

Titelbild: Technisches Grundprinzip der ECP. Grafik erstellt mit BioRender.

TITELTHEMA

Extracorporelle Photopherese – Prinzipien und klinische Anwendungen

WEITERE THEMEN IN DIESER AUSGABE:

- Gesamtnovelle 2023 der Richtlinie Hämotherapie
- Erfassung und Meldung von Transfusionsreaktionen
- CAR-T-Zelltherapie bei diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom
- Ergänzung zu dem Artikel „Massivtransfusion – ein Update“
- Wegfall der obligatorischen Quarantänelagerung

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: 15.500 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 42/2024, Seite ...

Inhalt

Editorial 42/2024	3
Gesamtnovelle 2023 der Richtlinie Hämotherapie Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier	4–8
Erfassung und Meldung von Transfusionsreaktionen aus Sicht des Anwenders und des Blutspendedienstes – eine kritische Schnittstelle Dr. med. Marco Paparella, Dr. med. Albrecht Leo	9–18
Extrakorporale Photopherese – Prinzipien und klinische Anwendungen Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Richard Schäfer	19–28
CAR-T-Zelltherapie bei diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom: eine bahnbrechende Behandlungsoption Paul W. Hotz, Marcel Teichert, Univ.-Prof. Dr. med. Bastian von Tresckow	29–33
Ergänzung zu dem Artikel „Massivtransfusion – ein Update“ Dr. med. Heiko Lier	36–37
Wegfall der obligatorischen Quarantänelagerung von gefrorenem Frischplasma, lyophilisiertem Plasma und kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten Priv.-Doz. Dr. med. Franz Wagner, Dr. med. Torsten J. Schulze	38–42
Die Autoren	43–44



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.



Dr. med. Markus M. Müller
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –
Hessen gemeinnützige GmbH,
Institut für Transfusionsmedizin und
Immunhämatologie Frankfurt am Main



Dr. med. Andreas Opitz
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –
Hessen gemeinnützige GmbH,
Institut für Transfusionsmedizin
und Immunhämatologie Kassel

LIEBE LESERINNEN UND LESER,

mit der hämotherapie-Ausgabe 40/2023 hat sich unser geschätzter Kollege Privatdozent Dr. med. Thomas Zeiler nach langer und erfolgreicher Tätigkeit in der Redaktion der hämotherapie – zuletzt als einer von zwei verantwortlichen Redakteuren – in den wohlverdienten Ruhestand verabschiedet. Wir danken Herrn Dr. Zeiler ganz herzlich für seinen großen Einsatz und sein Herzblut, das er in die hämotherapie gesteckt hat. Über seinen fachlichen und wissenschaftlichen Einsatz hinaus war die kollegiale und freundschaftliche Zusammenarbeit mit ihm ein Highlight für unsere Redaktion.

Seit Ausgabe 41/2023 ist nun mit uns beiden ein Tandem am Start, das ebenfalls seit langen Jahren Verantwortung in der Redaktion der hämotherapie trägt und diese seit ihrer Gründung 2003 begleitet. Unser Anspruch ist es, das hohe Niveau der hämotherapie und die Nähe zu Ihnen, unseren Lesern, weiterzuentwickeln und auf den bestehenden Qualitäten aufzubauen. Zukünftig wird die hämotherapie ein umfassendes Facelifting erfahren, bei dem wir erfolgreiches beibehalten und unser Fachmagazin an das moderne Leseverhalten und die digitale Welt anpassen werden. Sie dürfen gespannt sein!

Im Jahr 2023 veröffentlichte die Bundesärztekammer die aktuelle Gesamtnovelle der Richtlinie Hämotherapie. Sechs Jahre nach der letzten Gesamtnovelle und zwei Jahre nach der Fortschreibung im Jahre 2021 wurde aufgrund diverser Gesetzesänderungen, eine Neufassung notwendig. Mit Professor Dr. med. Hubert Schrezenmeier kommentiert einer der erfahrensten Transfusionsmediziner die Richtlinie Hämotherapie sowohl aus Hersteller-, als auch aus Anwendersicht.

Die Kollegen Dr. med. Marco Paparella und Dr. med. Albrecht Leo befassen sich in ihrem Beitrag mit der Erfassung und Meldung von Transfusionsreaktionen und zwar sowohl aus Sicht des Anwenders von Blutprodukten, als auch des Blutspendedienstes. Diesen Beitrag möchten wir allen wärmstens ans Herz legen, die in der Praxis täglich mit Blutprodukten arbeiten.

Unser Kollege Professor Dr. med. Richard Schäfer stellt Ihnen mit der Extrakorporalen Photopherese (ECP) ein Verfahren vor, das bei T-Zell-assoziierten Erkrankungen mehr und mehr Einsatzoptionen bietet und dessen Indikationsliste in den letzten Jahren größer wird. Neben dem techni-

schen Grundprinzip und den Wirkmechanismen kann Herr Prof. Schäfer aufgrund seiner großen klinischen und experimentellen Erfahrung mit ECP auch die klinischen Anwendungsmöglichkeiten für Sie in der Klinik fesselnd darstellen. Unter anderem deshalb haben wir seinen Beitrag als Titelthema der Ausgabe gewählt.

Eine weitere moderne Zelltherapie-Anwendung stellen uns Paul W. Hotz, Marcel Teichert und Professor Dr. med. Bastian von Tresckow vom Universitätsklinikum Essen vor. Die CAR-T-Zelltherapie diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome ist in der Tat eine bahnbrechende neue Behandlungsoption insbesondere für die Rezidiv- oder Refraktär-Situation. Die Kollegen berichten in ihrem Beitrag von den Erfolgen, aber auch den noch offenen Fragen dieser modernen Zelltherapie.

Mit der Ergänzung seines Beitrags „Massivtransfusion – ein Update“, der in der hämotherapie 40/2023 veröffentlicht worden war, stellt Dr. med. Heiko Lier vom Universitätsklinikum Köln nochmals klar, dass Notfalltransfusionen bei Patienten mit unbekannter Blutgruppe und bei vitaler Gefährdung des Patienten mit Erythrozytenkonzentraten (EK) der Blutgruppe 0 durchgeführt werden sollten.

Aus dem Redaktionskollegium kommt neben dem Artikel zur Novelle der Richtlinie Hämotherapie auch der Beitrag von Privatdozent Dr. med. Franz Wagner gemeinsam mit Dr. med. Torsten J. Schulze, die zum Wegfall der obligaten Quarantänelagerung von gefrorenem Frischplasma (GFP), lyophilisiertem Plasma und kryokonservierten EK berichten.

Mit Ausgabe 42/2024 liegt Ihnen wieder eine spannende und gewinnbringende Lektüre vor. Die Beiträge zeigen wieder einmal das breite Spektrum der Transfusionsmedizin sowie unsere enge Zusammenarbeit mit den Anwendern von Blutprodukten. Allen Autoren unseren herzlichen Dank für die hervorragenden Beiträge.

Unser Wunsch: Geben Sie uns Rückmeldung zur hämotherapie, stellen Sie uns Fragen und schlagen Sie bitte auch Themen vor, die Sie in zukünftigen Ausgaben gerne bearbeitet sähen.

Wir wünschen Ihnen viel Vergnügen bei der Lektüre,

Dr. med. Markus M. Müller und Dr. med. Andreas Opitz

Gesamtnovelle 2023 der Richtlinie Hämotherapie

Zusammenfassung

Im September 2023 erschien eine weitere Gesamtnovelle der Richtlinie Hämotherapie. Bemerkenswert ist das Spektrum der Änderungsgründe. Die Gesamtnovelle 2023 integriert eine Fortschreibung entsprechend der Entwicklung des Standes von Wissenschaft und Technik, berücksichtigt Stufenplanverfahren des Paul-Ehrlich-Institutes und passt die Richtlinie – unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Evidenz – auch an die neue Rechtslage an, welche sich durch die Änderung der §§ 4, 5, 7, 12 und 12a des Transfusionsgesetzes zum 16.05.2023 ergab. Die Änderungen in der Gesamtnovelle sind daher vielfältig und auch für die täglichen Abläufe in der Transfusionsmedizin sowie in der Anwendung von Blutpräparaten sehr relevant. In diesem Beitrag werden wesentliche Änderungen der Richtlinie Hämotherapie und deren Grundlage, insbesondere auch im Hinblick auf die neue Rechtslage, zusammengefasst und kommentiert.

Summary

In September 2023, a further overall amendment to the Haemotherapy Directive was published. The range of reasons for the amendments is noteworthy. The 2023 complete amendment integrates an update in line with the development of the state of the art in science and technology, takes into account the Paul Ehrlich Institute's step-by-step plan procedures and also adapts the guideline to the new legal situation resulting from the amendment of Sections 4, 5, 7, 12 and 12a of the Transfusion Act on May 16, 2023, taking into account the scientific evidence. The changes in the overall amendment are therefore manifold and also very relevant for daily processes in transfusion medicine and in the use of blood products. This article summarizes and comments on the main changes to the Haemotherapy Directive and their basis, particularly with regard to the new legal situation.



Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie)

Aufgestellt gemäß §§ 12a und 18 Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer
im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut

Gesamtnovelle 2023

in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung seines
Wissenschaftlichen Beirats am 29.06.2023 verabschiedeten Fassung.
Das Einvernehmen des Paul-Ehrlich-Instituts wurde am 03.07.2023 hergestellt.

EINLEITUNG

Am 04. September 2023 veröffentlichte die Bundesärztekammer auf ihrer Homepage die Gesamtnovelle 2023 der Richtlinie Hämotherapie. Im Bundesanzeiger ist diese Gesamtnovelle am 26. Oktober 2023 erschienen.

Die vorangehende Gesamtnovelle datierte aus dem Jahr 2017. Wesentliche Änderungen der Gesamtnovelle 2017 waren in zwei Beiträgen in Ausgabe 30 der Zeitschrift *hämotherapie* vorgestellt worden. Seither war in einer umschriebenen Fortschreibung im September 2021 eine Anpassung erfolgt, insbesondere für die zeitliche begrenzte Rückstellung für vier Monate von Personen mit einem Sexualverhalten, das ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Übertragungsrisko für durch Blut übertragbare schwere Infektionskrankheiten birgt. Mit der umschriebenen Fortschreibung 2021 war das Beratungsergebnis „Blutspende von Personen mit sexuellem Risikoverhalten – Darstellung des aktuellen Standes der medizinischen Wissen-

schaft“¹ einer gemeinsamen Arbeitsgruppe, welche aus Vertretern des Arbeitskreises Blut, des Ständigen Arbeitskreises Richtlinie Hämotherapie des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer, des Robert Koch-Instituts, des Paul-Ehrlich-Instituts und des Bundesministeriums für Gesundheit bestand, zeitnah nach seiner Veröffentlichung Ende Mai 2021 auch in der Richtlinie Hämotherapie berücksichtigt worden.

Nun war es an der Zeit, eine erneute Gesamtnovelle zu veröffentlichen. Diese integriert verschiedene Aspekte. Die stetige Entwicklung von Wissenschaft und Technik in der Transfusionsmedizin erfordert ohnehin eine periodische Überprüfung und Weiterentwicklung. Erfahrungen aus der SARS-CoV-2-Pandemie wurden in der Gesamtnovelle berücksichtigt, unter anderem auch die Erkenntnisse aus den Programmen zur passiven Immunisierung mit Rekonvaleszentenplasma, welche während der Pandemie in vielen Einrichtungen kurzfristig etabliert worden waren². Eine ganz besondere Rahmenbedingung für die Gesamtnovelle 2023 ergab sich schließlich durch eine Änderung des Transfusionsgesetzes vom 11.05.2023. In § 12a TFG wurde vom Gesetzgeber vorgegeben, bis zum 01. Oktober 2023 eine Neubewertung der Risiken, die zu einem Ausschluss oder einer Rückstellung von der Spende führen, und eine Aufhebung einer Höchstaltersgrenze für Erst- und Wiederholungsspenden vorzunehmen. Schließlich gab es im Intervall seit der letzten Gesamtnovelle mehrere Stufenplanbescheide des Paul-Ehrlich-Instituts, welche in der Anpassung der Richtlinie Hämotherapie im Sinne einer Kongruenz der regulatorischen Vorgaben berücksichtigt wurden.

Im Folgenden werden wesentliche Änderungen der Richtlinie zusammengefasst, welche sich aus diesen verschiedenen Entwicklungen ergaben.

