

Titelbild: Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten 2023

TITELTHEMA

Neue UVC-basierte Technologie zur Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten zugelassen

WEITERE THEMEN IN DIESER AUSGABE:

- Seltene Blutgruppen – Versorgung mit frischen und / oder kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten
- Rückstellung für Reiserückkehrer
- Serologische Untersuchung von Blutspenden auf Antikörper gegen SARS-CoV-2
- Herstellung und Anwendung antiviraler T-Zellen von Third-Party-Spendern
- Immunologische Funktionen von Thrombozyten

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):

Dr. med. Andreas Opitz, Kassel
Dr. med. Markus M. Müller, Frankfurt am Main

Adresse der Redaktion:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –
Hessen gemeinnützige GmbH
Friedrich-Ebert-Straße 107
68167 Mannheim
E-Mail: redaktion@drk-haemotherapie.de

Redaktion:

Univ.-Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul, Tübingen;
Priv.-Doz. Dr. Oliver Meyer, Springe;
Claudia Müller, Münster;
Dr. med. Markus M. Müller, Frankfurt am Main;
Dr. med. Andreas Opitz, Kassel;
Dr. med. Ernst-Markus Quenzel, München;
Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Ulm;
Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn, Dresden;
Priv.-Doz. Dr. med. Franz Wagner, Springe.

Mit Autorennamen gekennzeichnete Fachartikel
geben die Meinung des Autors wieder und müssen
nicht unbedingt die Meinung der Redaktion und der
Herausgeber widerspiegeln.
Der Herausgeber der „hämotherapie“ haftet nicht für
die Inhalte der Fachautoren.
Die Fachinformationen entbinden den behandelnden
Arzt nicht, sich weiterführend zu informieren.

Realisation:

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

Auflagen:

Gesamtauflage: 17.000 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 41/2023, Seite ...

Inhalt

Editorial 41/2023	3
Erhöhung der Blutsicherheit: Neue UVC-basierte Technologie zur Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten zugelassen	4–12
Prof. Dr. med. Axel Seltsam	
Seltene Blutgruppen – Versorgung mit frischen und / oder kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten in Deutschland – Ein Situationsbericht	13–22
Dr. med. Robert Deitenbeck, Dr. med. Christof Weinstock	
Rückstellung für Reiserückkehrer	23–31
Dr. med. Ernst-Markus Quenzel	
Serologische Untersuchung von Blutspenden auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 (SeBluCo-Studie) – Blutspendedienste unterstützen die Pandemieüberwachung	32–41
Dr. med. Ruth Offergeld, Dr. rer. nat. Karina Preußel, M.Sc., Dr. rer. nat. Matthias an der Heiden für die SeBluCo-Studiengruppe	
Herstellung und Anwendung antiviraler T-Zellen von verwandten und unverwandten Third-Party-Spendern zur Behandlung viraler Komplikationen in immungeschwächten Patienten und Prävention schwerer Verläufe bei künftigen Pandemien	42–49
Dr. rer. nat. Sabine Tischer-Zimmermann, Dr. rer. nat. Agnes Bonifacius, Prof. Dr. med. Rainer Blasczyk, Prof. Dr. med. Britta Maecker-Kolhoff, Prof. Dr. rer. nat. Britta Eiz-Vesper	
Immunologische Funktionen von Thrombozyten – Ein Überblick	50–54
PD Dr. med. David Messerer, MME	
Die Autoren	55–56



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.



Prof. Dr. med. Rainer Blasczyk
Institutsleiter
Institut für Transfusionsmedizin und
Transplantat Engineering
Medizinische Hochschule Hannover



Prof. Dr. med. Axel Seltsam
Ärztlicher Direktor und Geschäftsführer
Blutspendedienst des Bayerischen
Roten Kreuzes gemeinnützige GmbH

LIEBE LESER UND LESERINNEN,

die Entwicklungen in der modernen Medizin und der künstlichen Intelligenz sind geradezu atemberaubend. Als Kongresspräsidenten der Jahrestagung der DGTI, der Gesellschaft für Blut, Zellen und Gewebe, konnten wir uns bei der Ausarbeitung des Editorials für die Kongressausgabe der hämotherapie nicht zurückhalten, die Möglichkeiten der künstlichen Intelligenz einfließen zu lassen. Zwei Artikel der aktuellen Ausgabe befassen sich mit zentralen Themen der Transfusionsmedizin, die auch auf der diesjährigen Jahrestagung der DGTI eine besondere Rolle spielen: Blutsicherheit und Immuntherapie. Füttert man nun den Chatbot ChatGPT (Generative Pre-trained Transformer; ein von OpenAI entwickeltes Nachrichten-generations-Modell auf Basis eines neuronalen Netzwerkes) mit den Schlüsselwörtern „Transfusionsmedizin“, „Blutsicherheit“, „Pathogeninaktivierung“, „Immuntherapie“ und „Zelltherapie“ erhält man eine treffende Beschreibung der Bedeutung dieser Themenbereiche für den Fortschritt in der Transfusionsmedizin:

„Insgesamt hat die Transfusionsmedizin erhebliche Fortschritte in Richtung höherer Blutsicherheit, wirksamerer Behandlungen und innovativer Therapieansätze gemacht. Die Einführung von Pathogeninaktivierungstechniken stellt sicher, dass Bluttransfusionen weniger Risiken für Infektionen bergen. Die Zelltherapie öffnet Türen für personalisierte Behandlungsansätze und die Immuntherapie revolutioniert die Art und Weise, wie wir Krankheiten angehen. Diese Fortschritte sind nicht nur medizinisch bedeutsam, sondern auch ein Beispiel dafür, wie Forschung und Technologie zusammenkommen, um die Gesundheitsversorgung kontinuierlich zu verbessern.“

Die künstliche Intelligenz steht allerdings erst am Anfang, und es ist daher davon auszugehen, dass mit ihrer Hilfe bisher kaum zu überblickende, komplexe Zusammenhänge in der Medizin erschlossen und nutzbar gemacht werden können. Der Artikel zu den immunologischen Funktionen von Thrombozyten lässt erahnen, dass es noch viele Forschungsfelder gibt, die nur darauf warten erschlossen zu werden.

Allerdings ist jede noch so hohe künstliche Intelligenz nur so gut wie die Daten, auf die sie zurückgreifen kann. Daher wird es heute wie in Zukunft gut designte Studien, wie die in dieser Ausgabe vorgestellte SeBluCo-Studie brauchen, die im Rahmen eines Forschungsverbundes unter Beteiligung zahlreicher Blutspendedienste repräsentative epidemiologische Daten zu Antikörpern gegen SARS-CoV-2 erhoben hat.

Zudem sind der künstlichen Intelligenz in Bezug auf menschliche Intuition, komplexe Kommunikation sowie ethische und regulatorische Fragen Grenzen gesetzt. So zeigen die beiden Beiträge, die sich mit der Versorgung seltener Blutgruppen und der Zulassungskriterien von Blutspendern befassen, eindrucksvoll, dass das Fachgebiet der Transfusionsmedizin auch in Zukunft auf das Engagement und die Interaktion von Experten und gut ausgebildeten Fachkräften angewiesen sein wird.

Wir wünschen Ihnen viel Vergnügen und neue Erkenntnisse bei der Lektüre und freuen uns, Sie auf der Jahrestagung 2023 der DGTI begrüßen zu dürfen.

Rainer Blasczyk und Axel Seltsam
Kongresspräsidenten

Erhöhung der Blutsicherheit: Neue UVC-basierte Technologie zur Pathogeninaktivierung von Thrombozyten- konzentraten zugelassen

Zusammenfassung

Trotz mehrstufiger Sicherheitsmaßnahmen, einschließlich strenger Spenderauswahlkriterien und sensitiver Nachweisverfahren, stellen aktuell insbesondere neue Erreger ein Restrisiko für Infektionen durch Bluttransfusionen dar. Weltweite Ausbrüche von Virusepidemien der jüngeren Vergangenheit, insbesondere die SARS-CoV-2-Pandemie, haben gezeigt, dass jederzeit neue Erreger die sichere Versorgung mit Blutkomponenten auch westlicher Länder bedrohen können. Die bakterielle Kontamination von Thrombozytenkonzentraten ist eine weitere Sicherheitslücke, die durch Maßnahmen wie Testung und Laufzeitverkürzung bisher nicht geschlossen werden konnte. Die Technologie der Pathogeninaktivierung von Blutprodukten hat das Potenzial, diese Infektionsrisiken zu minimieren. Jüngst wurde in Deutschland eine neue Methode zur Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten zugelassen, an deren Entwicklung und klinischer Profilierung die Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes ganz wesentlich beteiligt waren. Das sogenannte THERAFLEX UV-Platelets-Verfahren (Macopharma) beruht allein auf der Belichtung mit kurzwelligem ultraviolettem Licht (UVC) und verzichtet auf die Zugabe potenziell toxischer Substanzen. Dieses einfache und schnelle Verfahren kann dazu beitragen, die Pathogeninaktivierung als Sicherheitsstandard in der Transfusionsmedizin zu etablieren.

Summary

Despite improvements in donor selection criteria and sensitive donor testing, emerging pathogens are still a major risk for transmission of infections by blood transfusion. Recent virus outbreaks all over the world, particularly the SARS-CoV-2 pandemic, have shown that emerging pathogens pose continued threats to transfusion recipients also in Western countries. Bacterial contamination in platelet units is another safety issue that could not be sufficiently addressed by safety measures such as testing and reduction of product shelf life. Pathogen inactivation technologies for blood products have the potential to close these gaps in blood safety. Recently, a new method for pathogen inactivation of platelets was approved, that was developed and clinically tested under the leadership of the German Red Cross Blood Services. This method, called THERAFLEX UV-Platelets, is solely based on shortwave ultraviolet (UVC) light and does not use any potentially toxic substances. This simple and fast technology may help establish pathogen inactivation as standard of care in transfusion medicine.

Aufgrund einer Vielzahl abgestufter Maßnahmen hat die Bluttransfusion in Deutschland grundsätzlich ein sehr hohes Sicherheitsniveau erreicht. Trotzdem gibt es bei der Therapie mit Blutprodukten weiterhin ein relevantes Restrisiko für die Übertragung von Infektionskrankheiten. Neben seltenen Testversagern durch Virusvarianten oder niedrige Erregerkonzentrationen zum Zeitpunkt der Probenziehung stellen vor allem jene Erreger eine Bedrohung für die Blutversorgung dar, die sich in Regionen ausbreiten, in denen sie vorher nicht heimisch waren und für die keine Testungen etabliert sind. Spätestens die Corona-Pandemie hat das Bewusstsein geschaffen, dass jederzeit neue Erreger auftreten können, die einen regionalen oder globalen Gesundheitsnotstand auslösen. Während für SARS-CoV-2 nach derzeitigem Kenntnisstand das Risiko einer Blutübertragung als sehr gering eingeschätzt wird, gibt es zahlreiche andere, sogenannte „neue Erreger“, die vermehrt aus der Äquatorregion in gemäßigte

Klimazonen vordringen und mittels Blutkontakt von infizierten Personen auf andere Menschen übertragen werden können¹. Da solche überwiegend viralen Erreger vom Blutspenderinfektionsscreening in der Regel nicht erfasst werden, gefährden sie die Sicherheit von Transfusionsempfängern. Häufig entwickeln Spender, die mit diesen neuen Erregern infiziert sind, keine Krankheitssymptome und werden damit bei der ärztlichen Untersuchung im Vorfeld einer Blutspende nicht erkannt. Blutprodukte, die neue Erreger enthalten, können jedoch bei den transfundierten Patienten, die stark abwehrgeschwächt sind, schwere Infektionen mit tödlichen Komplikationen auslösen. Die Weltgesundheitsorganisation WHO registrierte in den letzten zwei Jahrzehnten eine Zunahme an Ausbrüchen mit neuen Erregern. Innerhalb der letzten Jahre hat sich in Deutschland als neuer Erreger das West-Nil-Virus etabliert. Dabei handelt es sich um ein Virus aus der Familie der *Flaviviridae*, welches sowohl in tropischen als auch

in gemäßigten Gebieten vorkommt und hauptsächlich Vögel, aber auch Menschen, Pferde und andere Säugetiere infiziert. Übertragungen finden durch Stiche von infizierten Mücken statt, sind aber auch durch Bluttransfusionen möglich. Stechmücken spielen als Vektoren bei der Ausbreitung von *Flaviviridae* eine zentrale Rolle. Stechmücken wie die Tigermücke, die neben dem West-Nil-Virus auch Zika-, Chikungunya- und Dengue-Viren übertragen kann, überwintern mittlerweile in Deutschland und anderen mitteleuropäischen Ländern. Ihre dauerhafte Ansiedlung erhöht das Risiko für Infektionen mit neuen, durch Blut übertragbaren Viren. Die treibenden Faktoren für die Ausbreitung neuer Erreger bis in gemäßigte Klimazonen sind der Klimawandel und die mit steigender Mobilität einhergehende Globalisierung. Auch wenn der Mensch für die meisten dieser neuen Erreger einen Zufallswirt darstellt, führen das stetige Wachstum der Weltbevölkerung, die damit verbundenen Landnahme und die immer intensivere Tierhaltung dazu, dass Erreger leichter vom Tier auf den Menschen überspringen können. Die AIDS-Epidemie in den achtziger Jahren verdeutlicht, wie durch Blut übertragbare Erreger sich lange Zeit weltweit ausbreiten können, ehe sie entdeckt und entsprechende Maßnahmen ergriffen werden. Zuverlässige Nachweistests für das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) und wirksame Präventivmaßnahmen standen erst mit Verzögerung zur Verfügung, so dass es zu zahlreichen Infektionen von Patienten durch kontaminierte Blut- und Plasmaprodukte kam.

Hinsichtlich der Infektionssicherheit von Blutprodukten nimmt das Blutplättchen-Präparat, das Thrombozyten-

konzentrat, eine Sonderstellung ein. Dieses nur wenige Tage haltbare Blutpräparat wird im Gegensatz zu Plasma oder Erythrozytenkonzentraten nicht eingefroren oder im Kühlschrank aufbewahrt, sondern zum Erhalt der Blutplättchenfunktion vorzugsweise bei Raumtemperatur gelagert. Zudem sorgt das ständige Hin- und Herbewegen des Thrombozytenkonzentrats für einen forcierten Gasaustausch und damit für einen optimalen Stoffwechsel der Blutplättchen. Diese Lagerungsbedingungen bieten allerdings ideale Wachstumsbedingungen für viele Bakterien. Leider lässt es sich trotz sorgfältiger Desinfektion der Punktionsstelle bei Spendern nicht immer verhindern, dass während der Spende einzelne Bakterien von der Haut des Spenders in den Blutbeutel gelangen. Da es sich zu Beginn nur um wenige Bakterien (10–100) handelt, können sie in den Testverfahren häufig nicht erfasst werden. Viele Bakterienarten wachsen jedoch innerhalb weniger Stunden im Thrombozytenkonzentrat zu sehr großer Zahl heran und können dann bei Patienten schwere septische Ereignisse verursachen. Die Thrombozytenkonzentrate werden oft hämatologisch-onkologischen Patienten mit geschwächtem Immunsystem verabreicht, so dass immer wieder lebensbedrohliche Verläufe einer transfusionsassoziierten Sepsis beobachtet werden. Im Vergleich zu den klassischen durch Blut übertragbaren viralen Infektionserkrankungen wie HIV, Hepatitis B und Hepatitis C, für die das Risiko einer Übertragung durch Blutprodukte dank sensitiver Testverfahren in Europa mittlerweile bei unter 1:1.000.000 liegt, liegt die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Sepsis durch Thrombozytenkonzentrate bei einer Größenordnung von 1:10.000. In der Ver-

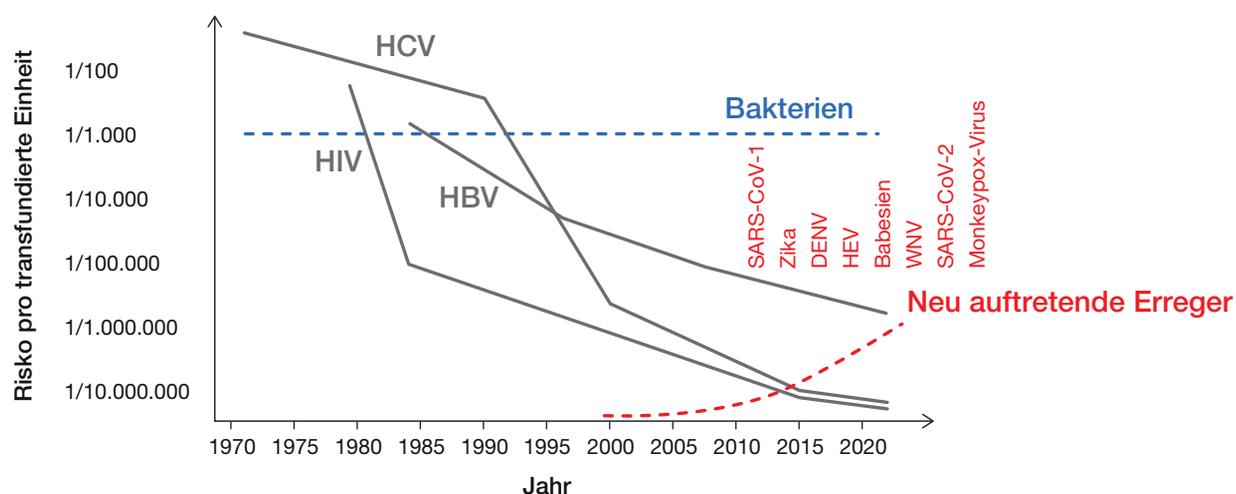


Abbildung 1: Risiko für Infektionen durch Bluttransfusionen. In der Transfusionsmedizin lassen sich aktuell zwei wesentliche Herausforderungen für die Infektionssicherheit der Blutprodukte identifizieren, die sich allein durch Infektionstestungen der Spender nicht in den Griff bekommen lassen: Die neuen Erreger sowie die Bakterienkontamination bei den Thrombozytenkonzentraten.

SARS-CoV-1: Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 1; **DENV:** Dengue-Virus; **HEV:** Hepatitis E-Virus; **WNV:** West-Nil-Virus; **SARS-CoV-2:** Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2; **Monkeypox** (Affenpocken)-Virus

gangenheit in Deutschland getroffene Maßnahmen, wie die Reduktion der Laufzeit von Thrombozytenkonzentrationen von fünf auf nur vier Tage, konnten das Übertragungsrisiko für Bakterien nicht entscheidend vermindern².

Demnach lassen sich in der Transfusionsmedizin aktuell zwei wesentliche Herausforderungen für die Infektionssicherheit der Blutprodukte identifizieren, die sich allein durch Infektionstestungen der Spender nicht in den Griff bekommen lassen: Die neuen Erreger sowie die Bakterienkontamination bei den Thrombozytenkonzentrationen (**Abbildung 1**). Für beide Ereignisse bietet die Technologie der Pathogeninaktivierung (Synonym: Pathogenreduktion) eine geeignete Lösung. Mit seinem breiten Wirkungsspektrum gegen Viren, Bakterien, Protozoen sowie Leukozyten des Spenders und der individuellen Behandlung aller Blutspenden würde die Pathogeninaktivierung nicht nur die derzeitigen Sicherheitslücken schließen, sondern auch das Transfusionswesen gegenüber künftigen Epi- und Pandemien schützen.

PATHOGENINAKTIVIERUNG VON BLUTPRODUKTEN

Erfahrungen der Plasmaindustrie

Verfahren zur Pathogeninaktivierung von Blut- und Plasmapbestandteilen verwenden physikalische (z. B. Pasteurisierung, UV-Strahlung und Nanofiltration) oder chemische (z. B. Einsatz von Detergenzien oder interkalierenden Substanzen) Methoden oder eine Kombination aus beidem, um kontaminierende Pathogene abzureichern oder zu inaktivieren. Diese Technologie wurde als Reaktion auf den HIV-Skandal und Hepatitis-Übertragungsfälle mit Plasmapderivaten von der Plasmaindustrie konsequent umgesetzt und trotz immer sensitiverer Nachweisverfahren für HIV- und Hepatitis-Viren beibehalten. Der komplementäre Einsatz von Testung und Pathogeninaktivierung hat dazu geführt, dass seit Jahrzehnten keine Infektionsübertragung durch ein Plasmaprodukt mehr aufgetreten ist. Diese Erfolgsgeschichte im industriellen Plasmasektor kann als Blaupause dienen, um auch für die Transfusion von Einzelspender-Blutpräparaten wie Erythrozytenkonzentrationen und Thrombozytenkonzentrationen ein vergleichbares Sicherheitsniveau zu erreichen.

Herausforderungen bei der Behandlung von Einzelspenderpräparaten

Die Methoden, die für die Behandlung von großen Mengen gepoolten Plasmas verwendet werden, lassen sich allerdings nicht ohne weiteres auf die Einzelspenderpräparate übertragen. Im Gegensatz zu den Plasmapools,

die aus Hunderten von Spenden gefertigt werden und in denen sich einzelne infektiöse Spenden entsprechend verdünnen, können von einzelnen Spendern gewonnene Plasmen, Erythrozytenkonzentrate oder Thrombozytenkonzentrate vergleichsweise hohe Konzentrationen an Infektionserregern aufweisen. Hinzu kommt, dass die Einzelspenderplasmen ganz anders als die industriell hergestellten, hoch aufgereinigten Plasmaprodukte eine Vielzahl von Bestandteilen enthalten, die für den therapeutischen Erfolg notwendig sind und daher bei einem Pathogeninaktivierungsschritt in ihrer Gesamtheit berücksichtigt werden müssen. Für die zellulären Blutpräparate ist das Erreichen einer effektiven, aber schonenden Pathogeninaktivierung wesentlich anspruchsvoller. Thrombozyten und Erythrozyten reagieren als komplexe Blutzellen auf externe Manipulationen sehr sensibel und können dadurch in ihren Funktionen entscheidend beeinträchtigt werden. Es gibt zwischen industriell hergestellten Plasmapbestandteilen und Einzelspenderpräparaten nicht nur in den Produkteigenschaften, sondern auch in deren Herstellungsprozessen große Unterschiede. Während die gepoolten Plasmen in einzelnen großen Batches prozessiert werden, müssen die Einzelspenderpräparate individuell verarbeitet werden. Die Pathogeninaktivierung muss also passgenau auf die Blutkomponenten (Plasma, Erythrozyten oder Thrombozyten) jeder einzelnen Blutspende angewandt werden.

Verfügbare Methoden

Die meisten Pathogeninaktivierungsmethoden für Blutkomponenten sind so konzipiert, dass sie „on-top“ im Anschluss an die herkömmlichen Herstellungsverfahren angewendet werden und den jeweiligen Eigenschaften der Blutkomponenten angepasst sind (**Abbildung 2**). Bisher gibt es nur ein Verfahren für die Behandlung von Vollblut in Entwicklung, welches „in-line“ mit einem einzigen Behandlungsschritt die Herstellung von pathogenreduziertem Plasma sowie pathogenreduzierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrationen aus dem behandelten Vollblut ermöglichen würde. Alle derzeit verfügbaren oder in Entwicklung befindlichen Pathogeninaktivierungsverfahren für Blutkomponenten haben gemeinsam, dass sie die Replikationsfähigkeit der Pathogene zerstören. Durch die Applikation von ultraviolettem (UV-)Licht oder durch die Verwendung interkalierender Substanzen oder die Kombination aus Licht und chemischen Substanzen werden irreversible Schäden an den Nukleinsäuren der Pathogene gesetzt. Daher sind diese Verfahren zwar effektiv gegen die klassischen Erreger wie Viren, Bakterien, Pilze und Protozoen, sind aber gegenüber Prionen (pathologisch angereicherte Proteine, die die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung auslösen) nicht wirksam.

System		Blutkomponente			
		Plasma	Zelluläre Präparate		
			Thrombozyten	Erythrozyten	Vollblut
SD-Verfahren	Solvent-Detergent				
THERAFLEX MB-Plasma	Methylenblau plus sichtbares Licht				
INTERCEPT-Thrombozyten/Plasma	UVA plus Amotosalen (interkalierende Substanz)				
MIRASOL-Thrombozyten/Plasma	UV plus Riboflavin				
INTERCEPT-Erythrozyten	Amustalin (interkalierende Substanz) plus Glutathion				
THERAFLEX UV-Platelets	UVC				

Zugelassen / im Routineeinsatz	In Entwicklung	Nicht anwendbar	Keine Information verfügbar
--------------------------------	----------------	-----------------	-----------------------------

Abbildung 2: Pathogeninaktivierung: Stand der Entwicklung

Erfolgreicher Routineeinsatz

Trotz erheblicher Unterschiede werden Blutkomponenten in einigen westlichen Ländern den Arzneimitteln zugeordnet (z. B. Deutschland) oder haben einen vergleichbaren Status (z. B. USA, Frankreich). Entsprechend müssen Blutkomponenten, deren Herstellung zusätzliche Schritte wie die Pathogeninaktivierung umfasst, den langwierigen Prozess der präklinischen und klinischen Entwicklung durchlaufen, ehe sie in der Routine eingesetzt werden dürfen. Bevor Blutspendedienste pathogenreduzierte Blutprodukte in den Verkehr bringen dürfen, müssen dafür die entsprechenden regulatorischen Voraussetzungen erfüllt werden. In Deutschland sind dies die Herstellungserlaubnis von den regionalen Behörden sowie die Zulassung von der Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut. Die für die Pathogeninaktivierung benötigten Belichtungsmaschinen, Reagenzien und Beutelsysteme werden von Medizinprodukteherstellern bereitgestellt, die ihrerseits für den Vertrieb in der Europäischen Union in einem aufwändigen Evaluierungs- und Antragsverfahren eine Konformitätserklärung (CE-Kennzeichnung) erlangen müssen. Pathogeninaktivierungsverfahren für Plasma und Thrombozytenkonzentrate sind mittlerweile in vielen Ländern der Welt im Routineeinsatz oder in der Phase der Implementierung, während sich die Methoden für Erythrozytenkonzentrate und Vollblut noch in der Entwicklung befinden (Abbildung 2 und 3). In Ländern wie Belgien, Frankreich und der Schweiz wurde die Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten vornehmlich zur Verbesserung der Bakteriensicherheit verpflichtend eingeführt. In den USA besteht seit einigen Jahren

die behördliche Auflage, dass Thrombozytenkonzentrate entweder pathogenreduziert sein müssen oder mehrfach während der Lagerung mittels spezifischer Testverfahren auf das Vorhandensein von Bakterien untersucht werden müssen. Insbesondere der enorme logistische Aufwand der Bakterientestung hat dazu geführt, dass die meisten US-amerikanischen Blutspendeeinrichtungen die Pathogeninaktivierung eingeführt haben. In Deutschland gibt es derzeit noch keine vergleichbare behördliche Anordnung. Dabei belegen die Daten der zentralen Erfassungsstellen für unerwünschte Nebenwirkungen (Hämovigilanzregister) in den Ländern mit Pathogeninaktivierung eindeutig die Wirksamkeit der Maßnahme³. Das Risiko einer Übertragung von Bakterien durch Thrombozytenkonzentrate konnte dort nahezu eliminiert werden.

Preparedness

Das präventive Potenzial der Pathogeninaktivierung lässt sich gut am Beispiel von jüngsten Ausbrüchen auf der Insel La Réunion und in Italien mit durch Blut übertragbarem Chikungunya-Virus zeigen^{4,5}. So war es denjenigen Ländern, in denen die Pathogeninaktivierung bereits zum Zeitpunkt der Virusausbrüche im eigenen Hoheitsgebiet verfügbar war, möglich, die Versorgung mit den labilen Thrombozytenkonzentraten durch Fortführung der lokalen Blutspendeaktivitäten aufrechtzuerhalten, während die haltbareren Erythrozytenkonzentrate in die betroffenen Regionen importiert wurden. Auf diese Weise konnte eine sichere und gesicherte Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten aufrechterhalten werden.

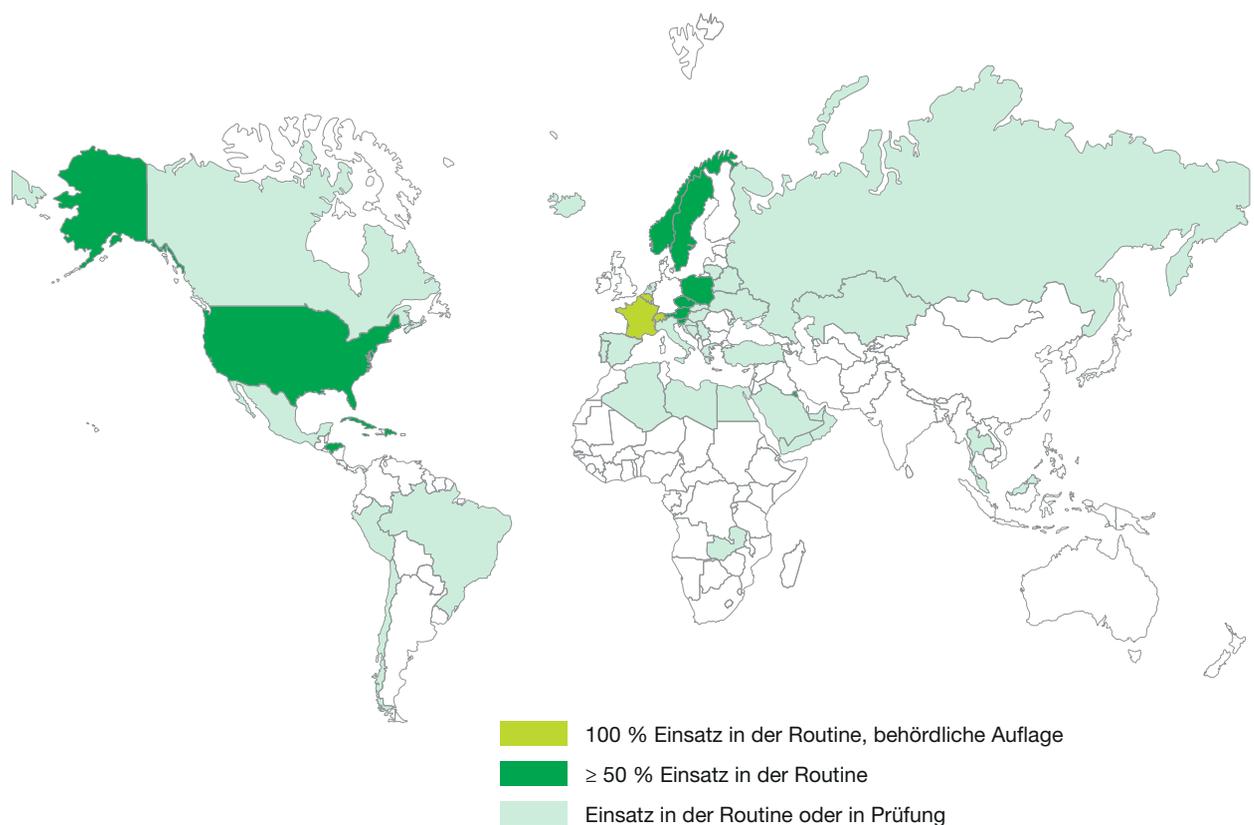


Abbildung 3: Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten 2023

NEUES UVC-BASIERTES PATHOGENINAKTIVIERUNGSVERFAHREN

Die Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes haben schon früh das Potenzial der Pathogeninaktivierung für die Verbesserung der Sicherheit in der Transfusionsmedizin erkannt und gemeinsam mit dem Medizinproduktehersteller Macopharma ein eigenes Verfahren entwickelt. Seit Anfang 2023 sind in Deutschland und weltweit erstmalig pathogenreduzierte Thrombozytenkonzentrate zugelassen, die mit dem UVC-basierten Verfahren THERAFLEX UV-Platelets behandelt wurden.

Prinzip

Das THERAFLEX UV-Platelets-Verfahren basiert auf der Applikation von kurzwelligem UVC-Licht (254 nm). Über eine UVC-vermittelte chemische Verknüpfung von Nucleotiden in den Nucleinsäuren kommt es zu einem Verlust der Replikationsfähigkeit von Pathogenen und auch von kernhaltigen Blutzellen (**Abbildung 4**). Das kurzwellige UV-Licht inaktiviert wirksam Viren, Bakterien, Protozoen und Leukozyten. Damit müssen im Gegensatz zu den anderen etablierten Verfahren keine chemischen Stoffe zugesetzt werden, die im Transfusionsempfänger toxisch oder immunogen wirken könnten (**Abbildung 2**). Eine gleichförmige Behandlung aller Blutbestandteile

innerhalb des Thrombozytenkonzentrates wird dadurch erreicht, dass das Präparat während des Belichtungsprozesses für eine optimale Durchmischung stark geschüttelt wird⁶. Aufgrund der unterschiedlichen Absorptionsmaxima von Nucleinsäuren und Proteinen werden gezielt nur die Nucleinsäuren degradiert, so dass Viren, Bakterien, Protozoen und auch Leukozyten inaktiviert werden. Die Funktion der Thrombozyten bleibt hingegen erhalten. Mit seiner kurzen Belichtungszeit für Thrombozytenkonzentrate von weniger als einer Minute, handelt es sich bei dem THERAFLEX UV-Platelets-Verfahren um eine einfache und schnelle Methode, welche sich leicht in die bestehenden Herstellungsprozesse einer Blutbank integrieren lässt. Bei dem rein physikalischen Verfahren sind keine komplizierten und zeitaufwändigen Zugaben oder Entfernungsschritte von Chemikalien erforderlich.

