

TITELTHEMA

Blutbedarf und Blutspende in Österreich – die Entwicklung in Ballungsräumen und stadtnahen Regionen gegenüber den ländlichen Gebieten

WEITERE THEMEN IN DIESER AUSGABE:

- Bestimmung fetaler Blutgruppenmerkmale aus mütterlichem Plasma bei Schwangerschaften mit bekannten Antikörpern
- Der Zusammenhang von Diabetes und COVID-19
- West Nil-Virus in Deutschland – Relevanz für die Transfusionsicherheit
- Für wen soll ich Blut spenden?

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;
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;

Priv.-Doz. Dr. med. 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, 38/2022, Seite ...

Inhalt

Editorial 38/2022	3
Bestimmung fetaler Blutgruppenmerkmale aus mütterlichem Plasma bei Schwangerschaften mit bekannten Antikörpern	4–11
Dr. rer. nat. Andrea Döscher, Prof. Dr. rer. nat. Thomas Müller	
Der Zusammenhang von Diabetes und COVID-19	12–16
Dr. Charlotte Steenblock, Prof. Dr. med. Stefan R. Bornstein	
Blutbedarf und Blutspende in Österreich – die Entwicklung in Ballungsräumen und stadtnahen Regionen gegenüber den ländlichen Gebieten	17–22
Lars Eberhart, Dr. med. Christof Jungbauer	
West Nil-Virus in Deutschland – Relevanz für die Transfusionsicherheit	23–33
Dr. med. Ruth Offergeld, Prof. Dr. med. habil. Jonas Schmidt-Chanasit, Christina Frank, Ph.D.	
Für wen soll ich Blut spenden?	36–38
Claudia Müller	
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.



Priv.-Doz. Dr. med. Franz F. Wagner
Hauptabteilungsleiter Spenden- und Spenderdiagnostik,
Institut Springe, DRK-Blutspendedienst NSTOB
gemeinnützige GmbH

LIEBE LESENDE,

wenn Sie dieses Heft öffnen, werden Sie angesichts der aktuellen weltpolitischen Situation möglicherweise Themen wie „Blutversorgung im Katastrophenfall“ oder „Praktische Hindernisse beim internationalen Austausch von Blutpräparaten“ vermissen. Doch als diese Ausgabe vor mehreren Monaten vorbereitet wurde, ahnten nur wenige (und niemand in der Redaktion) die aktuelle Entwicklung voraus. Es wurde daher ein Heft entworfen, das begleitend zur ausklingenden oder zur Normalität werdenden SARS-CoV-2-Pandemie einige immer aktuelle Themen beleuchtet.

So nimmt das Titelthema ein in der letzten Ausgabe 37/2021 von Frau Dr. med. Linda Schönborn, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Greinacher und Herrn Prof. Dr. med. Hermann Eichler begonnenes Thema („Der demografische Wandel als zunehmende Herausforderung für die Versorgungssicherheit mit Blutprodukten“) wieder auf: Was müssen wir machen, damit die Blutversorgung sicher bleibt? Lars Eberhart und Dr. med. Christof Jungbauer schwenken in ihrem Beitrag Richtung Süden nach Österreich. Seine geographische Struktur mit einem großen Ballungsraum um Wien einerseits und dem sehr heterogenen Alpenraum andererseits wirft ein Schlaglicht auf die Bedeutung des Gegensatzes von Stadt und Land. Die Autoren beleuchten gegenläufige Effekte und zeigen, dass eine der kommenden Herausforderungen sein wird, Blutspender vermehrt in jüngeren städtischen Bevölkerungsgruppen zu finden.

Vielleicht hilft hier der Artikel von Claudia Müller, die anschaulich und für den Blutspender verständlich an Hand von Beispielen darstellt, dass hinter den Verbrauchszahlen von Blutprodukten Menschen stehen, für die die Therapie mit Blutkomponenten zur Transfusion oft lebensretend gewesen ist. Auch wenn es sicher wichtig ist, unnötige Transfusionen durch konsequente Anwendung von Leitlinien mit Optimierung des „Patient Blood Managements“ zu vermeiden, darf dieser Aspekt niemals vergessen werden.

Mit einer ganz anderen Bedrohung der Sicherheit der Blutversorgung beschäftigen sich Frau Dr. med. Ruth Offergeld, Herr Prof. Dr. med. habil. Jonas Schmidt-Chanasit, und Frau Christina Frank, Ph.D. in ihrem Beitrag über die Bedeutung der West-Nil-Virus-Infektion für die Transfusionssicherheit in Deutschland. Im Gegensatz zu den USA, in denen es nach der Einschleppung von West-Nil-Virus seit 1999 zu einer explosionsartigen Ausbreitung kam, ist sein Auftreten in Deutschland eher eine Folge der zunehmend warmen Sommer. Die Übertragung der Viren von Vogel zu Vogel und gelegentlich zu Mensch erfolgt über einheimische Mücken

und ist stark temperaturabhängig. Mit dem sehr warmen Sommer 2018 traten die ersten autochthonen WNV-Fälle in Deutschland auf. Die Autoren spannen einen Bogen von Ökologie und Diagnostik über autochthone Übertragungsfälle in Deutschland bis zur Blutspendersurveillance und behandeln dabei auch die Usutu-Virus-Infektion, die in vielen Nachweisverfahren für WNV ebenfalls erkannt wird.

In Ergänzung zu ihrem Artikel „Feto-maternale Inkompatibilität: Bestimmung des fetalen RHD aus mütterlichem Plasma“ aus der Ausgabe 36/2021 widmen sich Frau Dr. rer. nat. Andrea Döscher und Herr Prof. Dr. rer. nat. Thomas Müller dem Thema der Bestimmung weiterer fetaler Blutgruppenmerkmale aus dem mütterlichen Plasma. Im Gegensatz zur Bestimmung von RHD werden derartige Untersuchungen in der Regel nur gemacht, wenn die Mutter einen irregulären Antikörper gegen das entsprechende Antigen besitzt. Die Vielzahl der involvierten Antigene, die oft ganz unterschiedliche molekulare Struktur der involvierten Gene und die oft recht früh in der Schwangerschaft notwendige Diagnostik, stellen besondere Herausforderungen dar. Die Autoren spannen einen Bogen von der molekularen Grundlage der Antigene, spezifischen Problemen bei hoch homologen Genen über die möglichen Methoden bis hin zu einem Anwendungsbeispiel und zeigen so, welche Beiträge die Transfusionsmedizin für die Versorgung von Müttern mit irregulären Antikörpern leisten kann.

Abschließend blicken Frau Dr. Charlotte Steenblock und Herr Prof. Dr. med. Stefan R. Bornstein über das Feld der Transfusionsmedizin hinaus und analysieren die unheilvolle Wechselbeziehung von COVID-19 und Diabetes mellitus. Einerseits ist Diabetes mellitus ein wichtiger Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19, andererseits kann offensichtlich die SARS-CoV-2-Infektion einen Diabetes mellitus auslösen oder verschlechtern. Die Autoren analysieren mögliche Mechanismen und beleuchten dabei auch offene Fragen.

Insgesamt decken die Themen dieser Ausgabe 38/2022 somit einen großen Strauß unterschiedlichster aktueller Themen ab und zeigen einmal mehr die Mannigfaltigkeit der transfusionsmedizinischen Themen.

Bei der hoffentlich anregenden Lektüre wünsche ich Ihnen gute Unterhaltung und vielleicht einen gelegentlichen „Aha!“-Effekt.

Herzliche Grüße
Franz Wagner

Bestimmung fetaler Blutgruppenmerkmale aus mütterlichem Plasma bei Schwangerschaften mit bekannten Antikörpern

Zusammenfassung

Die nichtinvasive *RHD*-Genotypisierung des Feten aus dem Blut der Schwangeren ist seit längerem als Routineverfahren validiert und wurde in 2021 als Entscheidungshilfe zur gezielten D-Prophylaxe in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen. Im Vergleich mit dieser Diagnostik stellt die molekularbiologische Bestimmung fetaler Blutgruppenmerkmale bei Schwangerschaften mit bekannten Antikörpern eine besondere Herausforderung dar. Bedingt durch die sehr geringe Menge an fetaler DNA in der Frühschwangerschaft, sind eine hohe Sensitivität des Untersuchungsansatzes und bei Vorliegen eines negativen Ergebnisses eine verlässliche Kontrolle für das Vorhandensein fetaler DNA erforderlich.

Summary

Prenatal fetal *RHD* genotyping from maternal blood samples has been established for reliable routine diagnosis to target anti-D prophylaxis. In pregnancies with known blood group antibodies, the determination of the fetal genotype should be performed as early as possible. Fetal blood group genotyping at an early stage of pregnancy has to deal with a very low amount of fetal DNA and thus requires a method with high sensitivity. In addition, positive controls for the amplification of fetal DNA are necessary to avoid false-negative results.

EINLEITUNG

Eine Blutgruppenunverträglichkeit zwischen einer Schwangeren und dem ungeborenen Kind kann zu einem Morbus Haemolyticus Neonatorum (MHN) führen und damit lebensbedrohliche Komplikationen für den Feten auslösen. Das bekannteste Beispiel ist eine auf dem RhD-Antigen beruhende feto-maternale Inkompatibilität. Zur Verhinderung einer RhD-bedingten Unverträglichkeit wurde bereits vor mehr als 50 Jahren die D-Prophylaxe eingeführt, in Europa erstmalig appliziert an der Züricher Universitäts-Frauenklinik. In den folgenden Jahren wurden allen RhD-negativen Schwangeren (ca. 60 % aller Schwangerschaften¹) eine D-Prophylaxe in der 24.–27. Schwangerschaftswoche verabreicht, unabhängig davon, ob der Fetus RhD-positiv oder -negativ ist. Diese gezielte Verabreichung der D-Prophylaxe ist mit der Einführung der nicht-invasiven fetalen *RHD*-Genotypisierung durch die Möglichkeit einer gezielten Behandlung abgelöst worden^{2,3}.

Prinzipiell ist eine feto-maternale Inkompatibilität für jedes Blutgruppensystem denkbar. Bedrohliche Verläufe mit Ödemen und Aszitesbildung sowie Pleura- und Perikardergüssen, sind bisher für sechs Blutgruppensysteme beschrieben⁴. Am häufigsten betrifft die Inkompatibilität das Rh-System (RhD einschließlich RhCc und RHEe),

gefolgt von Kell, Duffy, Colton, Diego und dem MNS-System. Aufgrund der Struktur der entsprechenden Blutgruppenproteine lassen sich zwei Gruppen unterscheiden: Die Proteine, die Rh, Diego, Colton und Duffy Antigene tragen, durchqueren mehrfach und mäanderförmig die Zellmembran, während die Proteine des MNS- und Kell-Systems die Zellmembran nur einmal passieren (**Abb. 1**).

Ein Zusammenhang zwischen der Proteinkonfiguration in der Membran und der Schwere einer feto-maternalen Inkompatibilität konnte bisher nicht hergestellt werden. Eine der D-Prophylaxe vergleichbare Behandlung ist für Unverträglichkeiten im Zusammenhang mit den oben genannten Blutgruppensystemen bisher nicht verfügbar. Eine Ausnahme bildet das Kell-System, das nach RhD die zweithäufigste Ursache für eine feto-maternale Inkompatibilität dargestellt. Unter der Studiennummer Clinicaltrials.gov NCT03842189 wird die Wirksamkeit zur Gabe eines monoklonalen Antikörpers (M281) geprüft⁶, der den Transfer von anti-RhD und / oder anti-Kell-Antikörpern in die Plazenta blockieren soll. Ein erfolgreicher Abschluss dieser Studie wäre insbesondere für Schwangerschaften mit einem anti-Kell-Antikörper von Bedeutung, da sich diese Konstellation nicht nur in einem beschleunigten Abbau der kindlichen Erythrozyten darstellt, sondern es zusätzlich zu einer gestörten Neubildung und dadurch zu einer fulminanten Entwicklung des MHN kommen kann⁷.

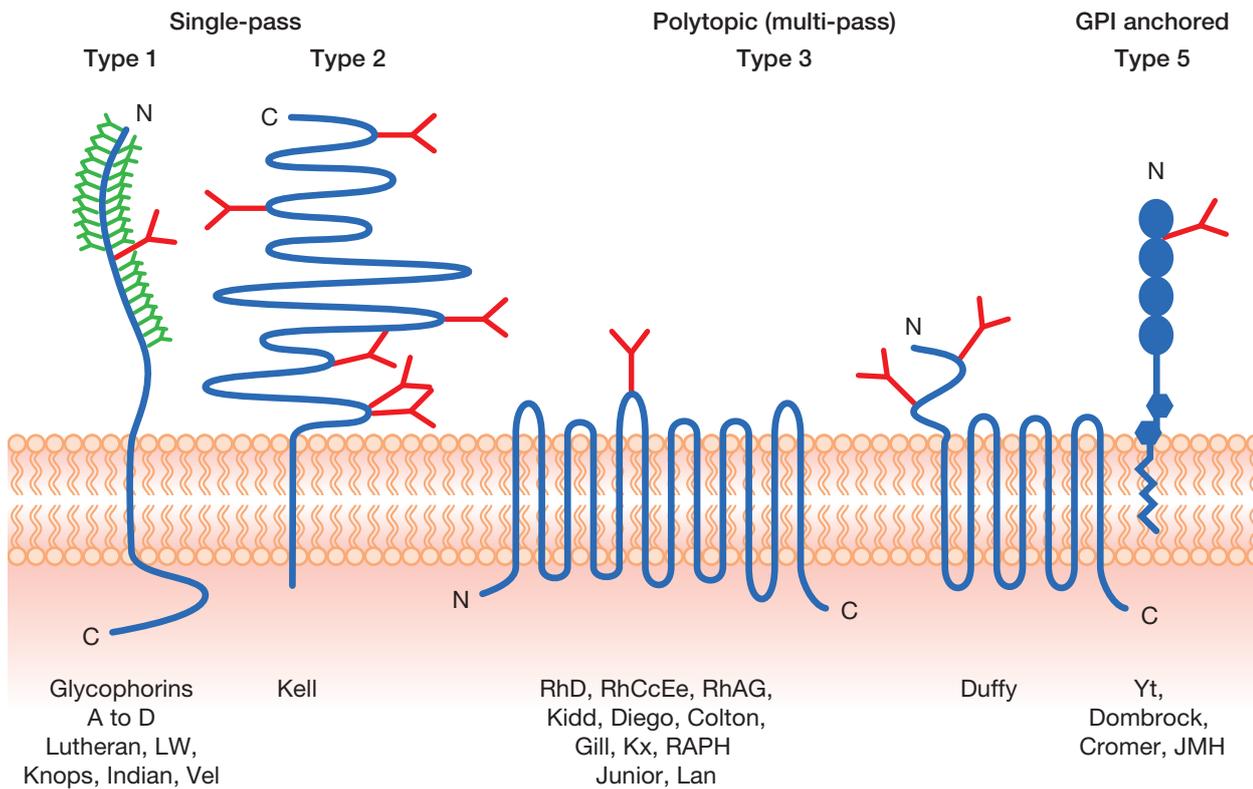


Abbildung 1: Topologie der Blutgruppenproteine⁵

ANTIKÖRPER IN DER SCHWANGERSCHAFT

Durch den Übertritt fetaler Zellen in den mütterlichen Kreislauf kann das Immunsystem der Schwangeren gegen kindliche Merkmale sensibilisiert werden, die der Schwangeren selbst fehlen. Überwinden die maternalen Antikörper die Plazentaschranke, so können die mit Antikörpern beladenen kindlichen Zellen beschleunigt im retikuloendothelialen System eliminiert werden. Wie in

Tabelle 1 dargestellt, unterscheiden sich Häufigkeit und Stärke der Antikörper in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Blutgruppensystem deutlich (nicht-publizierte Auswertung von mehr als 1.000 Schwangerschaften aus der gesamten Bundesrepublik).

Die Bestimmung des Antikörpertiters kann mit unterschiedlichen Ansätzen erfolgen. Unabhängig von der Untersuchungsmethode (z. B. Röhrchen-Agglutination oder Gelkartensystem) ist die gleichzeitige Untersuchung

Antikörper	primärer Antikörper (%)	maximaler Titer (Röhrchen-Agglutinations-Test)	zusätzliche Antikörper (in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit)
anti-D	70	65536	anti-C, anti-E+K, anti-C+K, anti-c
anti-K	13	16384	anti-C, anti-S
anti-E	12	1024	anti-c, anti-c+S, anti-K, -M, -S, -JK(a)
anti-c	9	2048	anti-E, -K, -S, -Fy(a)
anti-S	3	16	./.
anti-M	2	16	./.
anti-Fy, anti-Co, anti-Di	< 1	≤ 2	./.

Tabelle 1: Verteilung der Blutgruppensysteme bei Antikörpern in der Schwangerschaft

einer Referenzprobe (= Aliquot aus der ersten Untersuchung) unabdingbar. Wird auf diesen Parallelansatz verzichtet, so besteht die Gefahr, dass ein plötzlicher Anstieg des Antikörpertiters nicht bemerkt wird. Ein Beispiel für einen anti-Kell-Antikörpertiter-Verlauf ist in **Tabelle 2** dargestellt: Würde nur der Titer der jeweils aktuellen Probe im Verlauf der Schwangerschaftswochen (SSW) betrachtet, so kann der Anstieg in der 24. SSW leicht übersehen werden.

SSW*	anti-K aktuelle Probe	anti-K Vergleichs- probe	Titer- anstieg (ja / nein)
10	8192	./.	nein
16	4096	4096	nein
18	8192	8192	nein
20	4096	4096	nein
22	4096	4096	nein
24	8192	2048	ja
26	16384	2048	ja
28	8192	4096	nein [§]
30	16384	8192	nein

* Schwangerschaftswoche § intrauterine Transfusion

Tabelle 2: Verlauf eines anti-Kell Antikörpers in einer Schwangerschaft mit einem K-positivem Feten

Durch das Mitführen der Referenzprobe ist schnell ersichtlich, dass die chargenabhängige Reaktivität der Testseren zu diesem Zeitpunkt stärker ist als bei den vorangegangenen Untersuchungen. Noch deutlicher werden die Verläufe, wenn neben dem Antikörpertiter noch der Quotient aus aktueller Probe und Vergleichsprobe angegeben wird. Im Beispiel des anti-Kell-Antikörpers wären die Quotienten bis zur 22. SSW jeweils 1 und verzeichnen einen Anstieg in der 24. SSW auf einen Wert von 4 bzw. 5 in der 26. SSW.

MOLEKULARE GRUNDLAGEN DER MHN-RELEVANTEN BLUTGRUPPENSYSTEME

Die Struktur der RH-Gene und die sich daraus ergebenden diagnostischen Möglichkeiten wurden bereits im ersten Teil dieses Beitrags zum Nachweis fetaler Blutgruppen aus dem Blut der Mutter beschrieben³. Im Unterschied zum *RHD*-System unterscheiden sich die Allele der anderen MHN-relevanten Blutgruppen nur durch eine Punktmutation, die entsprechend zum Austausch einer

einigen Aminosäure führt. Die sich daraus ergebenden Anforderungen an eine fetale Genotypisierung sollen im Folgenden am *KEL*-Gen erläutert werden.

Das *KEL*-Gen, lokalisiert auf Chromosom 7, umfasst 19 codierende Bereiche (**Abb. 2**). Im Exon 6 des Gens findet sich an Position 578 entweder das Nukleotid „T“ (Genotyp *KEL*01*, Phänotyp K+k-) oder ein „C“ (Genotyp *KEL*02*, Phänotyp K-k+). Auf Proteinebene findet sich dementsprechend an Position 193 entweder die Aminosäure Methionin (K) oder Threonin (k). Für einen Nachweis des entsprechenden Genotyps mittels real-time PCR besteht daher die Möglichkeit a) sequenz-spezifische Primer und dementsprechend eine nicht-spezifische fluoreszenzmarkierte Sonde einzusetzen oder b) eine unspezifische Amplifikation in Kombination mit einer *KEL*01/02*-spezifischen Sonde durchzuführen.

Eine ähnliche Situation findet sich bei den Blutgruppensystemen Colton und Diego. Der *CO*A*-Genotyp (*AQP1*-Gen) unterscheidet sich vom *CO*B*-Genotyp nur durch das Nukleotid an Position 134 („C“ oder „T“) und das *DI*A* (*SLC4A1*-Gen) weist im Exon 19 ein „T“ auf, während ein „C“ an dieser Position den *DI*B*-Genotypen charakterisiert.

Eine besondere Herausforderung für die Diagnostik stellen die MNS- und RhCE-Blutgruppen dar, da bei beiden Systemen homologe Gene vorhanden sind. **Abbildung 3** zeigt exemplarisch die Situation für das Exon 2 im RH-System: Das Nukleotid an Position 307 dient der Unterscheidung zwischen dem *RHC*- und *RHc*-Genotyp⁸.

Durch die Homologie des *RHD*- und *RHCE*-Gens sind Nukleotid 307 und alle weiteren Positionen im Exon 2 des *RHD*-Gens identisch mit dem *RHC*. Eine eindeutige Zuordnung der PCR-Produkte für die zuverlässige *RHC*-Genotypisierung gelingt nur, wenn die dem Exon 2 benachbarten Intron-Bereiche bei der Amplifikation eingeschlossen werden (**Abb. 3**). Die Nukleotidposition 676 im *RHCE*-Gen ist charakteristisch für den *RHE/e*-Polymorphismus, hier ist das *RHE*-spezifische Nukleotid identisch mit der *RHD*-Sequenz (die weiteren Positionen im Exon 5 allerdings nicht). Noch etwas unübersichtlicher ist die Situation bei der MNS-Blutgruppe, bei der die Glycophorine A (M/N), B (S/s) und E beachtet werden müssen.