BLUTSPENDE UND SEXUELLES RISIKOVERHALTEN

In § 12a Transfusionsgesetz ist aufgrund der Änderung im Mai 2023 vorgegeben: „Die Bewertung des Risikos, das zu einem Ausschluss oder einer Rückstellung von der Spende führt, ist im Fall neuer medizinischer, wissenschaftlicher oder epidemiologischer Erkenntnisse zu aktualisieren und daraufhin zu überprüfen, ob der Ausschluss oder die Rückstellung noch erforderlich ist, um ein hohes Gesundheitsschutzniveau von Empfängerinnen und Empfängern von Blutspenden sicherzustellen. Die Bewertung eines durch das Sexualverhalten beding-

ten Risikos, das zu einem Ausschluss oder einer Rückstellung von der Spende führt, hat auf Grundlage des jeweiligen individuellen Sexualverhaltens der spendewilligen Person zu erfolgen. Die sexuelle Orientierung und die Geschlechtsidentität der spendewilligen Person oder der Sexualpartnerinnen oder der Sexualpartner der spendewilligen Person dürfen bei der Bewertung des Risikos, das zu einem Ausschluss oder einer Rückstellung von der Spende führt, nicht berücksichtigt werden.“

In der Richtlinie Hämotherapie ist im Abschnitt 2.2.4.3.2.2 „Exposition mit dem Risiko, eine übertragbare Infektion zu erwerben“ diese Vorgabe nun durch folgende Formulierung umgesetzt: „zeitlich begrenzt von der Spende zurückzustellen ist eine Person mit einem Sexualverhalten, das ein innerhalb der letzten vier Monate deutlich erhöhtes Übertragungsrisiko für durch Blut übertragbare schwere Infektionskrankheiten birgt, für vier Monate:

- Sexualverkehr mit insgesamt mehr als zwei Personen,
- Sexualverkehr mit einer neuen Person, sofern Analverkehr praktiziert wurde,
- Sexualverkehr mit insgesamt mehr als einer Person, sofern Analverkehr praktiziert wurde,
- Sexarbeit oder Inanspruchnahme von Sexarbeit,
- Sexualverkehr mit einer Person, die mit HBV, HCV oder HIV infiziert ist,
- Sexualverkehr mit einer Person, die in einem Endemiegebiet/Hochprävalenzland für HBV, HCV oder HIV lebt oder von dort eingereist ist, [...]“

Es gab in den letzten Jahren in vielen Ländern Diskussionen und Anpassungen der Kriterien der Spendenzulassung im Kontext eines sexuellen Risikoverhaltens^{1;3-5}. Die dabei erstellten Regelungen unterscheiden sich im Detail (z. B. im Rückstellungszeitraum drei Monate oder vier Monate), zeigen aber doch auch viele Übereinstimmungen in der Bewertung sexuellen Risikoverhaltens³⁻⁷.

Mit der Regelung in der Gesamtnovelle 2023 wird ein hohes Sicherheitsniveau beibehalten. Die Regelung basiert einzig und allein auf dem individuellen Sexualverhalten der spendewilligen Person. Die sexuelle Orientierung und die Geschlechtsidentität der spendewilligen Person oder der Sexualpartnerinnen oder der Sexualpartner der spendewilligen Person spielen keine Rolle. In der Richtlinie Hämotherapie wird auch betont, dass die Ausschluss- oder Rückstellungsgründe „im konkreten Einzelfall“ zu prüfen sind.

ALTERSBESCHRÄNKUNG FÜR DIE BLUTSPENDE

Schon in den vorigen Gesamtnovellen der Richtlinie Hämotherapie gab es keine strikte obere Altersgrenze für die Spende mehr. Zwar war die Altersgrenze von 60 bzw. 68 Jahren für Erst- bzw. Wiederholungsspender genannt. Die Zulassung von älteren Spendern nach individueller ärztlicher Entscheidung war jedoch schon seit der Gesamtnovelle 2005 explizit möglich – und wurde in der Realität von den Blutspendediensten in Deutschland auch umgesetzt und nach individueller ärztlicher Entscheidung wurden auch Spendewillige über den oben genannten Altersgrenzen zugelassen. Entsprechend des Transfusionsgesetzes vom 11.05.2023 ist eine obere Altersgrenze sowohl für Erst- als auch Wiederholungsspender nun völlig entfallen (Tabelle 2.2.5.1). Neu aufgenommen wurde in die Gesamtnovelle 2023 eine Überprüfung der Eignung als Spender bei über 60-Jährigen mindestens im Abstand von fünf Jahren (Abschnitt 2.2.5.1).

EINSATZ VON TELEMEDIZIN

In der Gesamtnovelle 2023 wird in einem neuen Abschnitt 2.1.3 der Einsatz telemedizinischer Verfahren beschrieben. Der Einsatz telemedizinischer Verfahren bei der Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen ist aufgrund der Änderung des Transfusionsgesetzes zulässig. Auch beim Einsatz telemedizinischer Verfahren müssen die Anforderungen des § 4 Abs. 3 TFG zur Sicherstellung des Spenderschutzes unverändert eingehalten werden (siehe Begründung zur Änderung § 4 Satz 1 Nr. 3 TFG, BT DS 20/614). Die Richtlinie Hämotherapie beschreibt die Situationen, welche jedoch weiterhin eine physische Präsenz eines Arztes „vor Ort“ erfordern, u. a. bei Eignungsuntersuchungen vor Aufnahme der Spendetätigkeit, bei Delegation der Blutentnahme an medizinisches, nicht-ärztliches Personal, bei der Durchführung präparativer Hämapheresen, bei der Spendervorbehandlung, bei Gewinnung von autologem Blut und zur Gewährleistung der ärztlichen Versorgung von Entnahmezweifällen. Sofern telemedizinische Verfahren eingesetzt werden, sind die Spender vor der Spende darüber zu informieren (Abschnitt 2.2.1).

SPENDERIMMUNISIERUNG

Eine weitere, wesentliche Änderung der Richtlinie Hämotherapie stellt das neue Kapitel zur Spenderimmunisierung zur Gewinnung von Hyperimmunplasma dar. Die

Bundesärztekammer hatte im Jahr 1997 erstmals *Richtlinien für die Herstellung von Plasma für besondere Zwecke (Hyperimmunplasma)* veröffentlicht. Diese wurden im Jahr 2017 für gegenstandslos erklärt, da sie nicht mehr dem aktuellen Stand der Erkenntnisse entsprachen und zu dieser Zeit in Deutschland auch keine Immunisierungsprogramme liefen. Eine neu eingesetzte Redaktionsgruppe *Hyperimmunplasmarichtlinie* des Ständigen Arbeitskreises Richtlinie Hämotherapie hat Ergänzungen zum Thema Hyperimmunplasma erstellt, welche nun in die Gesamtnovelle 2023 eingeflossen sind.

Die neuen Regelungen zur Spenderimmunisierung umfassen Immunisierung mit Vakzinen oder Erythrozytenkonzentraten oder anderen Antigenen (siehe Abschnitt 2.7).

Eine Spenderimmunisierung erfordert eine Information des Spenders, dass die Immunisierung nicht primär der Behandlung oder Vorsorge einer eigenen Krankheit dient, und Informationen über den Ablauf der Spenderimmunisierung und die damit zusammenhängenden Risiken (Abschnitt 2.2.2.4).

Die Richtlinie Hämotherapie verweist auf die gesetzlichen Vorgaben für ein Immunisierungsprogramm gemäß § 8 TFG. Im TFG ist festgelegt, dass die Durchführung des Immunisierungsprogrammes von einer ärztlichen Person, die nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft sachkundig ist, geleitet werden muss (§ 8 Abs.2 Nr.3 TFG). Die Richtlinie Hämotherapie spezifiziert für den Leiter des Immunisierungsprogrammes nun die Qualifikationsvoraussetzungen: einen Grundlagenkurs und Aufbaukurs für Prüfer bei klinischen Prüfungen gemäß Verordnung (EU) Nr. 536/2014 und eine mindestens zweijährige Erfahrung im Bereich der klinischen Prüfungen oder im Bereich der Spenderimmunisierung (Abschnitt 2.7.1).

Es werden in der Richtlinie zwei Gruppen von Spendern für Hyperimmunplasma unterschieden: a) vorimmunisierte Spender, die nach einer natürlichen Infektion, einem anderweitigen Antigenkontakt oder nach einer Impfung die spezifischen Immunglobuline gebildet haben und b) nicht vorimmunisierte Spender, welche im Rahmen eines Immunisierungsprogrammes mit Vakzinen, Erythrozytenpräparaten oder anderen Antigenen vorbehandelt werden (Abschnitt 2.7.2). Es wird betont, dass für die Gewinnung von Hyperimmunplasma vorrangig Spender mit vorbestehenden Antikörpern berücksichtigt werden sollen und die Zahl der Immunisierungen des Spenders so gering wie möglich gehalten werden soll.

Es werden konkrete Vorgaben für die Aufnahme in ein

Immunisierungsprogramm (Abschnitt 2.7.2.1) und die Untersuchungen im Rahmen eines Immunisierungsprogrammes gemacht. Für die Plasmaspender im Rahmen eines Immunisierungsprogrammes mittels Erythrozytenpräparaten ist vorgegeben, dass neben den Blutgruppenmerkmalen AB0, RhD, Rhesus-Untergruppen, Kell auch die Merkmale RhCw, Fy(a), Fy(b), Jk(a), Jk(b) beim Plasmaspender zu bestimmen sind. Der Plasmaspender muss die hochfrequenten Blutgruppenmerkmale Vel, Lu(b), Yt(a) und Cellano besitzen, um das Risiko einer Sensibilisierung durch die im Rahmen des Immunisierungsprogramms erfolgten Erythrozytenexpositionen auszuschließen (Abschnitt 2.7.2.2).

Für die Durchführung einer Anti-D-Spenderimmunisierung werden die Kriterien für die Auswahl der Erythrozytenkonzentrate beschrieben, u. a. sollen die zur Immunisierung eingesetzten Präparate keine Erythrozyten enthalten, die zu einer Immunisierung gegen die Antigene des Rh-Systems (C, Cw, c, E, e) oder die Antigene K, Fy(a), Fy(b), Jk(a), Jk(b), S oder s führen können.

Weitere Festlegungen betreffen den Immunisierungsplan, das Immunisierungsprotokoll, die Meldeverpflichtungen gemäß § 16 TFG und § 63i AMG sowie der Ausweis, welcher jedem Spender in einem Immunisierungsprogramm auszuhändigen ist.

QUALIFIKATION TRANSFUNDIERENDER ARZT UND AUFGABEN DES TRANSFUSIONSBEAUFTRAGTEN

Schon in der letzten Gesamtnovelle war eingeführt worden, dass jeder Arzt, der Blutprodukte anwendet („transfundierender Arzt“) von einem Transfusionsbeauftragten in die einrichtungsspezifischen Abläufe und Organisationsstrukturen dokumentiert eingewiesen werden muss. Diese Vorgabe wird nun weiterentwickelt. Eine einmalige Unterweisung zu Beginn der Tätigkeit in der Einrichtung ist nicht ausreichend. Vielmehr sollen die Unterweisungen in jährlichen Schulungen unter Verantwortung des Transfusionsbeauftragten aktualisiert werden (Abschnitt 6.4.1.3.1). Damit erweitert sich entsprechend auch der Verantwortungsbereich des Transfusionsbeauftragten um diese Aufgabe (Abschnitt 6.4.1.3.3.2).

SONSTIGE ÄNDERUNGEN

Durch die Aufnahme der Untersuchung des Hepatitis-E-Virus (HEV)-Genoms und des West-Nil-Virus (WNV)-

Genoms, letzteres nur, sofern keine Rückstellung nach Rückkehr aus einem WNV-Endemiegebiet erfolgt, wurde die Richtlinie an die im Intervall seit der letzten Gesamtnovelle ergangenen Stufenplanbescheide des PEI vom 05. Februar 2019 zu HEV und vom 18. März 2020 zu WNV angepasst (Abschnitt 2.2.4.3.2). Nach einer HEV-Infektion ist eine Person für vier Monate von der Spende zurückzustellen. Eine Wiederzulassung ist jedoch bereits vier Wochen nach einer HEV-NAT-positiven Spende möglich, sofern die Spende mit einer Sensitivität von ≤ 50 IU/ml negativ getestet wird (Abschnitt 2.2.4.3.2.1).

Für die Wiederzulassung zur Spende nach einer ausgeheilten HBV-Infektion wird – wie schon bisher – ein negatives Ergebnis einer Testung auf HBV-Genome mittels einer sehr sensitiven NAT und ein anti-HBs-Titer von ≥ 100 IU/l gefordert. Die geforderte Mindestsensitivität der NAT wird auf 5 IU/ml gesenkt (zuvor 12 IU/ml) (Abschnitt 2.2.4.3.1).