Inaktivierungskapazität

In zahlreichen Studien im In- und Ausland wurde die Inaktivierungskapazität des THERAFLEX UV-Platelets-Verfahrens untersucht. Die UVC-Methode erwies sich als breit wirksam gegenüber Viren, Bakterien und Protozoen. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass die neuen Erreger, wie z. B. Chikungunya-, Dengue- und Zika-Viren, effektiv in Thrombozytenkonzentraten abgereichert werden⁷. Mit seiner Wirksamkeit auch gegenüber nicht-

THERAFLEX UV-PLATELETS

Pathogeninaktivierung

GESAMTE VERARBEITUNGSZEIT: <10 MIN



Abbildung 4: THERAFLEX UV-Platelets. Dieses von den DRK-Blutspendediensten und der Firma Macopharma gemeinsam entwickelte Verfahren für die Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten beruht auf einer durch UVC-induzierten Schädigung der DNA bzw. RNA in Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen und Leukozyten. Die parallel zur Bestrahlung erfolgende Durchmischung des Blutpräparates garantiert eine vollständige Durchdringung des Beutelinhaltes mit UVC. In diesem einfachen und schnellen Verfahren werden konventionell hergestellte Thrombozytenkonzentrate für weniger als eine Minute in einer Bestrahlungsmaschine platziert. Anschließend können die pathogenreduzierten Präparate für die Transfusion verwendet werden.

umhüllten Viren, wie Hepatitis A- und Hepatitis E-Viren, hebt sich die UVC-Technologie gegenüber alternativen Verfahren positiv ab⁸. Die Schwäche von UVC für HIV ist lange bekannt und sollte angesichts der sehr empfindlichen Spenderscreening-Tests für dieses Virus akzeptabel sein. Durch die Einfachheit und Schnelligkeit der UVC-Technologie kann die UVC-Behandlung bereits innerhalb

kurzer Zeit nach der Spende und Herstellung des Thrombozytenkonzentrates erfolgen⁹. Mit der UVC-Behandlung innerhalb von sechs Stunden als zeitliche Obergrenze wird erreicht, dass die Bakterien in einem kontaminierten Präparat nicht zu stark hochwachsen und eine vollständige Inaktivierung zuverlässig erreicht wird (**Abbildung 5**). Selbst einige wenige nicht-inaktivierte Bakterien könnten

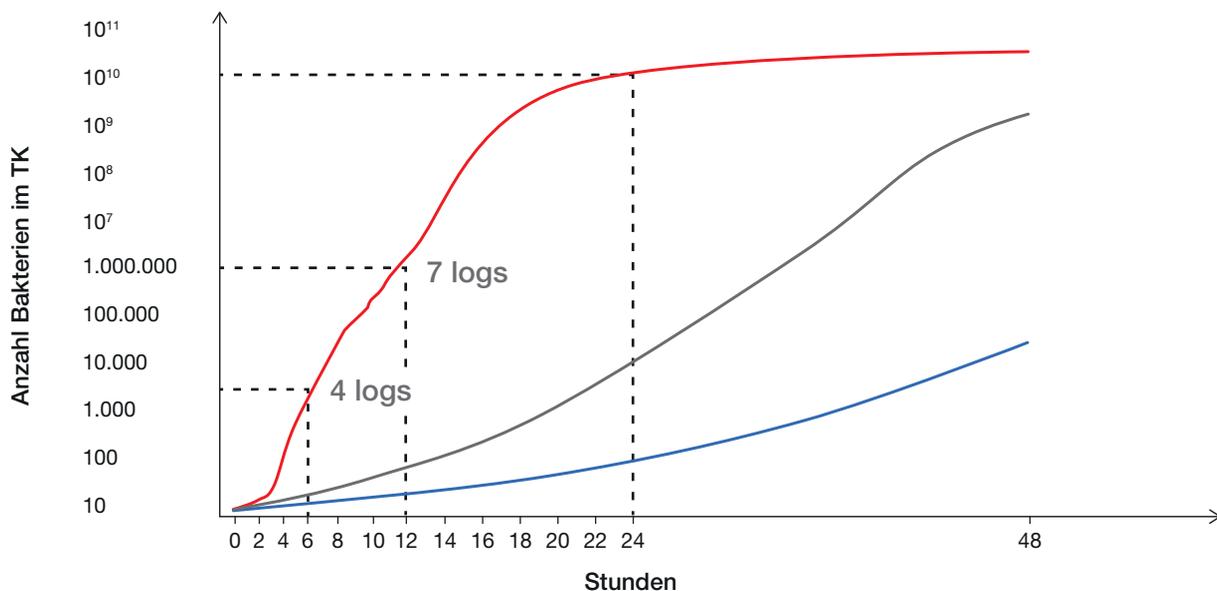


Abbildung 5: Zeitpunkt der Pathogeninaktivierung. Wenige im Rahmen der Blutspende in den Blutbeutel gelangte Bakterien können aufgrund der Lagerbedingungen (Raumtemperatur, kontinuierliche Schüttelbewegung) innerhalb weniger Stunden im Thrombozytenkonzentrat zu sehr großer Zahl heranwachsen und dann bei Patienten schwere septische Ereignisse verursachen. In der Abbildung sind unterschiedlich schnell wachsende Bakterien dargestellt (**blau:** langsam, **grau:** mittel, **rot:** schnell). Bei schnell wachsenden Bakterien können innerhalb von sechs Stunden Zahlen von über 1.000 (1×10^3) und nach zwölf Stunden von über 1.000.000 (1×10^6) erreicht werden. Zu diesen Zeitpunkten werden in dem vorliegenden Beispiel Inaktivierungskapazitäten von mindestens vier bzw. sieben Log-Stufen für eine komplette Inaktivierung der Bakterien benötigt. Je früher die Pathogeninaktivierung durchgeführt wird, desto sicherer ist eine vollständige Inaktivierung der Bakterien im Thrombozytenkonzentrat.

im Verlauf der Lagerung wieder zu hohen Zahlen heranwachsen und die Transfusionsempfänger gefährden. Wie die anderen verfügbaren Pathogeninaktivierungsverfahren inaktiviert auch die UVC-Methode sehr effektiv die in den Blutprodukten verbliebenen Leukozyten und stellt damit eine gleichwertige Alternative zur Gammabestrahlung dar¹⁰. Mittels UVC pathogenreduzierte Thrombozytenkonzentrate müssen daher zur Vorbeugung einer möglichen transfusionsassoziierten Transplantat-gegen-Empfänger Erkrankung (Graft-versus-Host Disease, GvHD) nicht noch zusätzlich gammabestrahlt werden.

Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Reihe von präklinischen und klinischen Studien konnte die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der mit dem THERAFLEX UV-Platelets-Verfahren behandelten Thrombozytenkonzentrate belegt werden. In einer multizentrischen, randomisiert kontrollierten Phase III-Studie in hämato-onkologischen Patienten zeigten die UVC-behandelten Thrombozyten eine um etwa 20 % niedrigere Wiederfindungsrate, die sich jedoch nicht auf den klinischen Outcome und die Nebenwirkungsrate der Patienten auswirkte¹¹. Obwohl etwa 25 % mehr pathogenreduzierte als unbehandelte Thrombozytenkonzentrate transfundiert wurden, war die Zeit bis zur nächsten Transfusion zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Damit sind die Studienergebnisse mit denen des INTERCEPT-Systems (Cerus), welches bereits seit längerem weltweit in der Routine eingesetzt wird, vergleichbar.

Potenzial

Das UVC-basierte Pathogeninaktivierungsverfahren wurde bisher vor allem für Thrombozytenkonzentrate entwickelt. Erste präklinische Untersuchungen sprechen zudem dafür, dass dieses Verfahren prinzipiell für alle Arten von Blutprodukten, also auch für die Behandlung von therapeutischem Plasma und Erythrozytenkonzentraten geeignet ist^{12,13}. Der in den Erythrozyten befindliche Blutfarbstoff Hämoglobin absorbiert sehr effektiv UV-Licht, so dass das UVC-Verfahren insbesondere für die Behandlung von Erythrozytenkonzentraten angepasst werden musste. Außerdem erschwert die relativ hohe Viskosität des Erythrozytenkonzentrates eine effektive Durchmischung des Präparates während der Belichtung. Für eine optimale UVC-Exposition der Erythrozytenkonzentrate (so lange wie nötig für eine effektive Inaktivierung, aber so kurz wie möglich zur Vermeidung von Zellschädigungen) werden die Erythrozytenkonzentrate daher in verdünntem Zustand (Erhöhung der Transparenz für das UVC-Licht) und unter hoher Schüttelfrequenz (gleichmäßige Exposition) belichtet und anschließend wieder auf-

konzentriert. Auf diese Weise erreicht das UVC-Verfahren in Erythrozytenkonzentraten Inaktivierungskapazitäten, die mit denen des THERAFLEX UV-Platelets-Verfahrens vergleichbar sind. Nach der bisherigen Datenlage können die UVC-behandelten Erythrozytenkonzentraten mit Hilfe einer modernen Nährlösung ähnlich wie konventionelle Erythrozytenkonzentrate bis zu 35 Tage gelagert werden.

AUSBLICK

Einführung der Pathogeninaktivierung von Thrombozyten in Deutschland

Mit dem neuen UVC-Pathogeninaktivierungssystem sind nun zwei Technologien, nämlich THERAFLEX UV-Platelets (Macopharma) und INTERCEPT (Cerus), für die Behandlung von Thrombozytenkonzentraten in Deutschland zugelassen. Eine dritte Technologie, ein photodynamisches Verfahren namens MIRASOL (Terumo BCT), welches Riboflavin (Vitamin B2) plus breitbandiges UV-Licht nutzt, befindet sich noch in der Beantragungsphase. Damit stehen für die Transfusionsmedizin in Deutschland alternative Methoden für die Erhöhung der Infektionssicherheit bei Thrombozytenkonzentraten zur Verfügung. Eine Monopolsituation, wie sie sich in der Schweiz oder Frankreich entwickelt hat, ist damit für den hiesigen Markt ausgeschlossen. Der zu erwartende Wettbewerb sollte sich daher positiv auf die Herstellungskosten der pathogenreduzierten Thrombozytenpräparate auswirken. Im Gegensatz zu vielen anderen Ländern werden die Preise für Blutprodukte in Deutschland zwischen den Blutspendediensten und den Anwendern (Krankenhäuser und Arztpraxen) frei verhandelt und nicht von zentraler staatlicher Stelle festgelegt. Gemäß den Erfahrungen in anderen Ländern wird sich die Pathogeninaktivierung nur dann flächendeckend etablieren können, wenn die Kostenträger den Krankenhäusern die Mehrkosten erstatten. Obwohl die Erstattungssätze für pathogenreduzierte Thrombozytenkonzentrate bereits in den Leistungskatalogen hinterlegt sind, ist die Kostenerstattung nur gesichert, wenn eine harte und überprüfbare Indikationsstellung vorliegt. Im deutschen Bluttransfusionswesen wird der Stand der Wissenschaft und Technik üblicherweise über eine Empfehlung des berufenen Expertenrats (Arbeitskreises Blut) oder eine behördliche Auflage (Paul-Ehrlich-Institut) festgeschrieben.

Kosten-Nutzen-Bewertung

Die mit der Einführung der Pathogeninaktivierung verbundenen Mehrkosten liefern einen nachweisbaren Sicherheitsgewinn, der sich bereits in vielen anderen Ländern als neuer Standard etabliert hat. In Anbetracht der Dyna-

mik der Bedrohungslage für transfusionsassoziierte Infektionen und der Weiterentwicklung von Pathogeninaktivierung und anderen Technologien folgt die Beurteilung der Kosteneffizienz der Pathogeninaktivierung einem beweglichen Ziel („moving target“). So wird die Frage der Kosteneffizienz jüngsten Berechnungen zufolge ganz wesentlich davon bestimmt, ob das Auftreten eines neuen, durch Blut übertragenen Erregers in die Betrachtung einbezogen wird¹⁴. Perspektivisch könnten Pathogeninaktivierungsverfahren den Aufwand für das Blutspenderscreening deutlich reduzieren oder zu einer Vergrößerung des Spenderpools beitragen, indem Spender mit Reiseanamnese (z. B. Rückkehrer von Fernreisen in endemische Gebiete nach den Ferienzeiten, Soldaten nach einem Auslandseinsatz) oder mit Herkunft aus Ländern mit erhöhtem Infektionsrisiko zugelassen werden können. Selbstverständlich können sich diese Effekte erst dann voll entfalten, wenn die Pathogeninaktivierung auf alle Blutkomponenten, also auch auf die Erythrozytenkonzentrate, angewendet werden kann. Trotzdem könnten schon jetzt im Bereich der maschinellen Thrombozytenspende, mit der etwa die Hälfte der etwa 600.000 Thrombozytenkonzentrate in Deutschland gewonnen werden, einige Spendebeschränkungen aufgehoben und so die Verfügbarkeit dieser Präparate deutlich erhöht werden.

Erhöhter Verbrauch an Thrombozytenkonzentraten?

Trotz der profunden Datenlage, die die Sicherheit und Effizienz der Hämotherapie mit pathogenreduzierten Blutprodukten belegt, gibt es nach wie vor Bedenken, wie z. B. einen erhöhten Verbrauch an Thrombozytenkonzentraten infolge der reduzierten Wiederfindungsrate in Patienten. Obwohl die klinischen Studien etwas anderes nahelegen, berichten die Länder, die die Versorgung komplett auf pathogenreduzierte Thrombozytenkonzentrate umgestellt haben, in der Regel keinen Anstieg des Thrombozytenverbrauches³. Das liegt vermutlich daran, dass in den klinischen Studien zur Evaluierung des Pathogeninaktivierungseffektes in den Kontroll- und Testgruppen Thrombozytenpräparate mit gleichem Thrombozytengehalt verwendet werden. Hingegen müssen während der Implementierung in die Routineproduktion die Thrombozytenkonzentrate den Vorgaben für pathogenreduzierte Thrombozytenkonzentrate entsprechen, die im Vergleich zu konventionellen unbehandelten Thrombozytenkonzentraten in der Regel einen höheren Gehalt an Thrombozyten vorschreiben. Die deutschen Hämotherapierichtlinien verlangen z. B. einen um 25 % höheren Mindestthrombozytengehalt für pathogenreduzierte Präparate. Dadurch sollen etwaige Verluste an Thrombozyten durch die zusätzliche Behandlung ausgeglichen werden. Die Sorge

einer ökonomischen Belastung des Gesundheitswesens durch einen Mehrverbrauch an Thrombozytenpräparaten erscheint damit unbegründet.

Innovation und Förderung

Ohne die Transfusion von Blutkomponenten ist eine moderne Hochleistungsmedizin nicht denkbar. Sie ist nach wie vor ein unverzichtbarer Bestandteil vieler medizinischer Therapien, wie Krebsbehandlungen oder größerer chirurgischer Eingriffe. Trotzdem sind bei der klassischen Blutversorgung echte Innovations sprünge selten geworden. Ein gewichtiger Grund dafür dürfte sein, dass dieser Bereich wegen seiner zentralen Rolle der Daseinsfürsorge zugeordnet und daher folgerichtig meistens von nicht gewinnorientierten Organisationen wie dem Roten Kreuz oder kommunalen Einrichtungen betrieben wird. Die damit verbundenen niedrigen Margen limitieren nicht nur die Blutspendedienste, sondern auch die in diesem Sektor aktiven Medizinproduktehersteller in der Entwicklung von neuen Blutprodukten, welche in aufwändigen präklinischen und klinischen Studien evaluiert werden müssen. In den USA werden von der Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), welche eine Behörde des Ministeriums für Gesundheitspflege und Soziale Dienste der Vereinigten Staaten ist, umfangreiche Budgets für die Beschaffung und Entwicklung medizinischer Gegenmaßnahmen u. a. gegen Bioterrorismus und neu auftretende Krankheiten bereitstellt. Ähnliche Förderprogramme wären auch in Deutschland und Europa wichtig, um eine entsprechende Expertise für die technologische Entwicklung aufzubauen. Den Rot-Kreuz-Blutspendediensten ist es zusammen mit dem französischen Medizinproduktehersteller Macopharma trotzdem gelungen, das THERAFLEX UV-Platelets-Verfahren bis zur Marktreife zu bringen. Die regionalen Behörden und ganz besonders das Paul Ehrlich-Institut haben diese Entwicklung durch ihre konstruktive regulatorische Begleitung entscheidend mitgetragen. Das neue UVC-basierte Pathogeninaktivierungsverfahren wird durch seine einfache Handhabbarkeit einen wichtigen Beitrag für eine sichere und gesicherte Blutversorgung in Deutschland und darüber hinaus leisten. Es ist nun an den regulatorischen und politischen Entscheidern, die Voraussetzungen für den Einsatz dieser bedeutenden Technologie zu schaffen.

Die wichtigsten Aspekte der Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten in Deutschland sind in **Abbildung 6** kurz zusammengefasst.

Pathogeninaktivierungsverfahren für Thrombozytenkonzentrate für die sichere und gesicherte Versorgung

Problemstellung

Trotz strikter Spenderauswahlkriterien und empfindlicher Virusnachweisverfahren besteht weiterhin ein **Restrisiko einer Übertragung** von Erregern durch Blutprodukte. Dazu gehören insbesondere jene **neuen oder unbekanntenen Erreger**, die durch Globalisierung und Klimaveränderungen aus wärmeren Regionen einwandern. Für **Thrombozytenkonzentrate (TKs)** stellen darüber hinaus vor allem unvermeidliche **bakterielle Verunreinigungen** ein ungelöstes Problem dar. Aufgrund der Lagerbedingungen der TKs können Bakterien während der Lagerung zu großer Zahl heranwachsen. Ungefähr eine von 1.000 Blutspenden ist bakteriell kontaminiert und eine von 10.000 Thrombozytentransfusionen führt zur Sepsis.

Lösung: Einsatz von Pathogeninaktivierungsverfahren

Erhöhung der Patientensicherheit

- Elimination bakterieller Verunreinigungen
- Inaktivierung von HBV, HCV und HIV bei Infektionen unterhalb der Empfindlichkeit der Testsysteme (z. B. HIV-infizierte Spender mit Prä- oder Postexpositionsprophylaxe)
- Prävention gegenüber künftigen Epi-/Pandemien durch neue/unbekannte Erreger

Verbesserte Verfügbarkeit von TKs

- Vergrößerung des Spenderpools: Spender mit Reiseanamnese (z. B. Soldaten nach Auslandseinsatz) oder mit Herkunft aus Ländern mit erhöhtem Infektionsrisiko können zugelassen werden
- Verlängerung der Haltbarkeit der TKs (derzeit nur 4 Tage, mit Pathogenreduktion 5 oder mehr Tage)

Aktuelle Situation

In **Deutschland** sind **seit kurzem zwei alternative Pathogeninaktivierungssysteme für TKs zugelassen**, die aber wegen des erhöhten Kostenaufwandes nicht eingesetzt werden. Mit der Verfügbarkeit eines zweiten Systems sind die bisherigen Bedenken einer Monopolsituation gegenstandslos geworden.

In der Plasmaindustrie haben Pathogeninaktivierungsverfahren seit langem entscheidend zur Infektionsprävention beigetragen. **In Ländern** wie Frankreich, Belgien und der Schweiz ist die Pathogeninaktivierung von TKs bereits **seit mehreren Jahren verpflichtend**. In den **USA** gibt es die **behördliche Auflage** zur aufwendigen Bakterientestungen oder Pathogeninaktivierung.

Ausblick

Die **Einführung von Pathogeninaktivierungsverfahren für TKs** ist für die sichere und gesicherte Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten in Deutschland notwendig.

Gemäß den Erfahrungen in anderen Ländern wird sich die Pathogeninaktivierung für TKs nur dann flächendeckend etablieren, wenn es eine **behördliche Auflage (Paul-Ehrlich-Institut)** dazu gibt und somit die Mehrkosten den Krankenhäusern erstattet werden müssen. Perspektivisch könnten Pathogeninaktivierungsverfahren den Aufwand für das Blutspenderscreening deutlich reduzieren.

Abbildung 6: Zusammenfassung zum Stand der Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten in Deutschland

Der Autor



Prof. Dr. med. Axel Seltam
Ärztlicher Direktor und Geschäftsführer
Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes
gemeinnützige GmbH
a.seltam@blutspendedienst.com

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

Seltene Blutgruppen – Versorgung mit frischen und/oder kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten in Deutschland – Ein Situationsbericht

Zusammenfassung

Die in den zurückliegenden Jahren und auch aktuell wieder zunehmende Migration von Menschen aus anderen Teilen der Welt nach Deutschland bringt nicht nur gesellschaftliche, sondern auch besondere medizinische Herausforderungen mit sich. Mit der Zuwanderung steigt die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Hämoglobinopathien wie der Sichelzellanämie, die wiederum wegen der oftmals häufig notwendigen Transfusionen besondere Aufmerksamkeit mit Blick auf die Immunisierung gegen erythrozytäre Antigene benötigen. Die besondere Problematik mit Blick auf die immunhämatologischen Fragestellungen wurde von Herrn PD Dr. med. Franz F. Wagner schon vor einigen Jahren in dieser Zeitschrift behandelt¹.

Zwar haben die meisten großen Blutspendedienste in Deutschland mittlerweile Screening-Programme für Spender mit sehr seltenen Blutgruppenmerkmalen aufgelegt^{2,3}. Da es jedoch weiter schwierig bleibt, Menschen aus den betroffenen Personengruppen langfristig zur Blutspende zu bewegen, bleibt es vorläufig unumgänglich, für besondere Blutgruppenmerkmale negative Erythrozytenkonzentrate (EK) zu kryokonservieren, um solche Blutkomponenten im Ernstfall kurzfristig bereitstellen zu können.

Dieser Beitrag beschreibt die gegenwärtige Versorgungsinfrastruktur in Deutschland und beleuchtet die besonderen logistischen Herausforderungen mit Blick auf die Bereitstellung besonders seltener kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate.

Summary

The increasing migration of people from other parts of the world to Germany in recent years and also currently not only entails social, but also special medical challenges. With immigration, the number of patients with hemoglobinopathies such as sickle cell anemia is increasing, who in turn require special attention with regard to immunization against erythrocyte antigens due to often frequent transfusions. The special problem with regard to the immuno-hematological questions was addressed by Franz F. Wagner, MD, in this journal a few years ago¹.

Most of the major blood donation services in Germany recently have launched screening programs detecting donors with particularly rare blood group characteristics^{2,3}. However, since it remains difficult to get people from the affected groups to donate in the long term, it remains unavoidable to cryopreserve packed red blood cells (RBC) negative for special blood group characteristics in order to be able to provide such blood components in case of any emergent need.

This article describes the current supply infrastructure in Germany and highlights the special logistical challenges with a view to supply of particularly rare cryopreserved red cell concentrates.

SICHELZELLANÄMIE UND MALARIA

Patientinnen und Patienten mit hämotherapeutisch problematischer Versorgungssituation stammen meist aus Weltregionen, in denen die erythrozytären Merkmalsmuster völlig andere sind als in der ansässigen Bevölkerung. Nicht selten handelt es sich um Menschen aus Subsahara-Afrika oder aus dem vorderasiatischen oder mittel- und südasiatischen Raum. Einerseits sind dies Regionen, aus denen die Migration in Richtung Europa in den letzten Jahren stark zugenommen hat, andererseits sind dies auch die Teile der Welt, in denen sowohl die Malaria, aber eben auch die Sichelzellanämie vorkommen, welche die größte Verbreitung in den Malariagebieten Afrikas und Asiens hat. So sind z. B. in Äquatorialafrika 25 bis 40 % der Bevölkerung heterozygote Merkmalsträger. Die Häu-

figkeit des Defekts nimmt mit dem Abstand zum Äquator deutlich ab, was daran liegt, dass heterozygote Merkmalsträger eine relative Resistenz gegen Malaria besitzen – in Malariagebieten ein deutlicher Selektionsvorteil. In gemäßigten Breiten ist der Selektionsvorteil auf Grund der fehlenden Malaria nicht wirksam, weshalb z. B. bei der schwarzen Bevölkerung Amerikas die Häufigkeit nur noch zwischen 5 und 10 % liegt.

In Deutschland sind jährlich etwa 300 Kinder und Erwachsene von der Sichelzellerkrankung betroffen, Tendenz zunehmend. Dies ist einer der wesentlichen Gründe dafür, dass transfusionsmedizinische und hämotherapeutische Probleme in der klinischen Versorgung zunehmen. Nicht selten sind Patientinnen und Patienten polytransfundiert und mit zunehmender Transfusionshäufigkeit steigt die

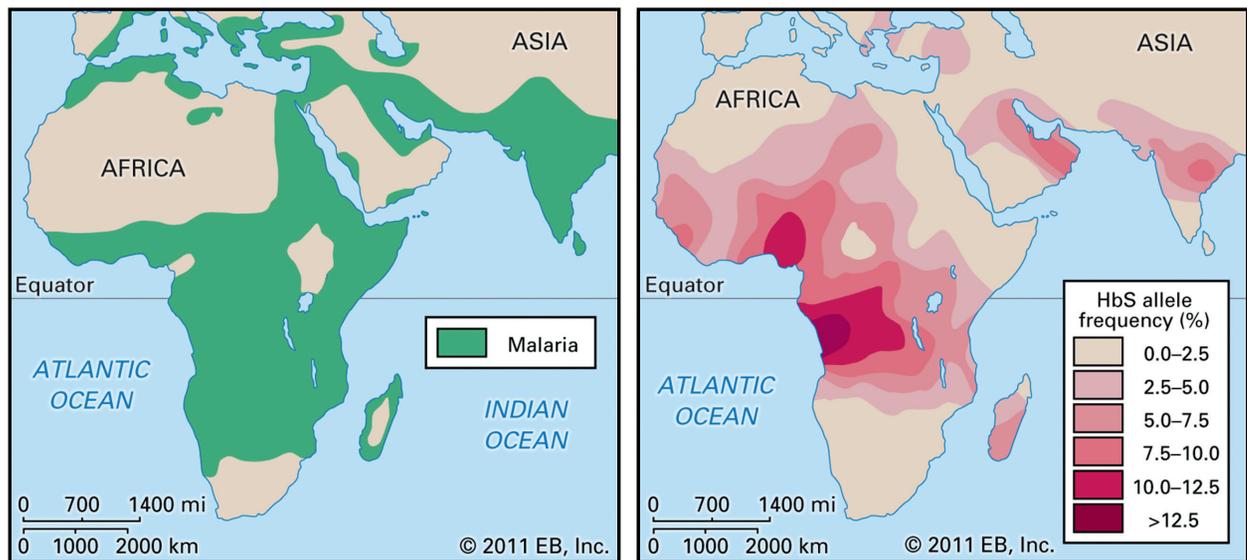


Abbildung 1: Geographische Verbreitung von Malaria und Sichelzellanämie
 (Encyclopædia Britannica: <https://www.britannica.com/science/sickle-cell-anemia#/media/1/542875/160694>)

Gefahr der Immunisierung gegen in der lokalen Bevölkerung weit verbreitete Antigene (HFA = hochfrequente Antigene).

IMMUNHÄMATOLOGISCHE BESONDERHEITEN IN DEN HERKUNFTSLÄNDERN

Meist denkt man im Zusammenhang mit der Langzeitlagerung von problematischen Blutgruppen zunächst an die mehr oder weniger bekannten aus dem ABO-System (O_h - „Bombay“) und dem Rhesus-System (Rh_{null} und $Rh --D--$).

Die Blutgruppe O_h wurde 1952 in Indien, Bombay entdeckt und erstmals beschrieben, daher die Trivialbezeichnung „Bombay-Blut“⁴. Die Blutgruppe O_h zeichnet sich durch eine nicht funktionsfähige Fucosyl-Transferase aus, bedingt durch eine homozygote Mutation des FUT1-Gens auf Chromosom 19. Im Ergebnis kommt es zu einer fehlenden Anlagerung von Fucose an die Grundsubstanz „h“, weshalb die Ausprägung der Blutgruppe 0 (H) unterbleibt. An die H-Substanz der Blutgruppe 0 wiederum würde im Falle der Blutgruppe A der Zucker N-Acetyl-D-Galaktosamin und im Falle der Blutgruppe B D-Galaktose angehängt, was jedoch bei dieser Mutation unterbleibt. Das problematische Ergebnis dieser Mutation ist die Bildung eines Anti-H-Antikörpers schon in der frühen Kindheitsphase (analog zur Bildung der Isoagglutinine Anti-A und Anti-B im ABO-System), der mit allen bekannten ABO-Blutgruppen reagiert, so dass Patientinnen und Patienten mit der Blutgruppe O_h nur mit Spenden eben dieser Blutgruppe versorgt werden können.

Weltweit liegt die Prävalenz von O_h bei 1:300.000, in Teilen Indiens bei bis zu 1:7.600. In Deutschland könnte man daher mit rund 260 Betroffenen rechnen, wobei solche meist erst entdeckt werden, wenn sie entweder zu (transfusionspflichtigen) Patienten oder zu Blutspendern werden. Daher sind nur wenige Blutspenderinnen und Blutspender überhaupt bekannt, so dass solche Spenden in der Regel bis zu einer gewissen Menge kryokonserviert werden.

Noch deutlich seltener als O_h ist der Rh_{null} -Phänotyp, der sich durch eine fehlende Expression aller Rh-Antigene (D, C, c, E und e) auszeichnet. Menschen mit dieser Blutgruppe bilden nach Exposition Alloantikörper gegen die fehlenden Rh-Merkmale und können dann ihrerseits nur noch mit ABO-kompatiblen Rh_{null} -Spenderblut versorgt werden. In Deutschland sind Stand heute nach dem Kenntnisstand der Autoren nur ein Spender mit dem Phänotyp A Rh_{null} bekannt sowie eine Person mit der Blutgruppe 0 Rh_{null} , die jedoch ausdrücklich und ausschließlich für autologe Zwecke spendet.

Besser ist hingegen die Versorgungslage mit allogenen Spenden der Blutgruppe $Rh --D--$ („dash D dash“). Derart Betroffene bilden nach Immunisierung meist komplexe Antikörper (z. B. Anti-Rh 17), die sich gegen mehrere Epitope verschiedener CcEe-Merkmale richten. Auch derart immunisierte Patientinnen und Patienten können nur mit ABO-kompatiblen $--D--$ -Spenderblut versorgt werden. Betroffene stammen oft aus dem kleinasiatischen bzw. vorderasiatischen Raum, weshalb wir hier beispielsweise unter dem Eindruck der Migration aktuell eine Zunahme von Anfragen und Versorgungsfällen im deutschsprachigen Raum feststellen.

Zuwanderer aus dem arabischen Raum können uns möglicherweise künftig vor Versorgungsprobleme im Indian-Blutgruppensystem stellen. Ein Anti-In^b kann schwere verzögerte und auch akute hämolytische Transfusionsreaktionen auslösen, weshalb in solchen Fällen nach Immunisierung nur In^b-negative Konserven gegeben werden dürfen. Die Prävalenz von In^b-negativen Menschen liegt im arabischen Raum bei 1:270, die Häufigkeit In^b-negativer Blutspender hierzulande dürfte bei rund 1:4.000.000 liegen¹.

Bei Zuwanderern aus Subsahara-Afrika stehen Versorgungsprobleme mit Blick auf die Blutgruppenmerkmale Duffy (Fy), MNS und ggf. künftig Augustine (At) im Fokus. Aber auch mit Blick auf das Rh-System gibt es bei Afrikanern gegenüber der hiesigen Bevölkerung gravierende Unterschiede. Das Merkmal partial D z. B. kommt bei Afrikanern mit einer weit höheren Variabilität vor als in der europäischen Bevölkerung, weshalb es sich empfiehlt, bei abgeschwächtem D und bekannter schwarzafrikanischer Herkunft möglichst RhD-negatives Blut zu verabreichen¹.