BESTIMMUNG DER FETALEN BLUTGRUPPE AUS DEM BLUT DER MUTTER

Bereits 1997 beschrieben Lo und Mitarbeiter das Vorhandensein von freier fetaler DNA im Plasma bzw. Serum

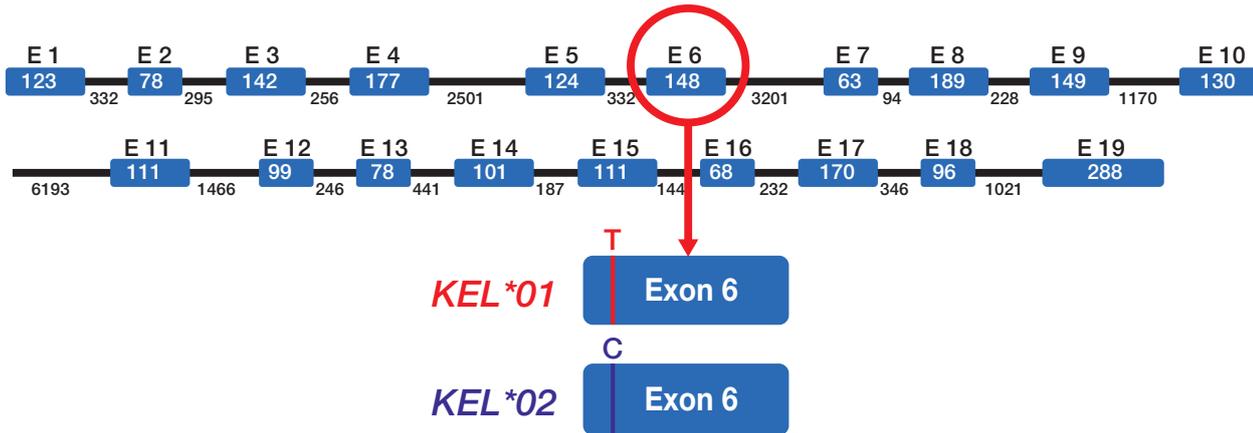
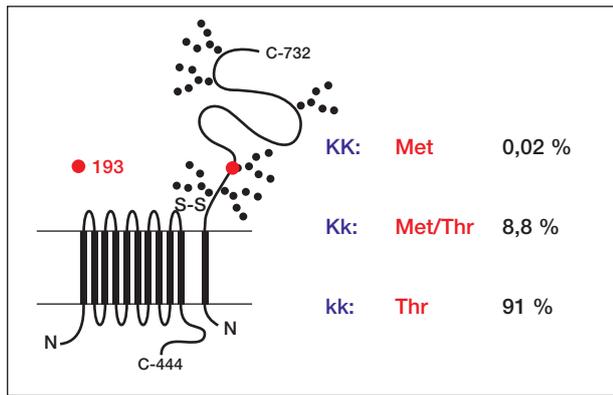


Abbildung 2: Schematische Darstellung des *KEL*-Gens und die Anordnung des Proteins in der Erythrozytenmembran. Exon 1 kodiert für das kurze N-terminale Ende, die Exone 2+3 für den zytosplasmatischen / transmembranen Bereich des Proteins und die lange, extrazelluläre Domäne des Proteins wird durch die Exone 4–19 kodiert.

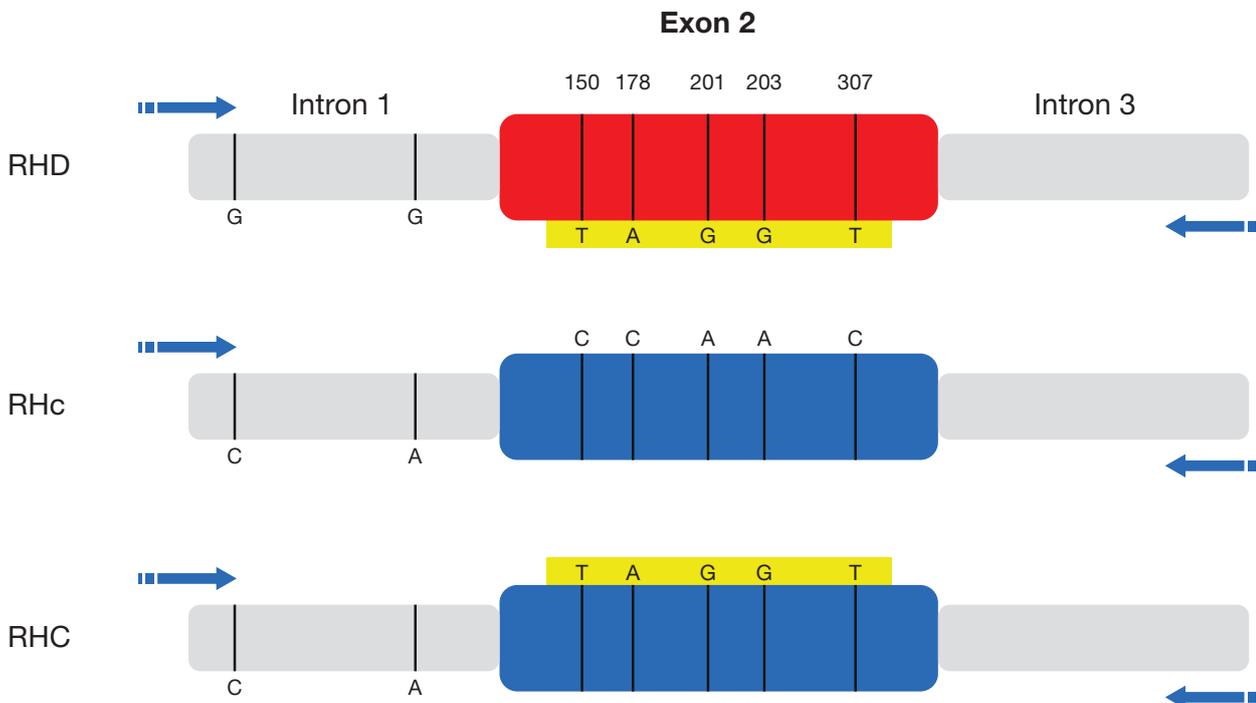


Abbildung 3: Homologie des *RHD*- und *RHCE*-Gens im Exon 2

von Schwangeren⁹. Die Untersuchung der zellfreien DNA bietet daher eine attraktive Alternative zu den invasiven Techniken wie Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und Cordozentese. Basierend auf einer großen Anzahl von Studien zur nicht-invasiven fetalen *RHD*-Genotypisierung, wurden die Mutterschaftsrichtlinien zum Juli 2021 dahingehend geändert, dass diese Technik als begleitendes Instrument eingesetzt werden kann, um zu beurteilen, ob eine D-Prophylaxe notwendig ist.

Die individuelle Fragestellung bei dem Einsatz der fetalen Genotypisierung aus dem Blut der Mutter spielt für die Anforderungen an die anzuwendende Methodik eine entscheidende Rolle. Während die Entscheidung zur D-Prophylaxe in der 24.–27. Schwangerschaftswoche erfolgt, erfordert die Diagnostik einer feto-maternalen Inkompatibilität eine möglichst frühzeitige Identifizierung des kindlichen Genotyps. Weiterführende Untersuchungen von Lo et al. konnten zeigen, dass der Anteil freier fetaler DNA im Blut der Schwangeren mit dem Gestationsalter ansteigt¹⁰. In der frühen Schwangerschaft (10. SSW) steht nur sehr wenig freie fetale DNA zur Verfügung. Entsprechend erfordert die Genotypisierung im frühesten Stadium der Schwangerschaft eine sehr sensitive Untersuchungsmethode und bei einem negativen Testergebnis, einen Einsatz interner Kontrollen für das Vorhandensein freier fetaler DNA.

METHODEN

In einem Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde der nicht-invasiven Bestimmung des fetalen *RHD* als begleitendes Instrument zur Gabe einer D-Prophylaxe eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität bestätigt¹¹. Diese Bewertung beruhte auf der Auswertung zahlreicher Studien, deren Ergebnisse ausschließlich mit einer real-time PCR generiert wurden. Das Prinzip dieser Methode ist denkbar einfach, das PCR-Produkt wird mit Hilfe einer fluoreszenzmarkierten Sonde direkt detektiert. Während der Amplifikation steigt die Signalstärke des Sondenfarbstoffes in Abhängigkeit von der Akkumulation des PCR-Produktes an. Wird gleichzeitig eine weitere Fluoreszenzfarbe in einem Multiplex-Ansatz genutzt, so kann ein weiteres Gensegment detektiert werden (z. B. eine Y-spezifische interne Kontrolle). Dieses Testsystem ist prinzipiell für den Nachweis aller MHN-relevanten Blutgruppensysteme nutzbar^{12–16}.

Untersuchungen in der Frühschwangerschaft erfordern eine höhere Sensitivität der real-time PCR im Vergleich zu

Untersuchungen in der 24.–27. Schwangerschaftswoche. Die Validierung der nicht-invasiven fetalen *RHD*-Genotypisierung als begleitendes Instrument der D-Prophylaxe sieht die Untersuchung von 100 Proben in einem Entnahmezeitraum von 10.–29. SSW vor¹⁷, die erforderliche Anzahl der Proben aus der Frühschwangerschaft ist dabei nicht definiert. Bei einer Anwendung dieser Methode in der frühen Schwangerschaft ist die Reproduzierbarkeit positiver Reaktionen, die aufgrund der geringen Konzentration fetaler DNA sehr schwach ausfallen können und die Absicherung negativer Testergebnisse von enormer Bedeutung. Falsch-positive Ergebnisse führen neben der Beunruhigung der Schwangeren zu einer nicht notwendigen engmaschigen Kontrolle des Antikörpertiters. Ein falsch-negatives Ergebnis könnte im schlechtesten Fall zu einem nicht erkannten Antikörpertiter-Anstieg führen, einhergehend mit einer zu spät erkannten Hämolyse der fetalen Zellen.

Eine Weiterentwicklung der real-time PCR stellt die droplet PCR (dPCR) dar, bei der ein PCR-Mix auf viele Einzelreaktionen verteilt wird und damit einhergehend eine direkte Quantifizierbarkeit und erhöhte Sensitivität bietet^{18,19}. Je nach Anbieter benötigen die dPCR-Systeme zusätzliche Materialien (Chip oder Droplet Generator), die zu nicht unerheblichen Zusatzkosten dieser sehr eleganten Methodik führen. Ein interessanter Ansatz ist das Next Generation Sequencing (NGS), eine Anwendung die zunehmend an Bedeutung in der fetalen Genotypisierung aus dem Blut der Mutter gewinnt^{20,21}. Im Vergleich zu einer real-time PCR sind allerdings auch bei diesem Ansatz die Kosten deutlich höher, einhergehend mit einem hohen Aufwand bei der Probenaufbereitung.

INTERNE KONTROLLEN

Die Daten des Bundesamtes für Statistik²² weisen für das Jahr 2020 insgesamt 709.431 Geburten aus, 364.721 Neugeborene waren männlichen Geschlechts (51,4 %). Basierend auf der Annahme, dass sich diese Verteilung bei Risikoschwangerschaften mit einer Blutgruppenunverträglichkeit widerspiegelt, wäre eine interne Kontrolle auf Basis Y-spezifischer Sequenzen (z. B. *Y-AMEL*) in der Hälfte der Untersuchungen erfolgreich. Proben, die für das fragile Blutgruppensystem und Y-spezifische Sequenzen negativ sind, können nur durch weitere Untersuchungen interpretiert werden (**Abb. 4**).

Die Implementierung einer geschlechtsunabhängigen internen Kontrolle bei weiblichen Feten ist ungleich schwieriger. Bei der Auswahl eines geeigneten Markers sollte beachtet werden, dass a) die Reaktion von interner

Ergebnis der real-time PCR

Bewertung

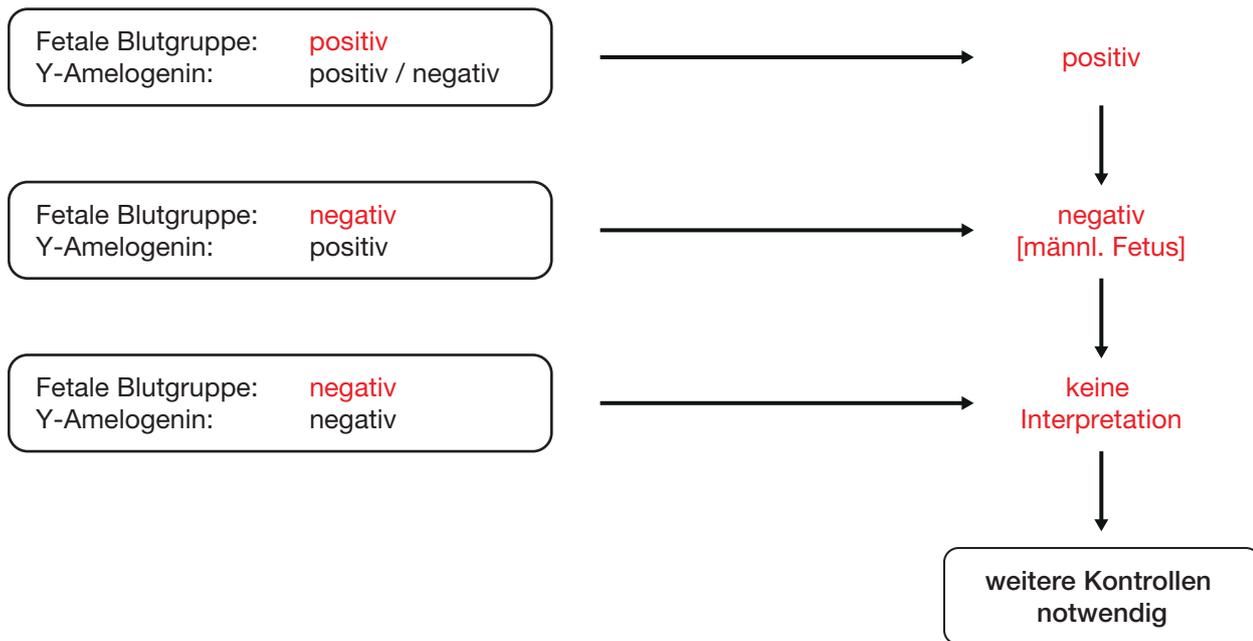


Abbildung 4: Interpretationsschema für eine fetale Genotypisierung unter Einbeziehung einer Y-spezifischen internen Kontrolle

Kontrolle und blutgruppenspezifischer Sequenz in einem Reaktionsgefäß stattfindet, b) die Amplifikate kürzer als 150 Basenpaare (bp) gewählt werden, da die fetale DNA stark fragmentiert vorliegt und c) es sich um einen möglichst universellen Marker handelt, ohne dass eine paternale Blutprobe notwendig ist.

STR-Marker (Short Tandem Repeats), die bei Abstammungsbegutachtungen eingesetzt werden und daher eine hohe Ausschlusskraft haben, würden die Anforderungen weitestgehend erfüllen. Einschränkend ist hier das Auftreten von Allelen, deren Amplifikate länger als 150 bp sind und daher ein Problem mit der fragmentierten fetalen DNA darstellen. Auch die unterschiedliche Größe der PCR-Produkte kann die Standardisierung des PCR-Nachweises erschweren, falls sich das mütterliche und väterliche Allel um mehr als 100 Basenpaare unterscheiden.

Eine andere Möglichkeit sind Insertions-Deletions-Polymorphismen, die ebenfalls als interne Kontrolle genutzt werden können²³. Hier fehlen zurzeit noch Informationen über die Ausschlusskraft, die einen Hinweis auf die Anzahl der zu untersuchenden Polymorphismen für den Nachweis auf das Vorhandensein freier fetaler DNA gibt.

Die Methode der Wahl ist sicherlich der Nachweis von Einzelmutationen, von denen mehr 664.000 bekannt sind und inclusive der Frequenzen für verschiedene Populati-

onen in der Allele frequency database (ALFRED) hinterlegt sind²⁴. Sanchez und Kollegen²⁵ beschrieben 2006 einen Assay mit 52 verschiedenen Polymorphismen für den Einsatz in der Forensik und Abstammungsbegutachtung. Da speziell bei forensischen Proben stark fragmentierte DNA untersucht wird, wählten die Autoren Amplifikate in einer Größe von 59 bis 115 bp. Daher eignet sich dieser Ansatz ausgezeichnet als Instrument für den Nachweis freier fetaler DNA bei weiblichen, negativen Feten²⁶. Der Nachweis wird als Minisequenzierung (single base extension) durchgeführt und beruht auf der finalen Bindung eines fluoreszenzmarkierten Nukleotids. Bei diesem Ansatz wird die DNA aus mütterlichen Leukozyten mit der DNA aus dem Plasma hinsichtlich der SNV-Verteilung (Single Nucleotide Variation) verglichen, ohne dass eine paternale DNA-Probe nötig ist (**Abb. 5**).

FEHLERMÖGLICHKEITEN

Die nicht-invasive fetale Genotypisierung aus maternalem Blut zur Erkennung einer Risikoschwangerschaft, beruht auf dem Nachweis eines Blutgruppenmerkmals beim Kind, das die Mutter nicht besitzt.

In nahezu allen Blutgruppensystemen sind Varianten bekannt, die phänotypisch negativ sind, aber einen positiven Genotyp aufweisen (Null-Allele). Für das RH-System

tem sind mehr als 90 Varianten eines Null-Allels beschrieben, aber auch das *KEL*-Gen als zweithäufigste Ursache eines MHN zeigt mehr als 60 verschiedene, nicht exprimierte Genvarianten. Null-Allele beruhen auf Hybridgenen, Deletionen / Insertionen sowie missense-, nonsense- und splice-site Mutationen. Ein Null-Allel bei der Mutter liefert bei der real-time PCR zur Genotypisierung eine stark positive Reaktion für das fragliche Blutgruppensystem. Um die naheliegende Fehlinterpretation im Sinne eines positiven fetalen Genotyps zu vermeiden, ist es sinnvoll, DNA aus mütterlichen Leukozyten in jedem Test zum Ausschluß eines Null-Allels mitzuführen.

Eine andere bislang ebenfalls seltene Konstellation mit dem Risiko einer Fehlinterpretation reproduzierbarer Befunde verdeutlicht folgender Fall.

FALLBESCHREIBUNG

Die Blutprobe einer 43-jährigen, serologisch K-negativen Schwangeren (dreijährige Zwillinge aus der 1. Schwangerschaft) wurde für eine fetale *KEL*01*-Genotypisierung eingesandt. Zu diesem Zeitpunkt war ein anti-Kell-Antikörper mit einem Titer von 1024 nachweisbar. Eine Blutprobe des Putativvaters stand ebenfalls zur Verfügung (serologischer Vorbefund: K-k+) und wurde zum Ausschluss eines Null-Allels ebenfalls untersucht. In Teil A der **Abbildung 6** ist das Ergebnis der real-time PCR dargestellt.

Erstaunlicherweise zeigt diese Untersuchung einen positiven *KEL*01*-Genotyp für den Feten, war aber negativ für beide Elternteile. Um eine falsch positive Reaktion auszuschließen, wurden die Extraktion der Plasma-DNA und die PCR wiederholt. Das Ergebnis war reproduzierbar

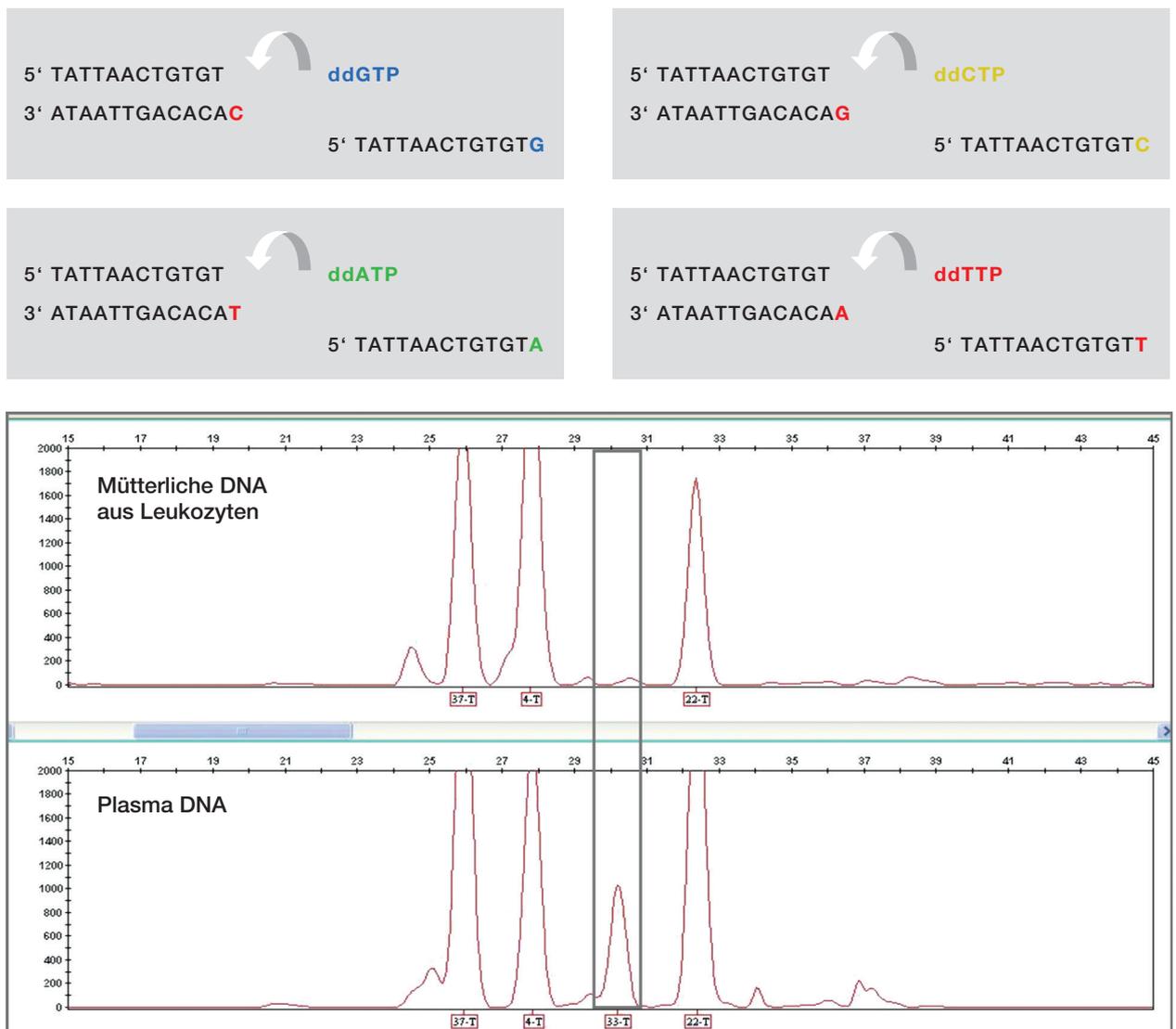
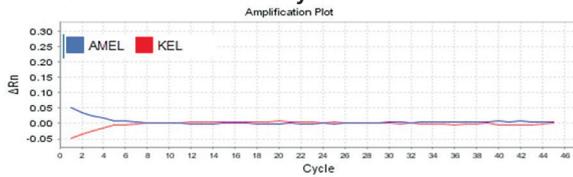


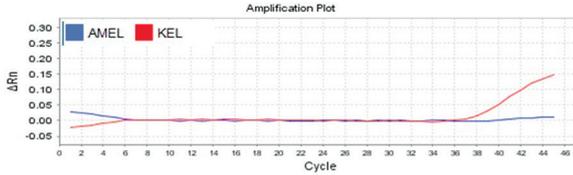
Abbildung 5: Schematische Darstellung zum Prinzip einer Minisequenzierung und exemplarischer Vergleich der Reaktionsmuster von DNA aus Plasma und mütterlichen Leukozyten.