Schon die vorherige Fassung der Richtlinie erlaubte eine Person, welche in einem Malaria-Endemiegebiet geboren oder aufgewachsen ist oder die sich kontinuierlich über mehr als sechs Monate in einem Malaria-Endemiegebiet aufgehalten hat, nach einer Intervallzeit nach Verlassen der Endemieregion zur Spende zuzulassen, wenn durch gezielte Anamnese, klinische Untersuchung und durch eine validierte und qualitätsgesicherte Labordiagnostik festgestellt wurde, dass kein Anhalt für Kontagiosität oder Exposition gegenüber Malaria besteht. Das für dieses Vorgehen geforderte Mindestintervall nach Verlassen der Endemieregion wurde von vier Jahren auf drei Jahre reduziert (Abschnitt 2.2.4.3.2.2)

Auch der Stufenplanbescheid des PEI vom 05.04.2023 zur Etablierung eines neuen Sicherheitsstandards von Blutkomponenten durch Festlegung aktualisierter Nachweisgrenzen für das HIV- und HCV-NAT-Spenderscreening, sowie die erstmalige Festlegung einer Nachweisgrenze beim Spenderscreening auf HBV für den Fall, dass die bisher vorgeschriebene Quarantänelagerung von gefrorenem Frischplasma, lyophilisiertem Plasma und kryokonserviertem Erythrozytenkonzentrat entfallen soll, wird in den Vorgaben für diese Produkte in der Gesamtnovelle 2023 berücksichtigt (siehe auch den Beitrag von Dr. med. Franz Wagner in dieser Ausgabe).

FAZIT UND AUSBLICK

Dem Ständige Arbeitskreis Richtlinie Hämotherapie nach den §§ 12a und 18 TFG des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer ist es aus Sicht des Autors

gelingen, eine breite Palette von Änderungen, welche aus verschiedenen Gründen geboten waren, in der Gesamtnovelle 2023 zu berücksichtigen. Eine besondere Herausforderung war es, die Vorgaben des Gesetzgebers aufgrund der Änderung des Transfusionsgesetzes im Mai 2023 zu berücksichtigen, aber gleichzeitig in der konkreten Ausgestaltung auch die Evidenzbasierte Eigenständigkeit und Unabhängigkeit zu bewahren. Die Bewertung von Risiken muss in einem ergebnisoffenen Prozess und allein unter maßgebender Berücksichtigung der jeweils aktuellen medizinischen und epidemiologischen Daten erfolgen. Daher sollte die Richtlinie Hämotherapie auch weiterhin auf der Basis des allgemein anerkannten Standes der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und Technik zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und unter Beteiligung von Sachverständigen der betroffenen Fach- und Verkehrskreise und der zuständigen Behörden von Bund und Ländern von der Bundes-

ärztekammer in einem ergebnisoffenen Prozess erstellt werden. Dieses in den vergangenen nahezu 30 Jahren auf Grundlage des Transfusionsgesetzes etablierte Verfahren der Richtlinienerstellung und deren kontinuierliche Evaluation durch die Bundesärztekammer hat sich sehr bewährt. Die Bundesoberbehörden und das Bundesministerium für Gesundheit sind in diese Beratungen jeweils strukturell eingebunden. Dadurch wurden und werden neue wissenschaftliche Erkenntnisse zeitnah und auch in fachlich breit konsentierten Regelungen umgesetzt. Diese Form der Richtliniengebung trägt maßgeblich zu der sehr hohen Sicherheit bei der Versorgung mit Blutpräparaten in Deutschland bei. Es sollten alle in der Transfusionsmedizin Tätigen daran arbeiten, dass dieser erstmalige Eingriff des Gesetzgebers in inhaltliche Aspekte der Richtlinie Hämotherapie, wie er durch die Änderung des Transfusionsgesetzes im Mai 2023 erfolgte, auch ein letztmaliges Ereignis bleiben wird.

Der Autor



Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

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

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

Erfassung und Meldung von Transfusionsreaktionen aus Sicht des Anwenders und des Blutspendedienstes – eine kritische Schnittstelle

Zusammenfassung

Die Gabe von Blutkomponenten, welche in Deutschland im Gegensatz zur Mehrheit der europäischen Länder als Arzneimittel eingestuft werden, ist selten mit dem Auftreten von Nebenwirkungen verbunden, die auch als unerwünschte Reaktion oder Transfusionsreaktion bezeichnet werden. Derartige Verdachtsfälle müssen stets entsprechend den gesetzlichen Vorgaben gemeldet werden. Die Unterrichtungspflichten der behandelnden ärztlichen Person und der Einrichtung der Krankenversorgung sind in § 16 TFG geregelt, während die Meldepflichten des Blutspendedienstes als Zulassungsinhaber in § 63i AMG festgelegt sind. Der Verdacht einer unerwünschten Reaktion beim Patienten erfordert die Unterrichtung des Blutspendedienstes seitens des Anwenders, sofern es sich um den Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion handelt, muss dieser zusätzlich dem Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde angezeigt werden. Besteht der begründete Verdacht einer Infektionsübertragung durch Blutkomponenten, ist ein Rückverfolgungsverfahren gemäß § 19 TFG einzuleiten. Von der unerwünschten Reaktion abzugrenzen ist der (schwerwiegende) unerwünschte Zwischenfall in der Herstellung und Anwendung von Blutkomponenten, beide werden unter dem Oberbegriff (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis geführt. Schwerwiegende Ereignisse (Reaktionen und Zwischenfälle) sind, neben der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers, innerhalb von 15 Tagen der Bundesoberbehörde zu melden. Um die Einhaltung der gesetzlichen Meldepflichten insbesondere an der Nahtstelle zwischen behandelnder Einrichtung und Blutspendedienst zu gewährleisten, ist eine enge und klar strukturierte Kooperation und die Definition eindeutiger Zuständigkeiten auf beiden Seiten von eminenter Wichtigkeit.

Summary

In Germany, in contrast to the majority of other European countries, blood components are legally considered to be pharmaceutical drugs. The administration of blood components may induce adverse effects, also known as adverse reactions or transfusion reactions. All adverse reactions, even if just suspected, must be reported according to the legal requirements. The notification obligation of the treating physician and the health care facility is regulated in § 16 TFG, while the reporting obligation of the blood transfusion service as the pharmaceutical entrepreneur is defined in § 63i AMG. When an adverse reaction is suspected, the blood transfusion service must be notified, the additional notification of the Senior Federal Authority (Paul Ehrlich institute) is necessary in case of a suspected serious adverse reaction. In accordance with § 19 TFG, a look-back procedure must be initiated to investigate the suspicion of a transfusion transmitted infection. (Serious) adverse reactions are to be distinguished from (serious) adverse events in the manufacturing and administration of blood components. Both, serious adverse events and reactions must be reported to the Paul Ehrlich Institute within 15 days, in addition to informing the pharmaceutical entrepreneur. In order to ensure the fulfillment of the legal reporting obligation, especially at the interface between the health care facility and the blood transfusion service, a close and clearly structured cooperation and the definition of clear responsibilities on both sides are of eminent importance.

ABKÜRZUNGEN

AMG	Arzneimittelgesetz	MBO-Ä	(Muster-)Berufsordnung-Ärzte
ATR	Allergische Transfusionsreaktion	NT-proBNP	N-terminales Prohormon des B-Type Natriuretic Peptide
EK	Erythrozytenkonzentrat	PEI	Paul-Ehrlich-Institut
FNHTR	Febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion	RKI	Robert Koch-Institut
GFP	Gefrorenes Frischplasma	TACO	Transfusionsassoziierte Volumenüberladung
HLA	Human Leukocyte Antigen	TBBI	Transfusionsbedingte bakterielle Infektion
HNA	Human Neutrophil Antigen	TFG	Transfusionsgesetz
IgA	Immunglobulin A	TK	Thrombozytenkonzentrat
IHN	International Haemovigilance Network	TRALI	Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz
i. V. m.	in Verbindung mit		

EINLEITUNG

Blutkomponenten, also Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und therapeutisches Plasma, gelten in Deutschland als Arzneimittel und fallen somit unter das Arzneimittelgesetz (AMG¹) sowie unter das Transfusionsgesetz (TFG²), welches das spezielle Gesetz für Blutprodukte als Arzneimittel darstellt.

Beide Gesetze definieren Dokumentationspflichten sowie Unterrichts- bzw. Meldepflichten, die im Falle von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Herstellung und der Anwendung von Blutkomponenten greifen. Dabei kann *unerwünschtes Ereignis* als Oberbegriff verstanden werden, der sowohl unerwünschte Reaktionen als direkte Arzneimittelnebenwirkungen als auch davon abzugrenzende unerwünschte Zwischenfälle in der Herstellung und Anwendung von Blutkomponenten erfasst. Dokumentations- und Unterrichtspflichten der behandelnden ärztlichen Person bzw. der Einrichtung der Krankenversorgung ergeben sich aus §§ 14 und 16 TFG, während §§ 63c und 63i AMG die Dokumentations- und Meldepflichten des Blutspendedienstes als pharmazeutischer Unternehmer mit der Zulassung für das Inverkehrbringen von Blutkomponenten regelt.

Tritt der Verdacht von Nebenwirkungen bei der Anwendung von Blutkomponenten auf, muss stets der Blutspendedienst als pharmazeutischer Unternehmer unterrichtet werden. Sind die Nebenwirkungen schwerwiegend, muss zusätzlich eine Meldung an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als zuständige Bundesoberbehörde erfolgen. Auch im Verdachtsfall eines schwerwiegenden Zwischenfalls im Zusammenhang mit der Herstellung oder der Anwendung von Blutkomponenten besteht eine Meldepflicht an die Bundesoberbehörde, nicht jedoch im Fall nicht schwerwiegender Zwischenfälle.

In diesem Beitrag wollen wir die Unterrichts- und Meldepflichten des Anwenders und des Blutspendedienstes darstellen, die bei unerwünschten Ereignissen bzw. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Transfusion von Blutkomponenten beachtet werden müssen, insbesondere unter dem Aspekt der Kooperation zwischen anwendender Einrichtung der Krankenversorgung und dem zuständigen Blutspendedienst. Dazu werden zunächst der rechtliche Rahmen in Deutschland kurz skizziert und die wichtigsten arzneimittelrechtlichen Begriffe genannt. Anschließend folgt die Darstellung der Meldewege aus der Sicht beider Akteure. **Abbildung 1** fasst die Meldewege schematisch zusammen. Der Text wird durch sieben praktische Fallbeispiele aus dem Insti-

tut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie Heidelberg ergänzt, bei denen es sich um schwerwiegende Ereignisse handelt, die an das PEI gemeldet wurden (als schwerwiegende Reaktion oder Zwischenfall).

RECHTLICHER RAHMEN DER MELDEPFLICHTEN UND BEGRIFFSDEFINITIONEN

Die Rechtsvorschriften, die in Deutschland die Anwendung von Blutprodukten regeln, sind insbesondere das AMG und das TFG sowie die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV³), die Richtlinie Hämotherapie (Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten⁴) und die Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie (Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten⁵). Zudem wurden europäische Richtlinien (insbesondere die Blutrichtlinie 2002/98/EG⁶ und ihre Durchführungsrichtlinie 2005/61/EG⁷) in nationales Recht umgesetzt.

Das AMG regelt im Wesentlichen die Herstellung, Prüfung und den Vertrieb von Arzneimitteln sowie die Überwachung der Arzneimittelsicherheit. § 63i AMG richtet sich an den Blutspendedienst als Zulassungsinhaber und legt seine Meldepflichten gegenüber dem PEI und der zuständigen Landesbehörde (z. B. dem Regierungspräsidium der Bezirksregierung) fest. Das TFG regelt, ergänzend zum AMG, insbesondere die Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen sowie die Anwendung von Blutprodukten. § 16 TFG nennt die Unterrichtspflichten der behandelnden ärztlichen Person bzw. der Einrichtung der Krankenversorgung gegenüber dem Blutspendedienst und dem PEI.