Besonders häufig begegnet uns bei Menschen schwarzafrikanischer Herkunft der Phänotyp Fy(a-b-), was daran liegt, dass diese Merkmalskombination mit einer relativen Resistenz gegen Plasmodium vivax, den Erreger der Malaria tertiana, einhergeht. Derart Betroffene können nach Immunisierung ein Anti-Fy3 bilden, welches mit Fy^a und Fy^b reagiert. Mittlerweile habe viele Blutspendedienste jedoch ausreichend Spendewillige mit diesem Merkmal, so dass eine Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Anti-Fy3 in der Regel mit ausreichend zeitlichem Vorlauf möglich ist. Für Notfälle stehen auch Fy(a-b-)-Konserven in den Kryodepots in begrenztem Umfang zur Verfügung.

Schwieriger wird die Versorgung bei Patientinnen und Patienten mit Anti-U. Das Merkmal U stammt aus dem MNS-System und Antikörper gegen dieses Merkmal lösen schwere hämolytische Transfusionsreaktionen aus. Bei Menschen schwarzafrikanischer Herkunft liegt die Prävalenz von U bei 99 %, bei Menschen kaukasischer Abstammung hingegen bei 99,9 %⁵. Daher handelt es sich bei Menschen mit Anti-U meist um solche afrikanischer Abstammung und geeignete Spender finden sich ebenfalls meist in dieser Bevölkerungsgruppe. Neben der Seltenheit U-negativer Spendewilliger liegt das Problem jedoch auch darin, dass Menschen schwarzafrikanischer Abstammung in der spendenden Bevölkerung deutlich unterrepräsentiert sind, was auch daran liegt, dass Hürden zur Zulassung zur allogenen Blutspende in Deutschland hoch sind (Herkunft aus Malaria-Endemiegebieten, labortechnischer Ausschluss einer Malaria)⁶.

Ein weiteres Merkmal, welches uns vor Versorgungsprobleme bei afrikanischstämmigen Patientinnen und Patienten stellen kann, ist das Merkmal At^a aus dem Augustine-Blutgruppensystem, welches als solches 2015 beschrieben wurde, wenngleich das Antigen selbst bereits seit 1967 bekannt ist⁷. Der At(a)-negative Phänotyp tritt fast



Abbildung 2: Doppel-EK-Apheresespender eines aus Ghana stammenden, U-negativen Spenders (DRK-BSD Hagen, 2011)

ausschließlich bei Afrikanern auf und stellt uns nicht nur vor therapeutische, sondern auch vor diagnostische Probleme, da At(a)-negative Testzellen praktisch nicht verfügbar sind.

Die beschriebenen Blutgruppensysteme stellen nur einen Teil derjenigen dar, in denen die europäische Bevölkerung starke Unterschiede zu den Merkmalen verschiedener Zuwanderergruppen aufweist. Ziel für die Zukunft muss es also sein, Zuwanderer aus solchen Regionen, besonders aus Vorder- und Mittelasien und aus Subsahara-Afrika zur Blutspende zu gewinnen, um auch Patientinnen und Patienten aus solchen Herkunftsländern hinreichend hämotherapeutisch versorgen zu können. Ohne eine ausreichende Anzahl geeigneter Spendewilliger aus diesen Bevölkerungsteilen können andernfalls auch bei sehr seltenen Blutgruppenmerkmalen keine ausreichenden Reserven in den Kryo-Depots im deutschsprachigen Raum angelegt werden.

DIE TATSÄCHLICHE BEDARFSLAGE IN DEUTSCHLAND

Interessant für die hämotherapeutische Versorgung in Deutschland sind jedoch nicht nur die „Exoten“, also jene Erythrozytenkonzentrate, die negativ für ein hochfrequen-

tes Antigen sind. Vor besondere Probleme stellt uns oft auch ein komplexes Gemisch aus Antikörpern gegen hierzulande nicht ungewöhnliche Blutgruppenmerkmale, z. B. bei hochimmunisierten, polytransfunden Patienten und Patienten.

Ein Beispiel in zwei Varianten mag dies verdeutlichen:

Nehmen wir an, Patient Otto Normal weist Alloantikörper gegen die Merkmale e, s und Fy^b auf. Jeder Antikörper für sich wäre problemlos zu berücksichtigen, um Herrn Normal ohne großen Aufwand zu versorgen. Bei dieser Kombination müssen jedoch die Frequenzen der für das jeweilige Merkmal negativen Spenden multipliziert werden: 0.02 Wahrscheinlichkeit für e-negativ, 0.11 Wahrscheinlichkeit für s-negativ und 0.17 Wahrscheinlichkeit für Fy^a-negativ, bedeutet:

$0.02 \times 0.11 \times 0.17 \approx 0.0004$. Benötigt Herr Normal sechs EK, so muss man diese sechs durch die erwartete kombinierte Merkmalsfrequenz dividieren und weiß dann, dass man 15.000 EK testen muss bzw. getestet haben muss, um sechs AB0-kompatible EK zu finden.

Besonders problematisch wird eine solche Situation, wenn ein Antikörper gegen ein hochfrequentes Antigen vergesellschaftet ist mit einem oder mehreren weiteren

„herkömmlichen“ Antikörpern.

Hätte Herr Normal z. B. statt eines Anti-Fy^a ein Anti-k, dann sähe die Rechnung schon deutlich nachteiliger aus: 0.02 Wahrscheinlichkeit für e-negativ, 0.11 Wahrscheinlichkeit für s-negativ und 0.02 für k-negativ, hieße: $0.02 \times 0.11 \times 0.02 = 0.000044$. In diesem Fall müsste man also bereits gut 136.000 EK getestet haben, um sechs AB0-kompatible Spenden zu finden.

Dies unterstreicht eindrucksvoll, dass wir in Deutschland nicht nachlassen dürfen in unseren Bemühungen, unsere Spenderinnen und Spender, v. a. jene der Blutgruppe Null mit homozygoter Ausprägung der Antigene Cc und Ee möglichst umfangreich durchzutesten, zumindest auf Abwesenheit der „gängigen“ Merkmale Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M, N, S und s.

Es versteht sich von selbst, dass kein Blutspendedienst für jede beliebige Merkmalskombination geeignete EK kryokonservieren kann. Die Kryokonservierung von EK bleibt somit die Domäne der Langzeitbevorratung von EK mit Abwesenheit hochfrequenter Antigene. Am Standort Hagen des DRK-Blutspendedienstes West sind Stand April 2023 beispielhaft folgende Zielbestände definiert:

	0 CCD.ee		0 ccD.EE		0 ccddee		Gesamt	
	Ziel	Bestand	Ziel	Bestand	Ziel	Bestand	Ziel	Bestand
Lu(b)-	2	2	2	3	4	4	8	9
Yt(a)-	2	4	2	3	4	5	8	12
Co(a)-	2	3	2	0	4	5	8	8
Fynull	2	1 x CcD.ee 1 x CCD.ee	2	1 x ccD.ee 1 x ccD.EE	4	4	8	8
Vel-	4	2	4	2	8	5	16	9
Kp(b)-	8	2	8	6	8	8	24	16
KK	2	4	2	2	4	5	8	11

	Ziel	Bestand
0 CCD.EE	4	2
0 CCdEE	4	4
0 CCddee	4	4
0 ccddEE	4	4
Lan- BG 0	4	6
Lu8- BG 0	4	4
U- BG 0	4	0
U- BG A	4	0

	Ziel	Bestand
Js(b)- BG 0	4	0
Js(b)- BG A	4	0
Jr(a)- BG 0	4	2
Rhnull BG 0	4	0
Rhnull BG A	4	7
--D-- BG 0	4	4
--D-- BG A	4	0
0 _h	8	9

Tabelle 1: Ziel- und Istbestände im Kryodepot des Zentrums Hagen, Stand Frühjahr 2023.

Um einschätzen zu können, welche Mengen mit welchen Merkmalen sinnvollerweise einzufrieren und zu bevorraten sind, erfassen der DRK-Blutspendedienst West am Standort Hagen und der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen am Standort Ulm seit dem Jahr 2009 fortlaufend möglichst lückenlos alle Anfragen aus dem eigenen Versorgungsgebiet oder auch aus dem übrigen Bundesgebiet oder von anderen Blutspendein-

richtungen nach Erythrozytenkonzentraten mit seltenen Blutgruppenmerkmalen. Diese Anfrage werden fortlaufend protokolliert, so dass man über die Zeit Änderungen in der Bedarfslage dokumentieren und die Anfragen bezogen auf definierte Zeiträume auswerten kann.

In den beiden zurückliegenden Jahren 2021 und 2022 stellte sich das Anfrageverhalten wie folgt dar:

2021: Insgesamt 122 dokumentierte Anfragen

Anzahl der Anfrage(n)	Merkmal	Antigenfrequenz	Verfügbarkeit und Versorgung	Anfrage aus
1 x	Sc1	> 99 %	schwierig, in D derzeit nicht in den einschlägigen Screening-Programmen	USA via GB
2 x	Rh _{null}	unklar	derzeit in D nur ein Spender der Blutgruppe A bekannt	AUS FIN
2 x	Jk3 neg. Jk ^a neg.	≈ 100 %; Finnen, Polynesier > 99 %	keine Versorgung möglich	I USA
5 x	Kp ^b neg.	≈ 100 %	schwierig, mit Kryo-EK teilweise möglich	D (NRW)
36 x	k neg.	99,8 %	möglich aus Beständen, mit Einbestellung oder Kryo-EK	D A
2 x	U neg.	99,9 % Kaukasier 99 % Afrikaner (Subsahara)	schwierig, aktuell keine aktiven Spender der BG Null	D (NRW und BW); beide Fälle präpartal
5 x	Co ^a neg.	99,5 %	möglich aus Beständen, mit Einbestellung oder Kryo-EK	D
6 x	O _h („Bombay“)	1:300.000	möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK	D (NRW), S, E
4 x	P neg. Patient mit Anti-PP1P ^k	> 99,9 %	derzeit nicht möglich	A
1 x	PP1P ^k neg. Patient mit Anti-PP1P ^k	> 99,9 %	derzeit nicht möglich	D
4 x	--D-- mit Anti-Hr ₀	≈ 100 %	möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK	D (3 x NRW, NS)
9 x	Vel neg.	1:4.000 1:1.700 (NOR und S)	möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK	D
1 x	Lan neg.	≈ 100%	derzeit nicht möglich	I
13 x	Fy(a-b-), Anti-Fy3	100 % Kaukasier 32 % Afrikaner (Subsahara)	möglich aus Beständen, mit Einbestellung oder Kryo-EK	D (BY, 2 x B, SA)
10 x	CCddee	< 0,01 %	möglich aus Beständen	D, A
3 x	ccddEE	< 0,01 %	möglich aus Beständen	D, A
2 x	CCDDEE	< 0,01 %	zum Zeitpunkt der Anfrage nicht möglich	D
8 x	Lu(b-)	99,8 %	möglich aus Beständen	D
7 x	Yt(a-)	99,8 %	möglich aus Beständen	D
1 x	Jr(a-)	> 99,9 %	zum Zeitpunkt der Anfrage nicht möglich	CH

Tabelle 2: Anfragen nach seltenen EK, Zentren Hagen und Ulm 2021

2022: Insgesamt 78 dokumentierte Anfragen

Anzahl der Anfrage(n)	Merkmal	Antigenfrequenz	Verfügbarkeit und Versorgung	Anfrage aus
11 x	CCddee	< 0,01 %	möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK	D
1 x	Js ^b neg.	99 % Afrikaner (Subsahara) 100 % Kaukasier	schwierig	F
2 x	--D.-- mit Anti-Hr ₀	≈ 100 %	teilweise möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK	D IL
4 x	O _h („Bombay“)	1:300.000	möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK	D (B)
27 x	k neg.	99,8 %	möglich aus Beständen, mit Einbestellung oder Kryo-EK	D A
1 x	Kp ^b neg.	≈ 100 %	möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK	
6 x	Fy(a-b-), Anti-Fy3	100 % Kaukasier 32 % Afrikaner (Subsahara)	möglich aus Beständen, mit Einbestellung oder Kryo-EK	D
10 x	Lu ^b neg.	99,8 %	möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK	D
12 x	Yt ^a neg.	> 99,8 % Kaukasier 98,6 % isr. Juden 97,6 % isr. Araber	möglich mit Einbestellung oder Kryo-EK	D
2 x	Vel neg.	1:4.000 1:1.700 (NOR und S)	teilweise mit Kryo-EK möglich	D
1 x	Jr(a-)	> 99,9 %	zum Zeitpunkt der Anfrage nicht möglich	A
1 x	P neg.	≈ 100 %	derzeit nicht möglich	A

Tabelle 3: Anfragen nach seltenen EK, Zentren Hagen und Ulm 2022. In Tabelle 2 und 3 verwendete Abkürzungen:

USA: Vereinigte Staaten, **GB:** Großbritannien, **AUS:** Australien, **FIN:** Finnland, **I:** Italien, **IL:** Israel, **D:** Deutschland, **A:** Österreich, **F:** Frankreich, **NRW:** Nordrhein-Westfalen, **BW:** Baden-Württemberg, **HE:** Hessen, **NS:** Niedersachsen, **BY:** Bayern, **B:** Berlin, **SA:** Sachsen-Anhalt

WAS MUSS IM BEDARFSFALL BEACHTET WERDEN?

Mehrere Zentren im deutschsprachigen Raum arbeiten an der Versorgungsoptimierung durch ambitionierte Screening-Programme auf molekulargenetischer Basis², wobei sich die Zusammensetzung der jeweiligen Multiplexe und damit die Zielantigene je nach Technik und Zielsetzung unterscheiden.

Wer in der Patientenversorgung tätig und auf der Suche nach EK mit seltenen Blutgruppenmerkmalen ist, sollte sich zunächst an seinen versorgenden Blutspendedienst wenden. Hier sind in der Regel 24/7 Fachärztinnen und Fachärzte tätig, die regelmäßig derartige Anfragen bekommen und gemeinsam mit den Klinikern die aktuelle Versorgungssituation besprechen und abschließend klären. Sofern der versorgende Blutspendedienst

für die spezielle Situation keine ausreichend großen EK-Bestände hat und/oder keine typisierten Spender einbestellen kann, wird sich das dortige ärztliche Personal an die nächstgrößere Einrichtung wenden und von dort entweder frische EK vermitteln (sofern vorhanden) oder aber geeignete Spender anbieten. Ist beides nicht möglich, wird man weiter bei der überregionalen Suche nach Präparaten unterstützen.

Grundsätzlich kann man sich bereits im Internet informieren, welche Blutspendedienste welche Spender anbieten können. Das Schweizerische Rote Kreuz hat hierzu in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie eine Datenbank erarbeitet, in welcher auf zwei Ebenen

- a) registrierte Spender und
- b) bevorratete Kryo-EK

o. g. Datenbank „Rare Donors – Seltene Spender – Rare Donneurs“ durch Anklicken des Feldes „Kryoblutbank“ (siehe **Abb. 3**) aufrufen und downloaden. Allerdings sind die Bestände natürlich begrenzt und volatil, weshalb die Angaben in der Datenbank nicht zwingend aktuell sein müssen. Klarheit bekommt man im Zweifelsfall nur über die Kontaktaufnahme mit dem ärztlichen Dienst des jeweiligen Zentrums in Hagen, Ulm oder Wien.

DER ABLAUF

Nehmen wir an, ein Patient mit z. B. O_h („Bombay“) benötigt zwei Erythrozytenkonzentrate. Solche Präparate sind kaum in frischem Zustand in Deutschland vorrätig.

Ist die Situation nicht dringlich, so kann versucht werden, registrierte Spender zu kontaktieren und zum nächstmöglichen Termin zur Spende einzubestellen.

Ist die Situation hingegen dringlich und erlaubt keinen Aufschub oder die Absprache mit dem versorgenden Blutspendedienst hat ergeben, dass Spender nicht in ausreichender Zahl und/oder nicht fristgerecht eingeladen werden können, so wird man auf kryokonservierte EK zurückgreifen müssen. In diesem Fall wird der versorgende Blutspendedienst an eines der drei o. g. Zentren in D oder A verweisen.

Der ärztliche Dienst dort wird die weitere Bereitstellung koordinieren und selbstverständlich auch Kontakt mit den

beiden anderen Zentren suchen, sofern die benötigten Präparate nicht im eigenen Bestand verfügbar sind.

Falls keines der drei Zentren die gewünschten EK zur Verfügung stellen kann, wird der ärztliche Dienst des koordinierenden Zentrums Kontakt mit internationalen Kryoblutbanken z. B. in Amsterdam, Paris oder Bristol aufnehmen. Deren Kontaktdaten sind in den deutschsprachigen Kryoblutbanken bekannt. In manchen Fällen können auf diesem Wege die gewünschten EK bereitgestellt werden. So verfügt z. B. die internationale Kryoblutbank in Paris aufgrund des großen Bevölkerungsanteils von Menschen schwarzafrikanischer Herkunft über ausreichend hohe Bestände an U-negativen EK.

Allerdings erfordert die Bereitstellung von Blutprodukten aus dem Ausland (auch aus dem EU-Ausland) Zeit, da auch die Aufsichtsbehörde im Zielland über Verbringung bzw. Import von in Deutschland nicht zugelassenen Arzneimitteln zumindest informiert werden muss. Erfahrungsgemäß muss man für derartige Situationen mit einem Zeithorizont von sicher 20 bis 36 Stunden von Indikationsstellung bis Anlieferung rechnen – je nach Tag, Tageszeit, Bürokratie und Transportmöglichkeiten.

Wichtig ist, dass Kryo-EK nur nach dem „Alles oder nichts“-Prinzip abgegeben werden, da eine „vorsorgliche“ Bereitstellung nicht möglich ist!

Es kommt z. B. immer wieder vor, dass Einrichtungen z. B. in der Geburtshilfe die rein vorsorgliche Bereitstel-



Abbildung 4a und 4b: Lagerung von Kryo-EK (High-Glycerol-Methode) bei -80 °C (Hagen) und in Flüssigstickstoff bei -196 °C (Ulm)

	Hagen	Ulm
Tiefkühlmethode	High Glycerol (HG)	Low Glycerol (LG)
Lagerung bei	-80 °C	-196 °C
Lagerungsdauer	10 Jahre und mehr	10 Jahre und mehr
Bereitstellung (Rekonstitution) 24/7 möglich	ja	ja
Zeitbedarf zwischen Auftragseingang und Auslieferung	4–6 Stunden	6 Stunden
Haltbarkeit des rekonstituierten EK laut Etikett	12 Stunden	24 Stunden
Volumen des rekonstituierten EK	≈ 260 ml	170–250 ml
Hkt des rekonstituierten EK	0,50–0,70 l/l	0,50–0,75 l/l

Tabelle 4: Kenngrößen der rekonstituierten EK aus Kryokonservierung

lung kompatibler EK aus Kryokonservierung erwarten, diese aber nur abnehmen wollen, wenn sich die tatsächliche Transfusionsindikation auch einstellt. Dies ist wegen des hohen Aufwandes, der hohen Kosten und der Bereitstellungslogistik nicht möglich. So können z. B. derartige Präparate nicht in eingefrorenem Zustand gleichsam „on demand“ bereitgestellt und bei fehlender Indikation wieder in den Kryobestand zurückgenommen werden. Interessanterweise relativiert sich auch dadurch oftmals die Indikation!

In Hagen und Ulm werden zwei verschiedene Kryokonservierungsverfahren eingesetzt. In Ulm werden die EK unter Zugabe einer geringeren Konzentration des Gefrierschutzmittels Glycerol eingefroren (LG = low glycerol), in Hagen unter Zugabe einer höheren Konzentration (HG = high glycerol). LG-Präparate werden in flüssigem Stickstoff bei -196 °C gelagert, HG-Präparate in handelsüblichen Tiefkühlschränken bei etwa -80 °C.

Durch die unterschiedliche Lagerung und die verschiedenen Rekonstitutionsverfahren (bei beiden Methoden wird das Glycerol nach Auftauen durch spezielle Waschvorgänge aus dem Präparat entfernt) unterscheiden sich Bereitstellungszeiten und manche Kenngrößen bei den beiden Verfahren (siehe **Tabelle 4**).

Ein wenig erschwerend mit Blick auf die zeitnahe Bereitstellung von kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten kam in den vergangenen Jahren noch die Quarantäneaufgabe hinzu. In der Richtlinie Hämotherapie 2017 hieß es hierzu in Abschnitt 3.2.1.2: „Nach vier Monaten Quarantänelagerung kann das kryokonservierte Erythrozytenkonzentrat therapeutisch eingesetzt werden, wenn bei einer nachfolgenden Spende oder Blutprobe die Freigabebedingungen erfüllt wurden“⁶. Diese Vorgabe hat beispiels-

weise die Planung zur Bereitstellung kryokonservierter Erythrozytenkonzentrate innerhalb eines Zeitkorridors von weniger als vier Monaten deutlich erschwert bzw. unmöglich gemacht.

Durch die „Anordnung zur Etablierung eines neuen Sicherheitsstandards von Blutkomponenten durch Festlegung aktualisierter Nachweisgrenzen für das HIV- und HCV-NAT Spender-Screening [...]“ des Paul-Ehrlich-Institutes vom 05. April 2023 wird die Bereitstellung derartiger Präparate ab 2023 deutlich vereinfacht und erleichtert⁸.

AUSBLICK

Durch die in den letzten Jahren intensivierten molekulargenetischen Screening-Programme mehrerer Blutspendeeinrichtungen hat sich die Akutversorgung bei vielen Antikörpern gegen hochfrequente Antigene spürbar verbessert. So stehen heute oft z. B. Yt^a-, Lu^b-, Vel-, k-negative oder Fy(a-b)-EK in den Lagerbeständen der großen Blutspendedienste auf Anfrage zur Verfügung.

Ebenso verfügen viele Blutspendedienste heute über Datenbanken mit entsprechend typisierten Spendern, die im Bedarfsfall einbestellt werden können.

Schwierig bleibt die Versorgung bei Patienten mit Anti-Kp^b, Anti-U, Anti-P, Anti-PP1P^k, Anti-In^b, Anti-At^a oder anderen, v. a. ethnisch konzentrierten Merkmalen oder Kombinationen von problematischen Antikörpern.

Daher müssen die Screening-Projekte fortgesetzt und intensiviert werden, denn die geeigneten Spender bleiben rar, die Versorgungsfälle hingegen nehmen zu. Hierzu ist es unabdingbar, mehr zugewanderte Menschen in

unserer Bevölkerung zur Blutspende zu bewegen. Dies gilt besonders für Menschen aus dem erweiterten arabischen Raum (z. B. Syrien, Irak), aus Vorder- und Süd-asien (z. B. Iran, Afghanistan) und aus Afrika südlich der Sahara. Dies gilt selbstverständlich gleichermaßen für die HLA-Typisierung mit Blick auf die Versorgung mit allogenen Blutstammzellzubereitungen.

Für viele sehr selten vorkommende antierythrozytäre Antikörper, z. B. Anti-Js^b und andere, gibt es in der Literatur nur wenige Informationen zur klinischen Relevanz, beispielsweise zu der Frage, ob hämolytische Transfusionsreaktionen zu erwarten oder wie stark diese ausgeprägt sein werden oder ob es bei Schwangeren zu einem Morbus haemolyticus neonatorum kommen kann oder nicht.

Informationen aus seltenen Fallbeispielen sind daher nur sehr zurückhaltend bewertbar. Deshalb wäre es im Fall einer antigeninkompatiblen Transfusion sehr hilfreich, wenn diese anonymisiert dokumentiert würde. Die Working Party Rare Donors der International Society of Blood Transfusion stellt dafür ein Formblatt zur Verfügung, das entweder von der Homepage heruntergeladen oder über

die beiden deutschen Vertreter (PD Dr. Beate Mayer, Charité Berlin; Dr. Christof Weinstock, Ulm) bezogen werden kann. Die Berichte werden weltweit gesammelt und ausgewertet und helfen so, die Datenlage zur klinischen Relevanz seltener Antikörper zu verbessern.

Natürlich mag man im Einzelfall vor der Entscheidung stehen, ob ein Patient trotz bekanntem, aber sehr seltenen Antikörper womöglich „inkompatibel“ transfundiert werden muss. Gerade vor dem Hintergrund dieser Unsicherheit sollte man aber im Interesse des Patienten schon versuchen, möglichst kompatible, ggf. auch kryokonservierte EK zu beschaffen. Ist dies jedoch nicht oder nicht in ausreichend bemessener Zeit möglich, so sollte keinem Patienten eine Transfusion vorenthalten werden, wenn es hierfür eine klare und gesicherte Indikation gibt:

„Transfusion should never be withheld from a patient with a clinical need based on a serological incompatibility“⁹.

Die Autoren



Dr. med. Robert Deitenbeck
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige
GmbH, Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen
r.deitenbeck@bsdwest.de



Dr. med. Christof Weinstock
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und
Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH
c.weinstock@blutspende.de

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

Rückstellung für Reiserückkehrer

Zusammenfassung

Die Rückstellung von Spendewilligen nach einem Aufenthalt in Endemiegebieten gewinnt angesichts klimatischer Veränderungen an Bedeutung. Für Arboviren (West-Nil-Virus, Chikungunya-Virus, Zika-Virus) hat die Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, Fristen von mehreren Wochen zwischen Rückreise und Spendetätigkeit gesetzt. Nach Besuch eines Malariaendemiegebietes ist eine Frist von sechs Monaten einzuhalten; bei längerfristigen Aufenthalten von über sechs Monaten in Risikoregionen gelten strenge Anforderungen an die Zulassung von Blutspendern. Weitere Beachtung gilt Spendewilligen nach Sexualkontakten zu Personen aus Hochprävalenzgebieten für HIV, HBV oder HCV. Der Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes stellt seinen Spendern eine Internet-Anwendung zur Verfügung. Hier können Interessierte ihre genaueren Reisedaten online eingeben und erhalten sofort Information darüber, ob bzw. ab wann sie wieder zur Spende zugelassen werden.

Summary

The deferral of donors after a stay in endemic areas is becoming more important in view of climatic changes. For arboviruses (West Nile virus, Chikungunya virus, Zika virus), the federal authority, the Paul Ehrlich Institute, has set time limits of several weeks between the return from journey and admission of blood donors. After visiting a malaria endemic area, a deferral period of six months must be followed; for longer-term stays of more than six months in risk regions, strict requirements apply to the approval of blood donors. Further attention should be paid to donors who have had sexual contact with people from high-prevalence areas for HIV, HBV or HCV. The blood donation service of the Bavarian Red Cross provides its donors with an internet application. Here, interested people can enter their exact travel data online and immediately receive information on whether or when they will be allowed to donate again.

EINLEITUNG

Die Mobilität unserer Gesellschaft nimmt stetig zu. Damit steigt auch die Wahrscheinlichkeit, dass Personen vermehrt Kontakt zu Erregern haben, die in unserer mitteleuropäischen Bevölkerung selten sind, jedoch mit Blutprodukten übertragen werden können. Zudem verbreiten sich durch Klimawandel die übertragenden Mücken. Für einzelne Krankheitserreger muss deshalb eine Abschätzung getroffen werden, ob eine Rückstellung von Spendewilligen nach Aufenthalt in einem Endemiegebiet erfolgen soll.

Kriterien hierfür sind, ob ...

- eine Übertragbarkeit durch Bluttransfusionen vorliegt.
- eine Belastung der Blutpräparate mit Erregern vorliegen kann.
- die Spender zum Zeitpunkt der Spende gesund sind und keine Symptome einer Infektion aufweisen.
- eine ausreichende Testung durchgeführt wird.

Trotz umfangreicher Testung von Spenderblut auf Infektionen werden die Blutspenden nicht auf alle denkbaren Krankheitserreger getestet, sodass die Rückstellung nach anamnestischen Angaben für die Sicherheit der Blutprodukte von großer Wichtigkeit ist.

Für die Arboviren ist dies in der Richtlinie Hämotherapie 2.2.4.3.2.2 festgelegt: Zeitlich begrenzt von der Spende zurückzustellen sind Personen, die sich unter Berücksichtigung der jeweiligen epidemiologischen Situation in einem Gebiet mit fortlaufender Übertragung von transfusionsrelevanten Arboviren, z. B. West-Nil-Virus, Zika-Virus, Chikungunya-Virus, aufgehalten haben – für eine Frist entsprechend der Inkubationszeit und Virämie, sofern nicht aufgrund einer Anordnung des PEI die Möglichkeit einer Testung besteht.

Neben den Arboviren und Arboparasiten kommen auch andere Infektionsrisiken mit regionaler Häufung vor, z. B. die variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

VARIANTE CREUTZFELDT-JAKOB-KRANKHEIT

Die variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) ist eine neurologische Erkrankung, die zu den transmissiblen spongiformen Enzephalopathien (TSE) zählt.

Symptome einer vCJD sind psychiatrische Krankheitsbilder wie Angst und Depressionen; häufig kommt es auch zu neurologischen Defiziten wie Ataxie. Die Erkrankung ist unheilbar und immer tödlich.

Die Erreger sind fehlgefaltete Prion-Proteine (PrP^{Sc}), die sich in Form von Aggregaten im Gehirn ablagern und zu den charakteristischen Schäden führen.

Im März 1996 wurden erste Fälle in Großbritannien beschrieben. Die Erkrankung wurde als humane Form der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE), der sogenannten „Mad Cow Disease“, erkannt.

Als Proteine sind die infektiösen Partikel sehr stabil und resistent gegen gängige Pathogeninaktivierungs-Verfahren. Eine sichere Diagnosestellung ist nur postmortal durch den histologischen Nachweis möglich. Als häufigster Übertragungsweg wird der Verzehr von mit BSE kontaminiertem Rindfleisch angesehen. Auch eine Übertragung durch medizinische Instrumente ist denkbar. Die Inkubationszeit wird auf fünf bis 15 Jahre geschätzt¹. In experimentellen Studien konnte eine Übertragung von Schaf zu Schaf gezeigt werden. Im Vereinigten Königreich sind Einzelfälle von Übertragungen durch Bluttransfusionen beschrieben.

Auf der Basis dieser Risikoabschätzung sind in der Richtlinie Hämotherapie folgende Spenderausschlusskriterien vorgesehen:

Personen mit dem Risiko der Übertragung spongiformer Enzephalopathien (TSE):

- nach Behandlung mit aus menschlichen Hypophysen gewonnenen Hormonen,
- nach Erhalt von Dura mater- bzw. Korneatransplantaten,
- bei nachgewiesener oder vermuteter TSE (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder andere TSE),
- wegen eines familiären Risikos, eine TSE zu entwickeln (bekannte Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder eine andere TSE bei einem oder mehreren Blutsverwandten),
- nach einem Aufenthalt im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland von insgesamt mehr als sechs Monaten in den Jahren 1980–1996,
- nach einer Operation und/oder Transfusion (zelluläre Blutprodukte, therapeutisches Plasma) im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland nach dem 01.01.1980.

MALARIA

Malaria ist eine Infektionskrankheit, die von Plasmodien verursacht wird. Die Übertragung erfolgt durch Stiche der Anopheles-Mücke, die zusammen mit dem Menschen das Haupterreger-Reservoir der fünf humanpathogenen Arten Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae und in Südostasien das Plasmodium knowlesi darstellt.

Gemäß WHO-Malaria-Report 2022 lag die Zahl der Malariafälle 2021 bei 247 Millionen und 619.000 Todesfällen. 95 % der weltweiten Malariafälle treten in Afrika auf². Im Jahr 2020 gab es 2.369 bestätigte Malariafälle in der EU³.

Die klinischen Symptome der Malaria sind wiederkehrende Fieberschübe, die auch periodisch auftreten. Zusätzlich können Schwindel, Erbrechen, Muskelschmerzen und weitere abdominelle Beschwerden auftreten. Die Erkrankung geht mit einer Hämolyse einher. Die Symptome der transfusionsassoziierten Infektion sind der natürlich erworbenen Infektion im Wesentlichen ähnlich. Allerdings können aufgrund einer fehlenden Teilimmunität in nicht endemischen Ländern wie Deutschland die Verläufe schwerwiegender und häufig tödlich sein. Zudem sind Empfängerinnen und Empfänger von Bluttransfusionen im Rahmen der Grunderkrankung oder deren Therapie oft immunsupprimiert⁴.

Im März 2019 ist eine 86-jährige Patientin nach einer Hüftoperation im österreichischen Kärnten an Malaria verstorben. Die Spenderin des transfundierten Blutpräparats hatte sich zuvor in Uganda aufgehalten und sich mit Malaria infiziert.

Die Vorgaben zur Spenderrückstellung finden sich in der Richtlinie Hämotherapie 2.2.4.3.2.2: Zeitlich begrenzt von der Spende zurückzustellen sind Personen, nach Besuch eines Malaria-Endemiegebietes für mindestens sechs Monate.