A: real-time PCR zur fetalen Genotypisierung

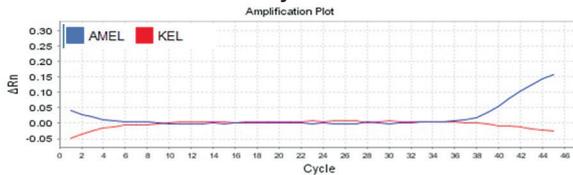
Mütterliche DNA aus Leukozyten



Plasma DNA



Väterliche DNA aus Leukozyten



Ergebnis

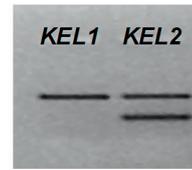
KEL1 **negativ**
Y-AMEL **negativ**

KEL1 **positiv**
Y-AMEL **negativ**

KEL1 **negativ**
Y-AMEL **positiv**

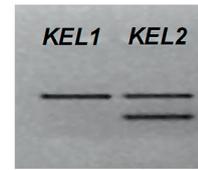
B: SSP-PCR mit genomischer DNA

Mutter



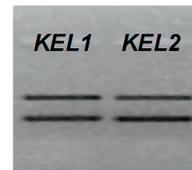
KEL2 / KEL2

Vater



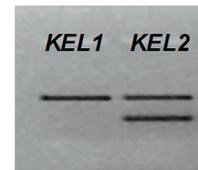
KEL2 / KEL2

Zwilling 1



KEL1 / KEL2

Zwilling 2



KEL2 / KEL2

Abbildung 6: Ergebnis einer Schwangerschaft mit anti-Kell-Antikörper für A: fetale Genotypisierung aus dem Blut der Schwangeren und B: SSP-PCR der Eltern und Geschwister

und ein Zweifel an der Vaterschaft konnte durch ein vertrauliches Gespräch des Gynäkologen mit der Schwangeren ausgeschlossen werden. Für eine weitere Abklärung wurde DNA aus Wangenschleimhautabstrichen der dreijährigen Zwillinge untersucht. Überraschenderweise zeigte Zwilling 1 ebenfalls einen positiven *KEL*01*-Genotyp, Zwilling 2 war negativ (**Abb. 6B**) und das Ergebnis der Eltern wurde auch bei dieser Untersuchung bestätigt. Letztendlich konnte ein erneutes Gespräch des Gynäkologen mit der Schwangeren die diskrepanten Ergebnisse erklären. Beide Schwangerschaften beruhten auf einer

Eizellspende der gleichen *KEL*01*-positiven Spenderin im europäischen Ausland, d. h. in diesem speziellen Fall war die Schwangere nicht die biologische Mutter.

Dieses außergewöhnliche Beispiel aus unserer Praxis verdeutlicht einmal mehr, dass eine valide Interpretation von Genotypisierungsergebnissen zusätzlich zur zuverlässigen Probennahme und kompetenten Typisierung eine sorgfältige Schwangerschaftsanamnese voraussetzt, um die erhobenen Befunde valide interpretieren zu können.

Die Autoren



Dr. rer. nat. Andrea Döscher
Laborleitung Forschung und Entwicklung,
Institut Bremen-Oldenburg,
DRK-Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige GmbH
Andrea.Doescher@bsd-nstob.de



Prof. Dr. rer. nat. Thomas Müller
Facharzt für Transfusionsmedizin,
Facharzt für Pharmakologie
thmyorck@gmx.net

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

Der Zusammenhang von Diabetes und COVID-19

Zusammenfassung

Zwischen Diabetes und COVID-19 bildet sich ein Teufelskreis. Einerseits haben Menschen, die an Stoffwechselerkrankungen wie Fettleibigkeit oder Diabetes leiden, ein erhöhtes Risiko, an schwerem COVID-19 zu erkranken, andererseits wurden bei COVID-19-Patienten neu auftretende Blutzuckeranstiege und Komplikationen eines vorbestehenden Diabetes beobachtet. Nun fast zwei Jahre nach Beginn der Pandemie berichten mehrere Studien zudem, dass COVID-19 in Einzelfällen zu einem neuauftretenden Diabetes führen kann. Der genaue Mechanismus ist noch unklar. Inzwischen ist jedoch nachgewiesen, dass das Coronavirus SARS-CoV-2 die insulinproduzierenden Beta-Zellen in der Bauchspeicheldrüse infizieren und schädigen kann. Ob dieser Schaden dauerhaft oder nur vorübergehend ist, muss weiter untersucht werden.

Summary

A vicious circle is forming between diabetes and COVID-19. Firstly, people suffering from metabolic diseases, such as obesity or diabetes, have an increased risk of developing severe COVID-19. Conversely, new blood sugar increases and complications of pre-existing diabetes were observed in COVID-19 patients. Two years after the start of the pandemic, several studies are reporting that COVID-19 can lead to new-onset diabetes in individual cases. The exact mechanism is still unclear. However, it was proven that the SARS-CoV-2 coronavirus could infect and damage the insulin-producing beta cells in the pancreas. Whether this damage is permanent or temporary needs further investigation.

EINLEITUNG

Weltweit gab es schon 5,5 Millionen Tote durch das Coronavirus. Bis zu 50 % davon litten an Stoffwechselerkrankungen. Die Erkrankung ist damit einer der Hauptrisikofaktoren für einen schweren oder tödlichen Verlauf und daraus müssten dringend Konsequenzen gezogen werden. Das ist nicht nur hier in Deutschland ein relevantes Problem. Im Jahr 2019 wurde die weltweite Diabetes-Prävalenz auf 9,3 % (463 Millionen Menschen) geschätzt und es wird erwartet, dass sie bis 2030 auf 10,2 % (578 Millionen) und bis 2045 auf 10,9 % (700 Millionen) steigt¹.

Bei Diabetes mellitus sind die Blutzuckerwerte dauerhaft erhöht. Dazu kommt es, weil zu wenig Insulin im Blut ist oder die Körperzellen nicht genügend darauf ansprechen. Insulin ist ein Hormon, das dafür sorgt, dass die Zellen den Zucker aus dem Blut aufnehmen können. Es gibt zwei unterschiedliche Erscheinungsformen von Diabetes, Typ-1 und Typ-2. Bei Typ-1-Diabetes produzieren die Beta-Zellen in der Bauchspeicheldrüse kein oder wenig Insulin. Die Krankheit bricht oft in der Kindheit oder in jungen Jahren aus und beginnt abrupt. Oft ist es so, dass je früher Typ-1-Diabetes ausbricht, desto aggressiver die Krankheit auch ist. Sie ist bisher nicht heilbar, und darum sind die Patienten ihr Leben lang auf Medikamente angewiesen.

Typ-2-Diabetes ist weitverbreitet. Er entwickelt sich schleichend und bricht oft erst im höheren Alter aus. Dabei werden die Zellen schrittweise unempfindlicher gegen Insulin und langfristig steigt der Blutzuckerspiegel. Neben erblichen Veranlagungen sind Übergewicht und Bewegungsmangel die Hauptursachen.

WARUM HABEN MENSCHEN MIT STOFFWECHSELSTÖRUNGEN EIN ERHÖHTES RISIKO FÜR EINEN SCHWEREN COVID-19-VERLAUF

Übermäßige Adipositas ist ein Risikofaktor für schweres COVID-19 und Mortalität durch eine Reihe von Mechanismen, einschließlich erhöhter Entzündung, Hyperkoagulation und mechanischer Hindernisse². Eine Erklärung für die Veranlagung für einen schweren COVID-19-Verlauf kann dabei die körperliche Belastung der Beatmung durch Behinderung der Zwerchfellelexkursion sein. Darüber hinaus sind sowohl Diabetes als auch Adipositas mit einem erhöhten Risiko für Lungenfibrose, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und verminderter Atemfunktion verbunden³. Fettleibigkeit, Diabetes und Bluthochdruck erhöhen das Risiko für Schlaganfälle und kardiovaskuläre Komplikationen⁴, Risikofaktoren, die auch bei schwerem COVID-19 beobachtet werden. Diese Patienten zeigen eine verstärkte Gerinnungsreaktion aufgrund

einer Überexpression von prothrombotischen Faktoren, die in Kombination mit Vorerkrankungen die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls oder einer Lungenembolie erhöhen können^{5,6}.

Stoffwechselstörungen können auch zu einem Grundzustand einer chronischen Entzündung führen, da entzündungsfördernde Zytokine im Fettgewebe dieser Patienten hochreguliert sind. Diese Zytokine hemmen die Insulinsignalisierung⁷. Außerdem werden Stoffwechselorgane wie weißes Fettgewebe, Skelettmuskulatur, Leber und Bauchspeicheldrüse mit Makrophagen und anderen Immunzellen infiltriert (**Abb. 1**)⁸.

Typ-2-Diabetes ist eine fortschreitende Erkrankung, die auf Insulinresistenz zusammen mit chronischen Entzündungen und Endothel- und Beta-Zellen-Dysfunktion zurückzuführen ist⁹. Die Synergie zwischen COVID-19 und Typ-2-Diabetes und Fettleibigkeit kann die Entzündungsreaktion weiter verstärken, was zu einer schwereren Erkrankung bei Diabetes und adipösen Patienten beiträgt¹⁰.

DER BLUTZUCKERSPIEGEL WIRD VOM CORONAVIRUS NEGATIV BEEINFLUSST

Sowohl Hyperglykämie als auch Hypoglykämie sind bei Patienten mit COVID-19 mit einem schlechten Überleben verbunden. Der Nüchternblutzucker bei COVID-19-Patienten mit oder ohne Diabetes bei Aufnahme war ein starker Prädiktor für den Tod bei Patienten, die direkt auf die Intensivstation aufgenommen wurden¹¹, und schwere Hyperglykämie nach Aufnahme war ein starker Prädiktor für den Tod bei Patienten ohne Intensivstation¹². Fast die Hälfte der hospitalisierten COVID-19-Patienten waren hyperglykämisch und sogar normoglykämische Patienten zeigten Veränderungen in ihrer glykometabolischen Kontrolle mit Insulinresistenz und einem abnormalen Zytokinprofil¹³. Außerdem wurden bei Patienten mit COVID-19 neu aufgetretene Komplikationen bei vorbestehendem Diabetes beobachtet^{14–21}. Noch laufen Forschungen dazu, was der Grund für die negativen Folgen auf den Glukosehaushalt der Patienten ist. Eine Rolle spielt dabei wahrscheinlich das Angiotensin-Converting-Enzym 2, kurz ACE2. An diesen Rezeptor dockt das Virus im Körper an und stört dessen eigentlich regulierenden Einfluss auf den hormonellen Blutdruck. ACE2 wird in vielen Geweben und Zelltypen exprimiert und daher spekulieren wir zu Beginn der Pandemie, dass eine hohe ACE2-Expression für eine Infektion mit dem Coronavirus verant-

wortlich wäre²². In den Langerhans-Inseln wurden aber widersprüchliche Ergebnisse vorgelegt. Einige Berichte zeigten keine Expression von ACE2 in den Langerhans-Inseln, aber nur in den Epithelzellen der Bauchspeicheldrüse^{23–25}, während andere eine Expression von ACE2 in den Insulin-produzierenden Beta-Zellen bei einer Untergruppe von COVID-19-Patienten zeigten^{26–28}. Wir haben selbst eine Studie zur Coronavirus-Infektion von Beta-Zellen mit 11 an COVID-19 verstorbenen Patienten durchgeführt. Hier beobachteten wir im Vergleich zu anderen Studien, dass nur ein geringerer Prozentsatz der Patienten tatsächlich ACE2 in Beta-Zellen exprimiert, was darauf hindeutet, dass auch andere Faktoren an der Infektion beteiligt sind²⁹.

WIE WIRKT SICH DAS CORONAVIRUS AUF DIE BAUCHSPEICHELDRÜSE AUS?

Pathophysiologisch kann die Bauchspeicheldrüse, entweder direkt oder indirekt durch die Virusinfektion geschädigt werden und zur Entwicklung einer neu aufgetretenen Hyperglykämie oder Insulinresistenz bei COVID-19-Überlebenden beitragen. Wir und andere haben gezeigt, dass das Coronavirus in der Lage ist, die Insulin-produzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse direkt zu infizieren^{27,29–31}. Darüber hinaus haben wir eine Infiltration mit Immunzellen und Anzeichen einer bestimmten Form des Zelltodes, die sogenannte Nekroptose, in der Bauchspeicheldrüse von COVID-19-Patienten beobachtet^{29,31}. Dies könnte bedeuten, dass eine Beta-Zell-Infektion mit SARS-CoV-2 entweder zu einer direkten oder indirekten Beeinträchtigung der Beta-Zell-Funktionen führen kann.

Bei Patienten mit COVID-19 wurden häufig neu auftretende Komplikationen bei vorbestehendem Diabetes beobachtet³². Daten des Deutschen Diabetes-Prospektiv-Follow-up-Registers (DPV), einem bundesweiten Register mit einer Abdeckung von mehr als 90 % der pädiatrischen Patienten mit Typ-1-Diabetes, zeigen einen signifikanten Anstieg der diabetischen Ketoazidose und der schweren Ketoazidose bei Diabetesdiagnostik insbesondere bei Kindern unter sechs Jahren während der COVID-19-Pandemie³³. Bemerkenswert ist, dass indirekte Effekte wie Veränderungen im Verhalten der Eltern und der Zugang zur Gesundheitsversorgung ebenfalls einen Einfluss auf die Zunahme des neu aufgetretenen Typ-1-Diabetes bei Kindern gehabt haben könnten³⁴. Dennoch häufen sich Hinweise darauf, dass COVID-19 eine Ursache oder ein Auslöser von neu auftretendem Diabetes ist³⁵. Auch bei Erwachsenen wurde gezeigt, dass sich in einzelnen Fällen

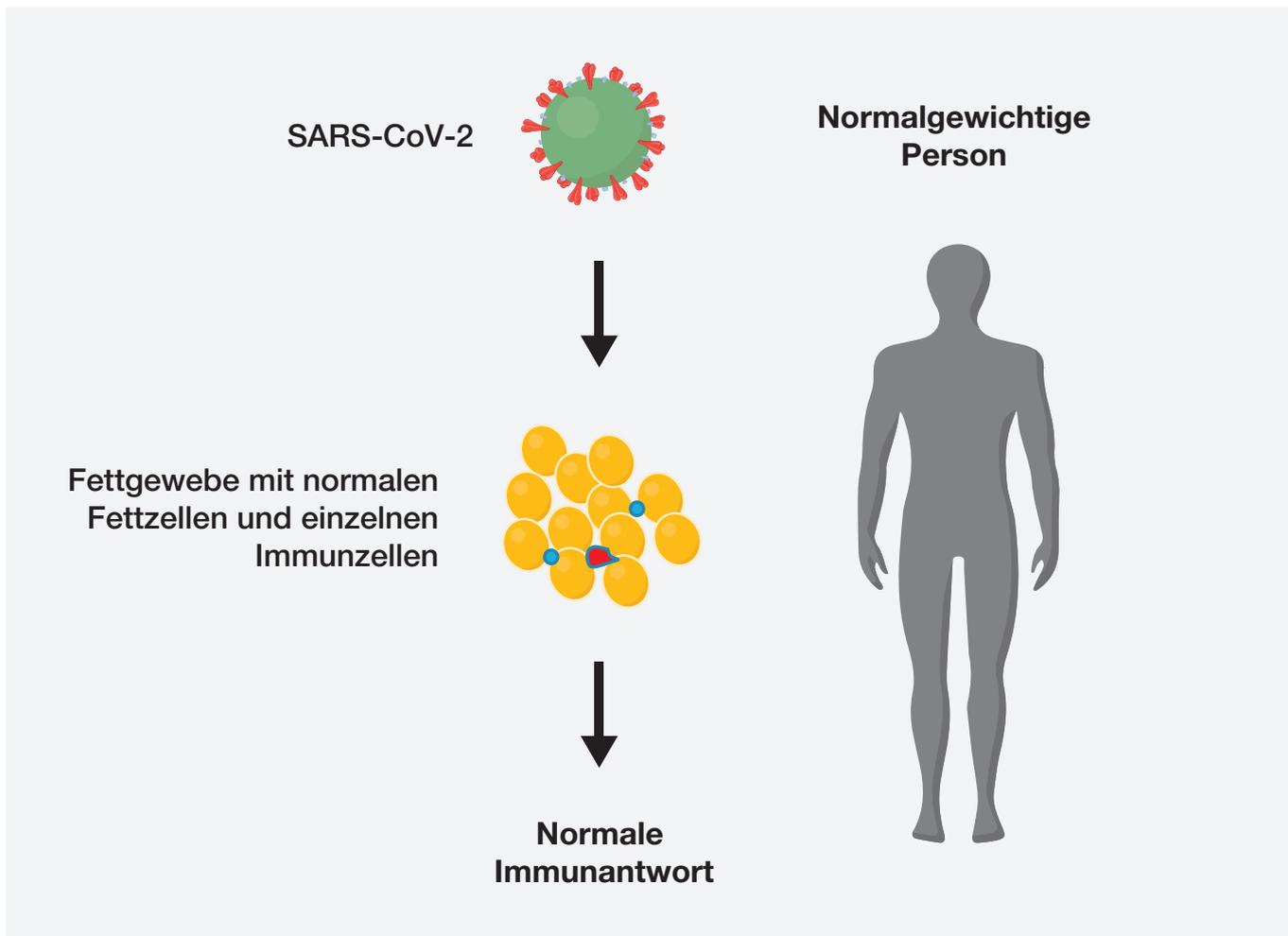


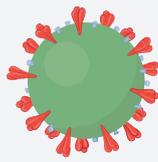
Abbildung 1: Chronische Entzündung im Fettgewebe adipöser Personen. Es gibt mehrere Gründe, warum Fettleibigkeit zu einem schweren Verlauf von COVID-19 führen kann. Mögliche Ursachen sind die chronischen Entzündungsreaktionen im inneren Fettgewebe. Im Fettgewebe mit übermäßig vergrößerten Fettzellen kommt es zu einer Massenproduktion von Entzündungsstoffen (Zytokinen). Außerdem dringen vermehrt Immunzellen in das Fettgewebe ein. Diese Zellen produzieren selbst entzündliche Stoffe. Dabei führt starkes Übergewicht zu einem chronischen Entzündungszustand. Darüber hinaus stehen diese Entzündungsstoffe im dringenden Verdacht, zur Insulinresistenz beizutragen; eine Vorstufe von Typ-2-Diabetes. Kommt es dann zu einer Infektion mit SARS-CoV-2, besteht ein hohes Risiko für eine Überreaktion des Immunsystems, einen sogenannten Zytokinsturm, der eine potenziell lebensbedrohliche Entgleisung des Immunsystems darstellt.

ein neu aufgetretener Diabetes entwickelte und bei ~10 % der Patienten wurde eine Verschlechterung der Blutzuckerkontrolle dokumentiert³⁶. Ob dieser Schaden dauerhaft oder nur vorübergehend ist, muss weiter untersucht werden. Eine italienische Studie zeigte, dass glykämische Anomalien mindestens zwei Monate nach der Genesung von COVID-19 festgestellt werden konnten¹³. Eine neue Studie zeigte jedoch, dass die Prävalenz von Dysglykämien bei den meisten genesenen Patienten auf die Häufigkeit vor der Aufnahme zurückkehrte³⁷.

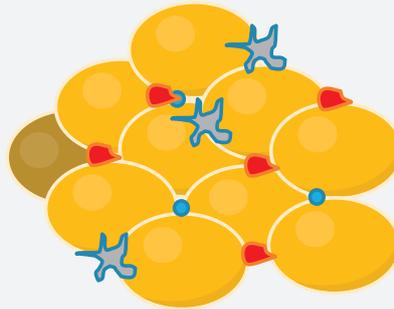
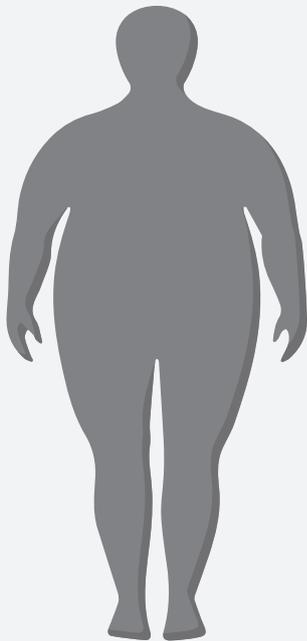
WAS SIND DIE AUSWIRKUNGEN AUF MEDIKAMENTE UND THERAPIE?

Diabetes und Fettleibigkeit gehören zu den Hauptrisikofaktoren im Zusammenhang mit COVID-19. Die Reduzierung der Risikofaktoren wäre daher ein vernünftiges Ziel der öffentlichen Gesundheit. Abgesehen von medizinischen Erwägungen gehören Patienten mit chronischen Erkrankungen aufgrund des eingeschränkten Zugangs zu medizinischer Versorgung zu einer besonders gefährdeten Gruppe in der Pandemie. In vielen Gebieten war der Zugang zur Diabetesversorgung während der Pandemie eingeschränkt. Zusätzlich zögerten Patienten aus Angst vor einer Ansteckung in medizinischen Einrichtungen, Versorgung in Anspruch zu nehmen. Eine weltweite Umfrage ergab, dass die Behandlung von Diabetes und

**Übergewichtige Person
mit zentraler Adipositas und
möglicherweise Diabetes**



SARS-CoV-2



**Fettgewebe mit
vergrößerten
Fettzellen und
hoher Infiltration
mit Immunzellen**



Zytokinsturm

Bluthochdruck während der Pandemie sehr oft unterbrochen wurde³⁸. Zusätzliche Komplikationen waren auf eine signifikante Verringerung der körperlichen Aktivität, verbunden mit einer Gewichtszunahme, aufgrund von Veränderungen der Essgewohnheiten zurückzuführen³⁹. Zum Beispiel hat sich auf der ganzen Welt gezeigt, dass die Fettleibigkeit bei Kindern während der Pandemie zugenommen hat. Grund dafür waren Veränderungen in ihrem Tagesablauf wie eine Verringerung der körperlichen Aktivitäten und negative Veränderungen ihres Ernährungsverhaltens während des Lockdowns. Dies hatte zudem negative Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden⁴⁰⁻⁴². Trotz dieser erwarteten negativen Auswirkungen des Lockdowns haben retrospektive Analysen tatsächlich keine Verschlechterung der Glukosekontrolle aufgrund von Änderungen des Lebensstils ergeben⁴³.

Auf der anderen Seite ist es offensichtlich, dass eine endemische Zunahme von Übergewicht und Adipositas in der Bevölkerung, von der angenommen wird, dass sie in den letzten zwei Jahrzehnten mehr als eine Verdoppelung der Zahl von Typ-2-Diabetes verursacht hat, nun zu

einem Anstieg der Todesfälle aufgrund von COVID-19 beigetragen hat⁴⁴. Daher besteht ein dringender Bedarf an Strategien zur Prävention von Typ-2-Diabetes und Fettleibigkeit. Das Ziel ist eine Verbesserung der Ernährung und des Lebensstils der Bevölkerung zu erreichen. Individuell ausgerichtete, evidenzbasierte Gesundheitsförderung, Gewichtsmanagement, Verhaltensänderung und psychosoziale Unterstützungsangebote brauchen tatkräftige Unterstützung durch diejenigen, die an vorderster Front stehen⁴⁵.