Die Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer stellt im Kapitel fünf die sich aus § 16 TFG und § 63i AMG ergebenden Pflichten der Akteure gegenüber, präzisiert und ergänzt diese. Die Richtlinie stellt auf der Grundlage der §§ 12a und 18 TFG den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und Technik zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten dar und wurde im Einvernehmen mit dem PEI erstellt. Für die weitere Abklärung von unerwünschten Ereignissen bzw. Nebenwirkungen wird ausdrücklich auf die Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie verwiesen, was den besonderen rechtlichen Status der Leitlinien widerspiegelt. Kapitel zehn der Leitlinien befasst sich mit der Einordnung akuter und verzögerter Transfusionsreaktionen basierend auf der klini-

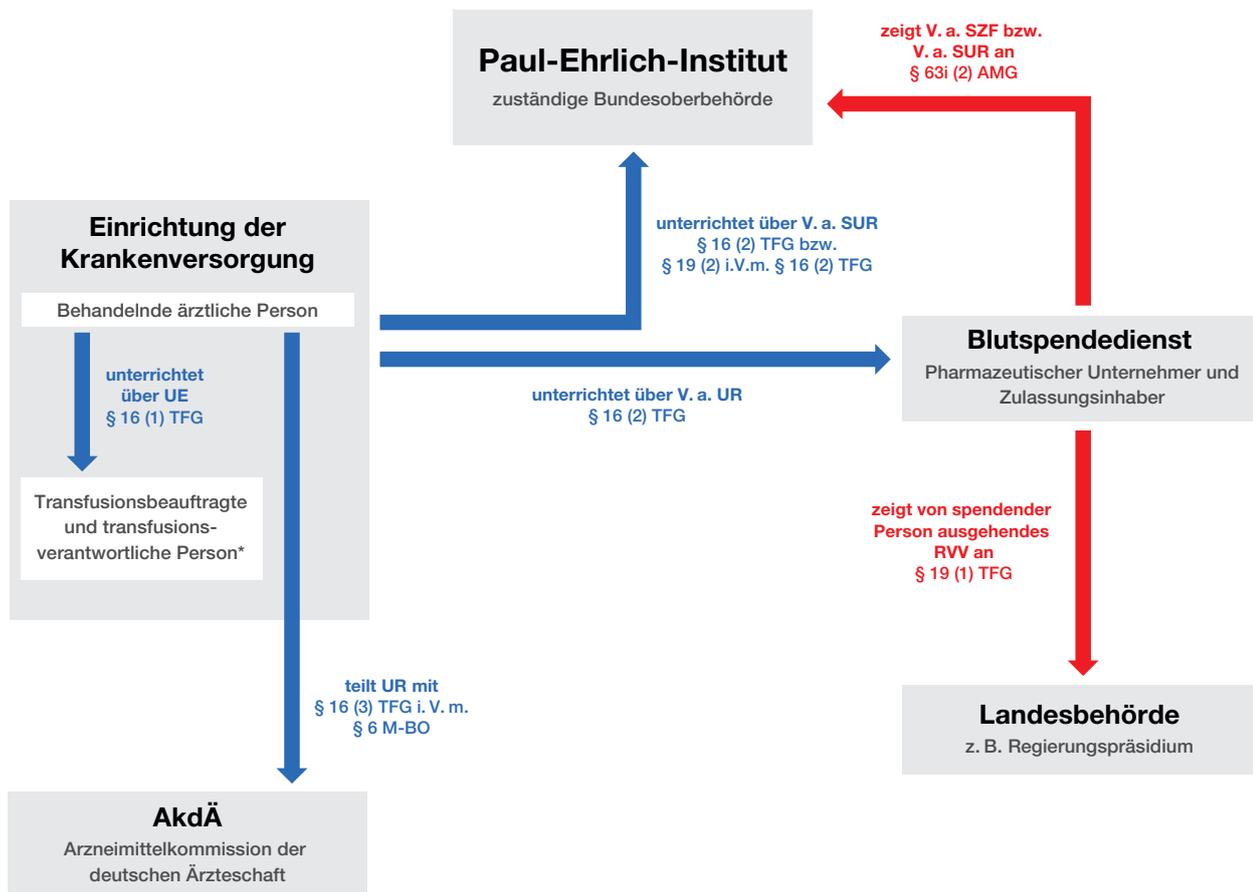


Abbildung 1: Meldepflichten im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutkomponenten. Die Abbildung zeigt schematisch die Meldepflichten der Einrichtung der Krankenversorgung und des Blutspendedienstes als Zulassungsinhaber.

* bzw. wird im Falle eines UE diejenige Person unterrichtet, die im Qualitätssicherungssystem genannt ist;

AMG: Arzneimittelgesetz, **i. V. m.:** in Verbindung mit, **M-BO:** Muster-Berufsordnung, **RVV:** Rückverfolgungsverfahren, **SUR:** schwerwiegende unerwünschte Reaktion, **SZF:** schwerwiegender Zwischenfall, **TFG:** Transfusionsgesetz, **UE:** unerwünschtes Ereignis, **UR:** unerwünschte Reaktion, **V. a.:** Verdacht auf.

schen Symptomatik und gibt Empfehlungen zur weiterführenden Diagnostik, zu möglichen Differentialdiagnosen und zum klinischen Management.

Zur weiteren Präzisierung der Rechtsnormen und zur Beratung der Behörden des Bundes und der Länder in Fragen der Sicherheit bei der Gewinnung und Anwendung von Blut und Blutprodukten ist nach § 24 TFG der Arbeitskreis Blut (AK Blut) als Sachverständigenrat eingerichtet⁸. Seine Geschäftsstelle ist am Robert Koch-Institut (RKI) angesiedelt. Der AK Blut verabschiedet wissenschaftliche Stellungnahmen und Voten, die als antizipierte Sachverständigengutachten zu betrachten sind.

Das PEI, das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, ist als Bundesoberbehörde für die Überwachung der Sicherheit von Blut und Blutprodukten zuständig^{9,10}. Im Rahmen dieser Hämovigilanz koordiniert es die systematische Erfassung von schwerwiegenden Zwischenfällen bei der Herstellung und Abgabe

von Blutkomponenten sowie von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen bei Spendern und mit Blutkomponenten behandelten Patienten basierend auf den gesetzlichen Meldepflichten.

Da die verbindliche Definition und Verständlichkeit der verschiedenen Begrifflichkeiten im Zusammenhang mit der Meldepflicht für die Meldestrategie entscheidend ist, sollen alle relevanten Begriffsdefinitionen besprochen werden.

Unerwünschtes Ereignis

Sowohl § 16 TFG als auch § 63i AMG verwenden den Begriff *unerwünschtes Ereignis*. Im Sinne der Richtlinie Hämotherapie ist ein unerwünschtes Ereignis „jedes auftretende, ungewollte Vorkommnis, das unmittelbar oder mittelbar zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Spenders oder Patienten geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte, ohne zu berücksichtigen, ob ein unmittelbarer Zusammenhang mit der Gewinn-

nung von Blut und Blutbestandteilen oder mit der Herstellung oder Anwendung eines Blutproduktes besteht“. Diese Definition führt die Kontexte zusammen, in denen der Begriff in beiden Gesetzen verwendet wird. So bezieht sich § 16 TFG auf die Anwendung von Blutkomponenten, während § 63i AMG den gesamten Herstellungsprozess bis zur Abgabe der Blutkomponenten umfasst.

Nebenwirkung, unerwünschte Reaktion, Transfusionsreaktion

Nebenwirkungen sind nach § 4 Abs. 13 S. 1 AMG schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel. Gebräuchliche Synonyme sind u. a. unerwünschte Arzneimittelwirkung oder unerwünschte Wirkung (diese werden im AMG allerdings nicht verwendet). Da die europäische Gesetzgebung bei Nebenwirkungen von Blutprodukten von unerwünschten Reaktionen (engl. Adverse Reactions) spricht, wurde in der Neufassung des TFG von 2007 der Begriff *Nebenwirkung* zunächst durch *unerwünschte Reaktion* ersetzt, in einer Gesetzesänderung 2009 aber wieder eingefügt, sodass nun von *unerwünschter Reaktion oder Nebenwirkung* die Rede ist. Nebenwirkungen bei der Anwendung von Blutkomponenten werden im klinischen Sprachgebrauch auch als Transfusionsreaktion bezeichnet.

Schwerwiegende unerwünschte Reaktion

Eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion (engl. Serious Adverse Reaction, SAR) bei der Anwendung von Blutkomponenten ist laut § 63i Abs. 7 AMG eine „unbeabsichtigte Reaktion, einschließlich einer übertragbaren Krankheit, [...] die tödlich oder lebensbedrohend verläuft, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust zur Folge hat oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert oder zu einer Erkrankung führt oder diese verlängert“.

Schwerwiegender Zwischenfall

Ein schwerwiegender Zwischenfall (engl. Serious Adverse Event, SAE) in Bezug auf Blutkomponenten ist gemäß § 63i Abs. 6 AMG „jedes unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit der Gewinnung, Untersuchung, Aufbereitung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Aufbewahrung oder Abgabe [...], das die Übertragung einer ansteckenden Krankheit, den Tod oder einen lebensbedrohenden Zustand, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust von Patienten zur Folge haben könnte oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen oder verlängern könnte oder zu einer Erkrankung führen oder dieses verlängern könnte“.

Fehltransfusion

Das PEI definiert in seinem Hämovigilanzbericht eine Fehltransfusion als „alle fehlerhaften Abläufe, die zu einer geplanten oder durchgeführten Transfusion von Blutkomponenten führen, die nicht für den betroffenen Empfänger vorgesehen sind“¹¹. Dazu gehört, neben der irrtümlichen Transfusion einer Blutkomponente der falschen Blutgruppe, beispielsweise auch die falsche Zuordnung von Patient und Blutkomponente (Verwechslung) oder die Transfusion nicht bestrahlter statt bestrahlter Produkte. Jede Reaktion beim Empfänger im Zusammenhang mit einer Fehltransfusion wird von der Bundesoberbehörde als schwerwiegende Reaktion gewertet und ist, unabhängig vom klinischen Schweregrad, als schwerwiegende unerwünschte Reaktion meldepflichtig¹². Bei einer Fehltransfusion handelt es sich um ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Sofern der Fehler beim Blutspendedienst entstanden ist, muss immer eine Meldung beim PEI erfolgen (als schwerwiegender Zwischenfall bzw. als schwerwiegende unerwünschte Reaktion).

VORGEHEN BEI TRANSFUSIONSREAKTIONEN UND ABKLÄRUNG

Einrichtungen der Krankenversorgung, die Blutprodukte anwenden, sind nach § 15 TFG verpflichtet, ein System der Qualitätssicherung zu implementieren, welches einrichtungsspezifische Vorgänge bei unerwünschten Ereignissen regelt und die Einhaltung der Dokumentations- und Unterrichtungspflichten gemäß §§ 14, 16 und 19 TFG garantiert. Tritt während der Anwendung einer Blutkomponente ein unerwünschtes Ereignis auf, so muss die Transfusion unterbrochen und die behandelnde ärztliche Person umgehend informiert werden, sofern sie die Transfusion nicht selbst überwacht hat. Der venöse Zugang soll für eine ggf. erforderlich werdende Therapie offenbleiben. Die ärztliche Person hat in dieser Situation unverzüglich die notwendigen Maßnahmen zu ergreifen (§ 16 Abs. 1 S. 1 TFG).

Bis zum Abklingen der Symptome muss der Patient kontinuierlich überwacht werden. Wird ein Zusammenhang mit der Transfusion vermutet, so besteht der Verdacht einer Transfusionsreaktion. Der Ausschluss einer intravasalen Hämolyse ist vorrangig und erfordert, neben der klinischen Untersuchung des Patienten und der laborchemischen Bestimmung der Hämolyseparameter, eine Untersuchung im immunhämatologischen Labor. Dafür wird der kontaminationssicher verschlossene Blutbeutel (mit Transfusionsbesteck) sichergestellt und zusammen mit einer posttransfusionellen Blutprobe an das Labor

geschickt. Die Vitalparameter Puls, Blutdruck, Temperatur, Atemfrequenz mit Sauerstoffsättigung lassen zusammen mit den Symptomen des Patienten ggf. bereits eine Einordnung der Transfusionsreaktion zu. Insbesondere muss die behandelnde ärztliche Person den Schweregrad der Nebenwirkungen beurteilen, denn eine schwerwiegende Transfusionsreaktion zieht weitere Unterrichts- und Meldepflichten nach sich (siehe unten).

Die weiterführende Diagnostik richtet sich nach den klinischen Befunden und umfasst u. a. Blutkulturen vom Patienten und vom Präparat bei Verdacht einer bakteriellen Reaktion, die Bestimmung des IgA-Wertes bei Verdacht einer anaphylaktischen Reaktion sowie bildgebende Verfahren der Lunge und des Herzens zusammen mit der Bestimmung von NT-proBNP (N-terminales Prohormon des B-Type Natriuretic Peptide) bei führender Lungensymptomatik mit dem Verdacht einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI) oder einer transfusionsassoziierten Volumenüberladung (TACO).

UNTERSCHIEDUNG VON SCHWERWIEGEND VERSUS NICHT SCHWERWIEGEND

Die Beurteilung des Schweregrades einer Transfusionsreaktion ist für den anzustrebenden Meldeweg und Meldezeitraum von erheblicher Bedeutung. Sie kann sich im Einzelfall als durchaus schwierig erweisen und muss eventuell im Verlauf der Abklärung und Meldung auch revidiert werden. Während die Angaben zur Einschätzung als schwerwiegend in den Gesetzestexten von § 16 TFG und § 63i AMG allgemein gehalten sind, ist die Bewertung im klinischen Alltag herausfordernd und hat im Hinblick auf die unterschiedlichen Meldepflichten erhebliche Konsequenzen. Diesem Umstand hat die Bundesoberbehörde in einer Empfehlung im Jahr 2022 mit einer detaillierten Auslegung der Einschätzung des Schweregrades von Transfusionsreaktionen Rechnung getragen, die auf den Vorgaben des International Haemovigilance Network (IHN) basiert¹³. In dieser Mitteilung des Paul-Ehrlich-Instituts werden für alle nicht infektiösen Transfusionsreaktionen Kriterien aufgeführt, die eine Unterscheidung von nicht schwerwiegend versus schwerwiegend definieren sollen.