Mehrfache Malaria-Infektionen bei einer Person in einem Endemiegebiet können eine sogenannte Semiimmunität bewirken. Semiimmune Personen können somit einen schwächeren Krankheitsverlauf haben. Der Arbeitskreis Blut beim Robert Koch-Institut befürchtet in seiner Stellungnahme vom 30.11.2021 insbesondere bei Semiimmunen eine chronische Infektiosität. „Wegen zum Teil sehr langer Überlebenszeiten der Malariaparasiten im menschlichen Organismus können auch noch Jahre nach einer abgelaufenen Malaria Parasiten im Blut vorhanden sein

und eine Infektion bei der Empfängerin oder dem Empfänger verursachen.“

Aufgrund dieser Überlegungen sind in der Richtlinie Hämotherapie 2.2.4.3.2.2 neben der Rückstellung nach kurzzeitigem Aufenthalt in einem Endemiegebiet Personen von der Spende zurückzustellen oder auszuschließen, die in einem Malaria-Endemiegebiet geboren oder aufgewachsen sind oder die sich kontinuierlich über mehr als sechs Monate in einem Malaria-Endemiegebiet aufgehalten hatten.

DURCH ARBOVIREN ÜBERTRAGENE ERKRANKUNGEN

Arboviren sind Viren, die durch den Stich oder Biss von Arthropoden (Gliederfüßler: Insekten, Tausendfüßler, Krebstiere und Spinnentiere) auf Wirbeltiere übertragen werden können.

Relevant in der Transfusionsmedizin sind insbesondere die Flaviviren, die sich auch im Zuge des Klimawandels in vielen subtropischen und tropischen Regionen zunehmend ausbreiten. Zu den Flaviviren gehören unter ande-

rem Zika-Viren, Dengue-Viren (DENV), West-Nil-Viren (WNV) und Usutu-Viren.

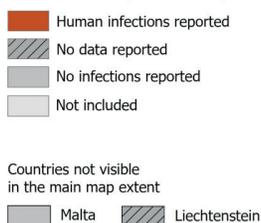
West-Nil-Virus

Das West-Nil-Virus (WNV) ist ein Flavivirus, das durch Stechmücken übertragen wird. Der Erreger wurde erstmals 1937 im West-Nil-Gebiet in Uganda entdeckt. Seit Sommer 1999 vermehrt sich das Virus in den USA sowie Kanada. Der Hauptvektor sind die in ganz Deutschland auch vorkommenden Culex-Mücken. Ein Hauptvertreter ist die gemeine Stechmücke (*Culex pipiens*). WNV gehört zu den weltweit am weitesten verbreiteten Zoonosen. Die Hauptwirte sind wildlebende Vögel. Dies sind auch die Amplifikationswirte mit hoher Virämie. Eine Übertragung kann aber auch auf Fehlwirte wie Pferde oder Menschen mit niedriger Virämie erfolgen^{5,6}.

Eine Übertragung kann bei den für Stechmücken günstigen Wetterverhältnissen stattfinden. Dies ist in Deutschland vor allem der Spätsommer. In Südeuropa sind Übertragungen bis in den November beobachtet worden (RKI). Seit 2018 wurde in Deutschland über WNV-Infektionen bei Pferden und Vögel berichtet. Im Spätsommer 2019 gab es die ersten Fälle bei Menschen in Deutschland.



Distribution of human West Nile virus infections in NUTS 3 or GAUL 1 regions of the EU/EEA and neighbouring countries during the 2022 season, as of 31 May 2023.



Administrative boundaries: © EuroGeographics ©
The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. Map produced by ECDC on 5 June 2023

Abbildung 1: Regionen mit gesicherter autochthoner West-Nil-Virus Übertragung in Europa im Jahr 2022.

(Quelle: European Centre for Disease Prevention and Control)

Aufgrund der Fälle in Nordamerika hat das PEI mit Bekanntmachung im BAnz. Nr. 180 vom 27. September 2003, S. 21665 die Anordnung getroffen, dass Menschen, die sich „jeweils in der Zeit vom 01. Juni bis 30. November auf dem nordamerikanischen Kontinent aufgehalten haben, wenn zwischen dem Tag der Rückkehr von dort und dem Tag der Blut- oder Plasmaspende weniger als vier Wochen vergangen sind“ von der Spende zurückzustellen sind.

Wegen des Auftretens des WNV in Teilen Europas wurde der Bescheid des PEI 11. April 2014 (2014-01-22-anordnung-ausschluss-blutspender-wnv.pdf, www.pei.de) ergänzt. Die Rückstellung von Blutspendern wird auch auf alle Länder ausgeweitet, die sich in der Zeit vom 01. Juni bis 30. November eines jeden Jahres im vom PEI benannten WNV-Endemiegebieten an zwei aufeinander folgenden Tagen aufgehalten haben. Die Daten stützen sich auf die Meldungen der bestätigten WNV-Übertragungen der European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) und müssen zu jedem Monatsanfang aktualisiert werden.

Mit Bescheid vom 18. März 2020 wird diese Anordnung auf Deutschland ausgedehnt. Alternativ zur Rückstellung ermöglicht das PEI eine Testung mittels NAT. Von dieser Option haben alle Blutspendedienste des DRK Gebrauch gemacht, sodass hier keine Rückstellung erforderlich ist.

Zika-Virus

Dieses Virus wird vor allem durch Mücken der Gattung Aedes (Gelbfiebermücke: *Aedes aegypti* oder Asiatische Tigermücke: *Aedes albopictus*) übertragen. Als Virus-Reservoir dient der Mensch.

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt meist durch den Stich einer infizierten Mücke. Die Viren vermehren sich in der Haut des infizierten Menschen und gelangen von dort aus in die Blutbahn.

Das Virus wurde erstmals 1947 aus Affen aus dem Zika-Urwald in Uganda isoliert. Seit 2007 hat das Zika-Virus mehrere Ausbrüche im Pazifik verursacht, und seit 2015 verbreitet es sich vor allem in Südamerika. Es verursacht bei Menschen in aller Regel nur milde Symptome und in dem Großteil der Fälle klinisch inapparente Verläufe.

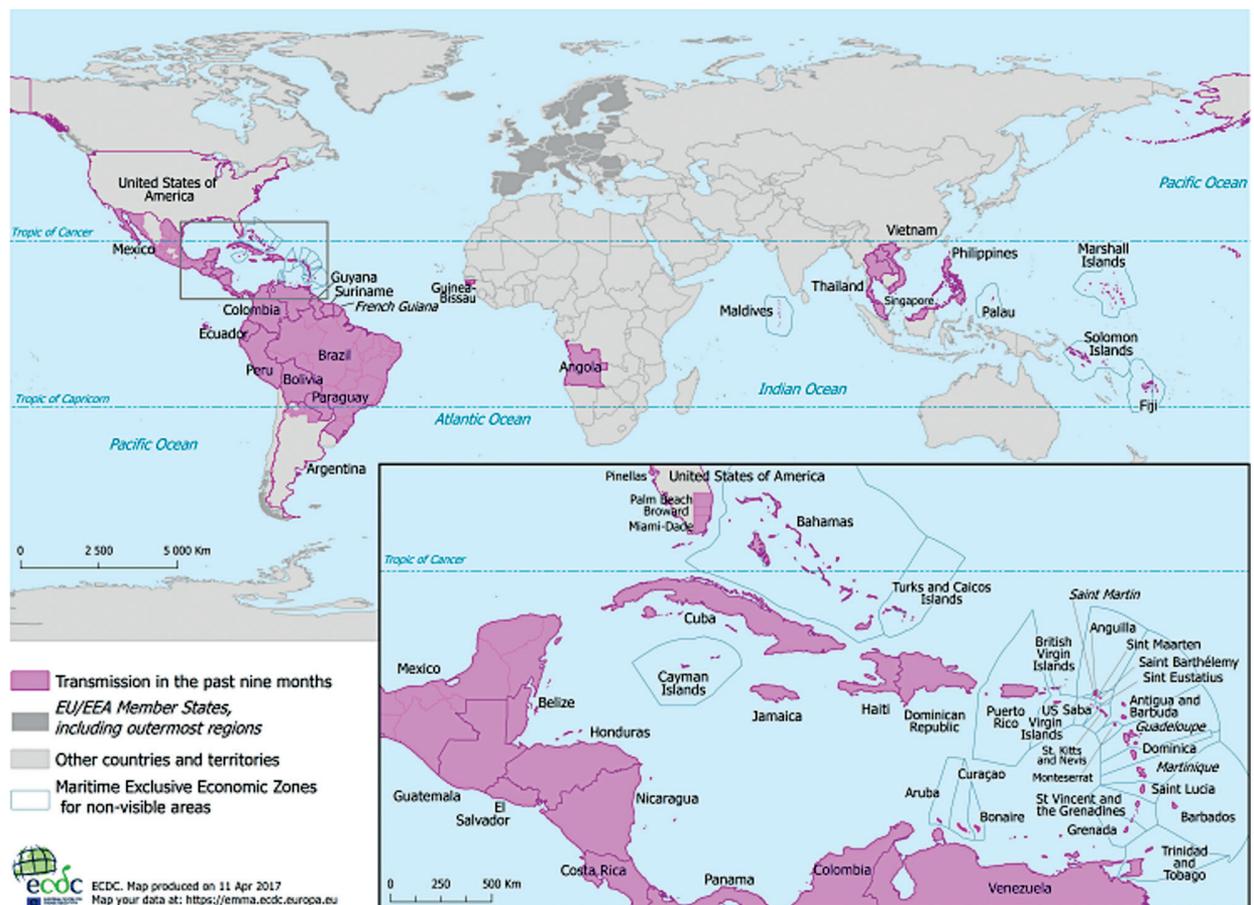


Abbildung 2: Regionen mit gesicherter autochthoner Zika-Virus Übertragung weltweit.

(Quelle: European Centre for Disease Prevention and Control)

Problematisch ist die mögliche Verursachung von angeborenen Mikrozephalien, Fehlbildungen und Gullian-Barré-Syndromen. Eine Häufung von Mikrozephalien wurde in Folge der neuen Zika-Endemie im Nordosten Brasiliens beobachtet^{7,8}.

Aufgrund dieser Risikosituation erging mit Bekanntmachung im Banz. AT 13. April 2016 B7 und Ergänzung des Bescheides des PEI vom 23. September 2016 folgender Bescheid:

„Bei der Herstellung von Vollblut, zellulären Blutkomponenten und gefrorenem Frischplasma, die keinem Verfahren zur Virusinaktivierung unterworfen wurden, darf kein Ausgangsmaterial aus Spenden verwendet werden, deren Spender sich in den letzten vier Wochen vor der Blut- oder Plasmaspende in einem Risiko-Endemiegebiet für Zika-Viren aufgehalten haben.“

Dengue-Virus

Die Bezeichnung Dengue bezieht sich auf das portugiesische Wort für „eitel“, „geziert“, das auf den in Folge der Schmerzen gezierten Gang eines Infizierten hinweist.

Das Dengue-Fieber ist die häufigste durch Mücken übertragene Virusinfektion. In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts haben sich durch globale Reise- und Handelsbewegungen verschiedene Spezies der Aedes-Mücke

in allen tropischen Zonen der Welt verbreitet. Aber auch in Europa, z. B. in Südfrankreich, sind autochthone Fälle beschrieben worden. Die Zahl der jährlich Infizierten beläuft sich auf 50 bis 100 Millionen Menschen davon werden etwa 500.000 hospitalisiert⁹. Es sind einzelne Fälle der Übertragung durch Bluttransfusionen beschrieben¹.

Klinisch kann es neben milden Verläufen, klassischem Dengue-Fieber auch zu schwerem hämorrhagischem Fieber kommen. Die Symptomatik des klassischen Dengue-Fiebers ist eine Trias aus Fieber, Exanthem, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen. Die schweren, hämorrhagischen Verläufe treten vor allem bei Zweitinfektionen auf.

In seiner Stellungnahme von 2011 beschrieb der Arbeitskreis Blut beim RKI das Risiko der Übertragung durch Bluttransfusionen als gering. Eine spezielle Rückstellung wegen des Risikos einer Dengue-Virus-Übertragung wird nicht gefordert, da eine Rückstellung von sechs Monaten nach Aufenthalt in einem Malariarisikogebiet und von vier Wochen nach einem fieberhaften Infekt ohnehin gefordert ist.

Aufgrund der zunehmenden Verbreitung auch in Europa hat sich der Blutspendedienst des BRK entschlossen, auch bei Risikogebieten für das Dengue-Virus eine vierwöchige Rückstellung vorzunehmen.

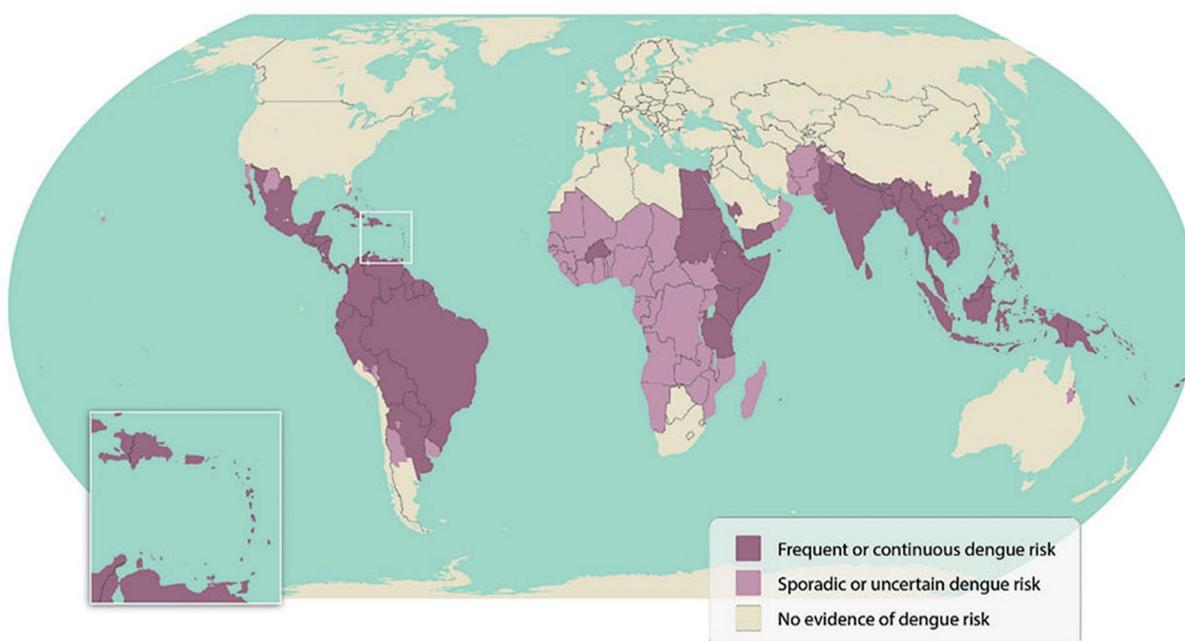


Abbildung 3: Verteilung von Dengue-Virus in der Welt (Quelle: Centers for Disease Control and Prevention)

Chikungunya-Virus

Das Chikungunya-Virus ist ein Alphavirus und gehört zu den Togaviridae. Chikungunya ist eine von Aedes-Mücken übertragbare Erkrankung, die sich vor allem in den tropischen und subtropischen Regionen Amerikas, Afrikas und Asiens verbreitet hat. Der Mensch ist das Hauptreservoir des Chikungunya-Virus (CHIKV). Der Begriff Chikungunya leitet sich von einem ostafrikanischen Wort für „der gekrümmt Gehende“ ab.

Klinisch äußert sich eine Infektion durch Fieber, Arthralgie und Hautausschlag. Bei schweren Verläufen können die Gelenkschmerzen monatelang anhalten. In seltenen Fällen kann es zu tödlichen Verläufen kommen¹⁰.

Es besteht ein theoretisches Risiko der Übertragung durch Bluttransfusionen¹. Um auszuschließen, dass infizierte, aber symptomfreie Menschen infektiöses Blut spenden, die aus Endemiegebieten einreisen, hat das Paul-Ehrlich-Institut mit der Bekanntmachung im Banz. Nr. 37 vom 22. Juli 2007, S 1898 eine Rückstellung von zwei Wochen angeordnet.

Bescheid: „Bei der Herstellung von Vollblut, zellulären Blutkomponenten und gefrorenen Frischplasmen, die keinem Verfahren zur Virusinaktivierung unterworfen wur-

den, darf kein Ausgangsmaterial aus Spenden verwendet werden, deren Spender sich innerhalb von zwei Wochen vor der Blut- oder Plasmaspende in einem Chikungunya-Endemiegebiet aufgehalten haben.“

HBV, HCV UND / ODER HIV

Auch für die sexuell übertragbaren Viren HBV, HCV und / oder HIV sind in der Richtlinie Hämotherapie Rückstellungen vorgesehen: Kapitel 2.2.4.3.2.2: Zeitlich begrenzt von der Spende zurückzustellen sind Personen, die aus einem Gebiet eingereist sind, in dem sie sich kontinuierlich länger als sechs Monate aufgehalten haben, und in dem sich HBV-, HCV-, HIV- oder HTLV-1/-2-Infektionen vergleichsweise stark ausgebreitet haben, für vier Monate nach dem letzten Aufenthalt.

WEITERE KRANKHEITSERREGER

Neben den erwähnten Krankheitserregern kann es zu zusätzlichen Risiken kommen. In diesem Zusammenhang müssen neu aufgetretenen Ausbrüche von Viren oder anderen infektiösen Erregern laufend beobachtet werden. Die Richtlinie Hämotherapie erfasst dies in Kapitel 2.2.4.3.2.5 Rückstellung wegen besonderer epidemio-

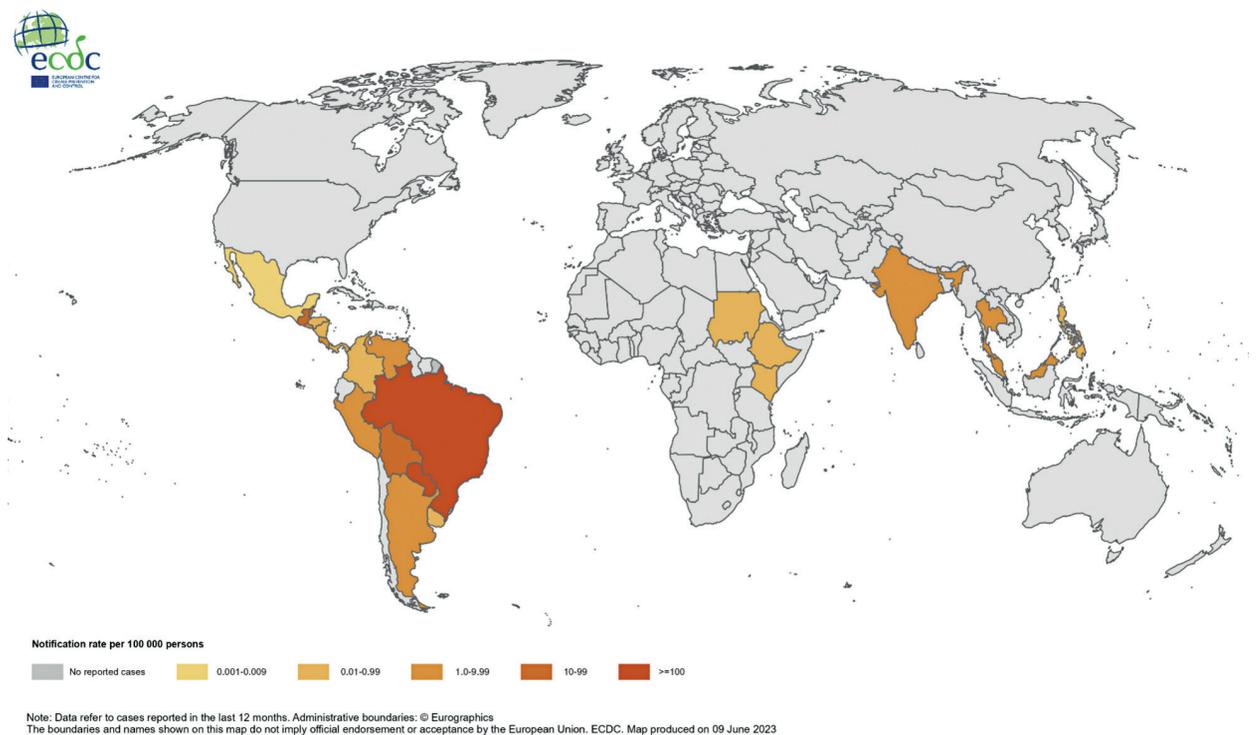


Abbildung 4: Regionen mit gesicherter autochthoner Chikungunya-Virus Übertragung in der Welt von Juni 2022 bis Mai 2023

(Quelle: European Centre for Disease Prevention and Control)

logischer Situationen: Zeitlich begrenzt von der Spende zurückzustellen sind Personen mit einem Expositionsrisiko bei besonderen epidemiologischen Situationen, wie Epidemien oder Ausbrüchen, angepasst an die entsprechende Situation.

REISE-CHECK BSD BRK

Zur Sicherstellung der Rückstellungen nach Auslandsaufenthalten stellt das PEI den Blutspendediensten eine Datenbank zur Verfügung: Datenbank Spenderrückstellung – Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de). Diese ist gemäß Bescheid vom 31. August 2018 verbindlich. Die Datei umfasst die Länder mit Endemiegebieten für Zika-Virus, West-Nil-Virus, Chikungunya-Virus, Plasmodien und Prionen (variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit).

Diese Datenbank differenziert aber nicht zwischen einzelnen Risikoregionen eines Landes, sondern weist nur gesamte Staaten als Risikoregionen aus, sodass die meisten Blutspendedienste eine eigene weitergehende Differenzierung vornehmen. Ein Beispiel dafür ist Südkorea, das in der Datenbank des PEI als Staat mit Malaria-Risiko ausgewiesen ist. Bei näherer Betrachtung (hierzu finden sich auch Datenquellen in der PEI-Datenbank) sind jedoch nur die nördlichen, ländlichen Gebiete der Grenzprovinzen zu Nordkorea betroffen – und dies nur zwischen März und Dezember¹¹ (Quelle: CDC).

Um Spender vor dem Blutspendetermin eine Information zur Spendetauglichkeit zur ermöglichen, wurde im Auftrag des BSD BRK ein digitaler Reise-Check entwickelt, der allen Spendern auf der Homepage zur Verfügung steht.

Reise-Check: <https://www.blutspendedienst.com/reise-check>



Blutspendedienst Karriere Presse Kliniken & Praxen Kontakt

BLUTSPENDE TERMINE BLOG PARTNER

Sie sind hier: / Startseite / Services / Reise-Check

Reise-Check

Gut erholt zurück aus der Sonne und motiviert für die nächste Blutspende? Bitte beachten Sie eventuelle Wartezeiten nach Aufhalten in gewissen Ländern bzw. Regionen.

Geben Sie einfach Ihr Reiseziel ein und nennen Sie uns den Zeitraum Ihrer Reise – wir nennen Ihnen Ihr nächstmögliches Spendedatum!

Hinweis: Der **Reise-Check** gilt **ausschließlich für Vollblutspender**, nicht jedoch für Thrombozyten- oder Plasmaspender.

REISEZIEL

Land A-Z ▼ **ODER** Ort-Suche

REISEZEIT

Startdatum * **Enddatum ***

SUCHEN

Abbildung 5: Eingabe der Reisedaten im Reise-Check (Südkorea)

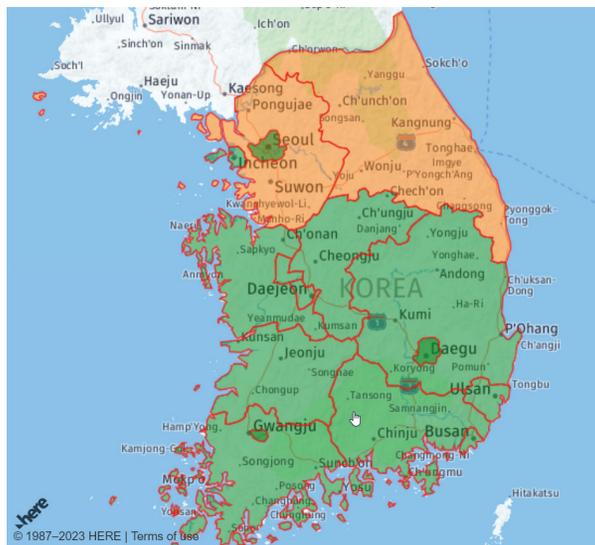
In diesem können Spender ihre Reisezeit und Reiseziele eingeben und bekommen dann den Hinweis auf eventuelle Rückstellungen und das nächstmögliche Spendedatum. Ein Aufenthalt in einer Region, die nur als WNV-Endemiegebiet eingestuft wird, führt in diesem Reise-Check zu keiner Rückstellung, da bei den DRK-Blutspendediensten eine NAT-Testung auf WNV erfolgt.

Beim Reise-Check werden unter anderem Risiken für Malaria (kurz- und langfristige Aufenthalte), Chikungunya- und Zika-Virus berücksichtigt. Während der COVID-19-Pandemie wurden auch entsprechende Virusvarianten- und Hochrisikogebiete für COVID-19 mit einem Sperrvermerk versehen.

BEISPIEL

Im folgenden Beispiel hat ein Spender im Reise-Check einen Aufenthalt in Südkorea vom 01. August bis zum 31. August 2023 angegeben:

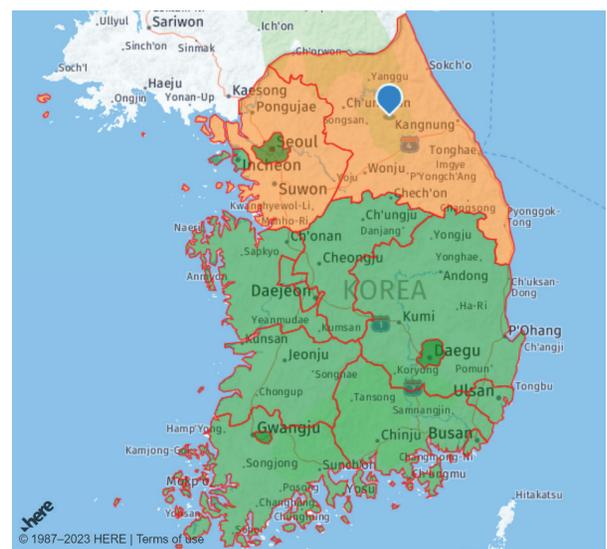
Es erscheint die Karte von Südkorea: Die grünen Regionen sind freie Provinzen; die nördlichen, orange gefärbten Provinzen sind als teilweise Risikoregionen ausgewiesen:



SÜDKOREA

Abbildung 6a: Karte von Südkorea – freie Provinzen (grün) und teilweise Risikoregionen (orange)

Gibt der Spender einen Aufenthalt in der Provinz Gangwon (Kangwon-Do) an, wird er informiert, dass er wegen eines Malariarisikos bis zum 02. März 2024 (184 Tage ab Rückkehr, entsprechend sechs Monaten) nicht spenden kann:



SÜDKOREA, GANGWON

Ihr nächstmögliches Spendedatum ist: 02.03.2024.

Abbildung 6b: Rückstellung von 6 Monaten (184 Tage) ab Reiserückkehr nach Aufenthalt in einer Risikoregion

Der Spender wird jedoch auch darüber informiert, dass nur die ländlichen Gebiete der Grenzprovinzen betroffen sind (siehe **Abbildung 7**). Gleichzeitig erfolgt die Information, dass Personen, die in Malariagebieten geboren sind oder sich kontinuierlich dort länger als sechs Monate aufgehalten haben, nicht spenden können und sich erst mit der Spenderhotline in Verbindung setzen sollen:

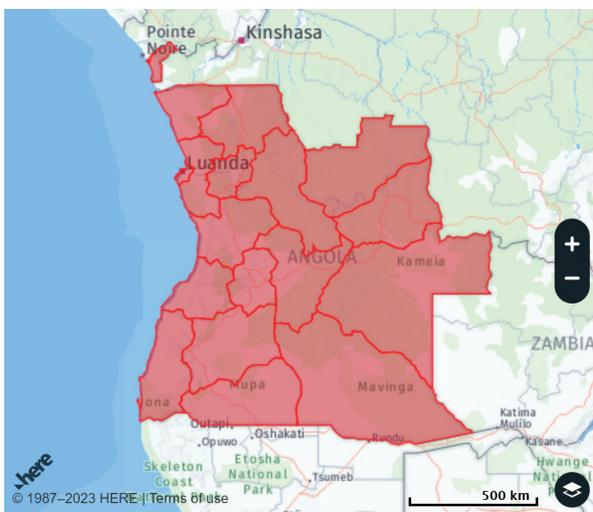
INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSRSIKEN:

Gebiet: Gangwon
Monate: März, April, Mai, Juni, Juli, August, September, Oktober, November, Dezember
Infektion: **Malaria**
Infektionsrisiko: teilweise
Spendesperre: 184 Tage
Hinweis: Nur bei Aufenthalt von März bis Dezember in den ländlichen Gebieten der Provinzen Kyönggi-Do oder Kangwon-Do entlang der Grenze zu Nordkorea besteht eine Rückstellfrist von 6 Monaten. Die Stadt Seoul, Incheon und alle anderen Provinzen sind nicht betroffen.

Bei einem **ununterbrochenen Aufenthalt** von **6 Monaten** oder länger bzw. für **Menschen, die dort geboren** sind, muss vor der Zulassung zur Blutspende eine **Einzelfallprüfung** erfolgen. Bitte wenden Sie sich an unsere Spenderhotline **0800 11 949 11** oder info@blutspendedienst.com.

Abbildung 7: Genauere Informationen zur Rückstellung nach Aufenthalt in einer Risikoregion

Gibt der Spender im Reise-Check einen Aufenthalt vom 01. bis zum 31. August 2023 in Angola an, zeigt die Karte von Angola eine Sperre (rot) ohne zeitliche oder regionale Ausnahmen an. Der Spender muss für sechs Monate ab Rückkehr pausieren:



ANGOLA

Ihr nächstmögliches Spendedatum ist: 02.03.2024.

Abbildung 8: Karte von Angola – das gesamte Land ist als Malaria-Risikoregion eingestuft

Der Autor



Dr. med. Ernst-Markus Quenzel
Facharzt für Transfusionsmedizin
Ärztlicher Leiter Mobile Blutspende
Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes
e.quenzel@blutspendedienst.com

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

Serologische Untersuchung von Blutspenden auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 (SeBluCo-Studie) – Blutspendedienste unterstützen die Pandemieüberwachung

SeBluCo-Studiengruppe: Ruth Offergeld, Karina Preußel, Thomas Zeiler, Konstanze Aurich, Barbara I. Baumann-Baretti, Sandra Ciesek, Victor M. Corman, Viktoria Dienst, Christian Drosten, Siegfried Görg, Andreas Greinacher, Marica Grossegesse, Sebastian Haller, Hans-Gert Heuft, Natalie Hofmann, Peter A. Horn, Claudia Houareau, Ilay Gülec, Carlos L. Jiménez-Klingberg, David Juhl, Monika Lindemann, Silke Martin, Hannelore K. Neuhauser, Andreas Nitsche, Julia Ohme, Sven Peine, Ulrich J. Sachs, Lars Schaade, Richard Schäfer, Heinrich Scheiblauer, Martin Schlaud, Michael Schmidt, Markus Umhau, Tanja Vollmer, Franz F. Wagner, Lothar H. Wieler, Hendrik Wilking, Malte Ziemann, Marlow Zimmermann, Matthias an der Heiden

Zusammenfassung

Blutspendeproben können die SARS-CoV-2-Serosurveillance unterstützen, um Maßnahmen zur Infektionskontrolle anzupassen. In einer wiederholten Querschnittsstudie von April 2020 bis April 2021, September 2021 und April/Mai 2022 wurden aus 13 Blutspendeeinrichtungen 134.510 Proben in 28 Regionen auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 getestet. Die Seroprävalenz lag bis Dezember 2020 unter 2 % und stieg im April 2021 auf 18,1 %, im September 2021 auf 89,4 % und im April/Mai 2022 auf 100 %. Die Untererfassung lag in den ersten beiden Wellen der Pandemie zwischen 5,1 und 1,1 und blieb danach unter 2, was auf eine angemessene Teststrategie und ein funktionierendes Meldesystem in Deutschland hinweist.

Summary

Blood donor samples can support SARS-CoV-2 serosurveillance to adapt infection control measures. In a repeated cross-sectional study 134,510 specimens from 13 blood establishments in 28 study regions were tested for antibodies against SARS-CoV-2 from April 2020 to April 2021, September 2021, and April/May 2022. The SARS-CoV-2 seroprevalence remained below 2 % until December 2020 and increased to 18.1 % in April 2021, 89.4 % in September 2021, and to 100 % in April/May 2022. Underreporting ranged between 5.1 and 1.1 in the first two waves of the pandemic and remained below 2 afterwards, indicating an adequate test strategy and notification system in Germany.

