davor ein negatives HEV-PCR-Ergebnis vorliegt. Die gemäß Infektionsschutzgesetz verpflichtende Meldung an den Spender und das Gesundheitsamt wird vom Labor übernommen. Der Spender wird vom Blutspendedienst für vier Monate von weiteren Spenden ausgeschlossen und die Spende wird endgültig gesperrt.

II. Ergebnisse

Bei den vom Spender ausgehenden Rückverfolgungsverfahren ist danach zu unterscheiden, ob lediglich die aktuelle Spende positiv und die Indexspende somit negativ auf HEV getestet wurde, oder ob zusätzlich auch die Indexspende positiv getestet wurde. Die Anzahl der ersteren Fälle sind im Vergleich zu den anderen anlässlich der Blutspende getesteten Parametern sehr hoch und werden, da das Rückverfolgungsverfahren unmittelbar abgeschlossen ist, monatlich als Sammelmeldung an das PEI gemeldet. Seit Beginn der Testung wurden bis zum 31.07.2021 lediglich insgesamt sieben Fälle (davon 2019 ein Fall, 2020 fünf Fälle, 2021 ein Fall) detektiert, in denen zusätzlich die Indexspende positiv getestet wurde. Insofern ist die Anzahl der aufwändigen Rückverfolgungsverfahren im Verhältnis zu den positiv getesteten Spendern sehr gering und liegt mit sieben Fällen von 1.069 positiv getesteten Spendern bei 0,65 %.

Ein einziges von einem Empfänger ausgehendes Rückverfolgungsverfahren lieferte zwei positive Spenden, die allerdings aus der Zeit vor der verpflichtenden HEV-Testung stammten.

III. Regionale Verteilung der positiv getesteten Spender

Die regionale Verteilung der positiv getesteten Spender ist in **Abb. 3** dargestellt. Besonders deutlich wird die hohe Prävalenz von HEV. Dabei fällt auf, dass vornehmlich Spender aus ländlichen Regionen (nördliches und östliches NRW, Saarland) auffällige Testergebnisse zeigen, in

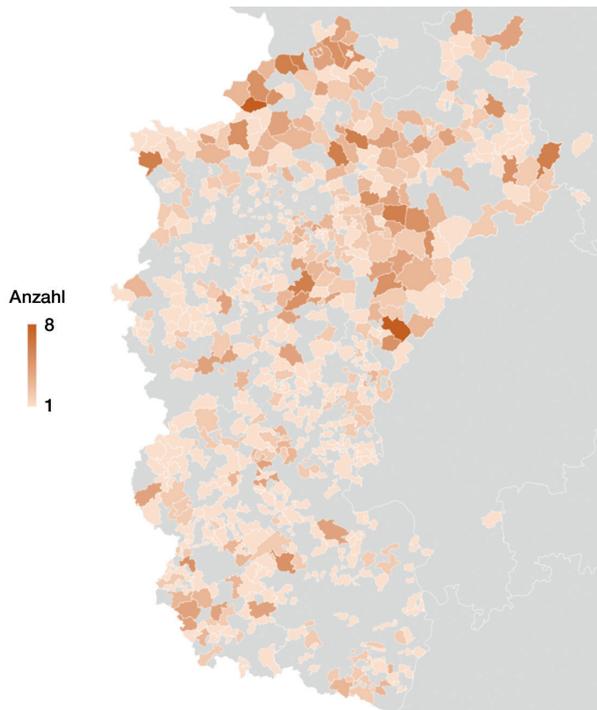


Abbildung 3: HEV-Regionenverteilung

Gebieten mit hoher Bevölkerungsdichte (z. B. Ruhrgebiet) in eher geringerem Maße HEV-Infektionen nachgewiesen werden. Dies könnte damit zusammenhängen, dass in ländlichen Gebieten ein höherer Verzehr von nicht oder unzureichend erhitztem Fleisch, z. B. in Form von Schweinemett, erfolgen könnte. Die traditionell nach der Blutspende gereichten Mettbrötchen werden vom DRK-Blutspendedienst West mittlerweile nicht mehr angeboten.