In den letzten fast zwei Jahren haben wir wesentliche Erkenntnisse über den Zusammenhang glukosesenkender Therapien und Wirkstoffklassen und deren Zusammenhang mit der COVID-19-bedingten Sterberate erworben^{46,47}. Diese Ergebnisse zeigten, dass es keinen Grund gibt, während der Pandemie die antidiabetische oder hypertensive Medikation abzusetzen. Es ist aber sehr wichtig, zwischen einer laufenden Diabetesbehandlung und der Situation während einer akuten COVID-19-Infektion zu unterscheiden. Bei schwerem COVID-19 ist eine intravenöse Insulinbehandlung unerlässlich, um eine

angemessene Blutzuckerkontrolle aufrechtzuerhalten und die Entwicklung einer Azidose zu vermeiden. In vielen Fällen ist der Insulinbedarf extrem hoch, was die Auswirkungen des hyperinflammatorischen Zustands auf die Insulinresistenz widerspiegelt⁴⁸. Insulin wirkt auch entzündungshemmend, indem es oxidativen und entzündlichen Stress unterdrückt⁴⁹. Viele Patienten, die zuvor orale Antidiabetika erhielten, müssen im akuten Stadium von COVID-19 auf Insulin umgestellt werden und benötigen nach der Entlassung eine laufende Behandlung mit subkutanem Insulin. Darüber hinaus erhalten jetzt fast alle Patienten mit schwerem COVID-19 Dexamethason, ein starkes entzündungshemmendes Glukokortikoid⁵⁰. Während Dexamethason die Entzündung hemmt⁵¹, ist noch umstritten, ob eine steroidinduzierte Hyperglykämie, die den Bedarf einer Insulintherapie kurzzeitig erhöht, auf eine gestörte Insulinsekretion und / oder eine Verschlechterung der Insulinwirkung zurückzuführen ist⁵².

DURCHBRUCHINFEKTIONEN UND STOFFWECHSELERKRANKUNGEN

Aktuell nimmt die Zahl der Durchbruchinfektionen mit SARS-CoV-2 trotz Vollimpfung zu. Diese Patienten, die infiziert sind, obwohl sie vollständig geimpft sind, zeigen meist leichte Symptome. Die geimpften Patienten, die schwere COVID-19-Symptome entwickeln, sind jedoch häufig ältere Menschen und leiden häufig an Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes, Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung⁵³. Angesichts der Tatsache, dass Patienten mit Diabetes und Stoffwechselerkrankungen erneut die anfälligste Gruppe zu sein scheinen und trotz Impfung am anfälligsten für schwere Symptome sind, muss die Notwendigkeit einer angemessenen Kontrolle des Blutzuckers und des Blutdrucks bei unserer älteren Bevölkerung auch nach einem erfolgreichen Impfprogramm mit hoher Priorität beachtet werden. Auch die Bedeutung einer Booster-Impfung insbesondere für diese Patientengruppen wird dabei unterstrichen.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Kürzlich veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass COVID-19 in einzelnen Fällen mit neu auftretendem Diabetes in Verbindung gebracht wird. Daher ist es sehr wichtig, diese Patienten frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um die langfristigen Ergebnisse zu verbessern. Ob erhöhter Blutzuckerspiegel oder neu auftretender Diabetes auf direkte Infektion der Bauchspeicheldrüse zurückzuführen sind, oder auf eine komplexe Kombination von

Mechanismen, ist noch nicht bekannt. Der Mechanismus des Viruseintritts in die Bauchspeicheldrüse ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt, da der Rezeptor für das Coronavirus nur bei einer Untergruppe von Patienten in den Insulin-produzierenden Zellen exprimiert wird. Daher können andere Rezeptoren / Faktoren an der Erleichterung der Aufnahme von SARS-CoV-2 in die Bauchspeicheldrüse beteiligt sein.

Die Pandemie hat Menschen mit Stoffwechselerkrankungen, einer Gruppe mit einem hohen Risiko für eine schwere COVID-19-Infektion, vor einzigartige Herausforderungen gestellt. Die Bedeutung von Sport und gesunder Ernährung für Menschen mit Diabetes zur Optimierung ihres Diabetesmanagements wird daher immer stärker betont. Darüber hinaus ist es wichtig, Strategien für eine angemessene Behandlung während der Pandemie zu entwickeln, sowohl medizinisch als auch psychologisch.

Das Coronavirus und seine Folgeerkrankungen werden uns voraussichtlich noch die nächsten Jahre begleiten, sodass wir insbesondere für Menschen mit Diabetes und anderen Stoffwechselerkrankungen lernen müssen, mit dem Virus zu leben und mögliche Komplikationen zu beachten. Tatsächlich kann die nicht übertragbare Pandemie von Patienten mit Stoffwechselerkrankungen aufgrund von Diabetes und Fettleibigkeit, von der weltweit 0,5 Milliarden Patienten betroffen sind, als fruchtbarer Boden für die übertragbare Pandemie von COVID-19 angesehen werden, die insbesondere diese Bevölkerungsgruppe betrifft.

Die Autoren



Dr. Charlotte Steenblock, M.Sc., Ph.D.

Molekulare Endokrinologie
Zentrum für Innere Medizin
TU Dresden
charlotte.steenblock@uniklinikum-dresden.de



Prof. Dr. med. Stefan R. Bornstein

Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III und des Zentrums für Innere Medizin
Prodekan Entwicklung und Internationales
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden
stefan.bornstein@uniklinikum-dresden.de

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

Blutbedarf und Blutspende in Österreich – die Entwicklung in Ballungsräumen und stadtnahen Regionen gegenüber den ländlichen Gebieten

Zusammenfassung

In der letzten Ausgabe der hämotherapie haben Linda Schönborn, Andreas Greinacher und Hermann Eichler über das zentrale Thema der Bedarfsentwicklung im demographischen Wandel und den damit verbundenen Herausforderungen für die Blutversorgung geschrieben.

Wir versuchen anhand der heterogenen Regionen in Österreich darzustellen, wie sich diese demographischen Effekte auf die Blutaufbringung in Ballungsräumen gegenüber den ländlichen Gebieten auswirken werden und warum dies einen stärkeren Fokus auf das Spenderpotential in den Städten erforderlich machen wird.

Summary

In the last issue of hämotherapie, Linda Schönborn, Andreas Greinacher and Hermann Eichler wrote about the central issue of demand development caused by the demographic change and the associated challenges for the blood supply.

We try to show how these demographic effects affect blood collection in metropolitan areas towards rural areas based on a view on the heterogeneous regions in Austria. Accordingly a stronger focus on the donor potential in the cities will be required in the future.

REGIONALE UNTERSCHIEDE

Österreich ist als verhältnismäßig kleines Land relativ heterogen, es ist bevölkerungsmäßig und strukturell stark durch die geographischen Gegebenheiten und andererseits durch das Bevölkerungswachstum in den Industriezonen und Städten geprägt. In den westlichen und zentralen alpinen Regionen liegen in den Tälern dicht besiedelte, industrielle und ländliche Bereiche räumlich nahe. Auch in den bevölkerungsreicheren Ebenen und Hügelländern gibt es eine gewisse räumliche Nähe zwischen den ländlichen, suburbanen und urbanen Regionen. Im Gegensatz dazu lebt in Ostösterreich im Ballungsraum Wien, der siebtgrößten Agglomeration der EU, etwa ein Drittel der österreichischen Bevölkerung (2,8 Mio. Menschen).

Die Spendebereitschaft oder eigentlich die Fähigkeit der Blutspendedienste Menschen zur Blutspende zu motivieren, ist regional verschieden. Die Blutaufbringung ist in Ballungsräumen schwieriger als in ländlichen Gebieten: nur 1,49 % der spendefähigen Wiener Bevölkerung sind Blutspender, während der österreichische Durchschnitt bei 3,41 % liegt. Die ländlichen Gebiete tragen derzeit also erheblich zur Blutversorgung der Großstädte bei. Für den Großraum Wien bedeutet das, dass ein wesentlicher Anteil der Blutaufbringung vor allem aus den ländlichen Regionen der umliegenden Bundesländer Niederösterreich und Burgenland kommt.

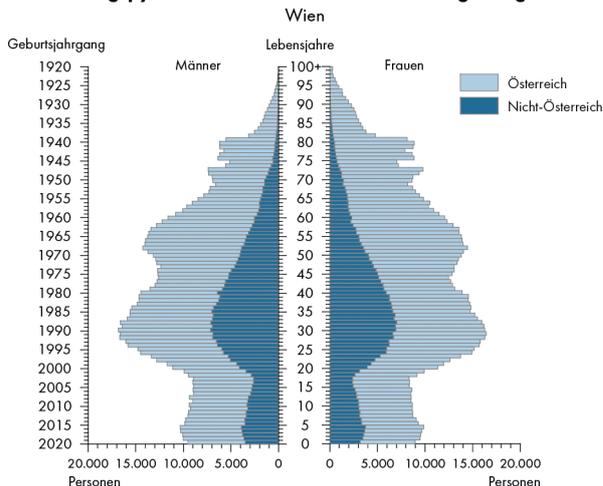
Diese weisen demographisch bereits starke Unterschiede auf, wie sich in einer Darstellung der Bevölkerung nach Alter durch die Statistik Austria (**Abb. 1**) verdeutlichen lässt.

Während die Wien umgebenden Bundesländer Niederösterreich und Burgenland ihre geburtenstärksten Jahrgänge um ca. 1964 mit anschließender Verschmälerung der Bevölkerungspyramide haben, hat Wien eine jüngere Bevölkerung, sowohl an aktuell spendefähigen Personen in den 20ern, als auch potenzielle Spender in den nächsten Jahren. Anzumerken ist allerdings, dass das Bevölkerungswachstum besonders durch Zuwanderung begründet wird, welche eine eigene Herausforderung darstellt (Rückstellungen, Sprache, soziales Setting), auf die weiter unten näher eingegangen wird.

Die demographischen Trends werden also nicht nur generell zu einem Wiederanstieg des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten führen. Bevölkerungswachstum, Binnenmigration und die Veränderung der Alterssegmentierung sind ungleich zwischen städtischen Gebieten und ländlichen Regionen verteilt. Der Anteil der spendefähigen Bevölkerung am Land wird im Gegensatz zur Stadt sinken.

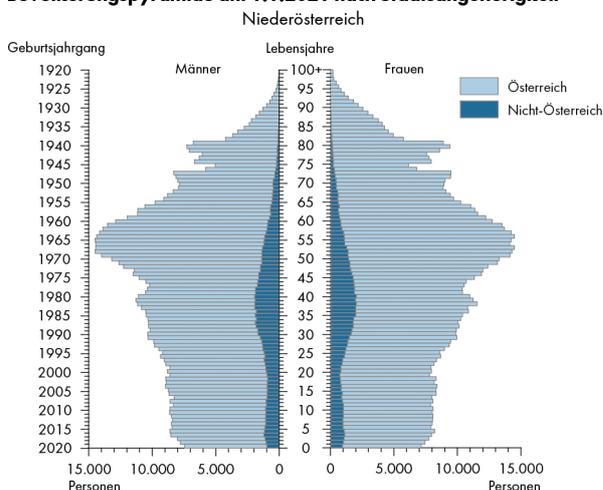
Daher werden die Blutspendedienste die Spenderrekrutierung in den städtischen und stadtnahen Gebieten verstärken müssen, obwohl sie sich damit schwer tun.

Bevölkerungspyramide am 1.1.2021 nach Staatsangehörigkeit



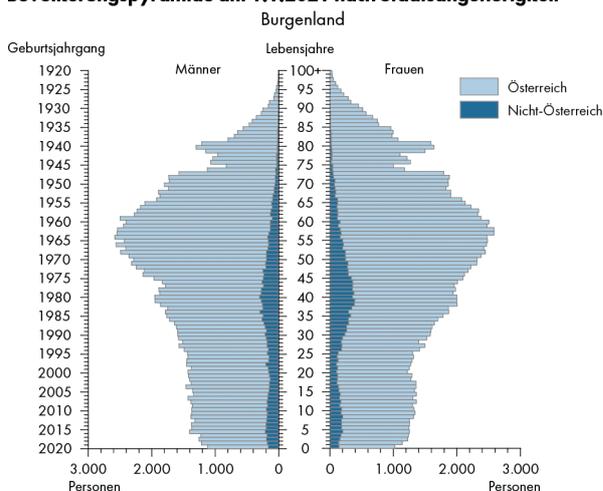
Q: STATISTIK AUSTRIA, Statistik des Bevölkerungsstandes. Erstellt am 27.05.2021.

Bevölkerungspyramide am 1.1.2021 nach Staatsangehörigkeit



Q: STATISTIK AUSTRIA, Statistik des Bevölkerungsstandes. Erstellt am 27.05.2021.

Bevölkerungspyramide am 1.1.2021 nach Staatsangehörigkeit



Q: STATISTIK AUSTRIA, Statistik des Bevölkerungsstandes. Erstellt am 27.05.2021.

Abbildung 1: Bevölkerungspyramiden der Bundesländer Wien, Niederösterreich und Burgenland (Statistik Austria). Die Lage der geburtenstarken Jahrgänge weist starke Unterschiede auf. Der Anteil von Zuwanderern in Wien ist höher als in den umliegenden Bundesländern (Statistik Austria).

BISHERIGE ENTWICKLUNG DES ERYTHROZYTÄREN BLUTBEDARFS

In Österreich gibt es seit Mitte der 1990er Jahre infolge der Patient Blood Management (PBM)-Maßnahmen einen erheblichen Rückgang des Erythrozytenbedarfs. Der österreichische Hämovigilanz-Jahresbericht gab für 2003 noch einen Bedarf von 419.500 Erythrozytenkonzentraten (EKs) an, das entspricht 52 EKs / 1.000 Einwohner. 2020 wurden 321.517 EKs beziehungsweise 36 EKs / 1.000 Einwohner transfundiert^{1,2}.

In Ostösterreich (Wien, Niederösterreich und Burgenland) setzte diese Entwicklung früher ein und fiel deutlicher aus (**Abb. 2**). Von 1996 bis 2020 betrug der Rückgang 44 %. Grund für den vergleichsweise hohen Verbrauch in Wien dürfte unter anderem die Zuweisung von Patienten aus anderen Bundesländern zu Behandlungen mit erhöhtem Transfusionsbedarf sowie eine sehr ausgeprägte Transplantationschirurgie sein, die durch das österreichische Organtransplantationsgesetz (Widerspruchsregel) ermöglicht wurde.

Seit 2012 zeichnet sich im Osten eine Stagnation des Bedarfsrückganges ab. Der leicht erhöhte Bedarf 2021 dürfte mit der COVID-Pandemie in Verbindung stehen.

DEMOGRAPHISCHER WANDEL: WIEDERANSTIEG DES BLUTBEDARFS AUFGRUND HÖHERER LEBENSERWARTUNG

Wie von Schönborn, Greinacher und Eichler in der hämotherapie 37 ausführlich ausgeführt wurde, ist ein erheblicher Anstieg des Durchschnittsalters in den nächsten Jahrzehnten zu erwarten³. In Österreich wird der Anteil der über 65-Jährigen bis 2030 um etwa 20 %, bis 2040 und 2050 um 38 beziehungsweise 44 % wachsen. Durch die höhere Morbidität der älteren Bevölkerungssegmente ist mit einem entsprechenden Anstieg des Blutbedarfs zu rechnen.

Außerdem wird die österreichische Bevölkerung wachsen: Bis 2040 rechnet man mit einem Bevölkerungswachstum von etwa 6,8 %. Dieser Effekt wird regional durchaus unterschiedlich ausfallen und mit einer weiteren Vergrößerung des Stadt-Land-Gefälles verbunden sein. In Wien wird zum Beispiel ein Wachstum von etwa 10 % erwartet (**Abb. 3**)⁴.

Ein erheblicher Teil des Wachstums ist durch Migration bedingt. In Ballungsräumen ist dieser Effekt stärker als in

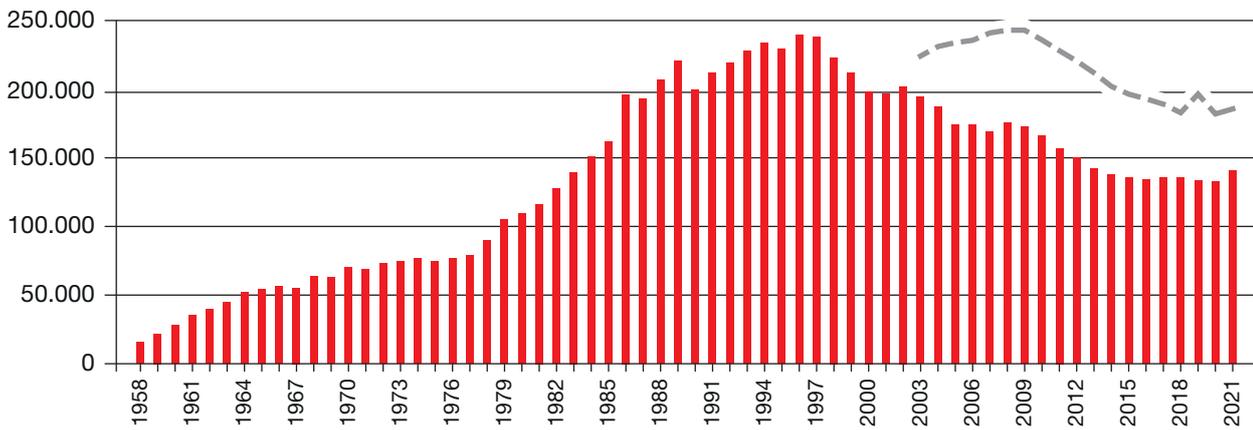
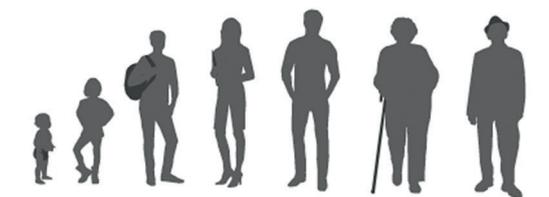


Abbildung 2: Blutbedarf in Ostösterreich von 1958 bis 2021 (rote Balken). Als graue unterbrochene Linie ist der österreichische Bedarf ohne die Ostregion ab 2013 eingezeichnet.

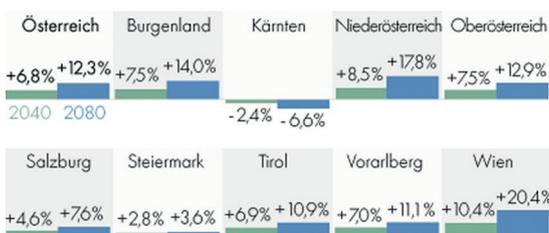
ländlichen Regionen. Daraus ergeben sich spender- wie patientenseitige Implikationen: Migranten sind verhältnismäßig jung, dadurch senkt sich der Altersdurchschnitt der Bevölkerung. Zuwanderer sind schwieriger als neue Blutspender zu erreichen. Dies erfordert neue Strategien. Patientenseitig kann sich in Abhängigkeit von den jeweiligen Herkunftsländern die Inzidenz von Hämoglobinopathien erhöhen. Damit verbunden wäre auch eine höhere Prävalenz von aus einer vornehmlich kaukasischen Spenderpopulation schwierig zu versorgenden irregulären Antikörpern⁴⁻⁶.

Andere Ursachen für die unterschiedlichen demographischen Entwicklungen der einzelnen Regionen ist die Binnenmigration innerhalb Österreichs. Junge Menschen im Alter von 18 bis 26 Jahren wandern tendenziell aus den ländlichen Gebieten in die Stadt aus. Dies lässt sich bereits an den Rückgängen der Erstspenderraten in besonders spendestarken, ländlichen Regionen zeigen. **Abbildung 4** veranschaulicht die divergente regionale Bevölkerungsentwicklung bis 2030⁷.

Darüber hinaus ist Ostösterreich auch durch das Pendeln geprägt. Rund 250.000 Menschen aus der Ost-



Bevölkerungswachstum im Vergleich zu 2018



Quelle und Grafik: STATISTIK AUSTRIA, Bevölkerungsprognose. – Erstellt am 22.11.2019.

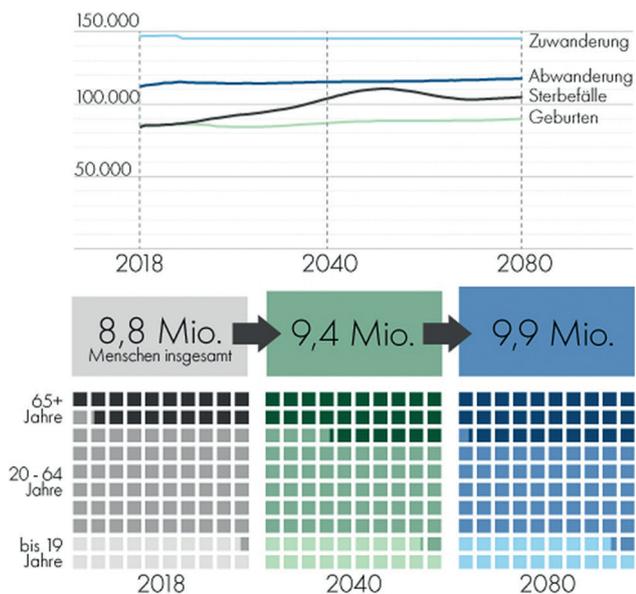


Abbildung 3: Bevölkerungsentwicklung 2040 und 2080 im Vergleich zu 2018 mit Alterssegmentierung und Wanderungsbewegungen und Entwicklung der einzelnen Bundesländer (Statistik Austria).

Bevölkerungsveränderung 1.1.2014 bis 1.1.2030: Alter 20-64 Jahre nach Prognoseregionen

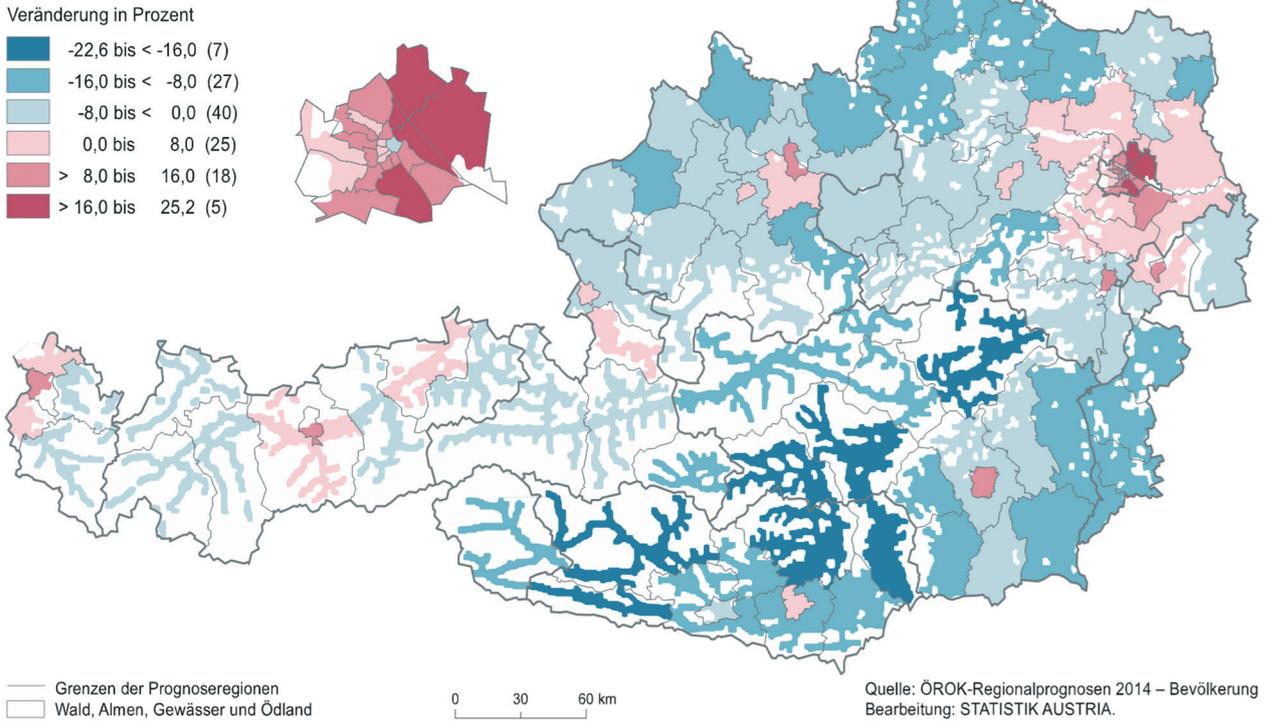


Abbildung 4: Bevölkerungsveränderung nach Prognoseregion von 2014–2030. Die Abbildung zeigt die Bevölkerungsverschiebung vom ländlichen in den städtischen Raum. Im Osten die Agglomeration Wien, siehe auch Insert (Statistik Austria).