Nachdem im Januar 2020 die ersten Infektionen mit dem Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2) in Deutschland auftraten¹, wurde schnell deutlich, dass Informationen über die Ausbreitung der Pandemie für die Entscheidungen zur Infektionskontrolle dringend benötigt wurden. Dies war wichtig, da auch asymptomatische Träger der Infektion zum Geschehen beitragen².

Die meisten Personen entwickeln nach einer Infektion bzw. Impfung messbare Antikörper. Seroprävalenzstudien können daher helfen, jene Infektionen zu identifizieren, die nicht im Meldesystem erfasst werden. Initial wurde die Mehrzahl der Seroprävalenzstudien einmalig in bestimmten Regionen oder nur in einen bestimmten Teil der Bevölkerung durchgeführt³⁻⁷. Wiederholte und repräsentative Stichproben aus der Allgemeinbevölkerung waren in Zeiten von Social Distancing und Lockdown außerordentlich schwierig. Daher wurde schon früh in der Pandemie erwogen, Restproben von Blutspenden für diesen Zweck zu nutzen, da diese auch in der Pande-

mie in großer Anzahl und über einen langen Zeitraum verfügbar waren und effizient getestet werden konnten. Die Blutspende-basierte Serosurveillance war auch international Teil der Strategie zur Pandemieüberwachung⁸⁻¹³. Mehr als 300 Seroprävalenzstudien unter Blutspendenden wurden in 39 Ländern durchgeführt und insgesamt mehr als 7 Mio. Proben analysiert¹⁴. Die geschätzte Seroprävalenz lag zwischen 0,1 % in Neuseeland im Dezember 2020 und 100 % in Schottland im Mai 2022¹⁵.

In Deutschland wurde im April 2020 die SeBluCo-Studie (Serologische Untersuchung von Blutspendenden auf SARS-CoV-2-Antikörper) als wiederholte Querschnittsstudie für ein Jahr von Ende April 2020 bis April 2021 geplant und um zusätzliche Proben aus September 2021 und April/Mai 2022 ergänzt. Mit diesem Ansatz konnten wir den Anteil von SARS-CoV-2-Antikörpern bei Blutspendenden ab 18 Jahren fortlaufend erfassen. Um die Ergebnisse als Proxy für das Vorhandensein von Antikörpern in der gesunden erwachsenen Allgemeinbevölkerung im

Alter von 18 bis 65 Jahren zu interpretieren, haben wir die Daten gewichtet, um die demografischen Unterschiede der untersuchten Population zur Allgemeinbevölkerung zu berücksichtigen. Die geschätzte Seroprävalenz kann auch verwendet werden, um den Grad der Untererfassung in anderen Überwachungssystemen aufgrund nicht diagnostizierter oligo- oder asymptomatischer Infektionen zu schätzen.

2. MATERIALIEN UND METHODEN

In der SeBluCo-Studie wurden anonymisierte Restproben von Blutspenden der teilnehmenden Blutspendeeinrichtungen (BE) in Deutschland von April 2020 bis April 2021, September 2021 und April/Mai 2022 eingeschlossen. Nur Proben von Personen, die explizit zur Spende von SARS-CoV-2-Rekonvaleszentenplasma eingeladen worden waren, wurden ausgeschlossen. Es nahmen BE aller Träger an der Studie teil: Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes, staatlich-kommunale Blutspendeeinrichtungen und Blutspendedienste privater Träger.

Alle Spendenden waren bei der Spende beschwerdefrei. Nach den Vorgaben des Paul-Ehrlich-Instituts wurden Spendewillige nach einer abgeklungenen (Coronavirus-) COVID-19-Infektion für vier Wochen zurückgestellt. Eine SARS-CoV-2-Impfung führte bei Wohlbefinden nicht zu einer Rückstellung. Die BE sammelten Proben in 28

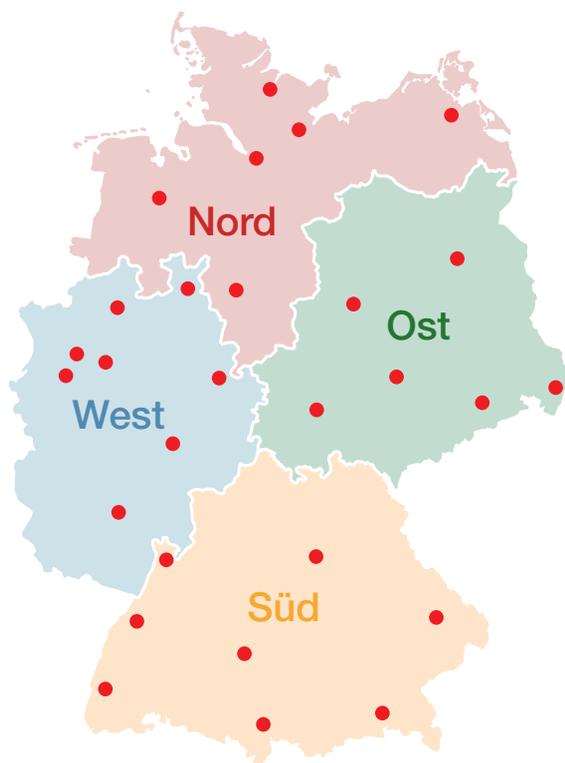


Abbildung 1: Geografische Verteilung der Entnahmeregionen der SeBluCo-Studie

Entnahmeregionen in 14 Bundesländern. Für die Analyse wurden Daten innerhalb der vier markierten Großregionen Nord, Ost, Süd und West ausgewertet (**Abbildung 1**).

In jeder der 28 Entnahmeregionen wurden im Jahr 2020 und bis April 2021 alle zwei Wochen ca. 170 Proben gesammelt, also etwa 10.000 Proben pro Monat. Eine weiterer Querschnitt mit ca. 170 Proben/Entnahmeregionen wurde in den Kalenderwochen (KW) 36 und 37 im September 2021 gewonnen. Bei einer weiteren Stichprobe im Jahr 2022 wurden ca. 500 Proben je Entnahmeregionen untersucht.

Folgende BE nahmen teil:

- DRK-Blutspendedienst West (vier Entnahmeregionen)
- Universitätsmedizin Greifswald (eine Entnahmeregion)
- Universitätsklinikum Magdeburg (eine Entnahmeregion)
- Universitätsklinikum Gießen und Marburg (eine Entnahmeregion)
- Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (eine Entnahmeregion)
- Universitätsklinikum Essen (eine Entnahmeregion)
- Universitätsklinikum Freiburg (eine Entnahmeregion)
- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (zwei Entnahmeregionen)
- Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes (vier Entnahmeregionen)
- DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Frankfurt (sechs Entnahmeregionen)
- Haema AG (drei Entnahmeregionen)
- Blutspendedienst des Deutschen Roten Kreuzes NSTOB (zwei Entnahmeregionen)
- Institut für Labor- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum NRW (eine Entnahmeregion).

2.1. Laboruntersuchungen

Alle Proben bis einschließlich September 2021 wurden mit dem semiquantitativen Anti-SARS-CoV-2-ELISA (IgG) (EUROIMMUN, Lübeck, Deutschland) entsprechend der Herstellerangaben auf Antikörper gegen die S1-Domäne des Spike-Proteins (S1-Antikörper) getestet. Proben mit einer Ratio von $\geq 1,1$ wurden als positiv gewertet. Die initiale ELISA-Testung erfolgte entweder beim Robert Koch-Institut (RKI) (sechs BE, 14 Entnahmeregionen) oder bei der jeweiligen BE. Die Sensitivität und Spezifität des

Tests wurden für die in der Studie verwendete spezifische Charge mit 83,03 % bzw. 99,65 % bestimmt¹⁸. Für die Untersuchung in 2022 wurde der Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S-Total Antikörper-Assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) auf Antikörper gegen das Spike-Protein (S-Antikörper) entsprechend der Herstellerangaben verwendet. Proben mit einem Cutoff-Index (COI) von $\geq 1,0$ wurden als positiv angesehen. (98,8 % Sensitivität und 100 % Spezifität)¹⁸. Die Untersuchungen mit dem Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S-Total Antikörper-Assay wurden im DRK-Blutspendedienst West (15 Entnahmeregionen) oder in den jeweiligen BE durchgeführt.

Ab Januar 2021 wurden S1-positive Proben zusätzlich mit dem Roche Elecsys® N-Total-Antikörper-Assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) auf Antikörper gegen das Nukleokapsid (N)-Antigen (N-Antikörper) untersucht, um Antikörper nach Infektion von denen zu unterscheiden, die ausschließlich nach Impfung gebildet wurden.

In Deutschland sind nur Impfstoffe mit Spike-Protein-Antigenen zugelassen, so dass nach einer ausschließlichen Impfung nur Antikörper gegen das S-Antigen nachweisbar sind, während nach einer Infektion auch N-Antikörper nachgewiesen werden können. Die Untersuchung auf N-Antikörper wurde bis September 2021 vom Zentrallabor des DRK Blutspendedienst West für alle BE nach Herstellerangaben durchgeführt, in 2022 für 15 Entnahmeregionen im DRK-Blutspendedienst West oder den jeweiligen BE. Proben mit einem Cutoff-Index (COI) von $\geq 1,0$ wurden als positiv angesehen (95,07 % Sensitivität und 100 % Spezifität)¹⁶. S1-positive Proben mit N-Antikörpern wurden als Folge einer Infektion mit SARS-CoV-2 (mit oder ohne zusätzliche Impfung) angesehen, während Antikörper nur gegen das S1-Protein als impfstoffinduziert definiert wurden.

Sämtliche Analysen zur Sensitivität und Spezifität der Tests wurden durch die Prüfstelle für *in vitro* Diagnostik am Paul-Ehrlich-Institut durchgeführt.

Im Jahr 2022 erschwerte der natürlich vorkommende Rückgang von N-Antikörpern nach einer Infektion (das so genannte waning) eine laborbasierte Entscheidung über die Art der vorhandenen Antikörper. Daher bildet der Anteil an N-Antikörpern nur die minimale infektionsbedingte Prävalenz ab.

Die meisten (96,8 %, n=4.634) der bis April 2021 eingegangenen positiven Proben wurden zusätzlich in einem

Plaque-Reduktions-Neutralisationsassay (PRNT) (n=647) und/oder einem Surrogat-Virus-Neutralisationstest (sVNT) (n=4.246; cPass™ Neutralization Antibody Detection Kit, Genscript Biotech, Piscataway Township, NJ, USA) analysiert. Eine Teilmenge von 379 N-positiven Proben, die im Jahr 2022 gesammelt wurden, wurde mit diskriminierendem sVNT untersucht, der zwischen Wildtypvirus und Omikron-Variante unterscheiden konnte.

Die PRNT wurden entweder am Konsiliarlabor für Coronaviren an der Charité, dem Institut für Virologie der Goethe-Universität Frankfurt oder am RKI nach demselben Protokoll unter Verwendung von VERO E6-Zellen (#85020206, European Collection of Authenticated Cell Cultures (ECACC), Porton Down, UK) durchgeführt¹⁷. Die Proben wurden qualitativ unter Verwendung von Verdünnungstitern von 20 und 80 analysiert. Proben, bei denen ein Verdünnungstiter von mindestens 20 zu einer Plaque-Reduktion von 50 % führte, wurden als positiv betrachtet. Die sVNT wurde am RKI nach Herstellerangaben^{17,18} ohne Reihenverdünnung durchgeführt. Als positiv wurden Hemmwerte von ≥ 30 % gewertet¹⁹.

2.2. Demografische Daten, Fallzahlen und Durchimpfungsraten

Die BE stellten demografische Daten zu jeder Probe bereit: Geburtsjahr, Geschlecht und dreistellige Postleitzahl des Wohnorts. Die Proben und die Daten wurden am Ort der Entnahme vollständig anonymisiert.

Die Fallzahlen wurden aus den Meldedaten nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) aus dem vom RKI bereitgestellten COVID-19-Dashboard entnommen²⁰. Hierbei handelte es sich um durch PCR identifizierte SARS-CoV-2-Infektionen.

Daten zu Impfungen wurden dem Digitalen Impfquotenmonitoring zur COVID-19-Impfung (DIM) entnommen²¹.

2.3. Statistische Methoden

Wir schätzten die Seroprävalenz in Zeiträumen von vier Wochen in verschiedenen Regionen Deutschlands, stratifiziert nach Geschlecht und Altersgruppe (18 bis 29, 30 bis 49 und 50 bis 65 Jahre). Aufgrund der relativ geringen Anzahl von Proben von Personen ab 66 Jahren wurden Seroprävalenzschätzungen auf diese Altersgruppen beschränkt. Um die impfinduzierten Seroprävalenzen mit den Impfquoten im DIM vergleichen zu können, haben wir zusätzlich die Daten der Altersgruppe 18 bis 59 Jahre analysiert.

Die vier geografischen Großräume Süd (Bayern und Baden-Württemberg, 27,4 % der Proben), West (Nord-

rhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Hessen, 29,3 % der Proben), Ost (Berlin, Brandenburg, Thüringen, Sachsen, Sachsen-Anhalt, 19,3 % der Proben) und Norddeutschland (Bremen, Niedersachsen, Hamburg, Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern, 24,0 % der Proben) enthielten jeweils sechs bis acht Entnahmeregionen.

Für die Gewichtung der Daten hinsichtlich demografischer Merkmale wurde jeder Entnahmeregion des BE eine Nomenclature des Unités Territoriales Statistiques der Stufe 2 (NUTS2) zugewiesen, in der die Mehrheit der beitragenden Spendenden wohnte. Blutspendende der jeweiligen Entnahmeregion aus anderen NUTS2-Gebieten wurden als Pendler interpretiert und ebenso dieser NUTS2-Region zugeordnet. Ausgenommen von dieser Strategie waren die Entnahmeregion Breitscheid (DRK-Blutspendedienst West), die zwei NUTS2 beisteuerte, sowie ganz Bayern (Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes), das in Nord und Süd geteilt wurde. Einzelheiten zur Methodik finden sich hier²².

Schätzungen der infektionsinduzierten Seroprävalenz wurden gemäß einem Bayes'schen Modell mit einer A-priori-Beta-Verteilung basierend auf beobachteten Sensitivitäten und Spezifitäten für die definierte Testgenauigkeit angepasst^{16,23}. Schätzungen der impfinduzierten Seroprävalenz (geschätzt ab Anfang 2021) blieben unadjustiert.

Das Ergebnis der Studie war die infektions- und impfinduzierte SARS-CoV-2-Seroprävalenz im Zeitverlauf, stratifiziert nach Geschlecht, Altersgruppe und Region:

- Die Gesamt-SARS-CoV-2-Seroprävalenz wurde als die Prävalenz von Proben mit S1-Antikörpern definiert.
- Die infektionsinduzierte Seroprävalenz entsprach im Jahr 2020 vor der Durchführung von Impfungen der Prävalenz von S1-Antikörpern. In 2021 und 2022, nach Beginn der Impfungen, wurde die infektionsinduzierte Seroprävalenz als Prävalenz von Proben mit sowohl S1- als auch N-Antikörpern definiert.
- Impfinduzierte Seroprävalenz wurde definiert als Gesamtseroprävalenz minus infektionsinduzierte Seroprävalenz nach Einführung von Impfungen.

Der Untererfassungsfaktor wurde definiert als das Verhältnis zwischen der geschätzten infektionsinduzierten Seroprävalenz und der kumulierten Anzahl gemeldeter Fälle dividiert durch die Population der jeweiligen Großräume.

Statistische Analysen wurden mit Stata Version 17 (Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX, USA: StataCorp LLC) und R-Version 4.1.2 durchgeführt. Das Bayes'sche Modell für die Anpassungen wurde mit dem R-Paket „Prävalenz“ erstellt²⁴. Details zur Methodik sind publiziert²².

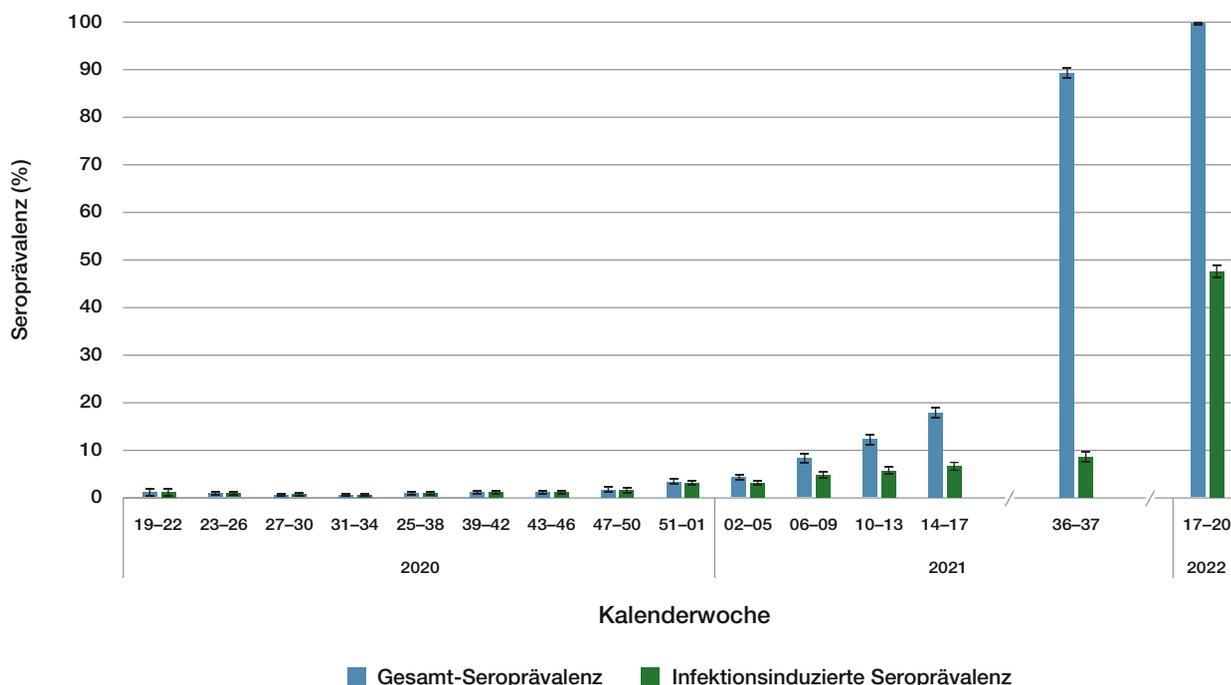


Abbildung 2: Gesamtseroprävalenz und infektionsinduzierte Seroprävalenz 2020 bis 2022

3. ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 134.510 Blutspendeproben getestet:

74.978 Proben stammten von Spendern (55,7 %) und 59.527 von Spenderinnen (44,3 %). Das Spenderalter lag zwischen 18 und 83 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren. Bei fünf Proben fehlten Angaben zum Geschlecht, für 104 Proben fehlte die Altersangabe und bei 369 Proben fehlten Angaben zur dreistelligen Postleitzahl.

Die monatliche Anzahl der von allen BE beigesteuerten Proben reichte von 937 in KW 15 bis 18 2020 bis zu 14.034 in KW 17 bis 20 2022.

3.1. Seroprävalenz im Zeitverlauf

In KW 19 bis 22 (Mai) 2020 betrug die adjustierte Seroprävalenz insgesamt 1,2 % (95 %-KI: 0,6–2,1 %). In KW 27 bis 34 (Juli bis August) fiel sie dann auf 0,6 % (95 %-KI: 0,4–0,9 %). Danach stieg sie wieder an, blieb aber bis Dezember 2020 unter 2 % und erreichte in KW 47 bis 50 1,8 % (95 %-KI: 1,4–2,2 %). Ende 2020 begann die Gesamtseroprävalenz zu steigen und erreichte 18,1 % (95 %-KI: 17,2–19,0 %) in KW 14 bis 17 (April) 2021. In KW 36 bis 37 (September) 2021 wurde die Gesamtseroprävalenz auf 89,4 % (95 %-KI: 88,4,3–90,4 %) und in KW 17 bis 20 (April/Mai) 2022 auf 100 % (95 %-KI: 98,5–100 %) geschätzt (**Abbildung 2**).

Am 27. Dezember 2020 begannen die COVID-19-Impfungen in Deutschland, wobei die am stärksten gefährdeten Personen, Angehörige der Gesundheitsberufe und Pflegenden priorisiert wurden. Ab diesem Zeitpunkt galten nur Proben mit Antikörpern gegen S1 und N gemäß Studiendefinition als infektiösbedingt. Von Januar 2021 bis April 2021 stieg die Schätzung der infektiösinduzierten Seroprävalenz von 3,2 % (95 %-KI: 2,7–3,6 %) auf 6,8 % (95 %-KI: 6,2–7,4 %). Die infektiösbedingte Seroprävalenz erreichte im September 2021 8,6 % (95 %-KI: 7,7–9,6 %) und im April/Mai 2022 47,7 % (95 %-KI: 46,6–48,8 %) (**Abbildung 2**).

Neutralisierende Antikörper waren in 74 % (3.429) der 4.634 getesteten ELISA-positiven Proben in den Jahren 2020 und 2021 nachweisbar, 57,1 % im Oktober 2020 und 80,3 % im Februar 2021. Im Jahr 2022 wurde eine Stichprobe von 379 Proben mit N-Antikörpern mit einem diskriminierenden Surrogat-Neutralisationsassay analysiert: 97,1 % (368) der Proben wiesen neutralisierende Antikörper gegen das Wildtypvirus und 92,9 % (352) gegen die Omikron-Variante auf.

3.2. Seroprävalenz in verschiedenen Regionen

Die infektiösinduzierte Seroprävalenz variierte im Laufe der Zeit in den verschiedenen SeBluCo-Studienregionen (**Abbildung 3**). Mit Ausnahme einer höheren Seroprävalenz im Süden nach der ersten Welle zeigten sich bis Ende 2020 keine großen Unterschiede zwischen den Regionen. Anschließend stiegen die Seroprävalenzen deutlich an und waren im weiteren Studienverlauf im Osten und Süden generell höher als im Westen und Norden. Im April 2021 zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Regionen mit der niedrigsten Seroprävalenz von 3,0 % im Norden und der mit 10,8 % höchsten im Osten. Im Süden lag die Seroprävalenz zu diesem Zeitpunkt bei 8,7 %, im Westen bei 5,6 %.

Im September 2021 betrug die Seroprävalenz im Süden 10,8 % (95 %-KI: 9,1–12,6 %), im Osten 10,1 % (7,7–12,3 %), im Westen 7,3 % (5,8–8,9 %) und im Norden 6,7 % (4,8–8,8 %). Im April/Mai 2022 fand sich eine ähnliche Verteilung mit 56,0 % (95 %-KI: 53,8–58,4 %) im Osten und 53,1 % (95 %-KI: 51,3–54,9 %) im Süden, während weiterhin im Westen mit 45,1 % (95 %-KI: 43,3–46,9 %) und im Norden mit 37,6 % (95 %-KI: 35,8–39,4 %) deutlich niedrigere Seroprävalenzen geschätzt wurden.

Nach Einführung der Impfungen variierte die Gesamtseroprävalenz in den Untersuchungsregionen von Januar bis April 2021 ebenfalls leicht. Im September 2021 war die Gesamtseroprävalenz jedoch zwischen den Regionen signifikant unterschiedlich, wobei die niedrigste Seroprävalenz im Osten (87,4 %, 95 %-KI: 75,5–81,4 %) gefunden wurde. Im Süden (89,6 %, 95 %-KI: 85,9–91,3 %) und im Norden (90,9 %, 95 %-KI: 88,8–92,7 %) war sie höher und am höchsten im Westen (93,6 %, 95 %-KI: 92,1–95,1 %). Im April/Mai 2022 betrug die Gesamtseroprävalenz in allen vier Regionen 99,1–100 %.

3.3. Seroprävalenz stratifiziert nach Geschlecht und Alter

3.3.1. Geschlecht

Die Gesamtseroprävalenzschätzungen für Männer und Frauen unterschieden sich bis KW 06/2021 nicht signifikant. In der KW 06 bis 17 2021 lag diese für Frauen bis zu einem Faktor 1,5 höher als die Schätzungen für Männer. Im September 2021 und April/Mai 2022 war die Seroprävalenz bei männlichen und weiblichen Spendern nahezu identisch (88,8 % und 88,2 % bzw. 99,9 % und 100 %).

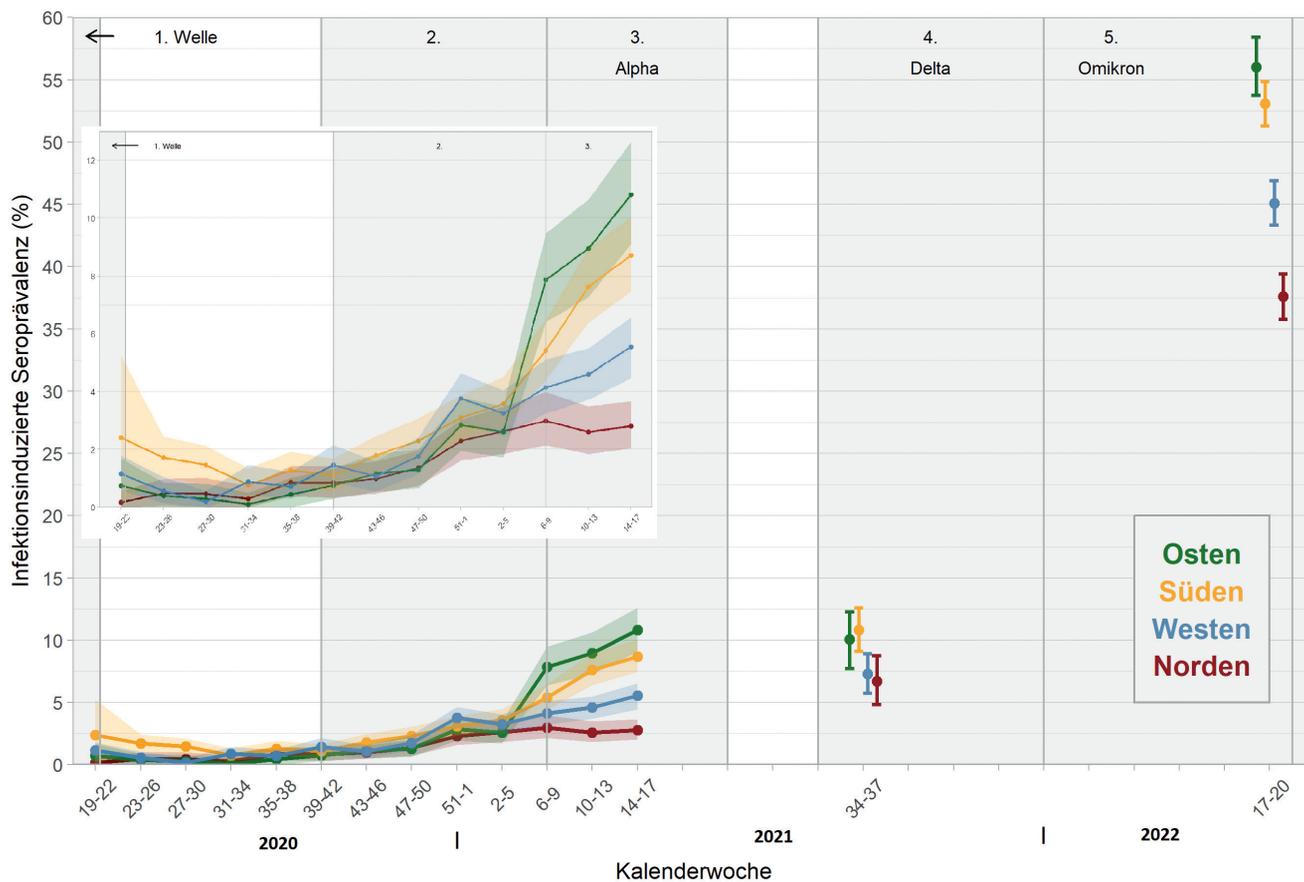


Abbildung 3: Infektionsinduzierte Seroprävalenz in verschiedenen Regionen Mai 2020 bis April 2021, einschließlich einer detaillierteren Ansicht der Daten von April 2020 bis April 2021.

3.3.2. Alter

Mit Ausnahme des ersten Studienmonats wurden die höchsten Schätzungen der infektionsinduzierten Seroprävalenz bei Spendern im Alter von 18 bis 29 Jahren gefunden. Daten für 2020 und 2021 sind in **Abbildung 4 (a–c)** dargestellt. Impfinduzierte Antikörper unterschieden sich zwischen den Altersgruppen nicht signifikant. Im Jahr 2022 betrug die infektionsinduzierte Seroprävalenz 56,7 % (95 %-KI: 54,9–58,5 %) bei 18 bis 29-Jährigen, 48,8 % (95 %-KI: 47,1–50,4 %) bei 30 bis 49-Jährigen und 41,8 % (95 %-KI: 39,6–42,9 %) bei 50 bis 69-jährigen Spendern.

3.4. Vergleich von gemeldeten Impfungen mit impfinduzierter Seroprävalenz

Der Vergleich der gemeldeten Impfungen in der Allgemeinbevölkerung und der Prävalenz von S1-Antikörpern in der Studienpopulation zeigte von Ende Dezember 2020 bis April 2021 keine signifikanten Unterschiede. Im September 2021 hatten signifikant mehr Spendende im Alter von 18 bis 59 Jahren nur mutmaßlich impfinduzierte S1-Antikörper (80,3 %, 95 %-KI: 79,1–81,4 %) im Vergleich zu den Impfungen in der Allgemeinbevölkerung

(65,4 %), die im anonymisierten Impfregister DIM erfasst wurden.

3.5. Untererfassung

Im Vergleich der kumulativen COVID-Meldefälle und der geschätzten infektionsinduzierten Seroprävalenz sank die geschätzte Anzahl von SARS-CoV-2-Infektionen pro gemeldetem COVID-19-Fall von 5,1 (95 %-KI: 2,5–8,4) zu Beginn der Studie auf 1,4 (95 %-KI: 1,4–1,5). Stratifiziert man diese Ergebnisse für die vier Studienregionen, so war die Untererfassung in den KW 10 bis 17 im Jahr 2021 im Osten und Süden signifikant höher als im Norden und Westen.

4. DISKUSSION

Um die Ausbreitung von Corona-Infektionen zu verringern und schwere Verläufe und Todesfälle zu vermeiden, wurden während der Corona-Pandemie bislang ungeahnte Einschränkungen des öffentlichen Lebens angeordnet. Die Überwachung der SARS-CoV-2-Pandemie war demnach unerlässlich, um Maßnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheit festzulegen und wirksam umzusetzen. Serosurveys identifizieren Infektionen in einem breiten Spektrum von asymptomatisch infizierten bis symptomatischen Patientinnen und Patienten und ergänzen daher sinnvoll Daten aus Meldesystemen bestätigter Fälle.

Die SeBluCo-Studie hat hierzu wesentlich beigetragen, indem sie SARS-CoV-2-Antikörper in Restblutspendeproben in 14 von 16 Bundesländern in Deutschland alle zwei Wochen über einen Zeitraum von einem Jahr von Ende April 2020 bis April 2021 untersucht hat, ergänzt durch zusätzliche Proben im September 2021 und April/Mai 2022.

Bis Anfang Dezember 2020 lag die insgesamt geschätzte Seroprävalenz bei Blutspendenden unter 2 %. Dies zeigte die effektive Eindämmung der Pandemie während der ersten beiden Wellen. Ab Mitte Dezember 2020 stieg die infektionsbedingte Seroprävalenz moderat an und im April 2021 zeigten 6,6 % der Blutspendeproben humorale Hinweise auf eine Infektion mit SARS-CoV-2. Im September 2021 war dies bei 8,6 % der Spender der Fall, im April/Mai 2022 bei 47,7 % der Spender. Darüber hinaus begannen Ende Dezember 2020 die Impfungen und die Gesamtseroprävalenz stieg im April 2021 auf 18,1 %, im September 2021 auf 89,4 % und im April/Mai 2022 auf 100 %.

Bis April 2021 wurde bei 74 % der positiven Proben eine neutralisierende Kapazität der nachgewiesenen Antikörper nachgewiesen. Da bei Patienten mit milden und asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen seltener neutralisierende Antikörper vorlagen als bei Patienten mit schweren Verläufen und die Spendefähigkeit bei Personen nach schweren Infektionen eingeschränkt ist, war dieser verringerte Anteil erwartbar^{25,26}. In der analysierten Untergruppe von Proben mit infektionsinduzierten Antikörpern im April/Mai 2022 war die Neutralisationskapazität wesentlich höher und erreichte 92 % für die Omikron-Variante und 98 % für das Wildtypvirus. Ähnliche Anteile neutralisierender Titer wurden auch in Studien mit Spendern von Rekonvaleszentenplasma beobachtet²⁷.