In dem einen oder anderen Fall lassen diese Kriterien eine sichere Einschätzung nicht immer zu. In der Interpretation beispielsweise der mit am häufigsten auftretenden Nebenwirkung, der febrilen nicht hämolytischen Transfusionsreaktion (FNHTR), werden die Kriterien Fieberanstieg um ≥ 2 °C (auf ≥ 39 °C) mit Schüttelfrost und Rigor

als schwerwiegend eingestuft, unabhängig von der Dauer dieser Symptome. Derartige Einstufungen führen zu einer Verlagerung von nicht schwerwiegenden zu schwerwiegenden Transfusionsreaktionen, die mit den allgemeinen Kriterien der Gesetzestexte nicht immer in Einklang zu bringen sind.

Fall 1: Allergische Transfusionsreaktion (ATR)

Bei einem Patienten mit einem Liposarkom-Rezidiv, der bereits bei der Voroperation transfundiert werden musste, kam es intraoperativ nach der Gabe von zwei Erythrozytenkonzentraten (EK) und drei gefrorenen Frischplasmen (GFP), während der Transfusion des vierten GFP, zu einer Hypotonie mit systolischem Blutdruckabfall > 30 mm Hg und Urtikaria. Die Transfusion wurde abgebrochen und der Patient mit Katecholaminen, Kortikosteroiden, Antihistaminika, kristalloider Infusionslösung und Humanalbumin therapiert. Darunter war die Symptomatik rückläufig und der Patient konnte postoperativ problemlos extubiert werden. Da die Symptomatik für eine schwere allergische (anaphylaktische) Reaktion gegen Plasmaproteine der Spender sprach, wurde die IgA-Konzentration im Serum des Patienten bestimmt. Diese ergab einen erniedrigten Wert (57 mg/dl, Referenzbereich 70–400 mg/dl), der allerdings noch nicht für eine partielle (< 50 mg/dl) oder selektiven (< 7 mg/dl) IgA-Defizienz sprach. Der Klinik wurde bei weiterem Transfusionsbedarf eine antiallergische Prämedikation empfohlen, die Indikation für gewaschene zelluläre Blutkomponenten bestand hingegen (noch) nicht.

Fall 2: Transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO)

Einer intensivpflichtigen Patientin mit chronischer Niereninsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung wurden zwei EK transfundiert. Unmittelbar nach der Transfusion entwickelte sie eine Dyspnoe, Tachykardie, Hypotonie und Urtikaria, die Sauerstoffsättigung fiel auf < 90 % und der radiologische Befund zeigte ein akutes beidseitiges Lungenödem. Seitens der Klinik wurde u. a. die Verdachtsdiagnose einer allergischen Transfusionsreaktion geäußert. Die Bestimmung des NT-proBNP ergab einen Wert von > 70.000 pg/ml (Rule-In-Kriterium für Herzinsuffizienz altersabhängig > 900 pg/ml). Trotz des bereits vor der Transfusion deutlich erhöhten Wertes (61.994 pg/ml) sprachen die Nebenwirkungen in Verbindung mit der Grunderkrankung der Patientin am ehesten für eine transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO) als Ursache der Transfusionsreaktion.

Fall 3: Transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TBBI)

Ein Patient der chirurgischen Intensivstation mit Langzeitverlaufs nach Ulkusblutung reagierte bei der Transfusion eines EK mit Schüttelfrost, Temperaturanstieg $> 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, Tachykardie und Hypotonie. Dem Blutspendedienst wurde zunächst eine nicht schwerwiegende Transfusionsreaktion gemeldet, in der bakteriologischen Untersuchung des EK konnten allerdings nach einer Bebrütungszeit von wenigen Tagen grampositive Kokken nachgewiesen werden, die im mikrobiologischen Endbefund als *Staphylococcus epidermidis* identifiziert wurden. Die Blutkulturen des Patienten zeigten kein Keimwachstum, allerdings war der Empfänger zum Zeitpunkt der Transfusion nach einer stattgehabten Katheterinfektion antibiotisch abgedeckt. Damit handelte es sich bei der Reaktion um eine schwerwiegende transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TBBI), die bereits vor der endgültigen Keimdifferenzierung dem PEI gemeldet wurde.

UNTERRICHTUNGSPFLICHTEN DES ANWENDERS

Die Unterrichtungspflichten der behandelnden ärztlichen Person und der Einrichtung der Krankenversorgung regelt § 16 TFG. Die behandelnde ärztliche Person wird in § 16 Abs. 1 explizit angesprochen: Bei unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Transfusion unterrichtet sie die transfusionsbeauftragte und transfusionsverantwortliche Person oder die sonst nach dem Qualitätssicherungssystem zu unterrichtende Person.

Im Falle des Verdachts einer Nebenwirkung bestehen gemäß § 16 Abs. 2 TFG weitere Unterrichtungspflichten, die allerdings nicht explizit an die ärztliche Person delegiert werden, sondern die Einrichtung der Krankenversorgung betreffen. Die Richtlinie Hämotherapie konkretisiert, dass im Qualitätssicherungssystem festzulegen ist, welche Person (z. B. transfusionsverantwortliche Person) die Unterrichtung nach § 16 Abs. 2 TFG vorzunehmen hat. Diese Person unterrichtet bei Verdacht einer unerwünschten Reaktion unverzüglich den Blutspendedienst als Zulassungsinhaber sowie bei Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion zusätzlich das PEI. Innerhalb welcher Frist die unverzügliche Unterrichtung zu erfolgen hat, wird allerdings nicht konkretisiert.

Die Unterrichtung muss alle notwendigen Angaben enthalten, darunter fallen Angaben zum Patienten (u. a. Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Transfusion, Symptomatik, Verdachtsdiagnose, Maßnahmen, Verlauf, Ausgang), zu

den transfundierten Blutkomponenten (u. a. Bezeichnung, Präparatenummer) und zum Zulassungsinhaber, sofern eine Meldung beim PEI erfolgt. Die Einrichtung der Krankenversorgung muss dem Zulassungsinhaber sämtliche Befunde der klinischen Untersuchung, Labordiagnostik und ggf. weiterführenden Diagnostik mitteilen, nur so ist eine abschließende Bewertung des Zusammenhangs mit der Transfusion möglich. Entsprechende Meldeformulare sollten im Qualitätssicherungssystem der Einrichtung vorgehalten werden. Für die Meldung beim PEI finden sich auch auf der Internetseite des Instituts zu verwendende Meldeformulare, alternativ zu den Formularen steht ein Online-Meldemodul zur Verfügung.

Berufsrechtliche Mitteilungspflichten werden, wie § 16 Abs. 3 TFG klarstellt, nicht berührt, sodass Nebenwirkungen von Blutkomponenten wiederum von der ärztlichen Person der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mitzuteilen sind (§ 6 MBO-Ä¹⁴ bzw. entsprechende Norm in der jeweiligen Berufsordnung).

ERFASSUNG, BEARBEITUNG UND MELDUNG DURCH DEN BLUTSPENDEDIENT

Die Dokumentations- und Meldepflichten des Blutspendedienstes als Zulassungsinhaber im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutkomponenten sind in § 63i AMG festgelegt. Insbesondere ist gemäß § 63i Abs. 2 jeder Verdacht eines schwerwiegenden Zwischenfalls und jeder Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion zu dokumentieren und unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, dem PEI anzuzeigen. Das PEI stellt, wie oben erwähnt, auf seiner Internetseite Meldeformulare zur Verfügung, die alle rechtlich geforderten Angaben abfragen.

Bei der Meldung des Verdachts einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion sind Angaben zum Patienten (u. a. Geburtsdatum, Geschlecht, Blutgruppe, Datum der Transfusion, Symptomatik, Verdachtsdiagnose, Maßnahmen, Verlauf, Ausgang), zu den transfundierten Blutkomponenten (u. a. Bezeichnung, Präparatenummer, Hersteller, Blutgruppe des Spenders, Datum der Spende) und zum pharmazeutischen Unternehmer erforderlich. Der Blutspendedienst hat nach erfolgter Abklärung in Zusammenarbeit mit der Einrichtung der Krankenversorgung dem PEI eine abschließende Bewertung des Kausalzusammenhangs vorzulegen. Die Bewertung umfasst u. a. Angaben zum klinischen Verlauf, Ergebnisse der weiteren Labor- und ggf. bildgebenden Diagnostik sowie die

Einschätzung des Zusammenhangs mit der Transfusion. Formulare für die abschließende Bewertung finden sich ebenfalls auf der Internetseite.

Die Meldeverpflichtung von schwerwiegenden Zwischenfällen gemäß § 63i Abs. 6 AMG wurde durch das PEI konkretisiert (und zuletzt in der oben erwähnten Mitteilung des Jahres 2022 aktualisiert). Demnach muss ein unerwünschtes Ereignis nur dann als schwerwiegender Zwischenfall gemeldet werden, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: Es wurden fehlerhafte Blutkomponenten ausgeliefert, ein Ereignis trat wiederholt auf und deutet damit auf einen fehlerhaften Prozess hin, die interne Risikoanalyse bewertet das Ereignis als bedenklich oder es handelt sich um eine Fehltransfusion ohne Nebenwirkungen beim Patienten.

Gemäß § 63i Abs. 4 AMG ist der Blutspendedienst zudem verpflichtet, dem PEI mindestens einmal jährlich einen aktualisierten Bericht über die Unbedenklichkeit seiner Blutkomponenten vorzulegen. Dazu stellt das PEI online Vorlagen zur Verfügung. In diesem Sicherheitsbericht müssen einerseits alle bereits gemeldeten schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfälle der vergangenen Zeitspanne aufgelistet werden. Andererseits sind auch alle nicht schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen, über die der Blutspendedienst unterrichtet wurde, in tabellarischer Form aufzuführen und Ausgabezahlen der Blutkomponenten zu nennen. Abschließend soll der Bericht eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses enthalten. In der anschließenden Prüfung und Bewertung des Berichts hält sich das PEI das Recht vor, gemeldete unerwünschte Reaktionen aufgrund einzelner Symptome oder deren Gesamtheit zu schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen höherzustufen. In solchen Fällen müssen dem PEI weitere Informationen (gemäß § 63i Abs. 2 AMG) nachgereicht werden.

Beim Blutspendedienst als pharmazeutischer Unternehmer ist der Stufenplanbeauftragte gemäß § 63a Abs. 1 (i. V. m. § 31 Abs. 12 AMWHV) verantwortlich für das Sammeln und Bewerten von eingehenden Meldungen. Er koordiniert die notwendigen Maßnahmen und ist für die Erfüllung der Anzeigepflicht gegenüber der zuständigen Landesbehörde und dem PEI verantwortlich. Darüber hinaus ist er zuständig für die Durchführung von Rückverfolgungsverfahren nach § 19 TFG (siehe unten).

Fall 4: Schwerwiegender Zwischenfall

Im Rahmen einer Routine-Qualitätskontrolle eines verfallenen Apherese-Thrombozytenkonzentrats (TK) kam es nach fünftägiger Bebrütung zu einem Wachstum von

grampositiven Stäbchen, die im mikrobiologischen Endbefund als Hautkeim *Cutibacterium acnes* (früher *Propionibacterium acnes*) identifiziert wurden. Aufgrund der langen Bebrütungszeit und der Tatsache, dass die durchflusszytometrische Untersuchung zur Verlängerung der Laufzeit des Apherese-TK (BactiFlow-Verfahren, Firma AES Chemunex) negativ ausgefallen war, konnte von einer niedrigen Keimbelastung ausgegangen werden. Aus der ursprünglichen Spende waren insgesamt drei Apherese-TK hergestellt worden, die weiteren zwei TK waren Patienten ohne dokumentierte Nebenwirkungen transfundiert worden. Nach Rücksprache mit dem PEI musste über die transfundierten TK jeweils eine eigene Meldung eines schwerwiegenden Zwischenfalls erfolgen. Der Bakterienachweis im verfallenen Produkt war hingegen nicht meldepflichtig, da das TK zum Zeitpunkt der Feststellung der Kontamination nicht mehr verkehrsfähig war. Zusätzlich erfolgte eine Meldung beim Regierungspräsidium, das eine unzureichende Hautdesinfektion des punktierenden Personals in der Spendeinrichtung vermutete und eine hygienische Nachschulung forderte.

Fall 5: Fehltransfusion

Ein Patient mit bekannten erythrozytären Alloantikörpern der Spezifität Anti-M wurde bei einem Lungenkarzinomleiden einer Lobektomie unterzogen. Intraoperativ wurde eine Pulmonalvene verletzt, woraufhin zwei bereits ausgelieferte und antigenkompatible EK sowie ein weiteres EK aus dem Notfalldepot der Klinik transfundiert wurden. Die nachträgliche serologische Verträglichkeitsprobe der Konserve aus dem Depot fiel positiv aus und war in der Antigenbestimmung M-positiv. Der Patient zeigte postoperativ lediglich ein diskret erhöhtes Gesamt-Bilirubin (1,2 mg/dl, Referenzwert < 1,1 mg/dl), wobei kein Vorwert vorlag. Der Fall wurde dem PEI als schwerwiegende unerwünschte Reaktion bei fraglicher hämolytischer Transfusionsreaktion im Rahmen einer Fehltransfusion gemeldet.