Der Autor



Dr. med. Christian Faber
 Ärztlicher Direktor des Zentrums für
 Transfusionsmedizin Münster,
 DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige
 GmbH, c.faber@bsdwest.de

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

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

1 Million

PUBLIZIERTE MAGAZINE



Geballtes Fachwissen seit 2003



1.000.000

publizierte Magazine



256

renommierte Autoren



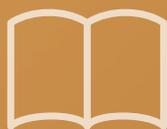
396

Fachbeiträge



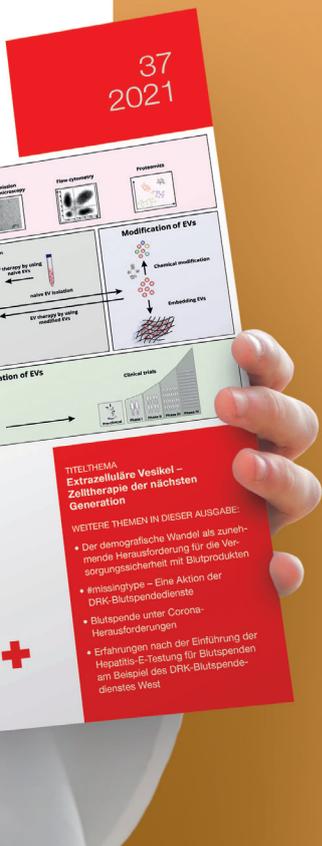
1.555.775

Downloads



6.070

aktive Abonnenten



Leserfrage zur Rücknahme und Neuausgabe von Blutkomponenten

LESERFRAGE:

Sehr geehrter Herr Dr. Opitz,

in der Zeitschrift „hämotherapie“ Ausgabe 32/2019 weisen Sie auf der Seite 20 noch einmal darauf hin, dass eine Rücknahme und Neuausgabe bereits ausgegebener Blutkomponenten nach deutschem Arzneimittelgesetz (AMG) nicht zulässig ist.

In unserem Klinikverband wird diese Frage immer wieder neu diskutiert, könnten Sie mir einen Auszug aus dem Arzneimittelgesetz zuschicken, wo das festgelegt ist?

Herzlichen Dank im Voraus!

ANTWORT:

Sehr geehrter Leser,

bezüglich der Rücknahme und Ausgabe von Blutpräparaten sind zwei Varianten zu unterscheiden. Zum einen die Abgabe an Dritte: Hier unterliegt die Abgabe dem Arzneimittelgesetz und wird durch den § 52a im Arzneimittelgesetz geregelt. Grundsätzlich ist die Abgabe von Arzneimitteln (in unserem Fall Blutprodukten) streng reglementiert und es bedarf einer Großhandelserlaubnis nach § 52a Arzneimittelgesetz.

Anders sieht es bei der Abgabe von Blutprodukten aus einem Blutdepot (§ 11a Transfusionsgesetz) innerhalb eines Krankenhauses aus. In diesem Falle können Sie Blutprodukte zurücknehmen, wenn sichergestellt ist, dass die Kühlkette nicht unterbrochen wurde und die Qualität der Blutprodukte nicht negativ beeinflusst worden ist. Entsprechende Regelungen sind im QM-Handbuch festzulegen (*Richtlinie Hämotherapie, Kapitel 4.7. Lagerung und Transport in den Einrichtungen der Krankenversorgung*). Eine universal gültige Lösung gibt es nicht. Die Regelung ist an die jeweilige Einrichtung der Krankenversorgung und deren internen Organisation anzupassen. Als Beispiele nenne ich technische Lösungen: Verschlussene Isolierboxen, die innerhalb von z. B. zwei Stunden ohne Öffnung wieder zurückgegeben werden dürfen. Einsatz von Temperaturindikatoren an den EK etc. Ob solche Regeln in Ihrem Klinikverband umsetzbar sind, kann ich nicht beurteilen, da ich die Struktur nicht kenne.

Rechtlich zu klären ist auch das Innenverhältnis zwischen den Standorten des Klinikverbandes: Handelt es sich um Standorte die eigenständige Gesellschaften (juristische Personen) sind oder sind es verschiedene Betriebsstätten? Bei der ersten Struktur würden Sie eine Großhandelserlaubnis benötigen, bei der zweiten handelt es sich um die Ausgabe aus einem zentralen Blutdepot.