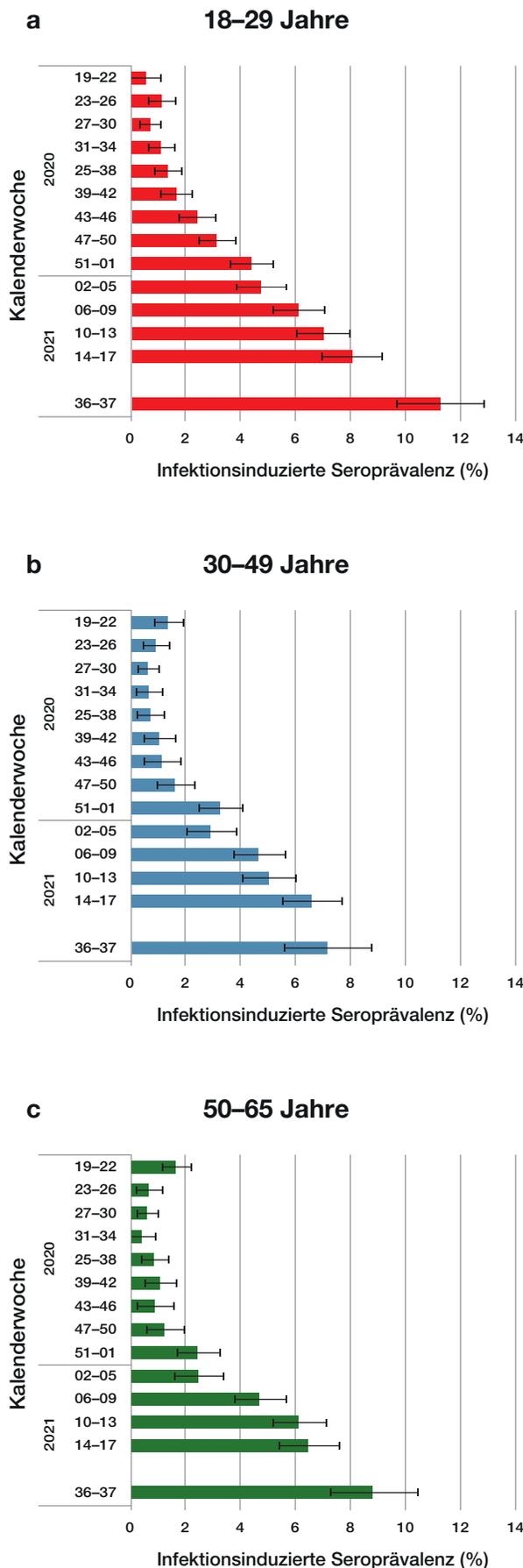


Abbildung 4 (a-c): Infektionsinduzierte Seroprävalenz in den Altersgruppen 18 bis 29 (a), 30 bis 49 (b) und 50 bis 65 (c), 2020 und 2021

In unserer Studie beschreiben wir die Unterschiede in der Antikörperprävalenz in den geografischen Regionen Deutschlands. In der ersten Welle der Pandemie war der Süden überwiegend von SARS-CoV-2-Infektionen betroffen, folglich war die nachgewiesene Seroprävalenz bis Ende Juli 2020 höher als in allen anderen Regionen (KW 31). Am Ende der zweiten Welle war die Seroprävalenz in allen Regionen ähnlich. Dies änderte sich 2021, als im Osten und Süden deutlich mehr Teilnehmer positiv auf infektionsbedingte Antikörper getestet wurden als im Westen und Norden. Dies spiegelte die höhere kumulative Inzidenz in diesen Regionen wider. Damit einher ging auch 2021 in den KW 9 bis 17 ein höheres Maß an Untererfassung in diesen Regionen. Die Gründe dafür bleiben unklar. Die Maßnahmen zur Bekämpfung der Pandemie waren zum Teil in den Bundesländern unterschiedlich und es ist auch nicht bekannt, in welchem Umfang diese von der Bevölkerung umgesetzt wurden. In diesem Zusammenhang konnte die Surveillance mit Hilfe der Blutspendeproben ein relativ genaues Bild der Infektionsausbreitung zeichnen und die gemeldeten Inzidenzen ergänzen. Interessanterweise konnte die relativ niedrige Gesamtprävalenz von Antikörpern in der Studienregion Ost im September 2021 – die hauptsächlich auf eine reduzierte Impfquote zurückzuführen war – teilweise den frühen und großen Anstieg der Infektionen in diesen Regionen in der vierten Welle der Pandemie erklären. Dieses Ergebnis unterstreicht den Nutzen von Blutspendeproben für die Sero-Überwachung, insbesondere wenn sie wiederholt und auf regionaler Ebene durchgeführt werden, wie es in anderen Ländern durchgeführt wurde^{10,12,28}.

Wir fanden heraus, dass Spender im Alter zwischen 18 und 29 Jahren mehr infektionsinduzierte Antikörper aufwiesen als ältere Altersgruppen. Dies war auch in den meisten Studien mit unterschiedlichen Stichprobenansätzen der Fall^{3,29} und ähnelte der Altersverteilung der gemeldeten Fälle im Studienzeitraum³⁰.

Die Impfung wurde ursprünglich hauptsächlich den am stärksten gefährdeten Gruppen angeboten³¹ und wurde auch von Blutspendenden gut angenommen. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigte die Impfquote bei 18- bis 59-jährigen Blutspendenden – definiert als positiv für Antikörper gegen Spike-Protein, aber negativ für Antikörper gegen Nukleokapsid – bis April 2021 keinen signifikanten Unterschied. Auffällig war jedoch, dass im März und April 2021 deutlich mehr weibliche Spender impfinduzierte Antikörper aufwiesen als männliche Spender. Dies wurde auch in der Allgemeinbevölkerung beobachtet³² und ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die priorisierten Gruppen für die Impfung Pflegende

und medizinisches Personal einschlossen, die überwiegend weiblich sind³³. Ab dem 24. Juni 2021 war jeder berechtigt, sich impfen zu lassen und in der im September 2021 gezogenen Querschnittsstichprobe hatten signifikant mehr 18- bis 59-jährige Blutspendende durch Impfung messbare Antikörper als Personen in der Allgemeinbevölkerung²¹. Der Unterschied in der Impfquote zwischen Blutspendenden und der Allgemeinbevölkerung kann auch auf den so genannten „healthy donor effect“ zurückgeführt werden³⁴. Dieser besagt, dass Blutspendende im Allgemeinen gesünder sind als die allgemeine Bevölkerung und sich möglicherweise stärker an Gesundheitsempfehlungen halten.

Das Ausmaß der Untererfassung war anfangs moderat und erreichte einen Faktor fünf, sank aber bis Ende Oktober 2020 schnell auf Werte unter zwei, wo er für den Rest des Studienzeitraums blieb. Die von uns geschätzte Untererfassung war vergleichbar zu der in Studien mit einem repräsentativen Stichprobenansatz in verschiedenen Regionen^{3,6,29}. Die Reduzierung der Untererfassung war höchstwahrscheinlich auf eine größere Sensibilisierung der Bevölkerung und umfangreiche Testungen zurückzuführen, die Teil der erfolgreichen Strategie zur Eindämmung der Pandemie waren.

Blutspendende können als Population für Seroprävalenz-Studien dienen, insbesondere wenn schnell große Mengen an Blutproben aus verschiedenen geografischen Regionen benötigt werden. Bis Oktober 2021 machten sie bereits 22 % aller in einer globalen Metaanalyse durchgeführten Seroprävalenz-Studien aus¹⁵. Vergleicht man unsere Studie mit denen aus Ländern mit vergleichbaren Eindämmungsmaßnahmen und die einen ähnlichen methodischen Ansatz gewählt haben, sind die Ergebnisse bemerkenswert ähnlich^{10,12,35,36}. Im Gegensatz dazu zeigen Daten aus Schweden, wo Bekämpfungsmaßnahmen nicht strikt durchgesetzt wurden, eine wesentlich höhere Seroprävalenz bei Blutspendenden von 14,8 % bereits im Dezember 2020³⁷.

Wir verglichen unsere Daten mit denen aus Studien mit einem repräsentativen Stichprobenansatz (z. B. aus Einwohnermeldeamts-Stichproben) und einer ähnlichen Methodik und stellten große Übereinstimmungen fest. Insbesondere die nahezu identische gewichtete und adjustierte Seroprävalenz in der bundesweiten RKI-SOEP-Studie³⁸ stützt unsere Einschätzung, dass Blutspendeproben einen überaus wertvollen Beitrag zur SARS-CoV-2-Serosurveillance in der erwachsenen Bevölkerung leisten konnten. Aber auch der Vergleich unserer Daten mit der SERODUS-Studie bei jungen Erwachsenen in Düssel-

dorf²⁹ zeigte ähnliche Seroprävalenzen. Die MusPAD-Studie³ war eine große, repetitive Seroprävalenz-Studie in verschiedenen Regionen Deutschlands. Deren Ergebnisse waren aufgrund unterschiedlicher Altersgruppen, der Größe der Regionen und leicht unterschiedlicher Zeiträume nicht ohne weiteres mit unseren Daten vergleichbar. Dennoch haben wir nur an zwei Stichprobenpunkten signifikante Unterschiede in der Seroprävalenz festgestellt. Diese Ergebnisse zeigen, dass zur Interpretation von Seroprävalenzschätzungen für Zwecke der öffentlichen Gesundheit verschiedene Stichprobenansätze in Betracht gezogen werden sollten und Blutspendeproben einen wichtigen Beitrag leisten können.

Unsere Studie hat Limitationen: Blutspendende stellen nur eine Untergruppe der gesunden erwachsenen Bevölkerung dar. Es ist davon auszugehen, dass sie während der Pandemie aufgrund des „healthy donor effects“ die nicht-pharmazeutischen Interventionen (Masken tragen, Social Distancing) eher umgesetzt haben als die Allgemeinbevölkerung. Diese fehlende formale Repräsentativität ist jedoch bei der Überwachung der Ausbreitung eines hoch ansteckenden Krankheitserregers mit geringer Bevölkerungsimpunität wie SARS-CoV-2 weniger relevant als bei der Überwachung nicht ansteckender Krankheiten oder Infektionskrankheiten mit geringer Übertragbarkeit. Dennoch sind bestimmte Gruppen der erwachsenen Bevölkerung in dieser Stichprobe unterrepräsentiert, wie z. B. Personen, die gepflegt werden oder Migrantinnen und Migranten, wenn diese gemäß den aktuellen Hämotherapie-Richtlinien nicht spendeberechtigt sind³⁹.

Der Querschnittsstichprobenansatz führte im Sommer 2020 und Anfang 2021 zu einem kleinen, aber nicht plausiblen Rückgang der geschätzten Seroprävalenz. Wir können nur spekulieren, dass in diesen Zeiträumen mit Feiertagen und Schulferien andere, weniger exponierter Blutspendende eingeschlossen wurden. Dennoch war der Gesamttrend der Seroprävalenz über die Zeit konsistent. Natürlich ist eine Querschnittsuntersuchung einer Kohortenstudie unterlegen, aber diese waren zu Beginn der Pandemie und auch engmaschig wiederholt nicht verfügbar.

Die Proben wurden vollständig anonymisiert, und daher waren keine zusätzlichen Informationen zu Infektionen oder Impfungen der Blutspendenden verfügbar, um unsere laborbasierten Schätzungen von Infektionen zu ergänzen. Da insbesondere N-Antikörper schneller nicht mehr nachweisbar sind, könnten Schätzungen zur infektionsinduzierten Seroprävalenz die tatsächliche Prävalenz im Jahr 2022, mehr als zwei Jahre nach Beginn der Pande-

mie, unterschätzt haben. Die Adjustierung für die Testleistung berücksichtigte jedoch auch einen möglichen Rückgang der Antikörper im Laufe der Zeit (waning), da wir in unserer mathematischen Anpassung nicht nur punktuelle Sensitivitäten und Spezifitäten verwendet haben, sondern die Korrektur auf einer Verteilung von Werten für Sensitivität und Spezifität im Laufe der Zeit basierten, die bis 430 Tage nach Infektion verfügbar waren¹⁶.

Die Stärke unserer Studie lag in der häufigen, sich wiederholenden Stichprobenziehung in einer Vielzahl von Regionen Deutschlands über mehr als ein Jahr. Derartige Studien eröffnen die Möglichkeit, die kontinuierliche Überwachung der Pandemie zu unterstützen und die für die Planung und Umsetzung von Präventionsmaßnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheit erforderlichen Daten beizusteuern. Die Bundesregierung wurde über mehr als zwei Jahre in wöchentlichen Berichten über die Ergebnisse der SeBluCo-Studie informiert.

Wir konnten zeigen, dass insbesondere im Jahr 2020 die Eindämmungsmaßnahmen in Deutschland sehr effektiv waren und die Seroprävalenz gering blieb. Es war möglich, den Anteil der Personen, die noch für eine Infektion anfällig sind, auf regionaler Ebene im zeitlichen Verlauf zu ermitteln und auch die Impflücken in einigen Regionen Deutschlands zu bestätigen. Unsere Daten können auch zur Modellierung von Schlüsselindikatoren wie Untererfassung und Infektionssterblichkeitsrate verwendet werden.

Blutspendeproben sind auch während des Lockdowns leicht verfügbar und können und sollten zur Unterstützung der Überwachung von Infektionen verwendet werden¹². Dies ist besonders wichtig, wenn neue Infektionen auftreten und Daten dringend benötigt werden. Kürzlich wurden Schlüsselindikatoren für sinnvolle Surveillance mit Unterstützung durch Blutspendende identifiziert⁴⁰. Blutspendende können somit unter bestimmten Umständen eine ideale Population für die Überwachung von Infektionskrankheiten sein, und die gute Kooperation zwischen Blutspendediensten und öffentlichen Gesundheitsbehörden sollte weiter fortgesetzt und intensiviert werden, nicht nur während einer Pandemie⁴¹.

Danksagung: Wir danken allen Blutspendenden, die vor allem während der Pandemie mit ihrer Spende für die sichere Versorgung der Patientinnen und Patienten mit Blutprodukten gesorgt haben. Unser Dank gilt auch den vielen Beteiligten der Studie, ohne deren großes Engagement eine derart umfangreiche multizentrische Studie nicht möglich gewesen wäre.

Die Studie wurde finanziell aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages durch die Bundesregierung gefördert (Förderkennzeichen 2520COR402 und 2520COR418).

Die Autoren



Dr. med. Ruth Offergeld

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



Dr. rer. nat. Karina Preußel, M.Sc.

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



Dr. rer. nat. Matthias an der Heiden

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

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

Herstellung und Anwendung antiviraler T-Zellen von verwandten und unverwandten Third-Party-Spendern zur Behandlung viraler Komplikationen in immungeschwächten Patienten und Prävention schwerer Verläufe bei künftigen Pandemien

Zusammenfassung

Infektionen oder Reaktivierungen durch persistierende und lytische Viren stellen in immungeschwächten Patienten schwerwiegende Komplikationen dar. Der adoptive Transfer viruspezifischer T-Zellen eines geeigneten Spenders ist eine wirksame Strategie zur raschen Wiederherstellung der antiviralen T-Zell-vermittelten Immunität im Empfänger, die wenig toxisch ist und kein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Graft-versus-Host Erkrankung birgt. Die Coronavirus-Pandemie 2019, ausgelöst durch SARS-CoV-2-Infektionen (engl. Severe-Acute-Respiratory-Syndrome-Coronavirus-Type-2), zeigte ebenfalls, dass der Einsatz viruspezifischer T-Zellen von rekonvaleszenten Spendern schwere Verläufe verhindern kann. Die Entwicklung und Implementierung von Third-Party-Spenderregistern (engl. Third-Party Donor, TPD) und Zellbanken ermöglichen eine Identifizierung potenzieller Human-Leukozyten-Antigen (HLA) (teil-)passender Spender und die schnelle Bereitstellung viruspezifischer T-Zellen zur klinischen Anwendung.

Summary

Infections or reactivations due to persistent and lytic viruses present serious complications in immunocompromised patients. Adoptive transfer of virus-specific T cells (VSTs) from a suitable donor is an effective strategy to rapidly restore antiviral T cell immunity in the recipient without toxicity or increased risk of developing Graft-versus-Host Disease. The 2019 coronavirus pandemic, caused by severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-type-2 (SARS-CoV-2) infections, also demonstrated that VSTs from convalescent donors can prevent severe disease courses. Development and implementation of third-party donor (TPD) registries and cell banks enable rapid identification of potential donors and the provision of (partially) human leukocyte antigen (HLA)-matched VSTs for clinical application.

EINLEITUNG

Nach allogener hämatopoetischer Stammzell- (HSZT) oder solider Organtransplantation (SOT) kommt es häufig zu schweren und lebensgefährlichen viralen Komplikationen. Hierbei handelt es sich mehrheitlich um Infektionen oder Reaktivierungen durch persistierende Herpesviren, wie dem humanen Zytomegalievirus (engl. Cytomegalovirus, CMV), dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und dem humanen Herpesvirus 6 (HHV6) sowie durch lytische Viren, wie dem humanen Adenovirus (AdV) und dem humanen Polyomavirus Typ-1 (HPyV-1, BKPyV, BKV). Zahlreiche Studien und Fallberichte zeigen, dass das Ausmaß der Infektion und das Outcome entscheidend von dem Grad und der Dauer der Immunsuppression sowie der Geschwindigkeit der immunologischen Rekonstitution abhängig sind¹⁻⁴. Zudem ist die T-Zell-Immunität für eine wirksame und nachhaltige Kontrolle der Viren entscheidend^{5,6}.

Die beiden wichtigsten Strategien der CMV-Prävention bei transplantierten Patienten sind die antivirale Prophylaxe und die präemptive Therapie (engl. Preemptive Therapy, PET)⁷. Im Rahmen einer Transplantation werden bei Hochrisikokonstellationen routinemäßig antivirale Medikamente zur Prophylaxe oder Behandlung von Virusinfektionen und Reaktivierungen verabreicht. Die PET hingegen umfasst die routinemäßige Überwachung der CMV-Replikation im Vollblut oder Plasma mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (engl. Polymerase Chain Reaction, PCR) und die Einleitung einer antiviralen Therapie, wenn eine CMV-Virämie auftritt^{7,8}. In der Vergangenheit wurden im Rahmen von PET bei Auftreten von CMV-Infektionen und CMV-Erkrankungen Ganciclovir, Valganciclovir oder Foscarnet eingesetzt, um eine längere Medikamentenexposition zu vermeiden und so die unerwünschte myelosuppressive oder nephrotoxische Wirkung dieser Mittel zu reduzieren⁹. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die PET das Risiko einer Neutropenie und einer akuten Nieren-

schädigung erhöht, was letztlich das Sterberisiko und die Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen erhöht^{8,10}. Seit der Zulassung von Letemovir für die Prophylaxe von CMV-Infektionen bei CMV-seropositiven erwachsenen HSZT-Empfängern durch die FDA (engl. Food and Drug Administration) im Jahr 2017 und die EMA (engl. European Medicines Agency) im Jahr 2018 ist diese bei erwachsenen allogenen HSZT-Empfängern, die CMV-seropositiv sind und/oder einen CMV-seropositiven Spender haben, zum Behandlungsstandard geworden¹¹. Allerdings wurde nach Behandlungsende ab Tag 100 nach HSZT eine erhöhte Inzidenz der späten CMV-Reaktivierung und CMV-bedingten Sterblichkeit beobachtet¹². In einer klinischen Phase-II/III-Studie an HSZT- und SOT-Patienten mit und ohne resistenter CMV-Infektion konnten kürzlich vielversprechende Ergebnisse mit dem antiviralen Medikament „Maribavir“, welches die CMV UL97-Proteinkinase hemmt, in Form einer Beseitigung der CMV-Virämie sowie Symptomkontrolle erzielt werden^{13,14}.

In der Behandlung der EBV-assoziierten Lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation (engl. Post-Transplant Lymphoproliferative Disease, PTLD) und anderer viraler Komplikationen ist die Reduzierung der Immunsuppression der erste Behandlungsschritt. Allerdings ist dieser Ansatz häufig mit einem erhöhten Risiko des Transplantatversagens verbunden. Rituximab, ein zytolytischer monoklonaler anti-CD20-Antikörper, gilt nach den Ergebnissen mehrerer klinischer Phase-II-Studien zusammen mit Immunsuppressionsreduktion heute als Standardtherapie bei einer Vielzahl von CD20-positiven B-Zellmalignomen, einschließlich EBV-assoziiertes Lymphome².

Zu den lebensbedrohlichen viralen Komplikationen in nicht-transplantierten immunsupprimierten und immundefizienten Patienten zählt die progressive multifokale Leukenzephalopathie (engl. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML), verursacht durch das humane Polyomavirus Typ-2 (HPyV-2, JCPyV, JCV). Zu den Risikogruppen zählen insbesondere Patienten, die mit dem Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind, eine lymphoproliferative Erkrankung haben, sowie Patienten, die eine immunsuppressive Therapie z. B. aufgrund einer Autoimmunerkrankung (z. B. Multiple Sklerose) erhalten. Es gibt derzeit keine etablierten Behandlungsmöglichkeiten, um das Fortschreiten dieser Krankheit zu stoppen oder zu verlangsamen. Das Outcome hängt dabei im Wesentlichen davon ab, wie schnell die körpereigene Immunantwort, die bei PML-Patienten in der Regel beeinträchtigt ist, wiederhergestellt werden kann¹⁵.

Während der Coronavirus-Pandemie 2019 lernten wir,

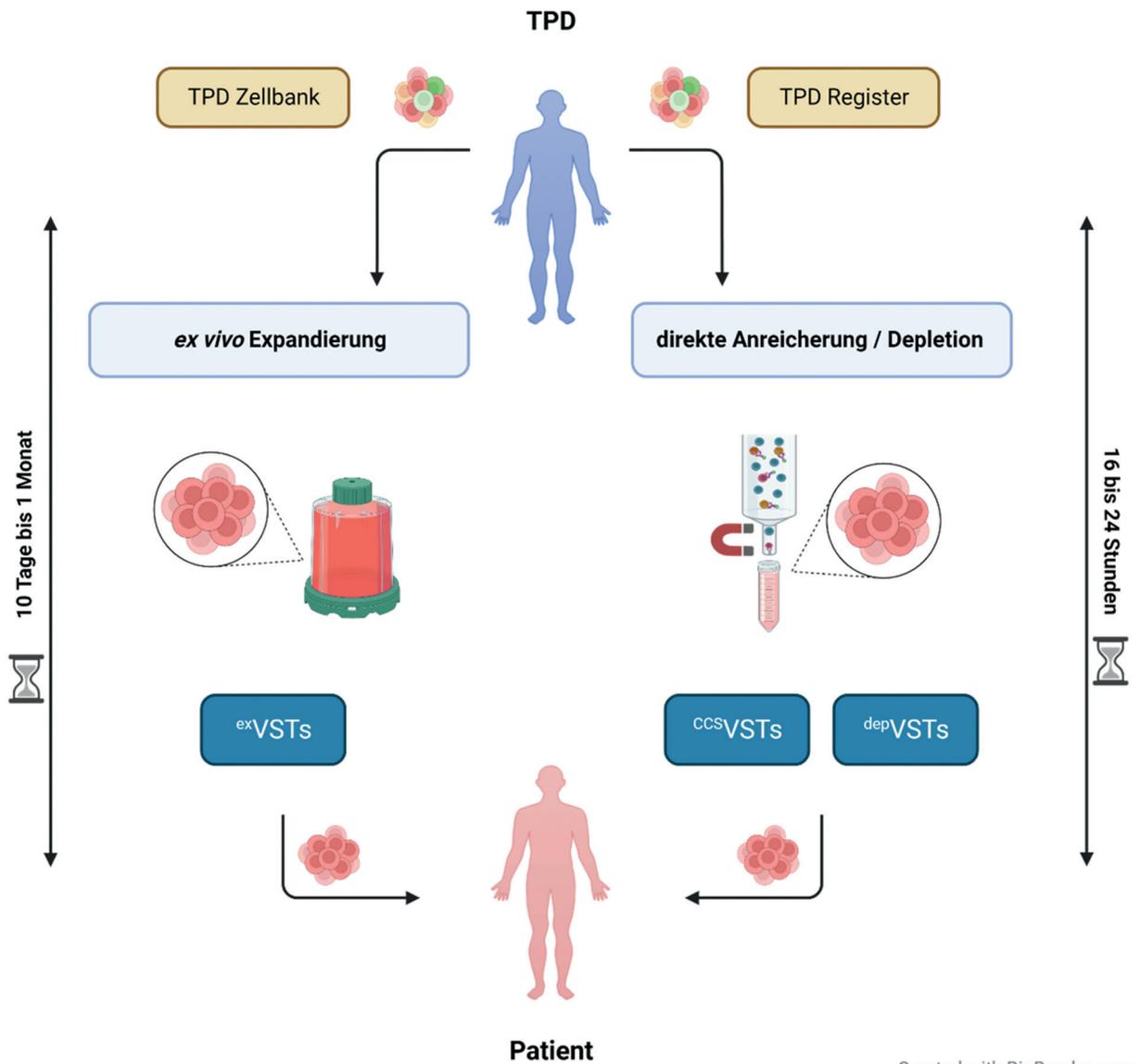
dass Virusinfektionen durch SARS-CoV-2 (engl. Severe-Acute-Respiratory-Syndrome-Coronavirus-Type-2) hauptsächlich in immungeschwächten Personen zu schweren Verläufen und/oder Spätfolgen der Coronavirus-Krankheit-2019 (engl. Coronavirus Disease 2019, COVID-19) führen können^{16,17}. Diese Patienten zeigten in der Regel eine Lymphopenie, eine Störung des T-Zellkompartiments und eine Erschöpfung der CD8⁺ Gedächtnis-T-Zellen^{18–21}.

Aufgrund der zunehmend auftretenden Resistenzen und der erheblichen Nebenwirkungen der First-Line- und Second-Line-Therapien wird intensiv nach Alternativbehandlungen und Präventionsmöglichkeiten viraler Infektionen und Reaktivierungen gesucht^{6,22,23}. Der adoptive Transfer virusspezifischer T-Zellen (VSTs) stellt hierbei eine effektive Therapie dar^{24–26}.

Da für Patienten, die ein allogenes Nabelschnurblut-Transplantat (engl. Cord Blood, CB), ein solides Organ oder ein Transplantat von einem seronegativen Spender erhalten, der Spender in der Regel nicht als T-Zell-Spender zur Verfügung steht oder geeignet ist, gewinnen T-Zell-Produkte von verwandten und unverwandten Third-Party-Spendern (engl. Third-Party Donor, TPD) immer mehr an Bedeutung.

HERSTELLUNG UND ANWENDUNG ANTIVIRALER T-ZELLEN

In nichtmanipulierten Spenderlymphozyten (engl. Donor Lymphocyte Infusion, DLI) von seropositiven HSZT-Spendern ist der Anteil an VSTs im Vergleich zum Anteil alloreaktiver naiver T-Zellen gering. Bei der Verabreichung einer DLI besteht daher ein hohes Risiko der Entwicklung einer Graft-versus-Host Erkrankung (engl. Graft-versus-Host Disease, GvHD)²⁷. Aus diesem Grund werden zur Generierung von VST-Präparaten zunehmend Verfahren eingesetzt, die eine gezielte Anreicherung virusspezifischer Gedächtnis T-Zellen oder die Depletion naiver T-Zellen ermöglichen^{28–34}. Um eine gute Wirksamkeit mit möglichst geringem GvHD Risiko zu erreichen, wird eine hohe Übereinstimmung in den Humanen-Leukozyten-Antigen-(HLA) Merkmalen zwischen Empfänger und Spender angestrebt. Dabei werden vorzugsweise Stammzellspender, Familienspender und unverwandte Spender in die engere Auswahl einbezogen, welche eine Übereinstimmung von mindestens $\geq 3/6$ HLA-Merkmalen (HLA-A,-B, -DR) zum Patienten besitzen^{26,35–40}. Klinische Studien und Behandlungsergebnisse zur adoptiven T-Zell-Therapie zeigen, dass der Transfer von VSTs eines gesunden immunkompetenten seropositiven Spenders neben der



Created with BioRender.com

Abbildung 1: Verfahren der GMP-konformen Herstellung von Third-Party VSTs. Zur GMP (engl. Good Manufacturing Practice) -konformen Herstellung virus-spezifischer T-Zellen (VSTs) aus dem peripheren Blut (Leukapherese oder Vollblut) eines verwandten oder unverwandten Third-Party Spenders (engl. Third-Party Donor, TPD) wurden Verfahren zur *ex vivo* Expansion (*exVSTs*), zur direkten Anreicherung mittels CCS (engl. Cytokine Capture System) Interferon- (IFN) gamma (*CCSVSTs*), und zur Depletion der naiven T-Zellen (*depVSTs*) etabliert. TPD Register und TPD Zellbanken ermöglichen die schnelle Bereitstellung von VSTs für die individuell auf den Patienten abgestimmte klinische Anwendung. Bei der Herstellung von *exVSTs* werden mono- oder multivirusspezifische T-Zellen durch die Stimulation mit einem oder mehreren Antigen/en über eine Expansionsdauer von zehn Tagen bis zu einem Monat generiert. TPD Zellbanken mit kryokonservierten *exVSTs* wurden etabliert um den *exVST* Bereitstellungsprozess zu beschleunigen. Die Herstellung von *CCSVSTs* mittels CCS IFN-gamma erlaubt die direkte Anreicherung mono- oder multivirusspezifischer T-Zellen nach kurzer Stimulation mit einem oder mehreren Antigen/en innerhalb von 12–16 Stunden nach Leukapherese. Bei der direkten Depletion werden naive T-Zellen aus dem peripheren Blut innerhalb von 16 bis 24 Stunden nach Leukapherese depletiert um gleichzeitig T-Zellen mit breiter antiviraler Spezifität im Produkt anzureichern.

direkten Eliminierung der infizierten Zellen eine beschleunigte und verstärkte Rekonstitution der zellulären Immunantwort des Patienten ermöglicht^{24,36,40–50}. Die Etablierung zeitsparender Protokolle zur Spenderidentifizierung und zur Bereitstellung klinisch anwendbarer VSTs sind ein wichtiger Aspekt, um die schnelle und effektive Behandlung im immungeschwächten Patienten zu ermöglichen.

Im Folgenden werden die Herstellung und der Einsatz von T-Zell-Produkten von verwandten oder unverwandten TPDs für die klinische Anwendung durch (1) *ex vivo* Expansion (*exVSTs*), (2) magnetischer Anreicherung mittels CCS (engl. Cytokine Capture System) Interferon- (IFN) gamma (*CCSVSTs*) und (3) Depletion der naiven T-Zellen (*depVSTs*) näher beschrieben (**Abbildung 1**). Für alle

drei Verfahren sind die Seropositivität des Spenders (für Viren mit verfügbaren serologischen Tests), eine ausreichende Ausgangsfrequenz der entsprechenden virus-spezifischen zentralen Gedächtnis-T-Zellen (engl. Central Memory T cells, T_{CM}) und Effektor-Gedächtnis-T-Zellen (engl. Effector Memory T cells, T_{EM}) im peripheren Blut des potenziellen T-Zell-Spenders Voraussetzung.

HERSTELLUNG UND KLINISCHE ANWENDUNG VON $exVSTs$

Zur Generierung mono- oder multivirusspezifischer $CD4^+$ und/oder $CD8^+$ T-Zellen mittels *ex vivo* Expandierung werden mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (engl. Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs) als Ausgangsmaterial verwendet^{24,47,51–54}. Die Verwendung von Peptidpools als Stimulanz ist eine attraktive Option zur Herstellung der $exVSTs$, da diese in guter Herstellungspraxis- (engl. Good Manufacturing Practice, GMP) Qualität kommerziell verfügbar sind und die Generierung von $CD4^+$ und $CD8^+$ T-Zellen mit hoher Spezifität für mehrere Epitope des gewünschten viralen Antigens ermöglichen^{30,34,47,54,55}. Durch die Optimierung der Kulturbedingungen, z. B. mittels Verwendung von geeigneten Zytokinkombinationen (insbesondere Interleukin (IL)-7 und -15) und Bioreaktoren, konnten unter anderem die Expansionsdauer von einem bis drei Monaten auf sieben bis zwölf Tage reduziert und die Ausbeute der generierten $exVSTs$ gesteigert werden^{47,51,54–57}.

Um den $exVST$ Bereitstellungsprozess insbesondere hinsichtlich des Zeitrahmens zu verbessern, wurden in klinischen Zentren Zellbanken mit kryokonservierten mono- und multivirusspezifischen T-Zell-Produkten (u. a. spezifisch für CMV, EBV, AdV, HHV6 und BKPyV) unter Verwendung von unverwandten TPDs etabliert^{48,54,58,59}. Die Auswahl der T-Zell-Produkte aus TPD Zellbanken erfolgte dabei anhand der HLA-Typisierung und der Virusspezifität.