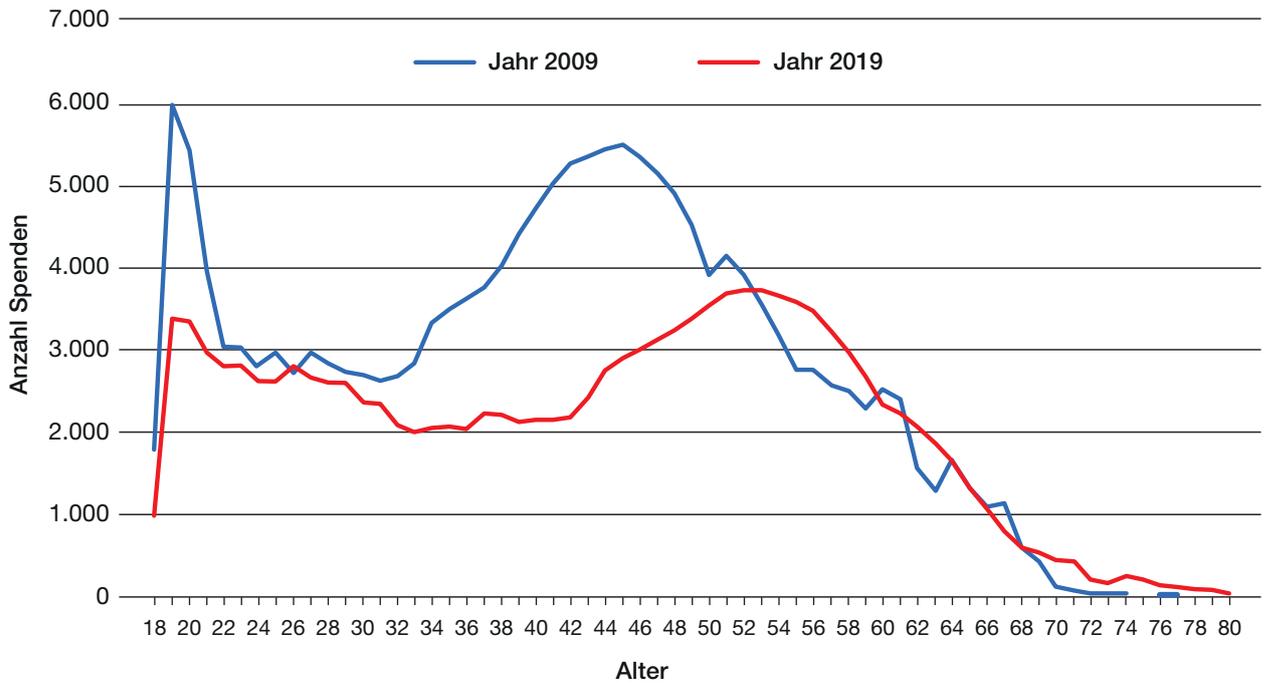


Abbildung 5: Blutspenden nach Lebensalter in den Jahren 2009 und 2019 in Ostösterreich. (Österreichisches Rotes Kreuz, Blutspendedienst WNB).

gion pendeln zur Arbeit nach Wien ein. In einigen Bezirken beträgt der Pendleranteil mehr als 40 % der erwerbstätigen Bevölkerung⁸.

ALTERSSEGMENTIERUNG DER SPENDER

Die Altersverteilung der blutspendenden Bevölkerung bildet einerseits die demographische Entwicklung entsprechend der Bevölkerungspyramide (Abb. 1) ab, andererseits zeigt sie den Effekt der Spendermarketingaktivitäten. Die Altersverteilung der ostösterreichischen Blutspender in den Jahren 2009 und 2019 wird in **Abbildung 4** wiedergegeben. Die Peaks bei 45 beziehungsweise 55 Jahre entsprechen den geburtenstarken Jahrgängen der Baby-Boomer, die Peaks um 19 Jahre den Spendeaktivitäten insbesondere beim Bundesheer und an Schulen. Innerhalb dieser Periode gab es einen Bedarfsrückgang an EKs von etwa 25 Prozent, daher ist die Fläche unter der Kurve von 2019 entsprechend kleiner als 2009.

Ostösterreich bezieht 80 % der Vollblutspenden aus mobilen Aktionen, vornehmlich aus den ländlichen Regionen. 20 % werden in der Blutspendezentrale Wien abgenommen. In den letzten zehn Jahren wurde ein starker

Fokus auf das Spendermarketing der jungen urbanen Bevölkerung gesetzt wie zum Beispiel durch gezielte Aktivitäten an Hochschulen. Die Maßnahmen führten zu einer deutlichen Verjüngung der urbanen Blutspender, wie die **Abbildung 6** veranschaulicht. Die rosa Fläche zeigt den „Überhang“ jüngerer Spender die ins Blutspendezentrum Wien kommen. Die Maßstäbe der beiden Kurven sind allerdings im Verhältnis 5:1 dargestellt.

SPENDERAKTIVIERUNG IN BALLUNGSRÄUMEN

Die Spendermarketingmaßnahmen im städtischen und ländlichen Bereich sind sehr unterschiedlich. Dies betrifft sämtliche eingesetzte Werkzeuge für die Rekrutierung, Bindung und Aktivierung von Blutspendern. Während in der ländlichen Aufbringung die lokalen Strukturen und enge soziale Vernetzung eine enorme Rolle spielen, muss im urbanen Umfeld auf die Direktkommunikation gesetzt werden. Der Vorteil der ruralen Aufbringung ist besonders ihre Stabilität und Berechenbarkeit, der Nachteil ist, dass aufgrund der Abwanderung besonders in den relevanten Altersgruppen und die Alterung mit kontinuierlichen Spendenrückgängen zu rechnen ist. Die Blutspendeaktionen in der ländlichen Aufbringung sind Gemeinschaftsereig-

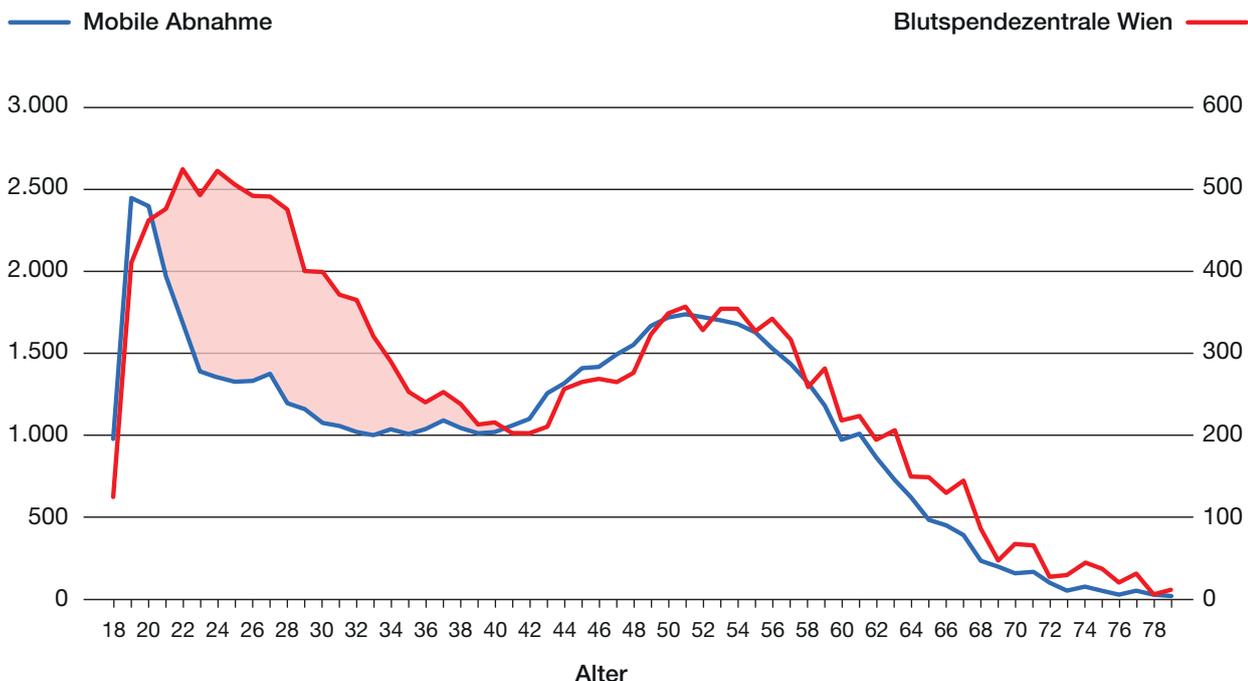


Abbildung 6: Altersverteilung der SpenderInnen des Blutspendedienstes WNB in der Blutspendezentrale Wien gegenüber den mobilen Blutspendeaktionen (überwiegend im ländlichen Raum) 2018. Zu beachten sind die unterschiedlichen Maßstäbe der beiden Kurven (Verhältnis 5:1). Die rosa Fläche repräsentiert den Überhang jüngerer Spender im Spendezentrum Wien.

nisse, während im städtischen Umfeld die Aufbringung die Summe von Einzelereignissen darstellt.

Um die urbane Aufbringung zu skalieren, sind ein deutlich höherer Aufwand und langfristige Anpassungen notwendig. Einerseits durch das Schaffen neuer Spendemöglichkeiten, zu Lasten bestehender Blutspendeaktionen. Andererseits durch die kommunikative Angleichung an moderne Bedürfnisse. Vom digitalen Spenderfragebogen, einer Terminreservierung, Ausbau des Spenderservices (Gruppenbildung online, „Challenges“, individuelle Spendeintervalle etc.) bis hin zu einem verstärktem Auftreten in bestehenden und zukünftigen sozialen Medien. Die Ankündigung der Termine in Lokalzeitungen wird ersetzt werden müssen durch jene Plattformen, die zeitgemäß und stark genutzt werden.

Des Weiteren spielt auch die Konkurrenz mit den derzeit etwa 20 Plasmazentren in Österreich eine Rolle, mit denen sich das Spendermarketing bezüglich Zielpublikum sowie inhaltlich teils überschneidet.

FAZIT UND AUSSICHTEN

Der demographische Wandel wird in den nächsten Jahrzehnten einen moderaten Anstieg des Blutbedarfs mit sich bringen, verschiedene Autoren gehen von jährlichen Steigerungen von 0,5–0,65 EKs / 1.000 Einwohner aus^{3,9–13}. Gleichzeitig wird der Anteil der spendefähigen Bevölkerung kleiner werden. Binnenmigration und Migration führen vor allem in den großen Ballungsräumen zu städtischen Bevölkerungszuwächsen und zu einem Abzug der jungen Menschen aus dem ländlichen Bereich. Dadurch ist es unvermeidlich, dass die urbane und stadtnahe Bevölkerung zukünftig stärker durch das Spendermarketing adressiert wird. Ein höherer Aufwand und die notwendigen Veränderungen der Aufbringungsstruktur müssen in Kauf genommen werden.

Die Summe der langfristigen Veränderungen stellt die Blutspendedienste vor erhebliche Herausforderungen, diese sind aber langfristig und planbar.

Die Autoren



Lars Eberhart

Leiter Spendermanagement und Stellvertretender Leiter BW
Blutspendezentrale für Wien, Niederösterreich und Burgenland
Österreichisches Rotes Kreuz
lars.eberhart@roteskreuz.at



Dr. med. Christof Jungbauer

Medizinischer Leiter
Blutspendezentrale für Wien, Niederösterreich und Burgenland
Österreichisches Rotes Kreuz
christof.jungbauer@roteskreuz.at

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

West Nil-Virus in Deutschland – Relevanz für die Transfusionsicherheit

Zusammenfassung

Das West-Nil-Virus zirkuliert seit 2018 auch in Deutschland zwischen einheimischen Mücken und Vögeln, vor allem in der Mitte Ostdeutschlands. Nach akzidenteller Übertragung auf den Menschen entwickeln ca. 80 % der Infizierten keine und ca. 20 % nur milde Symptome eines West-Nil-Fiebers. Etwa 1 % haben schwere neurologische Symptome. WNV kann durch Transfusionen übertragen werden. Spendenwillige, die sich in betroffenen Gebieten aufgehalten haben, müssen von der Spende zurückgestellt oder mittels WNV-NAT getestet werden. Seit 2018 sind 34 humane WNV-Fälle gemeldet worden, darunter ein Todesfall. Mehr als die Hälfte der Infektionen im Jahr 2020 wurden beim Blutspendescreeening entdeckt. Die WNV-NAT trägt zur Sicherheit von Transfusionen bei.

Summary

West Nile virus has been circulating between native mosquitoes and birds in Germany since 2018, especially in central eastern Germany. After accidental transmission to humans, about 80 % develop no symptoms and about 20 % only mild symptoms of West Nile fever. About 1 % experience severe neurological symptoms. WNV can be transmitted via transfusions. Donors who stayed in affected areas must be deferred or tested using WNV-NAT. Since 2018, 34 human WNV cases have been reported, including one fatal infection. More than half of the infections in 2020 were identified by blood donor screening. The WNV-NAT contributes to the safety of transfusions.

EINFÜHRUNG

Das West-Nil-Virus (WNV) wurde erstmals 1937 im West-Nil-Distrikt in Uganda identifiziert und wurde nach der Region benannt, in der es entdeckt wurde¹. Es ist ein von Gliederfüßern (Arthropoden) übertragenes Virus (Arbovirus) aus der Familie der Flaviviren und gehört zum Antigen-Komplex des Japanischen-Enzephalitis-Virus (JEV). Dieser umfasst unter anderem das auch in Europa weit verbreitete Usutu-Virus (USUV). Es handelt sich bei WNV um ein einsträngiges, umhülltes RNA-Virus. Bis heute wurden sieben phylogenetische WNV-Linien identifiziert², von denen die WNV-Linien 1 und 2 für Infektionen von Menschen relevant sind. Vor den 1990er Jahren wurden nur sehr wenige Ausbrüche menschlicher Erkrankungen registriert. In Europa traten seit 1958 sporadische Fälle von WNV-Infektionen bei Menschen und Tieren auf. Hinweise auf eine lokale Übertragung in Italien liegen bereits seit 1967 und in Griechenland seit 1970 vor^{3,4}. Die ersten größeren Ausbrüche von symptomatischen Erkrankungen beim Menschen in Europa wurden 1996 in Rumänien⁵ und 1999 in der Region Wolgograd in Russland⁶ beobachtet. Trotzdem galt die Krankheit bis zu ihrem Auftreten und ihrer explosionsartigen Ausbreitung in den USA ab 1999 noch als nur begrenzt relevant für die Gesundheit von Mensch und Tier⁷. WNV ist heute das geografisch am weitesten verbreitete durch Mücken übertragene Virus. Infektionen mit WNV wurden auf allen fünf Kontinenten beobachtet.

WNV-ÖKOLOGIE

Der natürliche Übertragungszyklus findet zwischen Mücken (Vektor) und Vögeln (Amplifikationswirt) statt. Mücken infizieren sich bei der Blutmahlzeit an virämischen Vögeln und können bei nachfolgenden Blutmahlzeiten das Virus auf andere Vögel übertragen. Die Infektion bei Vögeln verläuft oft subklinisch, obwohl einige Arten wie Raubvögel, Eulen oder verschiedene Sperlingsvögel schwer erkranken und versterben können⁸. Durch sogenannte Brücken-Vektoren (Mücken, die sowohl bei Vögeln als auch Säugetieren ihre Blutmahlzeit aufnehmen), ist eine Übertragung von WNV auf andere Wirbeltiere möglich. Diese sind dann jedoch End- oder Fehlwirte⁹, da sie nur eine geringe Virämie entwickeln und damit das Virus kaum auf Mücken zurückübertragen können². Klinische Symptome einer WNV-Infektion bei diesen Fehlwirten treten fast ausschließlich bei Menschen und Pferden auf.

Der Übertragungszyklus von WNV ist in **Abbildung 1** dargestellt.

Die Hauptvektoren von WNV sind die weit verbreiteten gemeinen Stechmücken der Gattung *Culex*, insbesondere *Culex pipiens* Komplex¹⁰. Obwohl *Culex pipiens* primär ihre Blutmahlzeit auf Vögeln nehmen, stechen sie auch eine Reihe von Säugetieren, einschließlich Menschen und Pferden. Sie können daher als Brückenvektoren

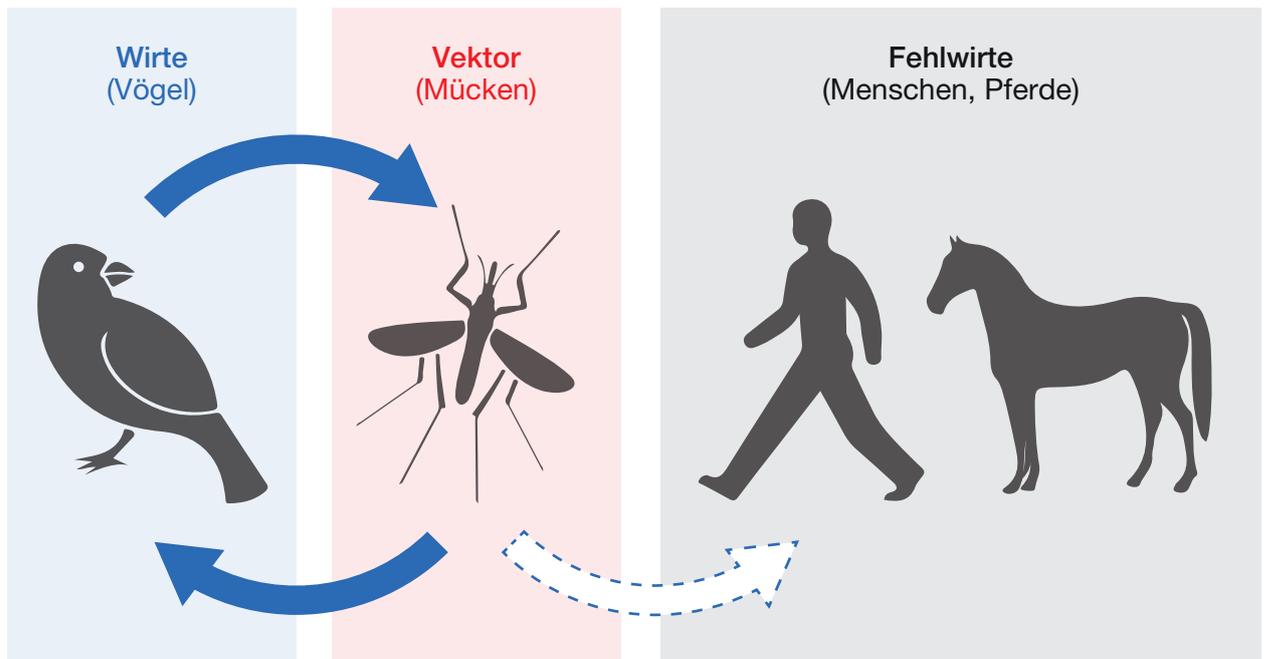


Abbildung 1: Übertragungszyklus von WNV

ren für WNV zum Menschen dienen¹¹. Invasive Mückenarten wie die Asiatische Tigermücke (*Aedes albopictus*) können grundsätzlich WNV übertragen, sind jedoch für die Verbreitung von WNV in Deutschland nicht erforderlich. Nach Aufnahme mit der Blutmahlzeit vermehren sich die Viren zuerst im Verdauungstrakt der Mücke. Von dort breiten sich die Viren im ganzen Stechmücken-Körper aus und gelangen letztendlich in die Speicheldrüsen, und von dort bei der nächsten Blutmahlzeit in den nächsten Wirt.

Dieser Prozess (extrinsische Inkubationszeit) kann in *Culex pipiens* Komplex in Deutschland sogar bei einer relativ niedrigen Temperatur von 18 Grad ablaufen^{12,13}. Das Virus kann zudem sowohl in *Culex*-Mücken oder *Culex*-Eiern überwintern^{14,15} und sich bei geeigneten Temperaturen im kommenden Jahr erneut verbreiten. Bereits leicht höhere Temperaturen führen zu signifikanten Erhöhungen des Übertragungspotentials für WNV in *Culex*-Stechmücken¹⁶. Daher hängt eine anhaltende Zirkulation von WNV vermutlich eher mit ausreichenden Sommertemperaturen als mit minimalen Wintertemperaturen zusammen¹⁷.

Klinischer Verlauf

Es wurde lange angenommen, dass WNV beim Menschen nur milde und sporadische Erkrankungen verursacht. Nur bei 20 % der von Vektoren übertragenen WNV-Infektionen treten Symptome auf. Zumeist entwickelt sich eine fieberhafte, grippeähnliche Erkrankung, die etwa drei bis sechs Tage andauert, das so genannte West-Nil-Fieber. Die Inkubationszeit beträgt zwei bis vierzehn Tage. Der Krankheitsbeginn ist abrupt mit Fieber,

Schüttelfrost, Kopf- und Rückenschmerzen, Abgeschlagenheit und Lymphknotenschwellungen. Bei etwa der Hälfte dieser Erkrankten findet man ein blasses, makulopapulöses Exanthem. Das West-Nil-Fieber heilt in der Regel komplikationslos aus. Nur etwa jede 100. infizierte Person erkrankt schwer an einer neuroinvasiven Form der Erkrankung (West Nile Virus Neuroinvasive Disease, WNND). In seltenen Fällen entwickelt sich eine Meningoenzephalitis mit mentalen Veränderungen, Muskelschwäche, schlaffen Lähmungen, Ataxien, extrapyramidalen Symptomen und Veränderungen der Hirnnerven. Eine WNND tritt überwiegend bei älteren Menschen und solchen mit Vorerkrankungen auf und hat eine Fallsterblichkeitsrate von etwa 10 %^{18,19}. Spätfolgen treten in diesen Fällen bei ungefähr der Hälfte der überlebenden Betroffenen auf. Es gibt weder eine spezifische Therapie zur Behandlung von WNV-Infektionen noch einen zugelassenen Impfstoff für Menschen.