Gerne stehe ich Ihnen für Rückfragen zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Andreas Opitz

Der Autor



Dr. med. Andreas Opitz

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

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

Die Autoren



Prof. Dr. med. Hermann Eichler

Herr Prof. Dr. med. Hermann Eichler ist Experte für Zelltherapie sowie Klinische Hämostaseologie und startete seine Karriere beim DRK im Jahre 1990 als Assistenzarzt des BRK-Blutspendedienstes in Würzburg. Als Facharzt war er zwischen 1996 und 2005 beim DRK Baden-Württemberg – Hessen am Institut Mannheim für Transfusionsmedizin und Immunologie tätig. Anschließend übernahm er die Position als Ärztlicher Institutsdirektor am Zentrum für Transfusionsmedizin Ratingen-Breitscheid (DRK-Blutspendedienst West). Seit 2006 hält er die Professur für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie inne und ist Direktor des Instituts für Klinische Hämostaseologien und Transfusionsmedizin an der Universität des Saarlandes.

Institut für Klinische Hämostaseologien und Transfusionsmedizin, Universität des Saarlandes, hermann.eichler@UKS.eu



Dr. med. Christian Faber

Herr Dr. med. Christian Faber ist seit April 2017 Ärztlicher Direktor des Zentrums für Transfusionsmedizin beim DRK-Blutspendedienst West. Er verantwortet in dieser Funktion die Durchführung von Blutspendeterminen in den Regierungsbezirken Münster und Detmold sowie die Versorgung der Krankenhäuser in der Region mit Blutpräparaten.

Dr. Faber hat in Lübeck Medizin studiert und parallel ein Fernstudium in BWL und Informatik absolviert. 2007 wechselte er für die Ausbildung zum Facharzt für Transfusionsmedizin ins Herz- und Diabeteszentrum (HDZ) NRW nach Bad Oeynhausen. Im HDZ hat er unter anderem Patienten nach Herzoperationen intensivmedizinisch betreut.

Als engagierter Notarzt übernimmt Dr. Faber gelegentlich weiterhin Einsätze am Wochenende, weil er die Teamarbeit schätzt und ihm die Hilfe für Menschen in unvorhersehbaren Situationen wichtig ist.

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



Prof. Dr. rer. nat. Bernd Giebel

Bernd Giebel studierte Biologie an der Universität zu Köln und promovierte dort 1996 am Institut für Entwicklungsbiologie. 1999 wechselte er an die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, um entwicklungsbiologische Aspekte humaner hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen zu erforschen. Seit 2008 arbeitet er am Universitätsklinikum Essen und setzt dort seine Studien zu humanen Stammzellen fort. 2009 begann er mit extrazellulären Vesikeln (EVs) zu arbeiten und legte einen Schwerpunkt auf Erforschung des therapeutischen Potenzials von EVs aus mesenchymalen Stamm-/Stromazellen (MSC-EVs). Gemeinsam mit klinischen Kollegen behandelte seine Gruppe weltweit das erste Mal eine Patientin mit einem MSC-EV-Präparat. Die Behandlung führte zur merklichen und nachhaltigen Linderung einer ansonsten behandlungsrefraktären GvHD-Patientin. Auch in verschiedenen Krankheitsmodellen konnte die AG das therapeutische Potenzial von MSC-EV-Präparaten nachweisen. Sein Ziel ist es, MSC-EVs effizient in die Kliniken zu translätieren. Bernd Giebel ist Gründungsmitglied und 1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Extrazelluläre Vesikel (GSEV), einer von zwei Leitern der Exosomen-Arbeitsgruppe der Internationalen

Gesellschaft für Gen- und Zelltherapie (ISCT) und Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der beiden mittelständischen Unternehmen Innovex Therapeutics und Mursla Ltd. Anfang 2021 wurde er Gründungsdirektor der Firma Exosla Ltd.

*Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Essen (AöR)
bernd.giebel@uk-essen.de*



Prof. Dr. med. Andreas Greinacher

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

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



Stephan David Küpper

Stephan David Küpper ist seit 2012 in verschiedenen Positionen der Medien- und Öffentlichkeitsarbeit für den DRK-Blutspendedienst West tätig und verantwortet seit Juni 2018 die Unternehmenskommunikation des Blutspendedienstes. Nach dem Studium der Politikwissenschaften durchlief er ein journalistisches Volontariat. Nach verschiedenen redaktionellen Stationen wechselte er die Schreibtischseite, so war er u. a. fünf Jahre als stellv. Pressesprecher für den Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller tätig.

*DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH,
s.kuepper@bsdwest.de*



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,
c.mueller@bsdwest.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, Zentrum für Transfusionsmedizin Bad Kreuznach, a.opitz@bsdwest.de



Univ.-Prof. Dr. med. Eva Rohde

Eva Rohde ist Vorstand des Universitätsinstituts für Transfusionsmedizin am Uni-Klinikum Salzburg seit 2010. Ihre Facharzttausbildung und Habilitation (Thema Stammzellforschung) erfolgten an der Medizinischen Universität Graz. Seit 2014 leitet sie den pharmazeutischen Herstellungsbetrieb für Stammzell-Therapeutika an der Paracelso- Medizinischen Privatuniversität (PMU), die sogenannte „GMP“-Einheit (GMP bedeutet „Good Manufacturing Practice“). Seit 10 Jahren richtet sich der fachliche Fokus auf die klinische Entwicklung und Testung von Extrazellulären Vesikeln (EVs) von Stammzellen als innovative Therapien zur Behandlung von Erkrankungen mit derzeit fehlenden Therapieoptionen. Eva Rohde hat im Rahmen von zugelassenen klinischen Studien und bei multiplen experimentellen Heilversuchen die Produktion der betreffenden Stammzellprodukte oder der EV-basierten Therapien verantwortet. Sie kollaboriert in einem globalen Netzwerk mit profilierten Partnern aus der Forschung und Biotechnologie-Branche. Derzeit ist Eva Rohde Präsidentin der Österreichischen Gesellschaft für Blutgruppenserologie, Transfusionsmedizin, Regenerative Medizin und Immunogenetik (ÖGBT). Sie ist Geschäftsführerin der PMU Innovations GmbH und medizinische Beraterin der MDimune Inc, Seoul, South Korea. Eva Rohde ist Vorsitzende der global viel beachteten „Task Force on Regulatory Affairs and Clinical Use of EV-based Therapeutics“ der Internationalen Gesellschaft für Extrazelluläre Vesikel (ISEV).

Universitätsinstitut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Salzburg, e.rohde@salk.at



Dr. med. Linda Schönborn

Dr. med. Linda Schönborn studierte Humanmedizin an der Universität Greifswald. Seit 2015 war sie zunächst als Doktorandin in der Abteilung Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald tätig. Dort begann sie 2020 als Assistenzärztin ihre Weiterbildung zur Fachärztin für Transfusionsmedizin. Frau Schönborn promovierte zum Einfluss des demografischen Wandels auf den Transfusionsbedarf und das Blutspendeaufkommen in Mecklenburg-Vorpommern. Sie führt nun als ärztliche Mitarbeiterin die Studie zur Blutversorgung in Mecklenburg-Vorpommern fort. Für dieses Forschungsprojekt wird sie für zwei Jahre vom Gerhard-Domagk-Nachwuchsförderungsprogramm gefördert.

Universitätsmedizin KdöR Greifswald, Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Abteilung Transfusionsmedizin, Linda.Schoenborn@med.uni-greifswald.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.

**Leser fragen –
Experten antworten!**

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

58097 Hagen

Bitte streichen Sie folgende Adresse aus Ihrem Verteiler:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

und ersetzen Sie diese durch:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

58097 Hagen

**hämotherapie-
Abonnement/
Adressänderung**

Meine Adresse:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Themenvorschläge

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

58097 Hagen

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken



Abo- und Redaktionservice

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

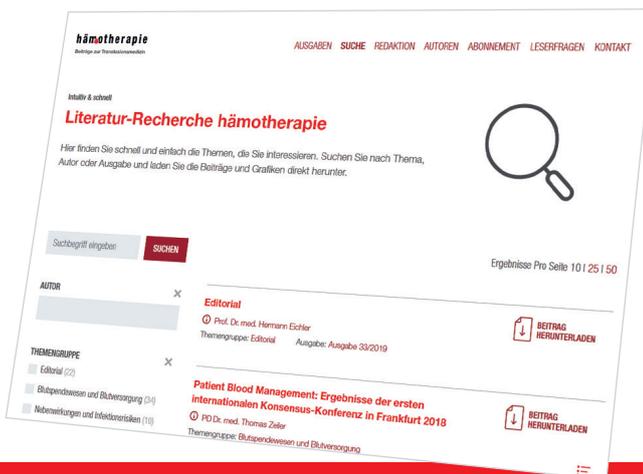


Service-Postkarten

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

Die „hämotherapie“ im Internet

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



Redaktionservice

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

Wir legen jede Frage unseren transfusionsmedizinischen Experten vor

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

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

www.drk-haemotherapie.de/leserservice

ISSN 1612-5592	(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