Erste erfolgreiche Ergebnisse der adoptiven T-Zell-Therapie wurden u. a. mit $exVSTs$ gesunder TPDs bei der Prophylaxe und Therapie von EBV-assoziiierter PTLD und der manifesten CMV-Infektion nach Transplantation erzielt^{37,44,46,48,54,60,61}. Klinische Studien, die $exVSTs$ aus diesen TPD Zellbanken für die Prophylaxe und die Behandlung von immunsupprimierten HSZT- und SOT-Patienten verwendeten, zeigten Ansprechraten von > 60 % auf alle untersuchten Viren^{44,48,54,57,61–65}. So konnte in der Studie von Jiang et al. (2022) bei der Behandlung von 30 HSZT-Patienten mit bis zu vier $exVST$ -Infusio-

nen in 94 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen (engl. Complete Response, CR) gezeigt werden. Von den 28 Patienten, die eine CR erreichten, blieben 23 während der gesamten Nachbeobachtungszeit PCR-negativ ($n=9$) oder unter der Bestimmungsgrenze ($n=14$). Drei Patienten, die wegen einer EBV-bedingten lymphoproliferativen Störung nach Transplantation behandelt wurden, erreichten eine anhaltende CR. Dabei waren die Infusionen gut verträglich und die Raten von akuter GvHD (aGvHD) und chronischer GvHD (cGvHD) lagen bei 13 % bzw. 23 %. Kürzlich konnte die Gruppe um Richard O'Reilly in einer Phase-I/II-Studie mit 67 Patienten mit CMV-Virämie oder CMV-Erkrankungen nach HSZT durch den adoptiven Transfer von CMVpp65- (engl. phosphoprotein 65) spezifischen T-Zellen aus einer TPD Zellbank ein CR von 64 % erreichen⁴⁸. Außerdem hatten Patienten, die auf CMVpp65-spezifische $exVSTs$ ansprachen, ein verbessertes Gesamtüberleben. In einer retrospektiven Kohortenstudie führte die Behandlung von 145 Patienten mit $exVSTs$ gegen AdV, BKPyV, CMV und/oder EBV zu einem klinischen Ansprechen in ca. 65 % der Patienten⁴⁰. Es konnten außerdem keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit $exVSTs$ des Stammzellspenders (klinisches Ansprechen von 66 %) oder eines TPDs (klinisches Ansprechen von 63 %) festgestellt werden.

Neben der Behandlung von Virusinfektionen bei Patienten nach Transplantation wurden außerdem klinische Erfolge mit $exVSTs$ bei der Behandlung virusbedingter Erkrankungen außerhalb des Transplantationsumfelds erzielt. Im Jahr 2018 rückte die Therapie mit allogenen T-Zellen als Behandlungsoption für die PML, die durch eine JCpYV-Infektion verursacht wird, verstärkt in den Fokus. Muf-tuoglu und Kollegen behandelten drei PML-Patienten (32, 35 und 73 Jahre) mit spezifischen T-Zellen gegen BKPyV, einem dem JCpYV nahe verwandten Virus. Die T-Zell-Produkte wurden von Fremdspendern generiert, wobei die Patienten insgesamt zwei bis vier T-Zell-Infusionen erhielten⁶⁶. Bei allen Patienten kam es nach der ersten Behandlung zu einem Rückgang der JCpYV-Viruslast im Liquor. Was die klinischen Symptome anbelangt, so kam es bei zwei der drei Patienten zu einer deutlichen Verringerung oder vollständigen Remission der neurologischen Symptome. Eine erste klinische Pilotstudie zur Behandlung der PML mit kreuzreaktiven BKPyV-spezifischen T-Zellen wurde von Cortese und Kollegen im August 2021 publiziert⁶⁷. Nach einem Screening von insgesamt 26 Patienten wurden schließlich zwölf PML-Patienten mit BKPyV-spezifischen $exVSTs$ behandelt, die von Verwandten ersten Grades gespendet wurden. Ein Jahr nach Beginn der Behandlung waren sieben der zwölf Patienten noch am Leben. Diese Daten deuten auf eine hohe Wirksamkeit der

adoptiven Immuntherapie mit exVSTs bei der PML hin, die mit einer deutlichen Verbesserung der Symptome bei der Mehrheit der behandelten Patienten verbunden war.

Im Zuge der COVID-19-Pandemie konnte weiterhin gezeigt werden, dass Defekte in der T-Zell-vermittelten Immunität gegen SARS-CoV-2 mit einem erhöhten Risiko einer schweren COVID-19-Erkrankung, anhaltender Virusausscheidung und dem Auftreten von besorgniserregenden Varianten (engl. Variants of Concern, VoC) in Verbindung steht. Um diesem entgegenzuwirken hat die Gruppe um Ann Leen am Baylor Institut eine TPD Zellbank mit polyklonalen exVSTs mit Aktivität gegen mehrere klinisch-relevante SARS-CoV-2-Varianten (einschließlich "delta" und "omicron"), gewonnen aus dem peripheren Blut von 16 gesunden rekonvaleszenten Spendern, angelegt⁶⁸. Der klinische Einsatz der HLA-(teil-)passenden, kryokonservierten SARS-CoV-2-spezifischen T-Zellen erfolgte zunächst an vier hospitalisierten Patienten. Die Expandierung und Persistenz SARS-CoV-2-reaktiver T-Zellen nach Infusion wurde erfolgreich für bis zu sechs Monate gezeigt. Zusammenfassend zeigte sich der Transfer von exVSTs aus TPDs als sicher und erfolgreich in der Prophylaxe und Behandlung von viralen Infektionen.

HERSTELLUNG UND KLINISCHE ANWENDUNG VON CCSVSTs

Die Herstellung von CCSVSTs mittels CCS IFN-gamma erlaubt die Anreicherung funktioneller mono- oder multivirusspezifischer CD4⁺ und/oder CD8⁺ T-Zellen unter Verwendung von Peptidpools innerhalb von zwölf bis 16 Stunden nach Leukapherese und hat sich inzwischen in Europa als Verfahren für die Gewinnung klinisch einsetzbarer virusspezifischer T-Zellen etabliert. Bei der Herstellung von CCSVSTs ist die Ausgangsfrequenz der virusspezifischen Gedächtnis-T-Zellen – wie bei den exVSTs auch – ein wichtiges Kriterium der Spenderauswahl, da Ausbeute und Reinheit des T-Zellprodukts entscheidend von dieser abhängen^{28,69,70}.

Um die Rekrutierung von T-Zell-Spendern zu erleichtern und zu beschleunigen, wurde 2013 erstmals ein Register für unverwandte Fremdspender, „alloCELL“, etabliert (www.alloCELL.org)^{28,71}. Das Register umfasst derzeit > 4.500 HLA-typisierte TPDs, deren antivirales Gedächtnis T-Zell-Repertoire umfassend charakterisiert wurde (u. a. CMV, EBV, AdV, HHV6, BKPyV, und JCPyV). Seit 2020 wurde das Register während der COVID-19-Pandemie um > 1.000 rekonvaleszente COVID-19-TPDs erweitert. Die schnelle Verfügbarkeit dieser Fremdspender und

die Etablierung des CCS IFN-gamma Prozesses zur Herstellung mono- und multivirusspezifischer T-Zell-Produkte hat den Einsatz der virusspezifischen T-Zellen in den letzten Jahren erheblich beschleunigt. Bislang wurden an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), einem der größten CCSVST -Herstellungszentren in Deutschland, über 500 CCSVST -Präparate, davon 18 % multivirusspezifisch, zur klinischen Anwendung hergestellt. In 85 % der Fälle wurde ein Familienspender oder ein unverwandter TPD des alloCELL Registers rekrutiert. Damit stellt das alloCELL Register insbesondere für Patienten ohne geeigneten Transplantatspender oder Transplantationshistorie eine vielversprechende Alternative dar. Im Rahmen einer klinischen Phase-Ib/II-Studie an HSZT-Patienten mit rezidivierten/refraktären (r/r) CMV-Infektionen, in der CCSVST eingesetzt wurden, erfolgte die Etablierung eines TPD Registers, auf der Grundlage von HLA-Genotypisierung und serologischen Markern, das insgesamt 263 gesunde Blutspender umfasste. Dieses TPD Register ermöglichte die schnelle Bereitstellung der CCSVSTs vom am besten geeigneten T-Zell-Spender⁷². Insgesamt stellen TPD Register durch die rasche Verfügbarkeit von T-Zellen eines geeigneten Spenders ein wichtiges Werkzeug bei der adoptiven Immuntherapie virusbedingter Erkrankungen in immunsupprimierten oder immundefizienten Patienten dar.

In zahlreichen Studien und Case Reports konnte die Wirksamkeit der CCSVSTs von HLA-(teil-) passenden TPDs mit Ansprechraten von ca. 80 % CR und partiellem Ansprechen (engl. Partial Response, PR), sowie Verträglichkeit und Sicherheit gezeigt werden^{36,42,43,45,49,50,73–75}. Die applizierten Dosen an CCSVSTs vom TPD zeigen eine breite Streuung, ohne dass bisher eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung etabliert werden konnte. Um das Risiko einer GvHD so gering wie möglich zu halten, wird die obere Grenze der T-Zell-Dosis, abhängig von der HLA-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger, meist unterhalb der Schwelle gehalten, die als Grenze für die Gabe nichtselektionierter allogener T-Zellen (DLI) ohne Immunsuppression im Rahmen der HSZT akzeptiert ist (5×10^5 CD3⁺ T-Zellen/kg Körpergewicht (KG) für $\geq 9/10$ HLA-idente und $2,5 \times 10^4$ CD3⁺ T-Zellen/kg KG für $< 9/10$ HLA-idente Spender)^{24,76}. Ein unterer Schwellenwert wurde bisher nicht etabliert, da bereits wenige hundert Zellen klinisch wirksam waren^{24,77}.

In einer Studie von Feuchtinger et al. (2010) wurden 2/18 Patienten, die ein Nabelschnurbluttransplantat erhalten hatten, mit CCSVSTs von HLA-(teil-)passenden TPDs behandelt⁷³. Zur Isolierung der CCSVSTs wurde das CCS IFN-gamma Verfahren nach kurzer *in vitro* Stimulation

mit dem viralen CMVpp65 Protein angewendet. Trotz einer geringen Dosis CCS-angereicherter CMVpp65-spezifischer T-Zellen von 21×10^3 CD3/kg KG wurde die *in vivo* Expandierung der ^{CCSVSTs} und die Eliminierung von CMV bei einem Patienten gezeigt. Außerdem wurde weder das Auftreten einer GvHD noch die Verschlechterung einer bestehenden GvHD beobachtet. Von den 20 eingeschlossenen Patienten der Studie von Barba et al. (2022) erhielten fünf Patienten CMV-spezifische ^{CCSVSTs} vom Stammzellspender und 15 Patienten CMV-spezifische ^{CCSVSTs} vom verwandten oder unverwandten TPD. Insgesamt 14 Patienten sprachen auf den Transfer der CMV-spezifischen ^{CCSVST} erfolgreich an⁷². Die Wirksamkeit AdV-spezifischer ^{CCSVSTs} wurde in der Arbeit von Quasim et al. gezeigt^{75,78}. Hierbei wurden zwei HSZT-Patienten, die eine AdV-Infektion entwickelten, mit ^{CCSVSTs} von TPDs behandelt. Sechs Wochen nach Transfer wurden in beiden Patienten AdV-spezifische T-Zellen nachgewiesen, wobei die Wiederherstellung der zellulären Immunität eindeutig den AdV-spezifischen T-Zellen des TPD zugeordnet werden konnte. Die Ergebnisse zum adoptiven Transfer EBV-spezifischer ^{CCSVSTs} für eine Kohorte von 37 Patienten mit EBV-Reaktivierung oder EBV-induzierten lymphoproliferativen Erkrankungen im Rahmen einer HSZT oder SOT, von denen die meisten von unverwandten Spendern aus dem TPD Register alloCELL stammten, zeigte das Potenzial und die Sicherheit einer personalisierten adoptiven Immuntherapie mit EBV-spezifischen ^{CCSVSTs} gesunder TPDs³⁶. Eine schwere Komplikation nach SOT ist die PTLD mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS). Aufgrund der schlechten Prognose der ZNS-PTLD und des Mangels an EBV-spezifischen T-Zellen im Blut erhielt ein Patient EBV-spezifische ^{CCSVSTs} von einem 5/10 HLA-passenden unverwandten TPD als Konsolidierungsbehandlung⁴⁹. Das T-Zell-Rezeptor- (engl. T-Cell Receptor, TCR) Profiling mittels NGS (engl. Next-Generation-Sequencing) verifizierte die Persistenz und Expandierung der vom Spender stammenden EBV-spezifischen T-Zell-Klone und die Epitopausbreitung auf unverwandte EBV-Antigene. Dies deutet auf eine beginnende endogene T-Zell-Generierung hin, welche durch den Nachweis von T-Zell-Klonen des Empfängers im NGS-TCR-Profil bestätigt wurde. Die Wirksamkeit der ^{CCSVSTs} eines geeigneten TPDs wurde in weiteren Case Reports von Patienten mit EBV-assoziierten Erkrankungen erfolgreich gezeigt. Unter anderem kam es bei einem Patienten mit anhaltender Remission einer chronisch aktiven EBV-Infektion zu einer drastischen Verbesserung des Allgemeinzustandes nach Transfer EBV-spezifischer ^{CCSVSTs}⁷⁹. Weiterhin wurden erstmals ^{CCSVSTs} bei der Behandlung glatter Muskeltumore nach Transplantationen (engl. Post-Transplant Smooth Muscle

Tumor, PTSMT), einer EBV-assoziierten Neoplasie, erfolgreich eingesetzt. Dabei konnte die Expandierung der EBV-spezifischen T-Zellen *in vivo* und eine Verringerung der EBV-Virämie festgestellt werden. Diese Daten deuten ebenfalls auf ^{CCSVSTs} gesunder TPDs als eine sichere und wirksame Therapieoption bei der Behandlung von PTSMT-Patienten hin⁴². Der derzeit vielversprechendste therapeutische Ansatz zur Behandlung der PML könnte die Verwendung allogener virusspezifischer T-Zellen sein. Die Patienten sind in der Regel ohne Transplantationshistorie und daher auf einen geeigneten verwandten oder unverwandten TPD angewiesen. Da JCPyV und BKPyV eine große Sequenzhomologie in bestimmten viralen Proteinen zeigen, insbesondere das Kapsidprotein Virus Protein 1 (VP1) und das sogenannte große T-Antigen (engl. Large T, LT), besteht eine Kreuzreaktivität für JCPyV- und BKPyV-spezifische T-Zellen, was den Einsatz beider Spezifitäten unter GMP ermöglicht. Da bis vor kurzem keine JCPyV-spezifischen Peptidpools in GMP-Qualität verfügbar waren, wurden Patienten mit PML bzw. JCPyV Körnerzellen-Neuronopathie (engl. Granule Cell Neuronopathy, GCN) an unserem und anderen Zentren zunächst erfolgreich mit BKPyV-spezifischen ^{CCSVSTs} behandelt^{41,43,50}. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die adoptive Immuntherapie mit ^{CCSVSTs} aus TPDs die klinische Manifestierung der Viren wirksam verhindern kann, ohne dass es zu akuter Toxizität oder einem erhöhten Risiko einer GvHD kommt.

HERSTELLUNG UND KLINISCHE ANWENDUNG VON ^{dePVSTs}

Naive T-Zellen haben ein breites TCR-Repertoire und daher ein höheres Alloreaktivitätspotential als Gedächtnis-T-Zell-Fraktionen. Unter der Annahme, dass naive T-Zellen hauptsächlich für die Entwicklung einer GvHD verantwortlich sind, wurden Methoden entwickelt, um die naiven T-Zellen in T-Zell-Produkten zu depletieren und gleichzeitig die Aktivität der antiviralen CD4⁺ und CD8⁺ Gedächtnis-T-Zellen zu erhalten^{32,33,80}. Dieses Verfahren ist insbesondere geeignet, um T-Zellen mit breiter antiviraler Spezifität anzureichern sowie T-Zell-Produkte mit Wirksamkeit gegen klinisch relevante Viren, für die immundominante Epitope (noch) nicht bekannt oder nicht in GMP-Qualität verfügbar sind, zu generieren. Die immunmagnetische CD45RA-Depletion wird in vielen klinischen Zentren als etabliertes Verfahren zur Depletion naiver CD45RA-positiver Zellen eingesetzt. Bei diesem Verfahren werden periphere Blutzellen mit einem CD45RA-MicroBead-Reagenz in GMP-Qualität spezifisch markiert und die CD45RA-markierten naiven Zellen

anschließend durch immunmagnetische Separation entfernt³³. Die CD45RA-Depletion zeigte starke spenderabhängige Unterschiede hinsichtlich des Phänotyps und der Funktionalität virusspezifischer Gedächtnis-T-Zellen. Allerdings konnte gezeigt werden, dass alle untersuchten ^{dep}VSTs serologisch-positiver TPDs funktionelle Gedächtnis-T-Zellen gegen verschiedene Virusspezifitäten (u. a. CMV, EBV und AdV) aufweisen^{32,81–83}. CD45RA-depletierte Produkte werden hauptsächlich als Prophylaxe vor, mit oder nach HSZT verwendet und werden im Regelfall unmittelbar nach CD34-Selektion von verwandten oder haploidenten Stammzellspendern hergestellt^{33,82,83}. Durch die mehrfache Gabe von ^{dep}VSTs von einem verwandten oder unverwandten Stammzellspender konnte das Risiko von Virusinfektionen in den ersten 100 Tagen nach HSZT reduziert werden⁸⁴. Bis heute sind erst wenige Studien bekannt, bei denen ^{dep}VSTs aus Blut eines gesunden TPD hergestellt und klinisch zur Behandlung viraler Komplikationen in immungeschwächten Patienten analog zu ^{ex}VSTs oder ^{CCS}VSTs eingesetzt wurden.

2019 wurde erstmals der adoptive Transfer von ^{dep}VSTs von haploidenten CMV-seropositiven Spendern als eine sichere und effektive Methode zur Behandlung von immungeschwächten Patienten ohne Transplantationshistorie mit CMV-Erkrankung und Toxizität gegenüber konventionellen Therapien beschrieben⁸⁵. In den ^{dep}VST-behandelten Patienten wurde eine dauerhafte Viruskontrolle mit nachweisbaren CMV-spezifischen T-Zellen selbst Jahre nach Transfer beobachtet. Diese Eigenschaften und der Prozess der CD45RA-Depletion wurden auch bei der jüngsten COVID-19-Pandemie genutzt. In einer klinischen Phase-I/II-Studie wurden ^{dep}VSTs, die von rekonvaleszenten Spendern isoliert wurden und SARS-CoV-2-spezifische T-Zellen enthielten, klinisch eingesetzt^{86,87}. Diese Studie fand zu einem Zeitpunkt statt, als immun-dominante Antigene des Virus, die für VST-Präparation mittels CCS IFN-gamma oder *ex vivo* Expandierungsstrategien notwendig sind, noch nicht bekannt waren und ein entsprechender Impfstoff gegen das Virus ebenfalls noch in der Entwicklungsphase war. In der Studie wurden neun Patienten mit Lungenentzündung und/oder Lymphopenie, die mindestens eine HLA-Übereinstimmung zum Spender aufwiesen, erfolgreich mit ^{dep}VSTs behandelt. Insgesamt erhielten die Patienten eine Zelldosis von 1×10^5 , 5×10^5 oder 1×10^6 Zellen/kg KG. Alle Patienten sprachen auf die Therapie an und zeigten eine Verbesserung ihres klinischen Zustandes innerhalb von sechs Tagen nach Transfer. Ebenfalls konnte die Herstellung einer SARS-CoV-2-spezifischen T-Zell-Immunität zwei Wochen nach ^{dep}VST Transfer nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Studie belegen die sichere

und wirksame Behandlung von COVID-19-Patienten mit mäßigen/schweren Symptomen mit CD45RA-negativen Gedächtnis T-Zellen von rekonvaleszenten, HLA-(teil-)passenden, unverwandten TPDs.

Um die Herstellung und klinische Anwendung der ^{dep}VSTs noch weiter zu verbessern und den Nutzen dieser T-Zell-Produkte zu maximieren, beschäftigen sich aktuelle Arbeiten mit der Optimierung des Herstellungsprozesses (Spenderauswahl) und der Behandlung (Zelldosis). Schließlich könnte dieser Ansatz, der in der Vergangenheit erfolgreich bei HSZT-Patienten eingesetzt wurde, auch hinsichtlich einer schnellen und wirksamen Behandlungsmöglichkeit bei zukünftigen Pandemien eine wichtige Rolle spielen.

PERSPEKTIVEN UND ZUSAMMENFASSUNG

Zusammengefasst hat sich der adoptive Transfer von VSTs verwandter oder unverwandter TPDs in den letzten Jahren als erfolgreiche immuntherapeutische Methode zur Behandlung Pathogen-assoziiertes Erkrankungen bei immunsupprimierten und immundefizienten Patienten mit und ohne Transplantationshistorie erwiesen. Etablierte TPD Register und Zellbanken ermöglichen die schnelle Bereitstellung von VSTs für die individuell auf den Patienten abgestimmte klinische Anwendung. Durch den weiteren Ausbau von TPD Registern und Zellbanken unter Einbeziehung zusätzlicher Pathogene und Antigene und der Erweiterung des potenziellen Spenderpools können in kürzerer Zeit mehr passende Spender gefunden werden und deutlich mehr Patienten von dieser Therapie profitieren. Insgesamt wurden bislang keine signifikanten Unterschiede im klinischen Ansprechen oder dem Sicherheitsprofil zwischen VSTs vom Stammzellspender und vom TPD beschrieben. Einige Daten deuten darauf hin, dass VSTs von TPDs möglicherweise ausreichen, um die Virusinfektion bei Patienten nach HSZT zu kontrollieren bis eine Immunrestitution eintritt, obwohl VSTs vom TPD – abhängig von der HLA-Übereinstimmung – möglicherweise schneller abgebaut werden als VSTs vom HSZT. Um VSTs von verwandten und unverwandten TPDs hinsichtlich ihrer schützenden und langanhaltenden Effektorfunktionen zu untersuchen und zu verbessern sind genaue Analysen in Bezug auf protektive HLA-Kompatibilitäten, T-Zell-Mengen pro Transfer und der Effektivitätssteigerung, wie z. B. durch mehrfache Gabe notwendig. Ein detailliertes Monitoring der Viruslast und der Frequenz an VSTs im Patienten vor und nach adoptivem Transfer ist zur genauen Bestimmung des Einflusses lang- und kurz-

lebiger T-Zell-Subpopulationen und deren Entwicklung nach Transfer im Patienten von besonderer Bedeutung.

In zukünftigen Pandemien könnten TPD Register und Zellbanken eine essentielle Plattform für die Herstellung und therapeutische Anwendung von funktionell wirksamen VSTs sein. Um die klinische Anwendung dieser T-Zell-Produkte zu verbessern, werden etablierte Verfahren zur Herstellung unter den Gesichtspunkten Sensitivität, Reproduzierbarkeit, Reinheit, Funktionalität und Persistenz ständig optimiert und weiterentwickelt.

Die Autoren



Dr. rer. nat. Sabine Tischer-Zimmermann
Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering
Medizinische Hochschule Hannover
tischer-zimmermann.sabine@mh-hannover.de



Dr. rer. nat. Agnes Bonifacius
Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering
Medizinische Hochschule Hannover
bonifacius.agnes@mh-hannover.de



Prof. Dr. med. Rainer Blasczyk
Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering
Medizinische Hochschule Hannover
blasczyk.rainer@mh-hannover.de



Prof. Dr. med. Britta Maecker-Kolhoff
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Medizinische Hochschule Hannover
maecker.britta@mh-hannover.de



Prof. Dr. rer. nat. Britta Eiz-Vesper
Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering
Medizinische Hochschule Hannover
eiz-vesper.britta@mh-hannover.de

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

Immunologische Funktionen von Thrombozyten – ein Überblick

Zusammenfassung

Thrombozyten werden mehr und mehr für ihre immunologischen Funktionen wahrgenommen, darunter im Kontext von Pathogendetektion und Entzündungsmodulation. Aufgrund der vielfältigen, mit akuter oder chronischer Entzündung zusammenhängenden Erkrankungen ist es klinisch und wissenschaftlich von Bedeutung, die Rolle der Thrombozyten innerhalb des Immunsystems besser zu verstehen. Dies ermöglicht die Entwicklung neuartiger Ansätze, um beispielsweise Thrombozyten zielgerichtet als Verstärker einer Entzündung zu nutzen oder die thrombozytäre Aktivität innerhalb des Immunsystems bei Bedarf zu dämpfen.

Summary

Platelets are increasingly recognized for their immunological functions, including in the context of pathogen detection and the modulation of inflammation. Due to the wide variety of diseases associated with acute or chronic inflammation, it is clinically and scientifically important to better understand the role of platelets within the immune system. This will enable the development of novel approaches to, for example, target platelets as amplifiers of inflammation or to attenuate platelet activity within the immune system when needed.

ABKÜRZUNGEN

AMP	Adenosinmonophosphat	IL1R	Interleukin-1-Rezeptor
CCL	C-C-Motiv-Chemokin	LPS	Lipopolysaccharid
CCR1	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor	MAMP	Mikroben-assoziierte molekulare Muster, oftmals, wenn auch nicht vollständig deckungsgleich: pathogen-assoziierte molekulare Muster, PAMPs
CD	Cluster of Differentiation, deutsch: Unterscheidungsgruppen	NET	Neutrophil extracellular traps, deutsch: neutrophile extrazelluläre Fallen
CLEC-2	C-Typ-Lektin-Rezeptor 2	PAD4	Protein arginine deiminase 4
CLRs	C-Typ Lektin-Rezeptoren	PAF	Plättchenaktivierender Faktor
CMV	Cytomegalovirus	PARs	Protease-aktivierte Rezeptoren
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019	PF	Plättchenfaktor
CXCL	chemokine (C-X-C motif) ligand	PNCs	Plättchen-Neutrophilen-Komplexe
CXCR	C-X-C motif chemokine receptor	PRRs	Pattern Recognition Receptors, deutsch: Mustererkennungsrezeptoren
DAMPs	Damage-associated molecular pattern, deutsch: (Gewebs-)Schaden assoziierte molekulare Muster	P-Selektin	auch Thrombozytenselektin, CD62P
DC-SIGN	Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin	PSGL-1	P-Selektin Glykoprotein Ligand-1
Dectin-1	Dectin-1, auch C-type lectin domain family 7 member A	ROS	Radikale Sauerstoffspezies
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung	TC	Thrombocidin
ECMV	Enzephalomyocarditis Virus 1, auch Mengovirus	TLRs	Toll-like-Rezeptoren
gC1q-R	auch C1QBP, complement C1q binding protein	TNF	Tumornekrosefaktor, Tumornekrosefaktor- α
GP	Glykoprotein	TNFR	Tumornekrosefaktorrezeptor
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus	tPMP-1	thrombin-induced platelet microbicidal protein-1
HMGB1	High-Mobility-Group-Protein B1	TREM1	Triggering receptor expressed on myeloid cells 1
IFNGR	Interferon-Gamma-Rezeptor	TXA₂	Thromboxan A2
Ig	Immunglobulin	vWF	von-Willebrand-Faktor
IL	Interleukin		

EINLEITUNG

Thrombozyten wurden lange Zeit vorwiegend als Akteure der Hämostase betrachtet. Die immunologischen Funktionen von Thrombozyten gewinnen jedoch zunehmend an Aufmerksamkeit, da es vermehrt Evidenz gibt, dass Thrombozyten nicht nur an der Wundheilung und der Thrombusbildung beteiligt sind, sondern auch eine entscheidende Rolle bei der Immunantwort des Körpers gegenüber verschiedenen Pathogenen und im Rahmen von Entzündungsprozessen spielen^{1–3}. Thrombozyten (nachfolgend auch Blutplättchen oder Plättchen) sind circa 2–3 µm große, kernlose Zellen, welche als Zellfragmente durch Abspaltung von Megakaryozyten entstehen³. Mit rund 150–350 × 10⁹ Thrombozyten pro Liter Blut stellen Plättchen den zweithäufigsten Zelltyp im Blut dar. Dies, in Verbindung mit ihrer raschen Aktivierbarkeit, sind förderliche Eigenschaften im Bereich der Blutstillung, aber auch bei der thrombozytären Aktivität im Zusammenhang von Wundheilungen, Infektionen und Entzündungen, beispielsweise durch die rasche Rekrutierung und Aktivierung von Leukozyten.

Wie bei Thrombozyten mehren sich die (vorwiegend tierexperimentellen, transkriptombasierten) Hinweise, dass auch Megakaryozyten eine gewisse funktionelle Heterogenität besitzen: So wurden beispielsweise Megakaryozyten-Subpopulationen identifiziert, welche in der Stammzellnische durch Zytokinsekretion an der Regulation der Funktion hämatopoetischer Stammzellen mitwirken. Eine andere Subpopulation erzeugte vorwiegend (Pro-)Plättchen und eine weitere Subpopulation zeigte ein Monozyten-ähnliches Transkriptom sowie eine ausgeprägte Reaktion gegenüber dem MAMP LPS^{4,5}.

Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass Thrombozyten aktiviert werden können, wenn sie mit pathogenen Mikroorganismen wie Bakterien, Viren und Pilzen (nachfolgend: Pathogene) sowie mit MAMPs, Zytokinen oder anderen Immunstimuli in Kontakt kommen^{6,7}. Diese Aktivierung führt zur Freisetzung einer Reihe von immunmodulatorischen Mediatoren, darunter von weiteren Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren, welche die Immunantwort, aber auch die Wundheilung und Hämostase beeinflussen können³. Darüber hinaus interagieren Thrombozyten auch direkt mit verschiedenen Immunzellen sowohl der angeborenen als auch der adaptiven Immunität und modulieren so deren Funktion und Aktivität^{2,7}.

Die Interaktion von Thrombozyten mit dem Immunsystem ist insgesamt von großem klinischem und wissenschaftlichem Interesse. Aufgrund der Größe und Komplexität des

Feldes ist es jedoch in diesem Beitrag nicht möglich, einen Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben. Es sei allgemein darauf hingewiesen, dass die Interaktion von Thrombozyten mit dem Immunsystem viele Aspekte wie die immunmodulatorische Wirkung von Thrombozytentransfusionen, Immunthrombozytopenien, die Präsentation von Antigenen durch Thrombozyten sowie das Zusammenspiel von Tumorerkrankungen und Plättchen umfasst^{7–11}.

Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die immunologischen Funktionen von Thrombozyten mit Fokus auf die Interaktion des Immunsystems mit Plättchen im Zusammenhang mit akuter, durch infektiöse Pathogene getriebene Entzündung. Zunächst wird die Vielzahl der thrombozytären Rezeptoren im Hinblick auf Pathogendetektion dargestellt. Anschließend wird die Konsequenz der thrombozytären Aktivierung mit Schwerpunkt auf die Zell-Zell-Interaktion von Thrombozyten und Leukozyten zusammenfassend beleuchtet und beispielhafte Interventionsmöglichkeiten aufgezeigt.

ERKENNUNG VON PATHOGENEN DURCH THROMBOZYTEN

Thrombozyten zirkulieren in der Blutbahn in einem ruhenden Zustand und werden bei Kontakt mit Gefäßverletzungen, Pathogenen oder Entzündungsmediatoren aktiviert. Thrombozytäre Oberflächenproteine können sowohl eine Rolle als Thrombozytenidentifikationsmarker als auch innerhalb des Gerinnungs- und Immunsystems spielen^{1,2,7,8,12}. Die Aktivierung von Plättchen kann durch verschiedenste körpereigene und körperfremde Stimuli ausgelöst werden, welche mit einer Vielzahl von Rezeptoren interagieren. Zu den körpereigenen Stimuli gehören beispielsweise Zytokine, für welche Thrombozyten über eine Vielzahl von Rezeptoren verfügen, darunter CCR1, 3 und 4, CXCR1 und 4, IFNGR, TNFR und IL1R. Beispiele für weitere endogene entzündungsassoziierte Moleküle sind ADP und ATP, welche purinerge Rezeptoren aktivieren. Abschließend seien die entzündungsfördernden Mediatoren wie Thrombin mit Wirkung über PARs sowie die Lipide wie PAF oder TXA₂ erwähnt, welche über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren wirken^{3,7}.