ÜBERTRAGUNG VON MENSCH ZU MENSCH

Die Übertragung von WNV über Mückenstiche ist zwar der bei weitem häufigste, aber nicht der einzige Übertragungsweg. Die Bedeutung von WNV als durch Transfusion übertragbare Infektion (Transfusion Transmitted Infection, TTI) wurde deutlich, als es 1999 erstmals in den USA entdeckt wurde und sich explosionsartig innerhalb weniger Jahre von Ost nach West über den Kontinent ausbreitete²⁰. Im Rahmen dieser Epidemie wurde entdeckt, dass nicht-virusinaktivierte Blutprodukte die

Infektion übertragen können: 23 TTI wurden zwischen 1999 und 2003 entdeckt²¹. Darüber hinaus wurde auch die Übertragung durch Organ- und Gewebetransplantation dokumentiert²². Dies führte zur schnellen Entwicklung geeigneter WNV-Screening-Tests unter Verwendung von Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT), die bereits seit 2003 in den USA verwendet wurden. Meist wurde eine Minipool-NAT mit sechs bis 24 Spenden durchgeführt. Auch nach der Einführung des NAT-Screenings von Blutspenden traten weitere 9 TTI auf, weil in diesen Spenden eine sehr niedriger Viruskonzentration vorhanden war, die in der NAT nicht entdeckt wurde²³. Personen, die transfundiert werden, sind – unabhängig vom Übertragungsweg – aufgrund ihrer Grunderkrankungen zumeist anfälliger für schwerere Verläufe, insbesondere wenn sie immunkompromittiert sind²⁴. Von den 32 gemeldeten transfusionsassoziierten WNV-Infektionen in den USA entwickelten 19 (59 %) WNND^{21,23}. Die Verhinderung einer WNV-Übertragung durch Blutprodukte ist nach Exposition in Endemiegebieten wichtig und WNV-NAT-Tests zum Screening von Spenden sind kommerziell verfügbar.

WNV IN EUROPA

WNV-Infektionen verbreiten sich in Europa nicht in demselben Ausmaß wie in Nordamerika. WNV-infizierte Stechmücken, Vögel, Pferde oder Menschen wurden hauptsächlich in der Umgebung von Feuchtgebieten (z. B. Auen, Reisfelder) gefunden. In Europa ist inzwischen die WNV-Linie 2 am weitesten verbreitet²⁵. Auch wenn in den letzten Jahren auch Teile Österreichs, Ungarns und der Tschechischen Republik von humanen WNV-Fällen betroffen waren²⁶, war eine graduelle Ausbreitung nach Norden zwischen Anfang und Mitte der 2010er Jahre nicht erkennbar. Im Jahr 2018 gab es in Südeuropa während eines sehr langen und ungewöhnlich warmen Sommers eine sehr intensive WNV-Zirkulation und einen daraus resultierenden starken Anstieg der Fallzahlen beim Menschen²⁷. Im selben Sommer wurde WNV erstmals in Deutschland nachgewiesen. Die Verbreitung von WNV ist in den online verfügbaren Karten der Europäischen Zentren für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (© ECDC 2005–2022) gut dokumentiert.

WNV IN DEUTSCHLAND

Seit Jahrzehnten gibt es kontinuierliche Bemühungen, Stechmücken in Deutschland und Wildvögel im Rahmen eines deutschen Überwachungsnetzes auf WNV-RNA

und spezifische WNV-Antikörper zu untersuchen²⁸. In diesen Vögeln konnten bis 2018 keine WN-Viren, und in den Standvögeln auch keine spezifischen WNV-Antikörper nachgewiesen werden. Somit gab es keine Hinweise auf eine WNV-Zirkulation bei den getesteten Mücken und Vögeln. Deutschland galt als nicht WNV-endemisches Land.

Dies änderte sich 2018, als WNV erstmals bei 12 Stand-, Wild- und Volierenvögeln und zwei Pferden in Deutschland nachgewiesen wurde²⁹. Der Schwerpunkt des Auftretens lag in der Mitte Ostdeutschlands, wo der lange und warme Sommer hervorragende Übertragungsbedingungen bot³⁰. In den Jahren 2019 und 2020 wurden zahlreiche WNV-Infektionen bei Vögeln und Pferden beobachtet. Verbreitungsgebiete von WNV sind Teile der Bundesländer Berlin, Brandenburg, Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen. Ein klarer Trend zur Ausdehnung oder Verlagerung des Gebiets ist bisher nicht zu erkennen, obwohl in einzelnen Jahren auch singuläre WNV-Nachweise bei Tieren in Mecklenburg-Vorpommern, Hamburg und Ost-Niedersachsen vorkamen. Die Anzahl der nachgewiesenen WNV-positiven Tiere ist von 2018 auf 2019 deutlich angestiegen, war dann im Jahr 2020 auf einem ähnlich hohen Niveau wie im Vorjahr und ist 2021 merklich zurückgegangen^{31,32}.

USUTU-VIRUS

Das Usutu-Virus (USUV) ist ein weiteres eng mit dem WNV verwandtes Flavivirus. Es zirkuliert im selben enzootischen Zyklus zwischen Mücken und Vögeln wie WNV. Es ist pathogen für verschiedene Vogelarten (ähnlich wie WNV) und hat in den letzten zehn Jahren in Deutschland zu einem vermehrten Vogelsterben insbesondere von Amseln geführt³³. Das Virus stammt ebenfalls aus Afrika und leitet seinen Namen vom Fluss Usutu (heute Maputo) ab. Es wurde 1959 identifiziert und 2010 erstmals in Deutschland in Stechmücken nachgewiesen. Spätestens seit 2018 ist es im ganzen Land verbreitet^{28,34}. Einige Vögel mit WNV- und USUV-Doppelinfectionen wurden gefunden³⁵, und eine Doppelinfection bei einem Blutspender wurde aus Österreich berichtet³⁶. 2016 wurde eine USUV-Infektion auch in Deutschland bei einer asymptomatischen Blutspenderin im Rahmen der Bestätigungsdiagnostik bei einer auf freiwilliger Basis durchgeführten positiven WNV-NAT nachgewiesen³⁷. Der weit überwiegende Teil von USUV-Infektionen verläuft asymptomatisch, aber es gibt einzelne Fallberichte von neuroinvasiven Verläufen, vor allem bei immunkompromittierten Personen, und Hinweise, dass auch USUV-Infektio-

nen mit milden Krankheitssymptomen wie leichtem Fieber und Ausschlag einhergehen können^{36,38}. Transfusionsassoziierte USUV-Infektionen sind bislang nicht berichtet worden.

DIAGNOSTIK

Die Identifizierung und Bestätigung einer WNV-Infektion ist aufgrund der serologischen Kreuzreaktivität mit anderen Flaviviren herausfordernd. Die betrifft in einigen Fällen aber auch den direkten Virusnachweis mittels NAT³⁹. Aufgrund der weiten Verbreitung von USUV in Deutschland, ist dies die häufigste Differentialdiagnose. Eine WNV-Diagnostik wird im klinischen Alltag meist nur dann durchgeführt, wenn deutliche Symptome auf entweder ein West-Nil-Fieber oder eine WNND vorliegen. Da sich WNV-RNA im Serum und Plasma bei einer WNV-Infektion nur wenige Tage nachweisen lässt (ca. zwei bis acht Tage), und auch im Liquor nur kurzzeitig geringe Mengen WNV-RNA nachweisbar sind, beruht die Diagnose klinischer Fälle häufig auf dem Nachweis von WNV-Antikörpern. IgM-Capture-ELISAs und IgG-Immunoassays wie Immunfluoreszenztests sind zwar sehr sensitiv, aber wenig spezifisch und generieren einen hohen Anteil falsch positiver Ergebnisse⁴⁰. Es wurden spezifischere serologische WNV-Tests entwickelt, diese sind aber noch nicht kommerziell erhältlich⁴⁰. Die Bestätigung eines serologischen Nachweises

kann durch einen aufwändigen Virusneutralisationstest (VNT) erfolgen. Auch eine IgG-Serokonversion bzw. ein signifikanter Antikörpertiter-Anstieg können die Diagnose erhärten. Bei klinischen Fällen kann auch noch nach länger zurückliegendem Infektionszeitpunkt eine NAT aus Urin oder Vollblut die Diagnose sichern, da im Urin und Vollblut noch über längere Zeiträume (Wochen) WNV-RNA nachweisbar ist^{40–43}.

Eine Übersicht über den Verlauf der diagnostischen Parameter bei einer WNV-Infektion zeigt **Abbildung 2**.

Für das Screening von Blutspendenden wird ausschließlich die NAT verwendet, denn das Ziel ist hier die Identifikation von virämischen Spenden, die potenziell WNV übertragen könnten. Die WNV-NAT kann je nach gewünschter Nachweisgrenze (LoD) als Einzelspende- oder Mini-Pool-NAT durchgeführt werden. Da die am meisten verbreiteten kommerziell verfügbaren WNV-NAT-Tests mit Flaviviren des JEV-Antigen-Komplex kreuzreagieren, wird die Bestätigung positiver NAT-Ergebnisse beim Blutspendenscreening durch Nukleotidsequenzierung oder spezifische WNV-NAT in Deutschland dringend empfohlen. Dies ist insbesondere erforderlich, da USUV in Deutschland weit verbreitet ist. Die verschiedenen diagnostischen Tests für bestimmte Situationen sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

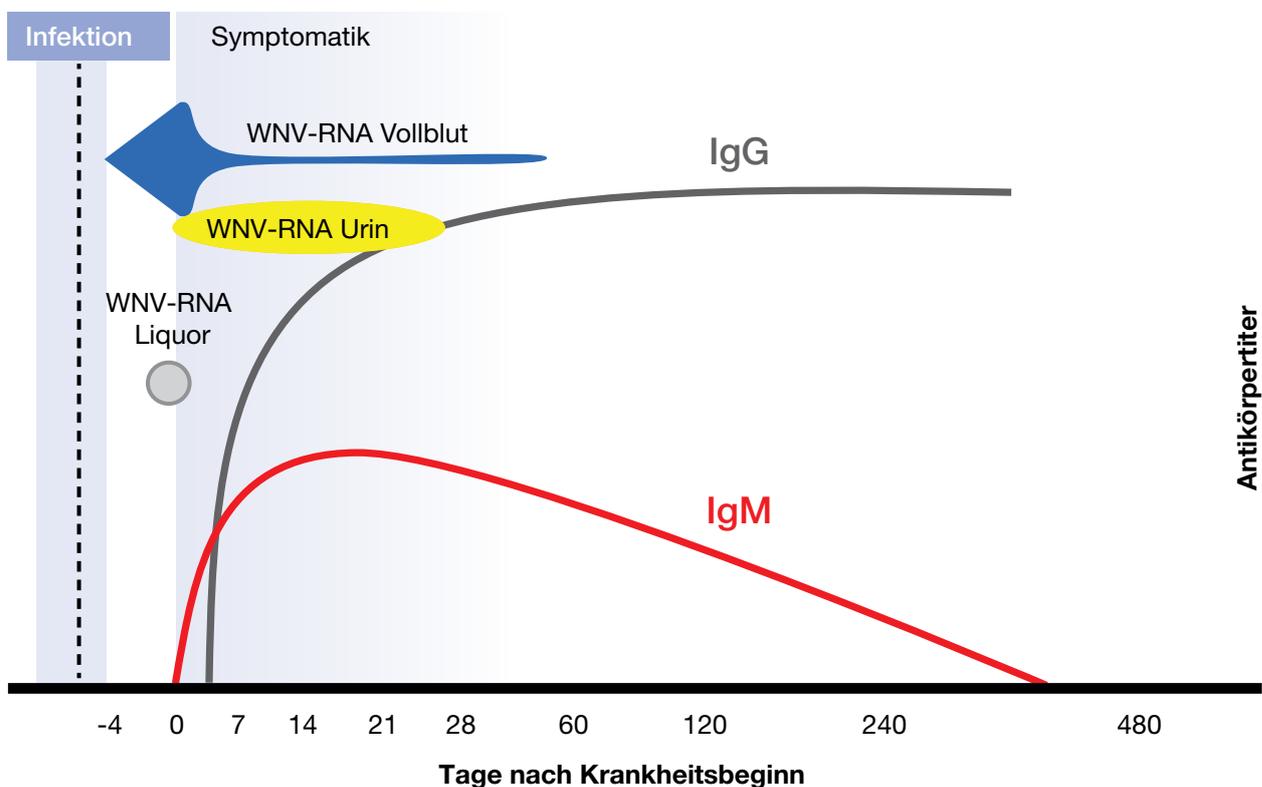


Abbildung 2: Verlauf der diagnostischen Parameter einer WNV-Infektion

	Klinischer Fall	Blutspende
Initialer Test	<ul style="list-style-type: none"> • NAT (Plasma, Urin, Liquor oder Vollblut) • WNV-IgM 	<ul style="list-style-type: none"> • WNV-NAT
Bestätigung / Folgediagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • WNV-IgG Serokonversion • WNV-IgG Titeranstieg (wiederholte Untersuchungen) • Neutralisationstest • Sequenzierung (ggf. aus Urin oder Vollblut) 	<ul style="list-style-type: none"> • Diskriminierende NAT (WNV und USUV) • Sequenzierung

Tabella 1: Diagnoseverfahren bei WNV

TIERSURVEILLANCE

Da Vögel eine Schlüsselrolle im Übertragungszyklus zoonotischer, durch Arthropoden übertragener Viren spielen, sind sie ein ideales Instrument für die Überwachung. Zur Bewertung der Risiken von WNV und USUV für die Gesundheit von Mensch und Tier führt das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) zusammen mit dem Bernhard-Nocht-Institut (BNITM) seit vielen Jahren ein Wildvogel-Monitoring durch. Die WNV-Infektion von Vogel und Pferd ist eine anzeigepflichtige Tierseuche in Deutschland.

HUMANE SURVEILLANCE

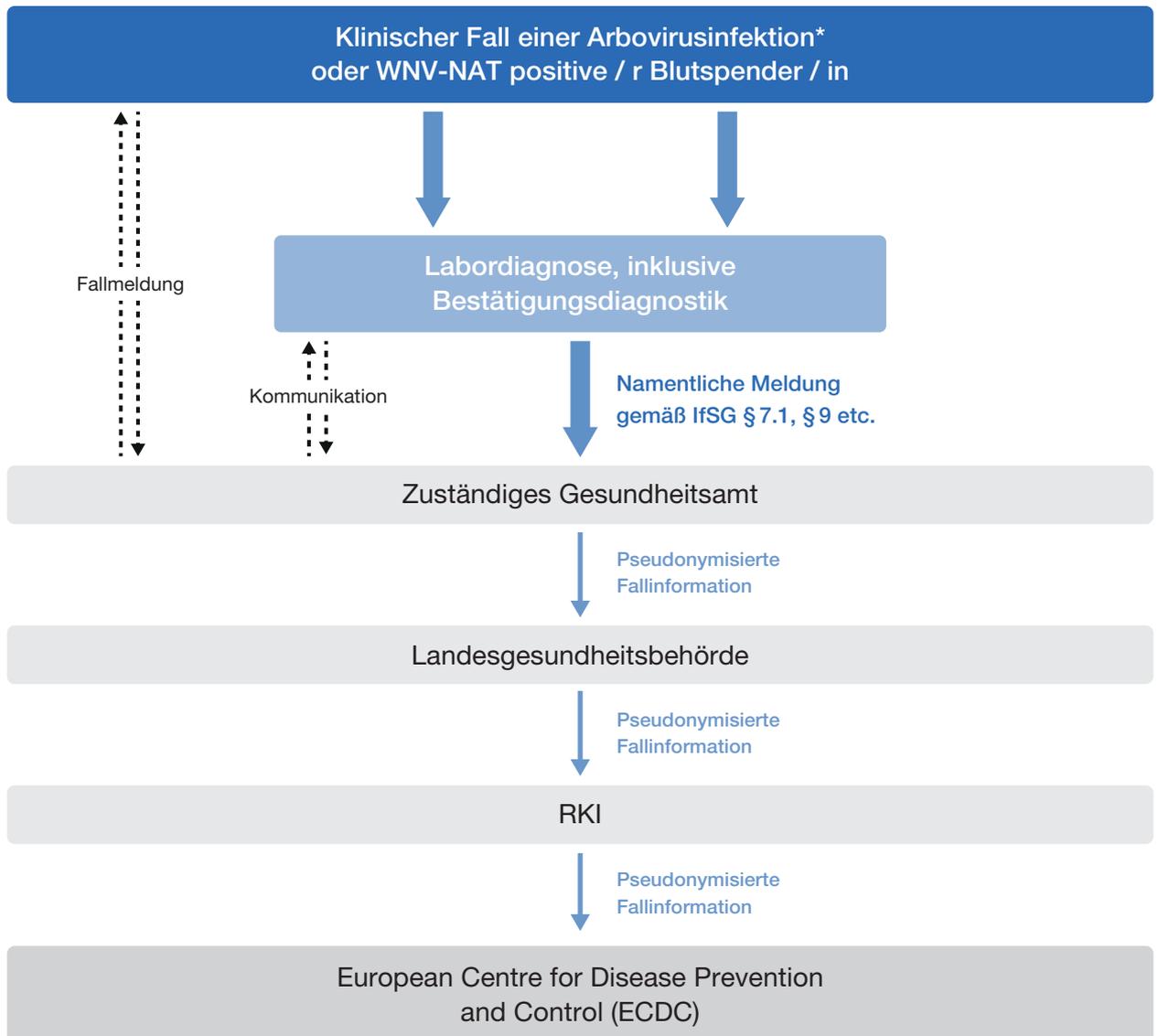
Humane WNV- und auch USUV-Infektionen sind nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtig. Dieses schreibt seit 2016 die Meldung aller beim Menschen diagnostizierten Arbovirus-Infektionen vor. Der weite Geltungsbereich wurde als Reaktion auf eine Reihe weltweit neu auftretender Arboviren mit zumindest reiseassoziiertem Relevanz für Deutschland gewählt, um von vornherein Überwachungsdaten erheben zu können. Labornachweise einer akuten Arbovirus-Infektion müssen von den Laboratorien den zuständigen Gesundheitsämtern der betroffenen Patientinnen und Patienten bzw. Blutspendenden gemeldet werden. Diese untersuchen dann die Daten zur Exposition einschließlich möglicher Reiseassoziationen und veranlassen oft auch eine weitere Laborbestätigung. Pseudonymisierte Fallinformationen werden zunächst an die zuständigen Landesgesundheitsbehörden und von dort an das Robert Koch-Institut (RKI) weitergegeben, wo die Fälle aus ganz Deutschland zusammengeführt werden. Es wird zwischen autochthonen und reiseassoziierten Infektionen unterschieden. Die Referenzdefinition ist derzeit erfüllt, wenn eine WNV- oder USUV-Infektion bestätigt ist und mindestens ein typisches Krankheitssymptom vorliegt. Das RKI stellt dem ECDC auf europäischer Ebene Informationen zu bestätigten autochthonen WNV-Infektionen gemäß der EU-

Faldefinition⁴⁴ zur Verfügung, die zusätzlich auch die mit Genomnachweis bestätigten asymptomatischen Infektionen beinhaltet. **Abbildung 3** zeigt das Fallmeldeschema für humane Arbovirus-Infektionen nach Infektionsschutzgesetz (IfSG).

AUTOCHTHONE MENSCHLICHE WNV-FÄLLE IN DEUTSCHLAND

Zwischen 2018 und 2020 wurden insgesamt 26 autochthone und symptomatische bestätigte WNV-Infektionen nach IfSG gemeldet, davon ein Fall im Jahr 2018, fünf Fälle im Jahr 2019 und 20 Fälle im Jahr 2020. Im Jahr 2020 wurden dem ECDC zusätzlich zwei weitere asymptomatische Infektionen übermittelt. Der Fall im Jahr 2018 betrifft einen Tierarzt, der während der Nekropsie engen Kontakt zu einem an WNV verstorbenen und hoch virämischen Zoovogel hatte; alle 27 späteren autochthonen Infektionen, die gemeldet wurden, gelten als wahrscheinlich durch Mücken übertragen. Sie betrafen 19 (70 %) Männer und 8 Frauen (30 %) im Alter von 24 bis 85 Jahren. Zu zehn dieser Fälle (37 %) wurden neuroinvasive Krankheitszeichen (WNND) übermittelt, und von diesen verstarb ein älterer Mann (siehe auch⁴⁵). Zu 24 Infektionen lagen Informationen zum Symptombeginn vor. Diese reichten vom 27. Juli bis zum 19. September, wobei bei den Infektionszeitpunkten die zweite Augusthälfte überwog. Alle nach IfSG gemeldeten Fälle traten in Landkreisen mit zuvor dokumentierten WNV-Infektionen bei Vögeln und Pferden auf^{31,32}. Verdachtsfälle, die initial außerhalb dieses Gebietes gemeldet wurden, bestätigten sich jeweils nicht als WNV. Etwa die Hälfte der Fälle beim Menschen wurde durch Blutspendenscreening entdeckt.

Die Daten zu WNV-Infektionen im Jahr 2021 sind noch nicht vollständig. Vorläufige Daten weisen insgesamt vier autochthone WNV-Infektionen und damit deutlich weniger als im Jahr 2020 aus.



* z. B. WNV, USUV, JEV, Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Abbildung 3: Meldeschema für Arbovirusinfektionen nach IfSG

REISEASSOZIIERTE WNV-FÄLLE IN DEUTSCHLAND

Reisebedingte Fälle von WNV oder USUV wurden auch bereits gelegentlich in den Jahren vor der formellen Arbovirus-Meldepflicht im Jahr 2016 gemeldet, aber nicht in jedem Jahr. Nachdem die Meldung zur Pflicht wurde, wurden 2018 zehn, 2019 sieben, und 2020 eine symptomatische reiseassoziierte WNV-Infektion(en) gemeldet. Infektionsländer für diese 18 Fälle waren: Griechenland (4 x), Serbien (3 x), Italien (2 x), Montenegro (2 x), Türkei (2 x), Rumänien, Ungarn, Bulgarien und die USA; bei einem Geflüchteten, der aus Afrika über Malta nach Deutschland gelangte, war der Infektionsort nicht bestimmbar. Die Fallzahlen 2020 sind durch verändertes Reiseverhalten aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie beeinflusst.