Fall 6: Transfusiosassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Ein Patient mit pathologischer Fraktur aufgrund eines multiplen Myeloms erhielt bei der Implantation eines proximalen Femurersatzes insgesamt drei EK und acht GFP, woraufhin es zu einem intraoperativen Kreislaufstillstand kam. Nach erfolgreicher Reanimation und postoperativer intensivmedizinischen Versorgung entwickelte der Patient ein akutes Lungenversagen mit beidseitigen Lungeninfiltraten, eine Hypervolämie konnte mittels transösophagealer Echokardiographie ausgeschlossen werden. Seitens der Klinik äußerte man den Verdacht einer TRALI, wobei auch eine Knochenzement- oder Fettembolie nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Zur Abklärung der Ver-

dachtsdiagnose TRALI wurden die elf involvierten Spender auf HLA-Antikörper der Klasse I und II sowie auf HNA-Antikörpern untersucht. Dabei fanden sich bei einem Spender panreaktive, pseudospezifische granulozytäre Autoantikörper. Obwohl Autoantikörper nicht typisch für die Pathogenese der immunogenen TRALI sind (sondern spenderseitige Alloantikörper), machte deren deutlich positiver Nachweis die Diagnose wahrscheinlich. Auf eine HLA-Typisierung des Empfängers wurde bei Panreaktivität der Spender-Antikörper verzichtet. Der Spender wurde für weitere Blutspenden gesperrt.

VOM PATIENTEN AUSGEHENDES RÜCKVERFOLGUNGSVERFAHREN

Wird bei einem Patienten eine Infektion nachgewiesen und besteht der begründete Verdacht, dass die Infektionsübertragung durch eine Behandlung mit Blutkomponenten verursacht wurde, dann ist die Einrichtung der Krankenversorgung gemäß § 19 Abs. 2 i. V. m. § 16 Abs. 2 TFG verpflichtet, unverzüglich ein vom Empfänger ausgehendes Rückverfolgungsverfahren (Look Back) einzuleiten.

Die Durchführung dieses Verfahrens erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen Anwender und Blutspendedienst sowie die Meldung beim PEI und ggf. bei der zuständigen Landesbehörde. Die Verfahrensweise wird detailliert im Votum 48 des AK Blut beschrieben¹⁵. Dieses Votum dient speziell der Überprüfung des Verdachts der Transmission mit dem humanen Immunschwächevirus (HIV), mit Hepatitisviren (HBV, HCV, HEV) sowie dem West-Nil-Virus (WNV). Analog kann es aber auch bei anderen, potenziell schwerwiegenden Infektionen angewendet werden.

Die Einrichtung der Krankenversorgung ermittelt alle dem Patienten verabreichten Blutkomponenten und unterrichtet den zugehörigen Blutspendedienst bzw. die zugehörigen Blutspendedienste sowie das PEI, dem der Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion anzuzeigen ist. Der Blutspendedienst hat seinerseits die Aufgabe, die Infektiosität der Spende, aus der die verdächtige Blutkomponente stammt, zu bestätigen oder auszuschließen. Dazu liegen ggf. Screening-Ergebnisse späterer Spenden vor, die eine Infektion des Spenders ausschließen. Andernfalls muss der Spender für eine Blutentnahme zur diagnostischen Abklärung einbestellt werden. Als letzte Option kann die Nachuntersuchungsprobe der als infektiös verdächtigen Spende herangezogen und mittels Einzelspenden-Nukleinsäure-Amplifikati-

onstechnik getestet werden.

Bestätigt sich der Infektionsverdacht beim Spender oder kann er nicht ausgeschlossen werden, so muss der Blutspendedienst gemäß § 19 Abs. 1 TFG ein vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren einleiten und dieses unverzüglich der zuständigen Landesbehörde anzeigen. Bei diesem erweiterten Verfahren muss u. a. geklärt werden, ob weitere Einrichtungen mit Blutkomponenten der infektiösen Spende oder einer infektiösen Vorspenden beliefert wurden.

Im vom Empfänger ausgehenden Rückverfolgungsverfahren kann durch eine geeignete Analyse, wie einem Vergleich der Virusgenomsequenzen aus dem Blut des Spenders und des Patienten, die Kausalität der Transfusion als Infektionsquelle belegt oder ausgeschlossen werden. Abschließend sind die Ergebnisse mit Bewertung dem PEI mitzuteilen (gemäß § 63i Abs. 2 AMG).

Fall 7: HIV Look Back

Der Unfallversicherungsträger eines Patienten, der Ende der 1990er Jahre einen Arbeitsunfall erlitt und stationär behandelt wurde, äußerte gegenüber der Einrichtung der Krankenversorgung den Verdacht einer transfusionsbedingten Infektionsübertragung mit HIV im Rahmen der damaligen Behandlung. Die Einrichtung der Krankenversorgung leitete daraufhin ein vom Empfänger ausgehendes Rückverfolgungsverfahren ein, ermittelte 48 verabreichte EK und informierte den Blutspendedienst. Dieser identifizierte die Spender und überprüfte die damaligen HIV-Screeningergebnisse. Es zeigte sich, dass alle involvierten Spender negativ auf HIV getestet worden waren. Allerdings leisteten fünf Spender keine Folgespende, sodass hier die Möglichkeit einer negativen Testung im diagnostischen Fenster bestand. Diese fünf Spender wurden über die zuständigen Einwohnermeldeämter lokalisiert und zu einer Blutentnahme aufgefordert. Ein Spender konnte einen negativen HIV-Laborbefund vorlegen, die vier übrigen Spender wurden allesamt negativ auf HIV getestet. Damit waren alle verdächtigen Spenden beziehungsweise EK hinsichtlich HIV nicht infektiös. Eine HIV-Transmission des Patienten durch die ermittelten Blutkomponenten konnte ausgeschlossen werden.

BEDEUTUNG DER ENGEN KOOPERATION ZWISCHEN ANWENDER UND BLUTSPENDEDIENT

Auf der einen Seite sind über das AMG, das TFG und die weiteren gesetzlichen Vorgaben die Meldewege und die

Meldepflichten für unerwünschte Ereignisse bei Transfusionen prinzipiell klar geregelt, in der täglichen Abstimmung und Ausgestaltung dieser Meldepflichten zwischen Krankeneinrichtung und Blutspendedienst bedarf es jedoch einer in gegenseitiger Absprache eindeutig festgelegten Kommunikationsplattform.

Bei den selten auftretenden schwerwiegenden Transfusionsreaktionen besteht sowohl für die Krankeneinrichtung als auch den Blutspendedienst die gesetzliche Verpflichtung zur unverzüglichen Meldung an die Bundesoberbehörde. Während auf Seite der Krankeneinrichtung hier eine unverzügliche Meldung verlangt wird, gilt auf Seite des pharmazeutischen Unternehmers eine unverzügliche Meldung mit fester, maximal zulässiger Frist von 15 Tagen.

Diese „doppelte“ Meldepflicht könnte mit der Absicht begründet sein, schwerwiegende Ereignisse sicher zur Meldung zu bringen. Ob durch die Absprache zwischen Krankeneinrichtung und Blutspendedienst über eine gemeinsame Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen durch den Blutspendedienst ein Verstoß gegen § 16 Abs. 2 TFG vorliegt, soll hier nicht beantwortet werden.

Die Erfassung, Abklärung und Meldung von Transfusionsreaktionen ist häufig verbunden mit einem intensiven und aufwändigen Informations- und Datenaustausch zwischen der Krankeneinrichtung und dem Blutspendedienst, z. B. dem Austausch von Laborbefunden, hier ist die Benennung von konkreten Ansprechpartnern für die beiden Partner von enormer Wichtigkeit, das berühmte „den Befunden Hinterher telefonieren“ sollte organisatorisch vermieden werden.

MELDUNG VON TRANSFUSIONSREAKTIONEN IN DER REALITÄT DES KLINISCHEN ALLTAGS

Die Wertigkeit von Hämovigilanzsystemen zur Erkennung von Mängeln in der Qualität oder Anwendung von Blutkomponenten basiert auf einer vollständigen Erfassung der damit verbunden unerwünschten Reaktionen (Transfusionsreaktionen). Es ist jedoch anzunehmen, dass diese Meldepflicht, obgleich sie gesetzlich vorgeschrieben ist, in einem erheblichen Maße nicht wahrgenommen wird („das bisschen Hautausschlag“).

Systematische Untersuchungen zur Frage der „echten“ Frequenz von Transfusionsreaktionen liegen nur begrenzt vor, in der Literatur wird die Frequenz von Transfusions-

reaktionen (bei TK) mit einer unglaublich großen Spanne von 0,09 % bis 27 % angegeben¹⁶. Eine korrekte Einschätzung der Frequenz von Transfusionsreaktionen lässt sich sicherlich nur über prospektive Studien gewinnen, bei denen zu jeder Gabe einer Blutkomponente mögliche Transfusionsreaktionen erfasst werden. Eine in diesem Sinne als hochwertig anzusehende Studie mit prospektiver Erfassung von Transfusionsreaktionen bei Gabe von TK liegt mit der PLADO-Studie (Platelet Dose Study) vor¹⁷. Hier wird in einer systematischen, prospektiven Form die Frequenz von (nicht schwerwiegenden) Transfusionsreaktionen bei TK-Transfusionen mit 10 % ermittelt (501 Reaktionen bei 5.034 TK-Gaben)¹⁸.

Blickt man auf die Meldezahlen an Transfusionsreaktionen in Großbritannien, Frankreich und Deutschland, dann ergeben sich in Großbritannien für das Jahr 2022 bei ca. 2,1 Millionen verabreichter Blutkomponenten 571 Meldungen von Transfusionsreaktionen (alle Arten und Schweregrade), entsprechend ca. 0,03 %¹⁹, in Frankreich bei ca. 2,8 Millionen Transfusionen im Jahr 2021 8.665 Meldungen, entsprechend 0,3 %²⁰; in Deutschland wurden bei ca. 4,4 Millionen Transfusionen²¹ im Hämovigilanzbericht 2021 ausschließlich schwerwiegende Transfusionsreaktionen aufgeführt, insgesamt 619 bestätigte Meldungen (alle Arten), wobei auch allergische Transfusionsreaktionen der Grade I und II als schwerwiegend gewertet wurden¹¹. Nimmt man eine wahrscheinliche Frequenz nicht schwerwiegender Transfusionsreaktionen von 1 bis 10 % an, dann hätten sich in Großbritannien 21.000 bis 210.000, in Frankreich 28.000 bis 280.000 und in Deutschland 44.000 bis 440.000 nicht schwerwiegende Transfusionsreaktionen ereignen müssen. Diese durchaus theoretischen Überlegungen könnten auf ein erhebliches Underreporting hinweisen.

Bei der Beachtung der berufsrechtlichen Meldepflicht an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist (aus eigener Erfahrung der Autoren) von einer extrem hohen Dunkelziffer des Underreporting auszugehen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Blutkomponenten erfüllen einen hohen Standard an Sicherheit und Qualität. Als Arzneimittel werden sie im Wesentlichen durch zwei Gesetzestexte reguliert (AMG und TFG). Die Meldepflichten des AMG richten sich an den Blutspendedienst als Zulassungsinhaber und gelten bei allen Prozessen von der Herstellung bis zur Abgabe von Blutkomponenten. Kommt es zu deren Anwendung, also zur Transfusion, greifen die Unterrichtungspflichten des

TFG für den Anwender. Die Erfüllung der Meldeverpflichtungen und die Bewertung des Kausalzusammenhangs erfordern eine enge Zusammenarbeit an der Schnittstelle zwischen Einrichtung der Krankenversorgung und dem Blutspendedienst. Das Meldesystem stellt eine Art Feedbackmechanismus dar, der zusammen mit der regelmäßigen Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mögliche Risiken und Sicherheitsbedenken frühzeitig erkennen und Folgeschäden abwehren soll. Allerdings muss in Deutschland von einer nicht unerheblichen Dunkelziffer an Transfusionsreaktionen ausgegangen werden, die dem Meldesystem entgehen. Die bis heute vorwiegend papiergestützte Meldekette könnte durch Einrichtung elektronischer Meldeportale im Verbund von Krankeneinrichtungen, Blutspendediensten und PEI zukünftig vereinfacht und beschleunigt werden.

Die Autoren



Dr. med. Marco Paparella
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und
Zelltherapie Heidelberg gGmbH
marco.paparella@iktz-hd.de



Dr. med. Albrecht Leo
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und
Zelltherapie Heidelberg gGmbH
albrecht.leo@iktz-hd.de

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

Extrakorporale Photopherese – Prinzipien und klinische Anwendungen

Zusammenfassung

Die Extrakorporale Photopherese (ECP) hat in den letzten Jahrzehnten einen festen Platz in der Behandlung von T-Zell-assoziierten Erkrankungen eingenommen. Das Konzept der ECP basiert auf der intravenösen Gabe von autologen, mittels Apherese gesammelten, Leukozyten, die *ex vivo* mit einer Kombination von 8-Methoxypsoralen und UV-A-Bestrahlung behandelt wurden. Diese Therapie hat sich als klinisch wirksam und sicher erwiesen, allerdings besteht noch Forschungsbedarf bezüglich genauer Wirkmechanismen, aussagekräftiger Qualitätskontrollparameter und Biomarkern, die Therapieansprechen zuverlässig vorhersagen und überwachen.