Abbildung 1 stellt die verschiedenen thrombozytären Rezeptoren beispielhaft dar mit Fokus auf Proteine, welche auch immunologische Funktionen erfüllen. GPIIb (CD42b) ist ein typischer Oberflächenmarker für Thrombozyten (und Megakaryozyten), welcher zusammen mit GPV und GPIX durch seine Interaktion mit vWF eine große hämostaseologische Bedeutung hat^{2,3}. Allerdings

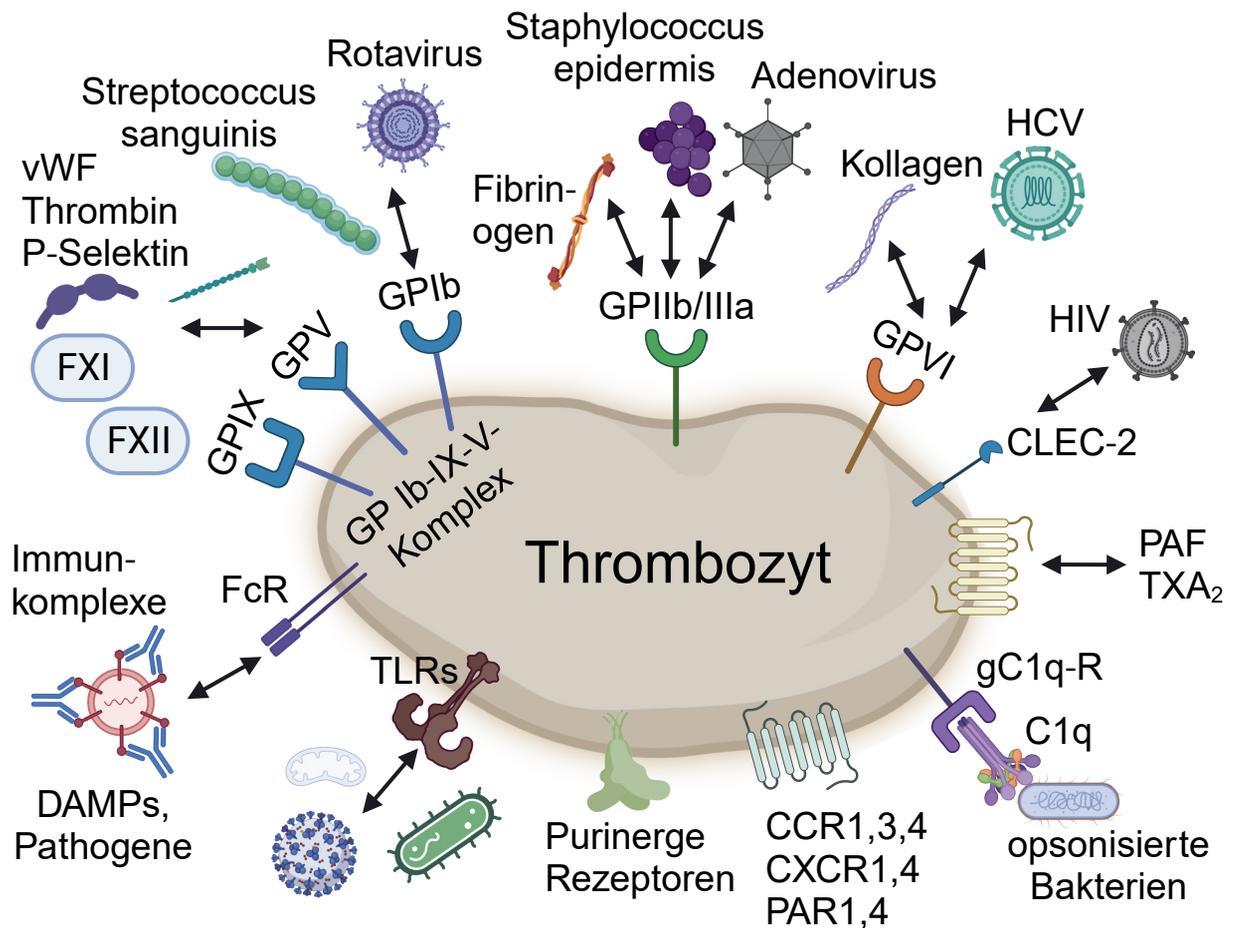


Abbildung 1: Beispielhafte Darstellung der thrombozytären Oberflächenproteine sowie dazugehörige Interaktionspartner. Thrombozyten besitzen Rezeptoren, welche sowohl als Identifikationsmarker als auch als Interaktionspartner für das hämostaseologische und das immunologische System sowie für Pathogene dienen.

kann GPIb (teils direkt oder indirekt über vWF) mit Proteinen von *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sanguinis*, und *Streptococcus gordonii* sowie Rotaviren interagieren^{8,12,13}. GPIIb/IIIa (CD41/CD61) ist ein weiterer klassischer thrombozytärer Oberflächenmarker, welcher mit Fibrinogen, Fibronectin und vWF interagiert^{2,3}. Analog zu GPIb vermag GPIIb/IIIa (teils direkt oder indirekt über Fibrinogen oder Fibronectin) an *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pyogenes* und *Streptococcus gordonii* sowie Hanta- und Adenoviren zu binden^{8,12}.

Plättchen sind in Wechselwirkung mit der humoralen Immunität. Sie besitzen Fc-Rezeptoren, darunter Fc α R1 (bindet IgA), Fc ϵ R (bindet IgE) und Fc γ RIIA (bindet IgG), welche es Thrombozyten ermöglichen, durch Antikörper opsonierte Partikel zu binden^{7,8}. Es sei – aus Platzgründen hier nur kurz – darauf verwiesen, dass die Antikörper-Plättchen-Interaktion nicht nur bei der Interaktion mit Pathogenen, sondern auch bei anderen (Auto-)Immunerkrankungen wie Rheumatoider Arthritis und dem Sjögren-Syndrom eine Rolle spielen⁷. Neben Antikörpern als humorale Komponente des adaptiven Immunsystems

interagieren Plättchen auch mit dem Komplementsystem als wichtiger Vertreter der angeborenen Immunantwort^{14,15}. Thrombozyten exprimieren Komplementrezeptoren, können die Aktivität des Komplementsystems verstärken und über gC1q-R mit komplementopsonierten Pathogenen interagieren^{14,15}.

Plättchen besitzen verschiedene PRRs, darunter TLRs und CLRs, welche verschiedene MAMPs und DAMPs detektieren^{7,8}. Zu den CLRs gehören beispielsweise CLEC-2, Dectin-1 und DC-SIGN. CLEC-2 und DC-SIGN sind wahrscheinlich daran beteiligt, dass Thrombozyten ein Reservoir für HIV sind, was in der Akutphase einer HIV-Infektion eine Rolle spielen könnte^{8,16}. Thrombozyten besitzen eine breite Palette an TLRs, welche je nach TLR an der Zelloberfläche oder intrazellulär lokalisiert sind^{17,18}. Menschliche Plättchen besitzen mRNA für TLR 1–10¹⁸. Nachfolgend sind TLRs sowie beispielhafte Interaktionspartner genannt, welche die Breite der über TLR wahrgenommenen entzündungassoziierten Moleküle veranschaulichen: TLR2 (Interaktion mit CMV), TLR4 (LPS, HMGB1), TLR7 (Influenzaviren, ECMV) und TLR9 (virale, bakterielle und mitochondrielle DNA)^{7,17–19}.

ANTIMIKROBIELLE UND IMMUNOLOGISCHE KONSEQUENZEN DER THROMBOZYTENAKTIVIERUNG

Abbildung 2 fasst den Effekt einer akuten Entzündung auf Thrombozyten zusammen. Die Aktivierung der Thrombozyten führt allgemein zu einer raschen Adhäsion, Formveränderung, Veränderung der Rezeptorexpression und Freisetzung von thrombozytären Granula^{3,7}. Diese enthalten hunderte Proteine, darunter Gerinnungsfaktoren wie vWF, Faktor V, XI und XII, Adhäsionsrezeptoren wie den GPIb-IX-V-Rezeptorkomplex sowie Entzündungsmediatoren wie CXCL1, CXCL4, CXCL5, CXCL7, CXCL8, CXCL12, CCL2, CCL3 und CCL5, welche wiederum Leukozyten rekrutieren²⁰. CXCL8 (auch IL8) sorgt für Chemotaxis in Leukozyten, während CXCL4 (auch PF4) beispielsweise die leukozytäre Adhäsion fördert. CXCL4 löst zudem eine verstärkte Generierung von ROS und Zytokinen sowie die phagozytotische Aktivität in Monozyten aus und verzögert deren Apoptose².

Thrombozyten können Einfluss auf das Mikromilieu nehmen. Plättchen exprimieren Ektonucleotidasen (CD39 / CD73), welche Adenosinmonophosphat (AMP) zu Adenosin konvertieren, welches wiederum die Aktivität von verschiedenen Leukozytenpopulationen entzündungs-

hemmend beeinflusst^{7,21}. Adenosin senkt beispielsweise die Produktion und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL6 und TNF durch Makrophagen und unterdrückt die Chemotaxis sowie die ROS-Generierung von Granulozyten^{22,23}. Plättchen können die Leukozytenaktivität aber auch verstärken. So setzen aktivierte Thrombozyten DAMPs frei, darunter Mitochondrien und HMGB1, welche starke proinflammatorische Stimuli für Leukozyten darstellen^{7,24–26}. In muriner Sepsis konnte für durch aktivierte Plättchen freigesetztes HMGB1 gezeigt werden, dass dessen Fehlen mit höherer Bakterienlast und Sterblichkeit einherging²⁶.

Thrombozyten besitzen auch eigene antimikrobielle Eigenschaften. So können sie beispielsweise humorale antimikrobielle Substanzen wie TC-1, TC-2 und tPMP-1 freisetzen, welche typische Pathogene wie *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* und *Lactococcus lactis* abtöten können^{2,8}. Überdies setzen aktivierte Thrombozyten β -Defensine frei, welche das Wachstum von *Staphylococcus aureus* hemmen sowie die NETose-Aktivität von Neutrophilen Granulozyten verstärken^{27,28}. Inwiefern Thrombozyten *in vivo* eigenständig Pathogene phagozytieren und/oder abtöten können, ist noch nicht abschließend geklärt^{12,29,30}.

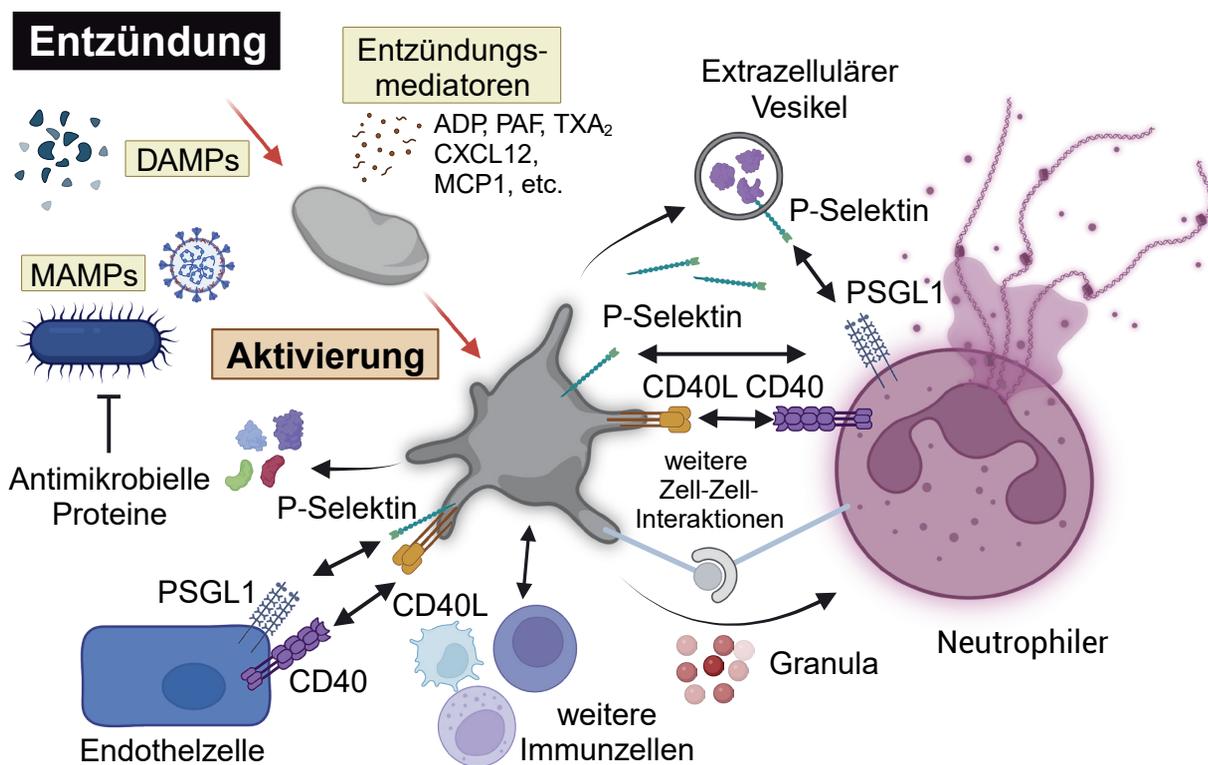


Abbildung 2: Konsequenzen der entzündungsvermittelten Aktivierung von Plättchen. Die Freisetzung von MAMPs, DAMPs und weiteren Entzündungsmediatoren aktiviert Thrombozyten. Diese können auf humoraler Ebene, durch Freisetzung von Mikrovesikeln oder durch direkte Zell-Zell-Interaktion mit Immun- und Endothelzellen interagieren. Beispielpfand dargestellt ist das Zusammenspiel von Thrombozyten mit neutrophilen Granulozyten, wobei Plättchen auch mit weiteren Immunzellen (B-/T-Lymphozyten, Dendritische Zellen, Antigenpräsentierende Zellen) interagieren.

DIREKTE INTERAKTION VON THROMBOZYTEN MIT LEUKOZYTEN

Aktiviert Thrombozyten interagieren mit vielen verschiedenen Immunzellarten und Endothelzellen, wobei dies durch Freisetzung von Proteinen (s. o.) sowie von Mikrovesikeln und durch direkte Zell-Zell-Interaktion geschehen kann (**Abbildung 2**). Das Zusammenspiel von Thrombozyten und Leukozyten intensiviert oftmals die Entzündungsreaktion. So verstärkt beispielsweise die Interaktion über CD40 von Leukozyten mit CD40L von Plättchen die Aktivität vieler Leukozyten und des Endothels. Letzteres sezerniert bei Kontakt mit thrombozytärem CD40L vermehrt Zytokine wie IL8 und CCL2 (auch MCP1) und erhöht die Expression von Adhäsionsmolekülen, was die Rekrutierung von Leukozyten sowie die Bildung von Plättchen-Leukozyten-Aggregaten verstärkt⁸. Allerdings kann das Zusammenwirken von Plättchen und Leukozyten auch zur Erregerverbreitung beitragen. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass HIV-infizierte Thrombozyten den Virus an CD4⁺-T-Zellen übertragen können¹⁶. Dies konnte durch Hemmung der Plättchen-T-Zell-Komplexbildung mittels Antikörper gegen P-Selektin reduziert werden¹⁶. Nachfolgend wird das Zusammenspiel von Plättchen und Leukozyten schwerpunktmäßig anhand von Neutrophilen Granulozyten diskutiert.

Die Bildung von Plättchen-Neutrophilen-Aggregaten (PNCs) kann beispielsweise lichtmikroskopisch und durchflusszytometrisch beobachtet werden. Sie kann *in vitro* durch PAF oder LPS ausgelöst werden^{31,32}, ist allerdings auch bei systemischer Inflammation wie bei COVID-19 erhöht³³. Die molekularen Grundlagen der PNC-Bildung umfassen die Interaktion von PSGL-1 mit P-Selektin, CD40 mit CD40L, TREM1 mit TREM1L und andere³⁴. Interessanterweise können einige wichtige der plättchen-seitigen Interaktionspartner wie CD40L oder P-Selektin sowohl auf der Oberfläche von Plättchenmikrovesikeln vorkommen aber auch humoral gelöst sein^{7,34}. PNCs zeigen gegenüber Neutrophilen ohne Plättcheninteraktion eine erhöhte Aktivität hinsichtlich ROS und NETose^{2,34}. Tierexperimentelle Studien zeigen überdies, dass während Sepsis spezielle Megakaryozyten in der Milz Thrombozyten mit erhöhter CD40L-Expression produzieren und diese vorteilhaften immunologischen Aktivitäten besitzen⁴.

Die durch die Interaktion von Plättchen und Leukozyten verstärkte Immunantwort ist jedoch nicht immer günstig, da sie im Kontext von Entzündung einen möglichen Endorganschaden, beispielsweise durch die übermäßige Generierung von ROS oder das Auftreten von Mikrothromben, verstärken kann^{7,34}. Diese verstärkte

Aktivität des Gerinnungssystems bei Entzündung kann unter anderem in direkten Zusammenhang mit NETose gebracht werden^{7,34–36}. Diese „Immunthrombose“ kann einerseits protektiv sein, da sie die Verbreitung von Pathogenen reduzieren soll. Allerdings kann dies bei systemischer, unkontrollierter „immunthrombotischer“ Aktivität in Thromboinflammation eskalieren (wobei diese Begriffe aus Sicht des Autors nicht immer scharf abgrenzbar sind). Dies führt zu lokaler Ischämie, zu Endorganschäden und kann zu einer DIC beitragen^{2,34,36}.

Die Blockade der Plättchen-Leukozyten-Interaktion ist prinzipiell möglich, beispielsweise mittels Crizanlizumab (Antikörper gegen P-Selektin) oder Dapirilizumab (Antikörper gegen CD40L)⁷. Ebenso ist ein Ansatzpunkt, die Konsequenz der Plättchen-Leukozyten-Interaktion, beispielsweise die erhöhte NETose-Bildung, zu unterbinden³⁴. Hierfür stehen unter anderem Hemmer von PAD4 zur Verfügung, welche die NETose-Aktivität reduzieren und in einem murinen Modell für Rheumatoide Arthritis die Entzündung sowie die Krankheitsaktivität verminderten³⁷. In diesem Zusammenhang ist die klinische Anwendung einer rekombinanten DNAse erwähnenswert, welche bei Patienten/-innen mit zystischer Fibrose die Lungenfunktion verbessert³⁸.

Diese Beispiele illustrieren, dass ein besseres Verständnis der immunologischen Funktionen von Thrombozyten neuartige therapeutische Ansätze bei entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und thrombotischen Störungen ermöglicht. Sie betonen abschließend die wichtige Rolle der Blutplättchen als immunologische Akteure.

Interessenskonflikte:

Der Autor gibt an, hinsichtlich des Artikels keinerlei Interessenskonflikte zu haben.

Der Autor



PD Dr. med. David Messerer, MME
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und
Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH
d.messerer@blutspende.de

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

Die Autoren



Dr. rer. nat. Matthias an der Heiden

Dr. rer. nat. Matthias an der Heiden studierte von 1994 bis 2001 Mathematik an der Universität Dortmund und promovierte 2006 in Wahrscheinlichkeitstheorie an der TU Berlin. Seit Ende 2006 arbeitet er als Statistiker in der Abteilung für Infektionsepidemiologie am Robert Koch-Institut. Ausgehend von den an das Robert Koch-Institut gemeldeten HIV-Diagnosen erarbeitete er statistische Modelle zur Schätzung der Anzahl von HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland. Diese Schätzungen werden jährlich im Epidemiologischen Bulletin veröffentlicht. Er erarbeitete Auswertekonzepte und Routineverfahren zur Schätzung der Krankheitslast (Burden of Disease) aufbauend auf dem Konzept der Exzess-Mortalität. Diese erlauben die Schätzung der Anzahl von Arztkonsultationen, Hospitalisierungen und Todesfällen aufgrund von Influenza und COVID-19 und fanden auch Anwendung zur Schätzung der hitzebedingten Mortalität in Deutschland. Im Rahmen der Analyse von akuten Ausbruchsgeschehen erarbeitete er Verfahren zum Nowcasting um den Verlauf der Epidemie oder des Ausbruchs zeitnah darzustellen.

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



Dr. med. Robert Deitenbeck

Dr. med. Robert Deitenbeck ist Facharzt für Transfusionsmedizin mit Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Nach dem Studium absolvierte er seine klinische Zeit an der Chirurgischen Klinik am Kantonalen Spital Walenstadt (SG) in der Schweiz. In den Jahren 1995–1998 absolvierte er seine transfusionsmedizinische Facharztweiterbildung am Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Universität Düsseldorf. Seit 1998 ist er im DRK-Blutspendedienst West gGmbH tätig. Hier war er zunächst bis Ende 2005 als Leiter der Abteilung Entnahme am Standort Ratingen-Breitscheid tätig, bis er Anfang 2006 die ärztliche Leitung des Zentrums für Transfusionsmedizin Hagen übernahm. Der Standort Hagen beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der z.T. überregionalen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen erythrozytären Antigen-/Antikörperkonstellationen und betreibt für diese Zwecke eines von drei in Deutschland verbliebenen Depots mit kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten mit seltenen Blutgruppenmerkmalen.

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen
r.deitenbeck@bsdwest.de



Prof. Dr. med. Rainer Blasczyk

Prof. Dr. med. Rainer Blasczyk ist Universitätsprofessor und Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering der Medizinischen Hochschule Hannover. Er war Mitglied des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI) und der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) sowie Vorstandsmitglied der European Society for Immunogenetics (EFI). Seine transplantationsmedizinischen Arbeiten befassen sich mit gentechnischen und immuntherapeutischen Verfahren zur Erzeugung einer Transplantattoleranz. Er gilt als Pionier des gentechnischen Organ-Engineerings gegen Transplantat-abstoßungen. Er ist Gründer und Mitbegründer von zwei Biotech-Unternehmen sowie der Deutschen Stiftung Immuntherapie und hat zahlreiche Patente erfolgreich an Biotech-Unternehmen lizenziert.

Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering
Medizinische Hochschule Hannover
blasczyk.rainer@mh-hannover.de



Prof. Dr. rer. nat. Britta Eiz-Vesper

Prof. Dr. rer. nat. Britta Eiz-Vesper ist Universitätsprofessorin und Leiterin der Forschungsabteilung des Instituts für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering der Medizinischen Hochschule Hannover. Frau Prof. Eiz-Vesper ist im Vorstand der International Society for Gene and Cell Therapy (ISCT Europe), Mitglied im Leitlinienkomitee Virusinfektionen, im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) und Mitherausgeberin der Zeitschrift Transfusionsmedizin und Hämotherapie. Ihr Schwerpunkt liegt auf dem Gebiet der zellulären Immuntherapie mit natürlichen und gentechnisch modifizierten Antigen-spezifischen T-Zellen gegen Infektions- und Tumorerkrankungen. Mit Etablierung von alloCELL, dem weltweit ersten Spenderregister für virus-spezifische T-Zellen, ist sie zum größten Hersteller Antigen-spezifischer T-Zellpräparate in Europa geworden. Sie gilt als Pionier der allogenen Immuntherapie mit Drittspendern.

Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering
Medizinische Hochschule Hannover
eiz-vesper.britta@mh-hannover.de



Dr. rer. nat. Agnes Bonifacius

Dr. rer. nat. Agnes Bonifacius ist Humanbiologin und wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe Molekulare Immuntherapie von Prof. Dr. Britta Eiz-Vesper im Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering der Medizinischen Hochschule Hannover. Im Team von alloCELL, dem weltweit ersten Spenderregister für virus-spezifische T-Zellen, ist sie zudem mitverantwortlich für die GMP-Herstellung Antigen-spezifischer T-Zellpräparate. Ihr wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt in der zellulären Immuntherapie mit natürlichen und gentechnisch modifizierten T-Zellen mit dem Ziel der Optimierung der adoptiven Immuntherapie unter immunsuppressiver Therapie und bei Organtransplantation.

Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering
Medizinische Hochschule Hannover
bonifacius.agnes@mh-hannover.de



Prof. Dr. med. Britta Maecker-Kolhoff

Prof. Dr. med. Britta Maecker-Kolhoff ist pädiatrische Hämatologin, Onkologin und Oberärztin im Programm für pädiatrische hämatopoetische Stammzelltransplantation der Medizinischen Hochschule Hannover. Sie leitet die deutsche Studiengruppe für lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation bei Kindern (Ped-PTLD). Nach Forschungsaufenthalten am Dana-Farber Cancer Institute und der Harvard Medical School in Boston konzentrierte sie ihre Arbeiten auf virale Komplikationen nach Transplantationen mit besonderem Schwerpunkt auf EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD). Sie gilt als Spezialistin der antiviralen T-Zell-Therapie nach Stammzelltransplantation und als Pionierin der T-Zell-Immuntherapie der EBV-assoziierten PTLD.

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Medizinische Hochschule Hannover
maecker.britta@mh-hannover.de

**PD Dr. med. David Messerer, MME**

PD Dr. med. David Alexander Christian Messerer, MME, leitet die Abteilung für Molekulare Diagnostik, Molekulare Therapie und Experimentelle Transplantation am Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik (IKT) Ulm. Er arbeitet überdies am Lehrstuhl für Transfusionsmedizin (Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. H. Schrezenmeier). Dr. Messerers Forschungsschwerpunkt liegt in der akuten Entzündungsreaktion bei Sepsis mit einem besonderen Interesse an neuartigen Methoden des Immunmonitorings, der Immunomodulation sowie angeborenen Varianten des Immunsystems.

*Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm
gemeinnützige GmbH
d.messerer@blutspende.de*

**Prof. Dr. med. Axel Seltsam**

Prof. Dr. med. Axel Seltsam (MHBA) ist Ärztlicher Direktor und Geschäftsführer des Blutspendedienstes des Bayerischen Roten Kreuzes gGmbH. Er absolvierte seine transfusionsmedizinische Weiterbildung in der Blutbank der Medizinischen Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikum Charité am Campus Virchow-Klinikum der Humboldt-Universität zu Berlin sowie im Institut für Transfusionsmedizin der Medizinische Hochschule Hannover. Er studierte Master of Health Business Administration (MHBA) am Lehrstuhl für Gesundheitsmanagement der Universität Erlangen-Nürnberg. Sein wissenschaftliches Arbeitsgebiet sind die Pathogeninaktivierung von Blutprodukten, die Immunhämatologie und die Zelltherapie.

*Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes gemeinnützige GmbH
a.seltsam@blutspendedienst.com*

**Dr. med. Ruth Offergeld**

Dr. med. Ruth Offergeld ist Fachärztin für Transfusionsmedizin und Epidemiologin. Nach ihrer klinischen Tätigkeit wechselte sie zum Robert Koch-Institut. Dort leitet sie die Stabsstelle zum Arbeitskreis Blut und ist zusätzlich Leiterin 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, unter anderem ist sie auch Mitglied des Ständigen Arbeitskreises Hämotherapie Richtlinien der Bundesärztekammer. Weiterhin leitet Sie den Arbeitskreis Blut, ein nationales Expertengremium, welches unter anderem die Bundesregierung in Fragen der sicheren und gesicherten Versorgung mit Blut und Blutprodukten berät.

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

**Dr. rer. nat. Sabine Tischer-Zimmermann**

Dr. rer. nat. Sabine Tischer-Zimmermann ist Biotechnologin und wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe Molekulare Immuntherapie von Prof. Dr. Britta Eiz-Vesper im Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering der Medizinischen Hochschule Hannover. Im Team von alloCELL, dem weltweit ersten Spenderregister für viruspezifische T-Zellen, ist sie zudem mitverantwortlich für die GMP-Herstellung Antigen-spezifischer T-Zellpräparate. Ihr Forschungsschwerpunkt liegt in der adoptiven Immuntherapie mit polyklonalen Pathogen-spezifischen T-Zellen mit Spezialisierung in der Optimierung der zellbasierter Immuntherapien unter immunsuppressiven Bedingungen.

*Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering
Medizinische Hochschule Hannover
tischer-zimmermann.sabine@mh-hannover.de*

**Dr. rer. nat. Karina Preußel, M.Sc.**

Dr. rer. nat. Karina Preußel ist promovierte Biologin und absolvierte den Master of Science in Epidemiology an der Berlin School of Public Health. Sie arbeitet seit 2011 in der Abteilung Infektionsepidemiologie des Robert Koch-Instituts und dort seit 2014 im Bereich der Blutspendesurveillance. Sie ist Geschäftsführerin des Arbeitskreises Blut und Mitglied in Beratungsgremien zur Sicherheit von Blutprodukten, u. a. beim EDQM.

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

**Dr. med. Christof Weinstock**

Dr. med. Christof Weinstock ist Facharzt für Transfusionsmedizin. Seit 2011 leitet er die Abteilung Blutgruppenserologie und Immunhämatologie am Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik in Ulm.

*Institut für klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm
gemeinnützige GmbH
c.weinstock@blutspende.de*

**Dr. med. Ernst-Markus Quenzel**

Dr. med. Ernst-Markus Quenzel ist Facharzt für Transfusionsmedizin und seit 2015 für den Blutspendedienst des BRK tätig. Er ist als ärztlicher Koordinator für die Mobile Blutspende in Bayern verantwortlich. Die Weiterbildung erfolgte an der Universität Bonn bei Prof. Dr. P. Hanfland. Danach folgten einige Jahre in der Hämatologie und Onkologie am Uniklinikum Düsseldorf. Weitere Stationen waren Hagen, Schwerin und die Tätigkeit als ärztlicher Leiter des Blutspendedienstes am Klinikum München.

*Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes gemeinnützige GmbH
e.queznel@blutspendedienst.com*

Leser fragen –
Experten antworten!

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

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

● Ihre Frage: _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

hämotherapie-
Abonnement/
Adressänderung

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

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



Name: _____
Vorname: _____
Straße, Hausnummer: _____
PLZ/Ort: _____
Telefon: _____
Fax: _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

Themenvorschläge

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

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

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

● Platz für Verbesserungsvorschläge!

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

Meine Adresse:

Vorname: _____
Name: _____
Straße, Hausnummer: _____
PLZ/Ort: _____
Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie
58097 Hagen

**Nehmen Sie Kontakt mit
uns auf**

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

**Leser fragen –
Experten antworten!**

Bitte streichen Sie folgende Adresse aus Ihrem Verteiler:

Vorname: _____
Name: _____
Straße, Hausnummer: _____
PLZ/Ort: _____
Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

und ersetzen Sie diese durch:

Vorname: _____
Name: _____
Straße, Hausnummer: _____
PLZ/Ort: _____
Telefon: _____

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie
58097 Hagen

**hämotherapie-
Abonnement/
Adressänderung**

Meine Adresse:

Vorname: _____
Name: _____
Straße, Hausnummer: _____
PLZ/Ort: _____
Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

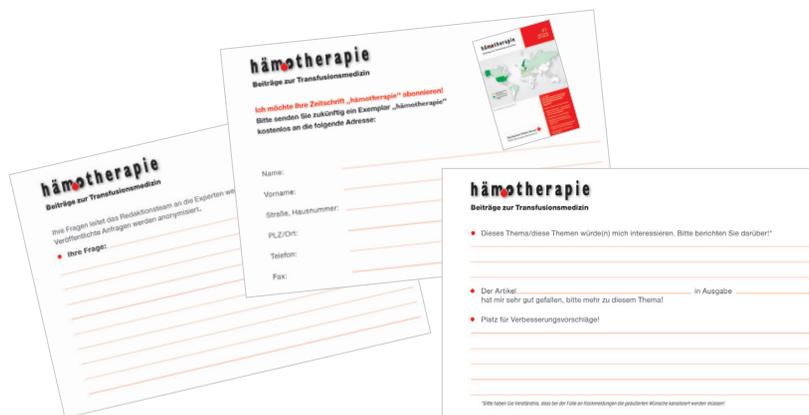
Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie
58097 Hagen

Themenvorschläge

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken 

Abo- und Redaktionservice

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

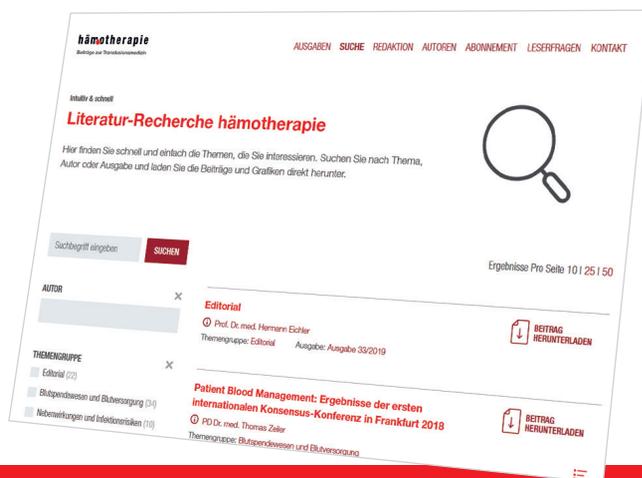


Service-Postkarten

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

Die „hämotherapie“ im Internet

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



Redaktionservice

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

Wir legen jede Frage unseren transfusionsmedizinischen Experten vor

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

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

www.drk-haemotherapie.de/leserservice

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