GEMELDETE USUV-FÄLLE

Die gemeldeten autochthonen USUV-Infektionen umfassen ein geografisches Cluster von drei Infektionen in Südwestdeutschland im Jahr 2018 und eine Infektion in Westdeutschland im Jahr 2020. Diese USUV-Infektionen wurden durch Blutspende-Screening diagnostiziert. Bei keinem dieser Fälle wurden Symptome gemeldet. Ebenfalls wurde bei keinem der klinischen Fälle einer möglichen WNV-Infektion unseres Wissens nach USUV bestätigt. Reiseassoziierte USUV-Fälle wurden nur bei asymptomatischen Blutspendern festgestellt, jeweils ein Fall in den Jahren 2018 und 2019. Infektionsländer waren Bulgarien und Kroatien.

REGELUNGEN FÜR DIE BLUTSPENDE

Gemäß den europäischen Richtlinien 2004/33/EG und 2014/110/EG müssen potenzielle Blutspendende von Vollblut oder Blutbestandteilen, die nicht virusinaktiviert werden, für 28 Tage nach Verlassen eines Gebiets mit fortlaufender Transmission des WN-Virus auf Menschen zurückgestellt werden, sofern kein negatives Ergebnis eines individuellen NAT-Tests vorliegt. Bis 2020 galt diese Regel insbesondere für potenzielle Spendende, die in WNV-Endemiegebiete im Ausland gereist waren. Nachdem 2019 die ersten autochthonen WNV-Infektionen gemeldet wurden, wurde 2020 die Zurückstellung bzw. Testung potenzieller Spendenden auf Gebiete in Deutschland ausgeweitet. Betroffene Regionen werden auf Kreisebene ausgewiesen. Blutspendendienste sind verpflichtet, für die Identifikation von Gebieten mit fortlaufender Transmission die Online-Datenbank des PEI zum Ausschluss von Blutspenden für die Herstellung von Blutzubereitungen von Reisen nach Rückkehr aus Endemiegebieten zu nutzen⁴⁶. Für WNV ist die Möglichkeit eröffnet, statt einer Rückstellung eine WNV-NAT durchzuführen mit einer Nachweisgrenze von 250 Kopien / ml bezogen auf die Einzelspende⁴⁷.

BLUTSPENDESURVEILLANCE IN DEUTSCHLAND IM JAHR 2020

Die Anzahl WNV-getesteter Spenden und etwaiger positiver Ergebnisse müssen gemäß § 22 Transfusionsgesetzes (TFG) an das RKI gemeldet werden. Bei WNV-positiven Spenden müssen zusätzliche Angaben gemacht werden, z. B. zur Reiseanamnese und Bestätigungsgagnostik. Neben der Spenderepidemiologie besteht eine Meldepflicht für WNV-positive Wiederholungsspendende gemäß § 63i Arzneimittelgesetz und § 19 Transfusions-

gesetz an die zuständige Bundesbehörde (PEI) und die zuständigen Landebehörden. Von mit Blutprodukten Behandelten ausgehende WNV-Rückverfolgungsverfahren sind ebenfalls dem PEI zu melden.

Aus logistischen Gründen führten die meisten Blutspendeeinrichtungen bereits 2020 ein allgemeines WNV-Screening aller Spenden ein, anstatt Spendende auf individueller Ebene zu testen oder zurückzustellen. Im Jahr 2020 testeten 114 der 143 Spendeeinrichtungen (80 %) mit Vollblut- oder Thrombozytenspenden ihre Spenden auf das Vorhandensein von WNV-Genom. Zusätzlich wurden auch in einigen Einrichtungen Plasmaspenden auf freiwilliger Basis getestet. Insgesamt wurden 2.135.008 Spenden gescreent und 32 initial WNV-positive Spenden identifiziert. Von diesen konnten 15 (47 %) nicht bestätigt werden: Elf stellten sich als ausschließliche USUV-Infektionen heraus und bei weiteren vier wurde keine spezifische virale RNA identifiziert. Ein Spender hatte eine WNV-USUV Doppelinfektion. Zur Bestätigung der initial positiven NAT wurden diskriminierende NAT-Verfahren oder die Sequenzierung genutzt. Alle Spendenden waren zum Zeitpunkt der Spende ohne Symptome. Von zehn der WNV-positiven Blutspendenden mit verfügbaren Daten zum Verlauf der Infektion berichteten jedoch acht in der Befragung durch das Gesundheitsamt nach der Spende leichte Symptome, die mit einer WNV-Infektion vereinbar sind, wie Kopfschmerzen, Hautausschlag oder Muskelschmerzen. Die 17 WNV-infizierten Blutspendenden waren im Median 38 Jahre alt und neun waren männlich. Keine dieser Infektionen wurde im Ausland erworben. Vielmehr lebten alle bestätigten WNV-positiven Spendenden in Gebieten, in denen WNV zwischen 2018 und 2020 bei Tieren nachgewiesen wurde. Sechs bestätigte WNV-positive Spendende spendeten Plasma, zehn Vollblut und eine Person spendete Thrombozyten. Neun der 17 WNV-

Getestete Spenden	2.135.008
Rate pro 100.000 getesteter Spenden	0,8
Initial positive NAT-Testungen	32
Bestätigte WNV-Infektion	17*
Bestätigte USUV-Infektion	12*
Keine spezifische RNA nachweisbar	4
Anteil Männer an bestätigten WNV-Infektionen	52 %
Medianes Alter der bestätigt WNV-positive Spendenden in Jahren	38

* ein Spender mit WNV- / USUV-Doppelinfektion

Tabelle 2: Gemeldete WNV-NAT Ergebnisse bei Blutspendenden in 2020

Infektionen und eine der differentialdiagnostisch identifizierten zwölf USUV-Infektionen wurden auch nach IfSG gemeldet. Diese USUV-Infektion war reiseassoziiert. Testergebnisse und Eigenschaften des Spendenden sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

Durch Meldeverfahren (IfSG und TFG) identifizierte WNV- und USUV-Fälle sind in **Abbildung 4** dargestellt.

DISKUSSION

WNV wurde in Deutschland erstmals 2018 in Vögeln und Pferden nachgewiesen. Außerdem wurde der erste Fall beim Menschen beobachtet, der auf eine Infektion während einer Nekropsie eines stark virämischen Vogels zurückgeführt wurde. Im Jahr 2019 traten die ersten Vektorübertragenen autochthonen humanen Infektionen auf. Es ist wichtig, dass von WNV-Zirkulation betroffene Regionen schnell identifiziert werden, um die entsprechenden Maßnahmen, die die Transfusionsicherheit gewährleisten, umzusetzen (Rückstellung von Spendewilligen oder NAT-Testung). Im Jahr 2020 wurde mit 30 bestätigten autochthonen WNV-Infektionen über beide Meldesysteme (IfSG und des TFG) die bislang größte Anzahl an menschlichen WNV-Infektionen in Deutschland berichtet. Vorläufige Daten aus 2021 zeigen einen deutlichen Rückgang der diagnostizierten Fälle im Jahr 2021. Ein Rückgang der Infektionszahlen wurde 2021 auch bei Vögeln

und Pferden beobachtet. Der im Vergleich zu den Vorjahren eher kühle Sommer könnte hierfür ein Grund sein.

Klinische Fälle von unkompliziertem West-Nil-Fieber werden wahrscheinlich oft keiner virologischen Diagnose unterzogen. Daher stützt sich die Überwachung menschlicher Krankheiten auf klinisch schwerere Fälle von WNND und Infektionen, die beim Blutspendescree- ning entdeckt werden. Angesichts der Neuartigkeit des Virus in Deutschland ist es möglich, dass WNV bei der Differentialdiagnose von Meningoenzephalitisfällen über- sehen wird. Dies scheint jedoch nicht in einem größe- ren Umfang vorzukommen: Ein Zentrum in Berlin hat in den Jahren 2019 und 2020, in denen WNV-Infektionen in der Stadt gemeldet wurden, mehr als 600 Liquorproben von Patienten mit Meningitis oder Enzephalitis untersucht und nur eine WNV-Infektion aus dem Jahr 2020 identi- fiziert⁴⁸. Allerdings ist der Nachweis von WNV-RNA im Liquor schwierig.

Die WNV-Diagnose bei Patientinnen und Patienten mit neuroinvasiven Erkrankungen wird oft zuerst durch Sero- logie erreicht. Aufgrund der Kreuzreaktivität mit anderen Flaviviren ist die serologische Diagnostik jedoch langwie- rig und bei entsprechendem klinischem Verdacht solle eine NAT aus Urin oder aus Vollblut erwogen werden, da dort das Virusgenom noch über einen längeren Zeitraum nachweisbar ist^{41,42,45}. Ein früher Einschluss von WNV in die Differentialdiagnose kann Patientinnen und Patien-

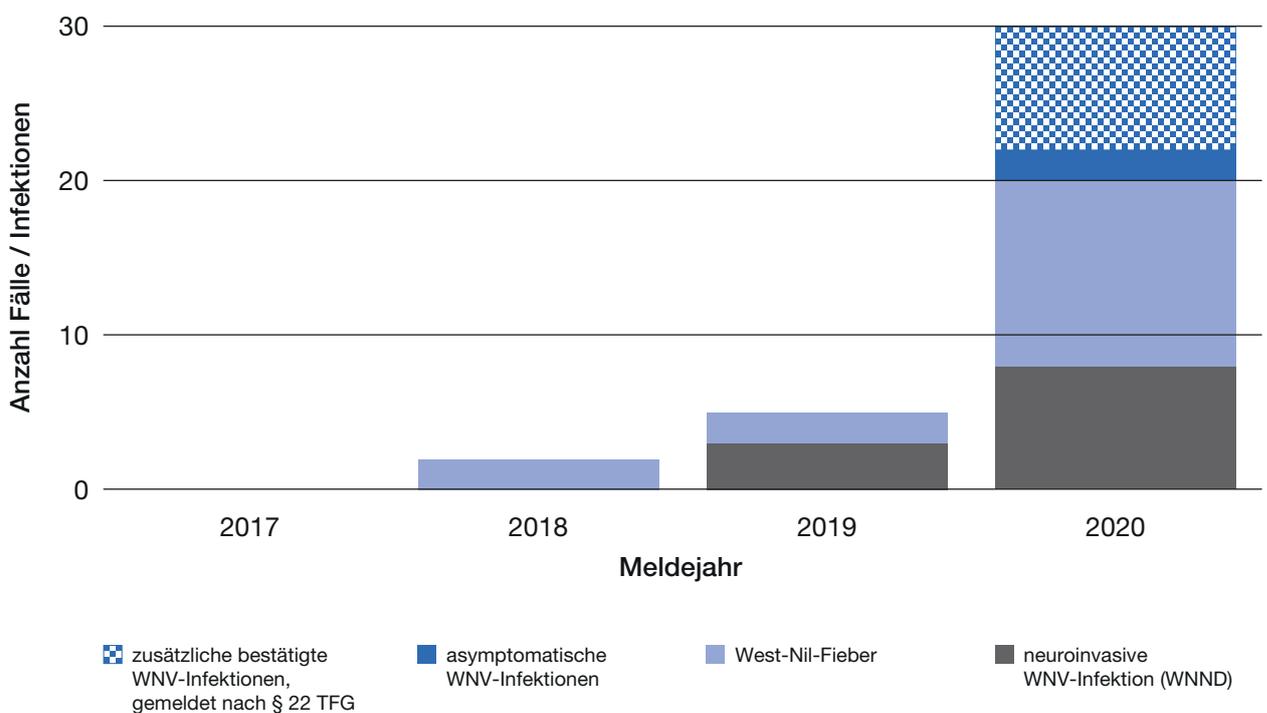


Abbildung 4: Durch Meldeverfahren identifizierte WNV- und USUV-Fälle (IfSG und TFG) 2020

ten empirische Therapien ersparen, die für die Infektion ungeeignet sind, auch wenn aktuell noch keine spezifische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen⁴⁹.

Da aufgrund des hohen Anteils asymptomatischer Infektionen von einer Untererfassung von WNV-Infektionen beim Menschen auszugehen ist, ist die integrierte Surveillance von Vögeln und Mücken und die Zusammenarbeit zwischen Mensch- und Tiergesundheit unerlässlich, um Hotspots und die Verbreitung von WNV und USUV in Deutschland zu erkennen. WNV ist ein klassisches One-Health-Thema. Daher ist das deutsche Wildvogel-Überwachungsnetz ausgesprochen nützlich, um die Verbreitung der WNV- und auch USUV-Infektionen in der Vogelpopulation zu verfolgen. Es kann als Frühwarnsystem für ein Expositionsrisiko für den Menschen dienen (28). Die aufgebauten Strukturen der tierärztlichen Überwachung sollten beibehalten und verstetigt werden, um die zeitnahe Abgrenzung WNV-betroffener Gebiete zu unterstützen. Derzeit sind bereits Echtzeit-Ergebnisse der WNV-Tierüberwachung öffentlich zugänglich in TSIS³², Zusammenfassungen werden regelmäßig in der Publikation „LabLoeffler“ des Friedrich-Loeffler-Instituts veröffentlicht (<https://www.fli.de/de/publikationen/der-labloeffler/>).

In den ersten vier Jahren nach seinem Nachweis in Deutschland wurde WNV nur in einem begrenzten geografischen Gebiet entdeckt. Angesichts der Tatsache, dass in vielen Teilen des Landes kompetente Vektoren und günstige klimatische Bedingungen vorhanden sind, ist eine effektive Surveillance von größter Bedeutung, um betroffene Regionen rechtzeitig zu identifizieren, insbesondere wenn Blutsicherheitsmaßnahmen auf Expositionen in einem solchen Gebiet beschränkt sind. Eine umfassende Arbovirussurveillance könnte auch hilfreich sein, um weitere Erreger zu identifizieren, die in Zukunft ein Risiko für die Transfusionsicherheit darstellen könnten.

In der aktuellen EU-Richtlinie 2004/33/EG wird ein Gebiet mit fortlaufender WNV-Übertragung nur über menschliche Infektionen definiert. Da das Spenderscreening die Infektion nur während der kurzen Virämie erkennen kann, zeigt eine diagnostizierte Infektion mit WNV beim Menschen – auch in der Blutspende – nur die Spitze des Eisbergs. Hinzu kommt, dass die Bestätigung einer WNV-Infektion oft langwierig ist und somit Informationen über betroffene Gebiete erst verzögert verfügbar sind. Es könnte diskutiert werden, ob die Definition betroffener Gebiete auch Daten zu Infektionen bei Standvögeln einschließen sollte, insbesondere, wenn solche infizierten Vögel in aufeinander folgenden Jahren gefunden werden. Diese Gebiete können als WNV-endemisch angesehen

werden. Humane Expositionen sind in solchen Gebieten wahrscheinlich. Diese Annahme wird durch die Surveillance-Ergebnisse gestützt, da WNV-Infektionen beim Menschen in Deutschland bislang nur in Gebieten mit Fällen von Vögeln oder Pferden aufgetreten sind. Unerlässlich ist zudem die konsequente Umsetzung der Meldepflichten für alle Arboviren einschließlich WNV und USUV nach IfSG und TFG.

Im klinischen Alltag sollten bei Patientinnen und Patienten mit neurologischen Symptomen (insbesondere Enzephalitis) und Exposition in WNV-Endemiegebieten in der Übertragungssaison von Juli bis Oktober WNV in die Differenzialdiagnose einbezogen werden. Ebenso sollte eine WNV-Diagnostik auch erwogen werden, wenn in der entsprechenden Jahreszeit ungewöhnliche Cluster von Patientinnen und Patienten mit Symptomen eines West-Nil-Fiebers auftreten – auch in bislang nicht von WNV betroffenen Gebieten, da sich das Endemiegebiet noch ausbreiten kann. Das Nationale Referenzlabor für tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin kann bei der Bestätigung der Diagnose behilflich sein. Daten zur humanen Surveillance werden regelmäßig in der RKI-Fachzeitschrift „Epidemiologisches Bulletin“ (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid_bull_node.html) veröffentlicht.

Die Identifizierung betroffener Bereiche könnte auch für ein gezieltes Screening von Organ- und Gewebespendenden nützlich sein, da diese nicht routinemäßig getestet werden und eine WNV-Übertragung über Organtransplantationen zumeist schwerwiegende Folgen hat⁵⁰.

Es ist auch wichtig, das Bewusstsein für das Auftreten von WNV in der allgemeinen Bevölkerung zu schärfen. Da bisher keine spezifische Therapie oder Impfung zur Verfügung steht, sind persönliche Schutzmaßnahmen wie die Verwendung von Mückenschutzmitteln, das Tragen von langärmeligen Hemden und langen Hosen sowie ggf. das Schlafen in klimatisierten Räumen oder in Räumen mit Insektenschutzgittern an den Fenstern zu empfehlen. Dies ist besonders wichtig für vulnerable Bevölkerungsgruppen wie ältere oder immungeschwächte Personen. Potenzielle Mückenbrutstätten in privaten Gärten sollten in betroffenen Gebieten reduziert werden. Großflächigere Vektorbekämpfungsmaßnahmen fallen in die Verantwortung der örtlichen Behörden.

Auch wenn WNV beim Menschen nur eine kurzzeitige Virämie verursacht, kann die Infektion durch nicht virusinaktivierte Produkte übertragen werden, auch bei niedrigen Viruskonzentrationen²⁷. In Europa wurde vor der Ein-

führung des WNV-Screenings in Griechenland von einer WNV-Infektion bei zwei empfangenden Personen berichtet, von denen einer WNNND entwickelte⁵¹. Die spendende Person war asymptomatisch. Daher ist das Blutspendenscreening mit NAT nach Aufenthalt in Endemiegebieten ein geeignetes und wirksames Mittel, um die Wahrscheinlichkeit von transfusionsassoziierte WNV-Infektionen zu verringern. Es wurde 2003 landesweit in den USA sowie regional begrenzt 2008 in Italien, 2012 in Griechenland und 2013 in Österreich erfolgreich implementiert. Derzeit wird in diesen Gebieten saisonal getestet⁵². Darüber hinaus wird in den EU-Mitgliedsstaaten häufig von der Option Gebrauch gemacht, Spendewillige für nicht-virusinaktivierte Produkte, die sich in Gebieten mit fortlaufender WNV-Übertragung aufgehalten haben, für 28 Tage zurückzustellen. In einigen Fällen wurden bei starker WNV-Zirkulation Blutspendetermine in betroffenen Regionen ganz ausgesetzt⁵², wodurch die Versorgung teilweise schwieriger wurde.

Die derzeit verfügbaren Techniken zur Pathogenreduktion, die auf Nukleinsäuren abzielen, reduzieren WNV im Produkt effektiv⁵³. Sie sind bisher in Deutschland nur für Thrombozyten- und Plasmakonzentrate zugelassen und damit derzeit keine Alternative zur Testung und Spenderückstellung für alle Blutkomponenten. In Zukunft könnte dieser Ansatz jedoch nützlich sein, um das WNV-Übertragungsrisiko zu eliminieren, insbesondere wenn WNV sich in Deutschland weiter ausbreitet.

Die Prävalenz der akuten WNV-Infektion in der deutschen Blutspenderpopulation war mit 0,8 / 100.000 getesteten Spenden im Jahr 2020 geringer als die gemeldete Prävalenz in Österreich (6,4 / 100.000 2014–2017) und Italien (4,9 / 100.000 Spenden 2009 bis 2015)⁵⁴, was möglicherweise die klimatischen Unterschiede und die kürzliche Einschleppung des Virus in Deutschland widerspiegelt.

Die explizite Ausdehnung der 28-tägigen Rückstellungs- bzw. WNV-Testpflicht nach Exposition auf betroffenen Regionen in Deutschland durch das PEI im Jahr 2020⁴⁷ führte dazu, dass der überwiegende Teil der Spendeinrichtungen mit dem generellen Screenen aller Spenden zwischen Juni und Dezember begonnen haben. Zusätzlich zum Nutzen für die Blutsicherheit, leistet die Blutspendetestung durch die große Anzahl der durchgeführten Tests einen Beitrag zur WNV-Surveillance. Die Nachweisgrenze von 250 Kopien / ml lässt eine Pooltestung zu und erscheint aus heutiger Sicht ausreichend. Wenn die WNV-Zirkulation zunimmt, könnte ein Wechsel zu kleineren Pools oder der ID-NAT in Betracht gezogen werden, um virämische Spenden mit niedrigen Viruskonzentrationen zu identifizieren.

Der Wechsel von Pool- zu ID-NAT wird in Italien und den USA praktiziert, z. B. in Regionen mit höherer WNV-Inzidenz^{23,52}. Der Arbeitskreis Blut berät regelmäßig auch zu WNV und gibt Empfehlungen zur Bewertung des Pathogens für die Blutsicherheit^{55,56}.

Vermutlich wird derzeit ein größerer Prozentsatz der USUV-Infektionen nicht von der Arbovirussurveillance erfasst. Das liegt zum einen an den fast ausschließlich asymptomatischen Verläufen (und damit fehlender Diagnostik), zum anderen aber auch daran, dass das Virus – und die Meldepflicht für alle Arboviren, die bei Menschen auftreten – weniger bekannt ist. USUV-Infektionen können durch Bestätigungstests von Blutspenden mit initial positivem WNV-Screening identifiziert werden^{36,37}. Tatsächlich stellte sich heraus, dass etwa ein Drittel der gemeldeten positiven WNV-Spenden im Jahr 2020 nicht WNV, sondern USUV enthielten. Ähnlich hoch war der Anteil von USUV-Infektionen bei initial WNV-positiven Spenden in Österreich im Jahr 2018, als 17 von 23 positiven Spenden nur USUV statt WNV-RNA enthielten³⁶ und alle fünf WNV-NAT-reaktiven Blutspenden in 2017 und 2018 in der Region Latium in Italien wurden als USUV- und nicht als WNV-Infektionen identifiziert⁵⁷. Dies ist nicht überraschend, da USUV derzeit in Europa weiter verbreitet ist als WNV⁵⁸.

Das pathogene Potenzial von USUV wird noch diskutiert. In einigen Fallberichten werden neuroinvasive Erkrankungen bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten beschrieben^{38,59}. Weiterhin haben einige USUV-positive Blutspendende bei der retrospektiven Befragung nach der Diagnose von leichten Symptomen vergleichbar mit West-Nil-Fieber berichtet³⁶. Der Arbeitskreis Blut kam 2013 zu dem Schluss, dass eine Neubewertung des Erregers im Rahmen der Blutsicherheit erforderlich werden könnte, wenn neue Daten zur Pathogenität von USUV-Infektionen vorliegen⁶⁰. Bislang sahen die Expertinnen und Experten im Arbeitskreis weiterhin keinen Anhalt, spezifische risikominimierende Maßnahmen hinsichtlich USUV zu empfehlen. Es wurde bisher weltweit keine transfusionsassoziierte USUV-Infektion gemeldet.

FAZIT

WNV kann aktuell als in Deutschland endemisch angesehen werden. Daher sollte die Zusammenarbeit zwischen Expertinnen und Experten für öffentliche Gesundheit, spezialisierten Personen im Bereich Transfusionsmedizin, Tiermedizin und Entomologie gestärkt und intensiviert werden. Sowohl die menschliche als auch die tierärztliche

Überwachung gemeinsam helfen, die Ausbreitung des Erregers in Deutschland zu verstehen. Dies ist notwendig, um die Notwendigkeit zusätzlicher Präventivmaßnahmen zu beurteilen. Ärzte und Ärztinnen und gefährdete Personen müssen über die relativ neue Bedrohung informiert werden, damit sie WNV-Infektionen bei Personen mit typischen Symptomen in Betracht ziehen bzw. den persönlichen Schutz intensivieren können. Das Testen von Organ- oder Gewebespendenden, die sich kürzlich in einem betroffenen Gebiet aufgehalten haben, sollte in Betracht gezogen werden.