Summary

In the past decades extracorporeal photopheresis (ECP) has been implemented in treatment strategies of T-cell-associated diseases. The concept involves the reinfusion of autologous leukocytes being collected with apheresis and treated *ex vivo* with the combination of 8-Methoxypsoralen and UV-A irradiation. ECP therapy has been proven clinically efficacious and safe. Yet, there is still need for research to elucidate all relevant mechanisms of action, to define meaningful quality control parameters and to identify reliable biomarkers that predict and monitor therapy response.

EINLEITUNG

Inspiziert durch Beobachtungen aus der frühen Medizingeschichte, dass die Kombinationsanwendung von Heilkräutern mit Sonnenlicht die Symptomatik von bestimmten Hauterkrankungen positiv beeinflussen kann sowie der Beschreibung der Photosensibilisierung der Haut, das heißt der erhöhten Lichtempfindlichkeit durch sogenannte Photosensibilisatoren, entwickelte sich das Konzept der Photochemotherapie, die ab den 1950er Jahren erfolgreich zur Behandlung der Vitiligo eingesetzt wurde¹. Hierbei wird explizit die Kombination von Licht mit photosensibilisierenden Agentien therapeutisch genutzt, wobei vor allem die Gruppe der Furocoumarine (Psoralene) eingehend untersucht wurde. Ein Vertreter dieser Substanzen ist – das auch natürlich in bestimmten Pflanzen vorkommende – 8-Methoxypsoralen (8-MOP), auch Methoxysalen oder Xanthotoxin genannt. Insbesondere wurde beobachtet, dass die Psoralene eine reversible Photosensibilisierung der Haut induzieren, die nach Exposition gegenüber langwelligem (320–400 nm) ultraviolettem (UV-A) Licht einerseits eine Linderung der Vitiligo-Symptome bewirkte, andererseits aber auch „Sonnenbrand“ (erythemogenes Potenzial) mit konsekutiver Hyperpigmentierung zur Folge hatte^{2,3}. Die Kombinationsanwendung von systemisch (oral) verabreichtem Psoralen mit nachfolgender UV-A-Bestrahlung wird seitdem als PUVA bezeichnet. In mehreren *in vitro*- sowie *in vivo*-Studien konnte zudem nachgewiesen werden, dass die Psoralenmoleküle nach UV-A-Bestrahlung kovalente Bindungen mit Pyrimidinbasen eingehen und so die DNA-Syn-

these hemmen^{4,5}. Diese Erkenntnisse führten dazu, dass die Photochemotherapie (PUVA) auch bei der Psoriasis ab den 1970er Jahren erfolgreich zum Einsatz kam^{2,6}, nicht zuletzt da nach Alternativen zum Folsäure-Antagonisten Methotrexat, der als DNA-Synthese-Inhibitor zur Suppression der gesteigerten Proliferation von epidermalen Zellen verwendet wurde, aufgrund dessen Nebenwirkungsprofils gesucht wurde. Die Erfolge der PUVA-Therapie bei der Psoriasis sowie die Beobachtung, dass Exposition gegenüber Sonnenlicht in frühen Stadien des kutanen T-Zell-Lymphoms (Mycosis Fungoides) positive Effekte auf die Hautläsionen hat, führten dazu, dass PUVA auch beim kutanen T-Zell-Lymphom klinisch getestet und als wirksam befunden wurde^{7–9}. Dennoch blieben die genauen Wirkmechanismen der Therapie unbekannt, zudem es unklar war, ob die systemische Gabe von Psoralen mit nachfolgender UV-A-Bestrahlung von größeren Hautarealen die optimale Therapieoption für Patienten mit T-Zell-vermittelten Erkrankungen darstellte, oder ob eine gezielte UV-A-Bestrahlung von zuvor photosensibilisierten Zellen (wenn ja, welche?) vorteilhafter wäre. Weiterhin zeigten sich auch die nachteiligen Effekte vor allem einer länger andauernden PUVA-Therapie wie beispielsweise ein erhöhtes Risiko für Aktinische Keratose und Malignome der Haut^{10,11}.

Basierend auf präklinischen *in vivo*-Daten, die darauf hinweisen, dass die Infusion von zuvor autoreaktiven T-Lymphozyten, die mittels Gammabestrahlung oder Mitomycin C-Behandlung „geschwächt“ wurden, Versuchstiere resistent gegenüber der Induktion von denselben

Autoimmun-Pathologien machten, welche die autoreaktiven T-Lymphozyten im unbehandelten Zustand auslösten^{12,13}, entwickelte die Gruppe um Richard Edelson an der Yale University die Hypothese, dass T-Zell-vermittelte Erkrankungen durch die Gabe von „geschwächten“ autologen T-Lymphozyten behandelt werden könnten, indem letztere eine „klon-spezifische Immunreaktion“ induzieren, um somit die Aktivität der autoreaktiven T-Zell-Klone zu vermindern¹⁴. Als ideale Weise, um die autoreaktiven T-Zellen vor Reinfusion zu behandeln, wurde 8-MOP mit nachfolgender UV-A-Bestrahlung identifiziert, um so deren DNA-Synthese zu hemmen und sie zu „schwächen“. In der zweiten Hälfte der 1980er Jahre erfolgte im Rahmen einer multizentrischen Studie an der Columbia University, der University of Pennsylvania, der University of California in San Francisco sowie an den Universitätsklinika Wien und Düsseldorf die klinische Überprüfung dieser Hypothese. Hierbei kam erstmalig nach der üblichen oralen 8-MOP-Gabe das Prinzip der Leukapherese, das heißt die zentrifugations-basierte, maschinelle Anreicherung von Leukozyten, zur Anwendung. Das aus der Schicht des Buffy Coats gesammelte Leukapheresat, das nun photosensibilisierte autologe Lymphozyten, enthielt, wurde *ex vivo* mit UV-A Licht bestrahlt und danach reinfundiert. Nach der UV-A-Bestrahlung war die Viabilität der autologen Lymphozyten um über 80 % reduziert. Das neuartige Verfahren, *Extrakorporale Photochemotherapie* benannt, wurde allgemein gut vertragen und zeigte eine Ansprechrate von 73 % bei Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen, die gegenüber vorherigen Therapien resistent waren¹⁴.

Im Rahmen der Weiterentwicklung des Verfahrens wurde die orale Psoralengabe verlassen und durch die direkte Zugabe von 8-MOP in das Leukapheresat ersetzt, womit der Begriff *Extrakorporale Photopherese* (ECP) geprägt wurde.

Hierdurch konnte die 8-MOP-Dosis substanziell unter Aufrechterhaltung einer konstanteren Wirkdosis auf die Zellen reduziert werden. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die photoaktivierten 8-MOP-Moleküle einen zweistufigen Rückgang ihres Energielevels für jeweils 10^{-8} beziehungsweise 10^{-3} Sekunden hin zu ihrem Ausgangszustand durchlaufen und somit bis zur Reinfusion wieder weitestgehend biologisch inert sind, solange sie nicht wieder UV-Licht ausgesetzt werden¹⁵. Diese technische Verbesserung konnte die Nebenwirkungsrate nach oraler Psoralengabe (z. B. Übelkeit) sowie auch das Malignomrisiko senken¹⁶.

TECHNIKEN

Bis heute haben sich zwei technische Varianten der ECP etabliert:

a. Das Originalkonzept von Edelson et al. bestand aus einer Apparatur, in welcher der Zellseparator zur Auftrennung der Blutbestandteile und Anreicherung der mononukleären Zellfraktion bereits mit der UV-A-Bestrahlungseinheit kombiniert war. Hierbei wurde das mittels diskontinuierlicher Apherese gewonnene Leukapheresat nach Zugabe von autologem Plasma und Kochsalzlösung in eine sterile Kassette geleitet, dort mit UV-A Licht bestrahlt und danach komplett reinfundiert¹⁴. Nach Implementierung der *ex vivo*-8-MOP-Zugabe während der Verarbeitung entwickelte sich hieraus das heute gebräuchliche „Inline-Verfahren“ der Firma Therakos, bei dem alle Schritte, das heißt Zellsammlung, 8-MOP-Inkubation (8-MOP-Endkonzentration: 320 ng/ml), UV-A-Bestrahlung und Reinfusion in einem Gerät im geschlossenen System (Therakos® CellEx® Photopherese-System) durchgeführt werden. Typischerweise werden hierbei 1.500 ml Vollblut prozessiert. Ein weiteres System, das dem Inline-Verfahrensprinzip zugerechnet werden kann, ist das Amicus Blue® ECP System (Fresenius Kabi), bei dem der Amicus-Zellseparator mit der Phelix® Photoaktivierungseinheit mittels eines funktionell geschlossenen Einmal-Schlauchsets verbunden ist. Beide Systeme arbeiten mit einer UV-A-Bestrahlungsenergie von $1,5 \text{ J/cm}^2$.

b. Alternativ wurden die sogenannten „Offline-Verfahren“ entwickelt. Deren Prinzip beruht auf der nachgeschalteten Verwendung von unabhängigen Geräten, das heißt eines Zelleseparators zur Leukozytensammlung (beispielsweise Spectra Optia® [Terumo], Amicus® [Fresenius Kabi], MCS® Plus [Haemonetics]) sowie einer UV-A-Bestrahlungseinheit (z. B. MacoGenic [Macopharma], UVA-PIT [MedTechSolutions]). Das prozessierte Blutvolumen ist variabel und in der Regel höher als beim Inline-Verfahren^{17,18}. Nach Absammlung in der mononukleären Zellschicht des Buffy Coats wird dem Leukapheresat 8-MOP zugesetzt und in einen UV-A-transparenten Bestrahlungsbeutel überführt, wobei die typische 8-MOP-Endkonzentration 200 ng/ml beträgt¹⁹. Nach UV-A-Bestrahlung mit einer üblichen Energiedosis von 2 J/cm^2 erfolgt die Reinfusion. Aufgrund der Notwendigkeit der Überführung in unterschiedliche Beutelsysteme ist auf die Dichtigkeit der Schlauchverbindungen zu achten.

Bei beiden Verfahren (Inline- sowie Offline-) muss bei der Zugabe von 8-MOP in das System sowie bei eventuellen Probenziehungen aus dem System streng darauf

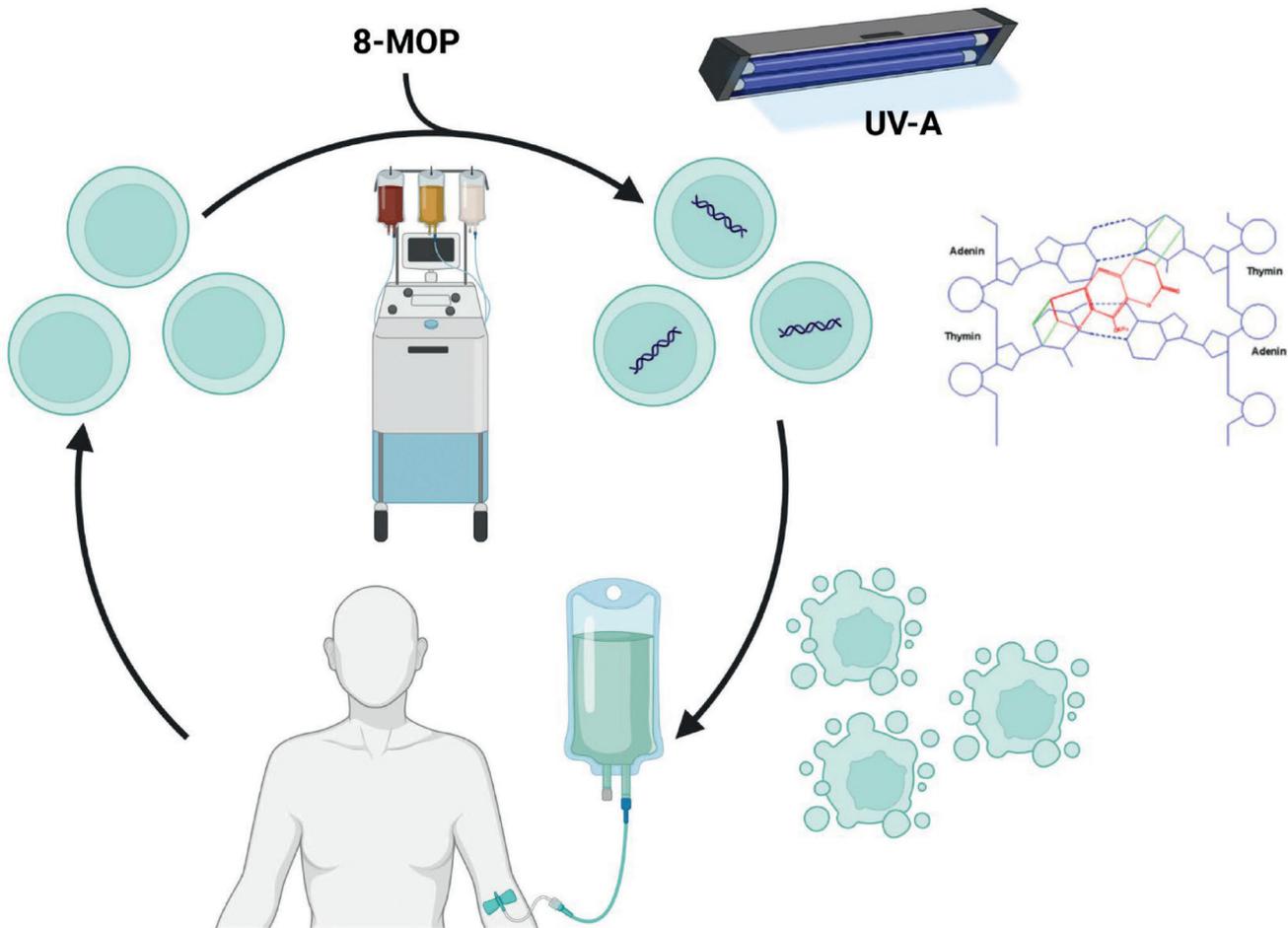


Abbildung 1: Technisches Grundprinzip der ECP

Sammlung von autologen Leukozyten aus der Buffy-Coat-Schicht mittels Zellseparator mit nachfolgender 8-MOP-Zugabe in das Leukapheresat. Nach UV-A-Bestrahlung gehen die Psoralenmoleküle kovalente Bindungen mit den Pyrimidinbasen des jeweils komplementären DNA-Strangs ein. Dies führt zur Apoptose der lymphoiden Zellen im Leukapheresat, das als letzter Schritt der jeweiligen ECP-Behandlungssitzung reinfundiert wird. Grafik erstellt mit BioRender.