Um die Blutsicherheit zu gewährleisten, ist die Fortführung der Blutspendetestung mittels NAT sinnvoll. Es wäre hilfreich, Bestätigungstests zu harmonisieren, auch um die Meldung und eventuelle Identifizierung neu betroffener Gebiete zu beschleunigen. Da bezüglich der Relevanz von USUV-Infektionen noch einige Fragen offen sind, ist die Vollständigkeit der Meldung auch dieser Infektionen essenziell und sollte in der Spendendenvigilanz mit-erfasst werden. Die Entwicklung sicherer, effektiver und erschwinglicher Techniken zur Pathogenreduktion für alle Blutkomponenten ist wünschenswert, auch mit Blick auf andere transfusionsrelevante Arboviren.

Die Autoren



Dr. med. Ruth Offergeld
Abteilung für Infektionsepidemiologie,
Robert Koch-Institut, Berlin
offergeldr@rki.de



Prof. Dr. med. habil. Jonas Schmidt-Chanasit
Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektions-
epidemiologie, Universitätsprofessor (W3) für
Arbovirologie an der Universität Hamburg und Leiter
der Abteilung Arbovirologie am Bernhard-Nocht-
Institut für Tropenmedizin
schmidt-chanasit@bniitm.de



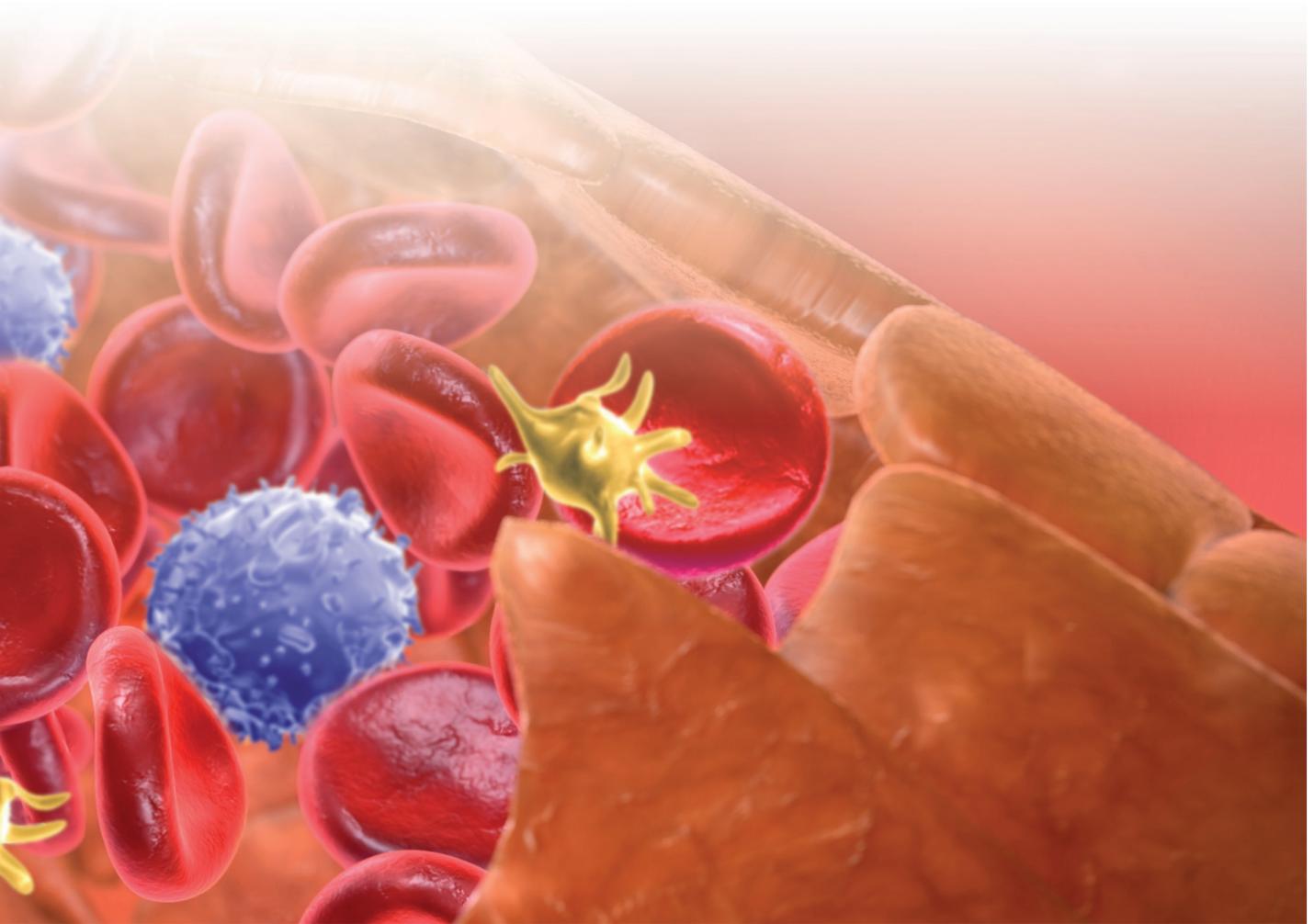
Christina Frank, Ph.D.
Abteilung für Infektionsepidemiologie,
Robert Koch-Institut, Berlin
frankc@rki.de

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

55. JAHRES TAGUNG 2022

Deutsche Gesellschaft für
Transfusionsmedizin und
Immunhämatologie e. V.





21.–23. September 2022
MANNHEIM

www.dgti-kongress.de

conventus
CONGRESSMANAGEMENT

Für wen soll ich Blut spenden?

Wer Blut spendet, erfährt nur selten, wem das gespendete Blut geholfen hat. Doch das Rote Kreuz kennt viele Beispiele von Patienten und schwerverletzten Unfallopfern. Sie haben überlebt, weil im richtigen Moment die passenden Blutkonserven bereitstanden. Wir zeigen Ihnen vier Beispiele von Menschen, die Bluttransfusionen bekommen haben und jetzt zur Blutspende aufrufen.

Wenn Sie in Ihrem beruflichen oder privaten Umfeld Personen kennen, die dank einer Bluttransfusion überlebt oder eine schwere Krankheit überwunden haben, melden Sie sich bitte bei Claudia Müller, Referentin Unternehmenskommunikation beim DRK-Blutspendedienst West (c.mueller@bsdwest.de).

GINA RÜHL



Gina Rühl

Gina Rühl aus Wuppertal verliert als Beifahrerin bei einem Motorradunfall fast ihr Leben. In der Akutbehandlung erhält sie lebensrettende Blutpräparate. Gina verbringt Monate im Krankenhaus, verliert in Folge des Unfalls ihren linken Arm, aber nicht die Lust am Leben. Heute lebt Gina mit einer Armprothese aus Carbon, die sie mit ihrer Rücken- und Brustmuskulatur bewegen kann. Sie hat ihr Abitur nachgeholt und ein Fernstudium begonnen. Neben ihrem Einsatz als Blutspendebotschafterin arbeitet sie als Motivationstrainerin.

„Das Leben passiert, so oder so“, sagt Gina Rühl. „Wichtig war, dass sofort Menschen da waren, die mir geholfen haben, Ärzte, die sich monatelang um mich kümmerten und Blutspender, die mir ihr Blut geschenkt haben, ohne zu wissen, dass sie damit auch mein Leben gerettet haben.“

GELA ALLMANN

Gela Allmann aus München – Model, Bergsportlerin und Fernsehjournalistin – wird in traumhafter Kulisse auf einem Berg in Island im Rahmen eines Fotoshootings abgelichtet. Eine kleine Unachtsamkeit, ein falscher Schritt verändert innerhalb von Sekunden jedoch alles. Gela rutscht aus, verliert den Halt und stürzt einen 800 Meter langen vereisten Hang hinab. Sie rutscht über Schnee, prallt gegen Felsen und Eisplatten, bis sie sich mit letzter Kraft 100 Meter vor dem Fjord im Tal abbremsen kann.

Etliche Muskeln, Sehnen und Bänder sind gerissen, das rechte Knie sowie die linke Schulter gebrochen und sie hat großflächige Hautabschürfungen erlitten. Lebensgefährlich ist der Abriss ihrer Oberschenkelarterie im rechten Bein. Durch die fingerdicke Arterie verliert Gela schnell sehr viel Blut. Neun Stunden kämpfen die Ärzte in einer Not-OP um Gelas Leben. Aufgrund der durchtrennten Hauptarterie im rechten Bein, das bereits acht Stunden lang ohne Blutversorgung war, befürchteten die Spezialisten, das Bein amputieren zu müssen – doch dazu kam es glücklicherweise nicht.

Gela hat überlebt, weil sie immer an sich geglaubt hat und weil es Menschen gibt, die Blut spenden.



www.blutspendedienst.com/gela



Gela Allmann

LAURA HERZOG



Laura Herzog

Mit unglaublicher Zuversicht, Gelassenheit und Freude auf das Leben hat die 32-Jährige Laura aus Dresden einer schweren Krebserkrankung die Stirn geboten und ist seit mittlerweile rund vier Jahren gesund. Begonnen hat Lauras berührende Geschichte jedoch schon in ihrer frühen Jugend. Sie erlebte mit, wie ihre Mutter physisch und psychisch gegen den Krebs kämpfte und diesen schweren Kampf schließlich verlor. Dass sie selbst einmal in dieselbe Situation kommen würde, konnte die junge Frau damals nicht ahnen. Gerade als ein neuer, spannender Lebensabschnitt beginnen sollte, kurz nach ihrem Studienabschluss im Jahr 2016 – Laura war damals 26 Jahre alt – litt sie immer wieder unter starken Rückenschmerzen. Und dann erhielt Laura die Diagnose, die einem erst einmal den Boden unter den Füßen wegzureißen scheint: „Man sagte mir damals, die Knochen seien ‚angefressen‘, ich hatte Tumore im Unterleib und einen in der Nähe des Herzens“. Non-Hodgkin Lymphdrüsenkrebs.

Laura kam in die Charité nach Berlin, wurde mehrfach operiert und musste sich einer Chemotherapie unterziehen. Nach ihrer Entlassung aus der Klinik im Dezember

2016 genoss Laura die Weihnachtszeit und den Jahreswechsel. Es ging ihr gut, die Haare wuchsen wieder. Doch im Mai 2017 war der Lymphdrüsenkrebs zurück – diesmal in ihrem Kopf. Erneute OP, erneute Chemotherapie, die jetzt nicht gut anzuschlagen schien. Schließlich war eine Blutstammzelltransplantation die letzte Lösung. Ihre Schwester hatte sich sofort als Spenderin bereit erklärt. An die Transplantation schlossen sich regelmäßige Bluttransfusionen an. „Nach jeder Transfusion fühlte ich mich so viel besser! Ein ganz herzliches Dankeschön geht auch an alle Blutspender für ihren lebensrettenden Einsatz.“ Seit Herbst 2017 ist Laura jetzt gesund. Alle drei Monate geht sie zur Nachsorge, ihre Blutwerte seien im gelb-grünen Bereich. An ihre Operationen erinnert sie unter anderem eine Narbe in ihrem Dekolleté: „Das ist eine sehr schöne Narbe in L-Form“, lacht sie, „L steht für Laura und für Liebe“.

KAI GÄNZ



Kai Gänz

Kai Gänz aus Guldental bei Bad Kreuznach ist 23 Jahre alt und kerngesund, als ein dramatischer Unfall sein Leben verändert. Zu diesem Zeitpunkt arbeitet er in einem Unternehmen für Kunststoffrecycling und bereitet gerade eine Maschine für den Umbau vor. Für diesen Zweck muss die Maschine von innen bestiegen werden. Kurz darauf schaltet ein Kollege, der über die Wartung nicht informiert wurde, die Maschine ein. Kai wird in die Maschine gezogen, von einem Rührwerk erfasst und schwerstverletzt. Trotz des dramatischen Unfallhergangs gelingt es ihm, sich aus der Maschine zu ziehen, bevor er das Bewusstsein verliert.

Mit einem Hubschrauber wird der Betriebsschlosser in eine nahegelegene Unfallklinik geflogen und 14 Stunden lang notoperiert. Während der Operation ist er auf mindestens sieben Blutkonserven angewiesen, die ihm das Leben retten. Nach weiteren fünf Tagen im künstlichen Koma, fünf Tagen auf der Intensivstation und mehreren Wochen Krankenhausaufenthalt findet Kai wieder ins Leben zurück und beschließt schon sehr früh, selbst Blutspender zu werden.

Kai Gänz: „Mir war schon immer klar, dass Blutspenden wichtig sind. Als ich jedoch selbst darauf angewiesen war und diese mir mein Leben gerettet haben, beschloss ich, selbst Blutspender zu werden. Und so spendete ich direkt 12 Monate nach meinem Unfall das erste Mal Blut und spende bis heute sowohl Blut, wie auch Thrombozyten.“

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

Die Autoren



Prof. Dr. med. Stefan R. Bornstein

Professor Stefan R. Bornstein ist Lehrstuhlinhaber und Direktor der Abteilung für Innere Medizin des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden und Lehrstuhlinhaber für Endokrinologie und Diabetes sowie TransCampus Dean am King's College London, UK.

Prof. Bornstein ist Mitglied der Deutschen Akademie der Wissenschaften, hat mit mehreren Nobelpreisträgern zusammengearbeitet und über 600 begutachtete Publikationen und Buchkapitel veröffentlicht. Er erhielt das Bundesverdienstkreuz 1. Klasse. Darüber hinaus ist er Honorarprofessor an verschiedenen Universitäten in Europa, USA und Asien.

Medizinische Klinik, Poliklinik III und Zentrum für Innere Medizin, Internationales Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, stefan.bornstein@uniklinikum-dresden.de



Dr. rer. nat. Andrea Döscher

ist seit 1995 Mitarbeiterin des DRK-Blutspendedienstes NSTOB am Institut Oldenburg. Zuvor hat sie den Diplom-Studiengang Biologie absolviert. Im Jahr 2005 übernahm sie die Laborleitung des Bereichs Forschung und Entwicklung. Ihre Schwerpunkte sind seither die Sequenzierung von Blutgruppen, Thrombozytenfunktions-Untersuchungen, Untersuchung mitochondrialer DNA und die Pränatale Genotypisierung aus Fruchtwasser und Amnionzellen. Seit 1998 widmet Frau Dr. Döscher sich der pränatalen RHD-Genotypisierung aus dem Blut der Mutter.

DRK-Blutspendedienst NSTOB, Institut Bremen-Oldenburg, Abteilung Forschung und Entwicklung, Andrea.Doescher@bsd-nstob.de



Lars Eberhart

Lars Eberhart ist als Leiter Spendermanagement für die Planung und Umsetzung aller Aktivitäten zur Rekrutierung, Bindung und Aktivierung der Blutspender verantwortlich. Zusätzlich beteiligt er sich mit dem Führungsteam der Blutspendezentrale an der strategischen Ausrichtung der Blutspendezentrale, um die Versorgungsfähigkeit auch in der Zukunft sicherstellen zu können. International ist er in mehreren Arbeitsgruppen und Projekten der EBA, der ADRP und der WHO tätig.

Blutspendezentrale für Wien, Niederösterreich und Burgenland, Österreichisches Rotes Kreuz, lars.eberhart@roteskruz.at



Christina Frank, Ph.D.

Christina Frank ist Infektionsepidemiologin. Nach Projektarbeit bei der WHO in Genf und Graduiertenstudium an der University of Maryland, Baltimore, USA, ist sie seit 2002 am Robert Koch-Institut beschäftigt. Im Fachgebiet für Gastrointestinale Infektionen, Zoonosen und tropische Infektionen hat sie verschiedene Gruppen von Infektionserregern betreut und sich mehrmals an Missionen nach Afrika zu Ausbrüchen schwerwiegender Tropenkrankheiten beteiligt. Zuletzt hat sie sich neben der pandemiebedingten Beschäftigung mit SARS-CoV-2-Ausbrüchen auf die für Deutschland relevanten Arbovirosen konzentriert – darunter das West-Nil-Fieber, aber auch durch die asiatische Tigermücke *Aedes albopictus* übertragbare Viren. Sie ist

aktuell Mitglied des Disease Network Coordinating Committee des Emerging and Vectorborne Diseases Netzwerk der Europäischen Seuchenschutzbehörde ECDC und Mitglied der deutschen Stechmückenkommission.

Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut, Berlin, frankc@rki.de



Dr. med. Christof Jungbauer

ist Facharzt für Transfusionsmedizin und medizinischer Leiter des Blutspendedienstes für Wien, Niederösterreich und Burgenland des Österreichischen Roten Kreuzes. Zuvor war er für die Labordiagnostik des Institutes verantwortlich. Seine persönlichen Schwerpunkte sind die erythrozytäre Immunhämatologie, genetischen Typisierung erythrozytärer Marker sowie verschiedene infektiologische Themen.

Blutspendezentrale für Wien, Niederösterreich und Burgenland, Österreichisches Rotes Kreuz, christof.jungbauer@roteskruz.at



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



Prof. Dr. rer. nat. Thomas Müller

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Müller ist Facharzt für Transfusionsmedizin, für Pharmakologie und Toxikologie und verfügt über die Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Nach Studium der Chemie und der Medizin arbeitete er in der präklinischen und klinischen Entwicklung von Antithrombotika und Fibrinolytika in der pharmazeutischen Industrie in Deutschland und in den USA. In der Transfusionsmedizin entwickelte er Verfahren zur Charakterisierung der molekularen Grundlagen von Blutgruppensystemen, der Pränataldiagnostik sowie der Diagnostik, Gewinnung und Therapie mit Thrombozyten. Nach der Habilitation in Transfusionsmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover und der Leitung der Gerinnungsambulanz einer Klinik der Charité folgte die langjährige Tätigkeit in Springe mit dem Schwerpunkt der Entwicklung von Verfahren zur Pathogenreduktion bei Blutprodukten. Er war erster Vorsitzender des Berufsverbandes Deutscher Transfusionsmediziner e.V. (BDT) und Mitglied des Arbeitskreis Blut.

Facharzt für Transfusionsmedizin, Facharzt für Pharmakologie, thmyorck@gmx.net



Dr. med. Ruth Offergeld

Dr. Ruth Offergeld ist Fachärztin für Transfusionsmedizin und Epidemiologin. Nach ihrer klinischen Tätigkeit, zuletzt am Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin an der Universität Bonn, hat sie 2002 ihre Arbeit im Robert Koch-Institut aufgenommen.

Dort leitet sie die Stabsstelle zum Arbeitskreis Blut und ist zusätzlich Teamleiterin des Teams „Blut“ in der Abteilung für Infektionsepidemiologie. Sie ist dort unter anderem für die Infektionssurveillance unter Blutspendern nach Transfusionsgesetz zuständig. Sie ist Mitglied von nationalen und internationalen Beratungsgremien zum Thema Blutsicherheit und Mitglied des Arbeitskreises Hämotherapierichtlinien der Bundesärztekammer. Weiterhin ist sie seit 2014 die Vorsitzende des Arbeitskreises Blut, einem nationales Expertengremium, welches die Behörden des Bundes und der Länder in Fragen der sicheren und gesicherten Versorgung mit Blut und Blutprodukten berät.

*Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut, Berlin,
offergeldr@rki.de*



Prof. Dr. med. habil. Jonas Schmidt-Chanasit

Prof. Schmidt-Chanasit ist Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie. Seine Habilitation erfolgte 2010 für das Fach Virologie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Seit 2018 ist er Universitätsprofessor (W3) für Arbovirologie

an der Universität Hamburg und leitet außerdem die Abteilung Arbovirologie am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin. Dort leitet er das Nationale Referenzzentrum für tropische Infektionserreger (NRZ), welches durch das Robert Koch-Institut im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit ernannt wurde. Die von Prof. Schmidt-Chanasit geleiteten Forschungsgruppen befassen sich mit „Emerging und Re-Emerging Viruses“ (z. B. Ebola-Virus, Borna-Virus, Zika-Virus, Chikungunya-Virus oder Usutu-Virus). Ein Schwerpunkt liegt dabei auf den durch Stechmücken übertragenen Viren (Arboviren). Insbesondere wird die Interaktion zwischen Arboviren und ihren Vektoren erforscht und wie diese die Virusevolution beeinflusst. Darüber hinaus werden in den Forschungsgruppen Modelle entwickelt, um Arbovirus-Epidemien besser vorhersagen zu können.

*Abteilung Arbovirologie am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin,
Hamburg, schmidt-chanasit@bnitm.de*



Dr. Charlotte Steenblock

Dr. Charlotte Steenblock studierte Chemie und Molekularbiologie an der Universität Aarhus in Dänemark. Nach der Promotion 2004 an der Universität Aarhus / Novozymes A / S zum Thema Allergie war Frau Dr. Steenblock als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Universitätsklinikum

Odense tätig. Anschließend wechselte sie zum Johannes Gutenberg Universitätsklinikum in Mainz bevor sie 2009 an die TU Dresden kam. Seit 2016 ist sie Laborleiterin am Universitätsklinikum Dresden. Ihre aktuellen Forschungsschwerpunkte liegen in der Isolation und Charakterisierung von Stammzellen der Nebenniere. Sie untersucht ihre Rolle im Stress und deren Nutzung in der regenerativen Therapie. Außerdem erforscht Frau Dr. Steenblock die Zusammenhänge zwischen Stoffwechselerkrankungen und COVID-19.

*Molekulare Endokrinologie, Zentrum für Innere Medizin, TU Dresden
charlotte.steenblock@uniklinikum-dresden.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.

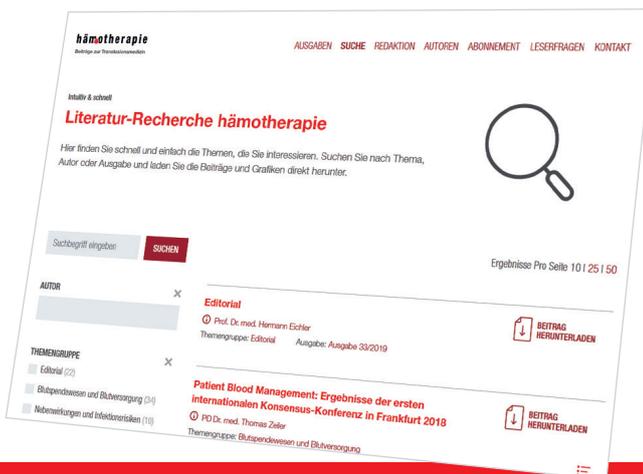


Service-Postkarten

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

Abonnieren Sie die hämotherapie als digitale Ausgabe!

So verpassen Sie keine Ausgabe mehr!

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



www.drk-haemotherapie.de

Alle Ausgaben auch online als PDF