geachtet werden, das Risiko einer mikrobiellen Kontamination zu minimieren. Als Antikoagulantien werden entweder Heparin und / oder Citrat-Dextrose-Lösung (ACD-A) verwendet²⁰.

Die versatilen Verwendungsmöglichkeiten des Zellseparators, der bei der Offline-Methode eingesetzt wird, können insbesondere für Zentren vorteilhaft sein, in denen neben der ECP noch weitere Entnahmearten durchgeführt werden.

Beim Inline- sowie Offline-Konzept kann die Vollblutentnahme und Erythrozyten- / Plasma-Rückführung entweder mittels Doppelnadelverfahren oder Einnadelverfahren durchgeführt werden. Beim Einnadelverfahren wird nur ein venöser Zugang benötigt, allerdings ist das extrakorporale Volumen im Vergleich zum kontinuierlichen Zweinadelverfahren, das zudem auch niedrige Blutflussraten erlaubt, höher, so dass letzteres bei Patienten mit geringen Blutvolumina, wie etwa in der Pädiatrie, vorteilhaft sein kann²¹. Zur Aufrechterhaltung von suffizienten Fluss-

raten wird bei Kindern oft ein zentral-venöser Zugang, z. B. Port oder Hickman-Katheter, benötigt²⁰. Für beide Verfahren wird bei Kindern mit einem Körpergewicht von unter 35 kg beziehungsweise 25 kg (je nach System) sowie bei einem zu erwartenden Extrakorporalvolumen von über 15 % eine Vorfüllung des Systems (Priming) mit allogenen Erythrozytenkonzentraten empfohlen^{20,22}.

Für pädiatrische Patienten mit sehr kleinen Blutvolumina wurde eine spezielle Variante, die sogenannte „Mini-ECP“ entwickelt, um die Risiken des maschinellen Aphereseverfahrens (siehe unten) zu vermeiden. Der Buffy Coat wird aus einer zuvor entnommenen, verhältnismäßig kleinen (100–200 ml) Vollblutmenge offline mittels Zentrifugationsverfahren separiert. Nach Zugabe von Kochsalzlösung zur „Einstellung“ des Hämatokrits unter 3 % erfolgt die 8-MOP-Zugabe mit nachfolgender UV-A-Bestrahlung (3 J/cm²) und abschließender Reinfusion zusammen mit dem zuvor entnommenen autologen Plasma, Erythrozyten und Thrombozyten^{23,24}.

Im Allgemeinen sind für die Gesamtdauer einer ECP-Sitzung ca. zwei bis vier Stunden zu veranschlagen, wobei die individuelle Dauer der Behandlung vor allem durch die Flussgeschwindigkeit des Blutes bei der venösen Entnahme sowie auch die notwendigen händischen Schritte beeinflusst wird. Im Vergleich zum Inline-Verfahren ist daher die Gesamtdauer des Offline-Verfahrens etwas länger, vor allem aufgrund des höheren prozessierten Blutvolumens, der Notwendigkeit zur Umfüllung des Apheresats in den Bestrahlungsbeutel sowie Verbringung in die externe Bestrahlungseinheit und danach wieder zurück zum Patienten¹⁸. Bezüglich des letztgenannten Punktes muss beim Offline-Verfahren auch besonders auf die korrekte Patientenidentität geachtet werden, um Fehltransfusionen auszuschließen, vor allem, wenn ECP-Verfahren gleichzeitig bei mehreren Patienten durchgeführt werden. Grundsätzlich ist die Sicherheit von beiden Verfahren jedoch ähnlich hoch¹⁹. In **Abbildung 1** ist das technische Grundprinzip der ECP illustriert und in **Tabelle 1** sind die jeweiligen Eckpunkte der beiden ECP-Verfahren vergleichend aufgeführt.

Um die für die Behandlung suffiziente Menge an Leukozyten zu sammeln, sollte deren Konzentration im peripheren Blut vor der Entnahme bei über $2 \times 10^9/l$ liegen. Je nach Verfahren werden im Rahmen einer ECP-Sitzung ca. 10 % der im Blut zirkulierenden mononukleären Zellen gesammelt, photoaktiviert und wieder reinfundiert^{22,25}.

Mit dem Offline-Verfahren werden üblicherweise mehr Gesamt-Leukozyten beziehungsweise T-Lymphozyten gesammelt als mit dem Inline-Verfahren^{16, 17, 26, 27}, wobei der Anteil der CD16+- beziehungsweise CD15+-

Monozyten beim Inline-Verfahren wiederum höher ist^{17, 19}. Die berichtete größere Leukozyten-Sammeleffizienz des Inline-Verfahrens ist am ehesten Folge des geringeren prozessierten Blutvolumens (im Nenner der Berechnungsformel)^{16, 18}.

Interessanterweise scheint die Apoptoserate der T-Zellen (siehe unten), die mit dem Inline-Verfahren induziert wird, etwas höher zu sein als mit dem Offline-Verfahren¹⁷. Dies könnte wiederum durch die insgesamt höhere Gesamtzahl der mit dem Offline-Verfahren gesammelten und damit reinfundierten T-Zellen kompensiert werden und somit dazu beitragen, dass bisher keine Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit der beiden Verfahren beobachtet wurden¹⁹.

Ein typisches ECP-Behandlungsregime beginnt mit zwei Sitzungen an zwei Tagen innerhalb einer Woche (= ein Zyklus). Die initiale Praxis, dass die beiden Behandlungstage eines Zyklus direkt aufeinander folgen müssen, wird mittlerweile nicht mehr überall praktiziert, da bislang keine Studien vorliegen, die auf eine verminderte Wirksamkeit des Verfahrens hinweisen, wenn die beiden Tage eines Zyklus nicht direkt aufeinander folgen²⁸. Die Zyklen werden üblicherweise alle 14 Tage wiederholt. Im weiteren Verlauf kann das Intervall zwischen den Zyklen je nach Erkrankung und Ansprechen auf die Behandlung verlängert werden (z. B. ein Zyklus alle sechs bis zwölf Wochen)^{20, 28}.

Einige technische Aspekte des verwendeten Material sowie bestimmte Prozesse die UV-A-Bestrahlung betreffend könnten für die weitere Optimierung der Verfahren von

	Inline-Verfahren	Offline-Verfahren
Dauer einer ECP-Sitzung	kürzer	länger
Prozessiertes Blutvolumen	1.500 ml	> 3.500 ml
Manuelle Überführung in Bestrahlungsbeutel und Verbringung in UV-Bestrahlungseinheit	nein	ja
Aufwand für Handling	weniger	mehr
Reinfusion	Direkt nach UV-A-Bestrahlung ohne Diskonnektion vom ECP-System	Nach Diskonnektion vom Zellseparator und UV-A-Exposition in getrennter Bestrahlungseinheit
Zusätzliche Einsatzmöglichkeit des Zellseparators	nein	ja
Leukozyten-Sammeleffizienz des Zellseparators	größer	geringer
Gesamtzahl der gesammelten Leukozyten	geringer	größer

Tabelle 1: Vergleich der ECP-Verfahren

Relevanz sein. Beispielsweise ist die Affinität von 8-MOP zu Kunststoffoberflächen, insbesondere Polyvinylchlorid, das für die Herstellung von Schläuchen und Beuteln verwendet wird, bekannt. Deshalb wird für die Herstellung der Bestrahlungsbeutel Ethylen-Vinylacetat verwendet, zu dem 8-MOP-Moleküle eine geringere Adhäsionsaffinität aufweisen²⁹. Das im Apheresat enthaltene Plasma kann an 8-MOP-Moleküle binden und somit einerseits deren Aufnahme in die Zellen erschweren, andererseits die Adhäsion von 8-MOP-Molekülen an die Kunststoffoberflächen vermindern²⁹. Zugesezte Kochsalzlösung wiederum kann die Adhäsion von 8-MOP an Kunststoff verringern²⁹.

Die zugesezten 8-MOP-Moleküle diffundieren innerhalb weniger Minuten in die Zellen, allerdings wird davon ausgegangen, dass sich ein Equilibrium innerhalb der Zellsuspension erst nach ca. 30 Minuten einstellt. Somit könnte die Inkubationszeit zwischen 8-MOP-Zugabe und Beginn der UV-A-Bestrahlung die Effizienz der Verfahrens beeinflussen^{29,30}. Der UV-Bestrahlungsprozess sollte zudem eine gleichmäßige Photoaktivierung möglichst aller Zellen

sicherstellen²⁵. Dies wird beispielsweise mittels Agitation oder Rezirkulation in der Bestrahlungseinheit erreicht. Die Bestrahlungseffizienz wird zudem vom Hämatokrit beeinflusst, da Erythrozyten das UV-Licht absorbieren können²⁹. Deshalb werden niedrige Hämatokritwerte (< 4 %) im zu bestrahlenden Apheresat angestrebt. Eine *in vitro*-Studie berichtete, dass die Apoptoserate von mittels Offline-ECP-Verfahren photoaktivierten T-Lymphozyten höher war, wenn eine höhere 8-MOP-Konzentration verwendet wurde und die Zellen in Kochsalzlösung anstatt in Plasma resuspendiert wurden²⁹.

KLINISCHE INDIKATIONEN

In den letzten 40 Jahren hat die ECP einen festen Platz in der Behandlung von verschiedenen Erkrankungen, in deren Pathogenese zumeist autoreaktive, alloreaktive oder maligne T-Zellen involviert sind, eingenommen. Die American Society for Apheresis (ASFA) hat ein Richtlinienwerk erstellt, in dem die evidenzbasierten klinischen Indikationen für therapeutische Aphereseverfahren aufge-

Indikation	ASFA-Kategorie	Evidenzgrad	Ansprechrate
Atopische Dermatitis	III	2B	50–70 %
Kutanes T-Zell-Lymphom (erythrodermale Mycosis fungoides [Sézary-Syndrom])	I	1B	60 %
Kutanes T-Zell-Lymphom (nicht-erythrodermale Mycosis fungoides)	III	2B	unklar
Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) (akut & chronisch)	II	1B	65 %
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa und M. Crohn)	III	2C	unklar
Nephrogene Systemische Fibrose	III	2C	unklar
Pemphigus vulgaris	III	2C	unklar
Psoriasis	III	2B	unklar
Systemische Sklerose	III	2A	unklar
Herztransplantation (zelluläre Abstoßung und Abstossungsrezidiv)	II	1B	unklar
Herztransplantation (Abstoßungsprophylaxe)	II	2A	unklar
Lebertransplantation (antikörpervermittelte Abstoßung und Absetzen der Immunsuppression)	III	2B	unklar
Lebertransplantation (Desensibilisierung bei ABO-inkompatibler Transplantation)	III	2C	unklar
Lungentransplantation (chronisches Transplantatversagen und Bronchiolitis obliterans syndrom)	II	1C	ca. 60 %

Tabelle 2: Klinische Indikation für ECP

ASFA-Kategorie	Beschreibung
I	ECP ist akzeptiert als Erstlinientherapie (alleine oder in Kombination mit anderen Therapien)
II	ECP ist akzeptiert als Zweitlinientherapie (alleine oder in Kombination mit anderen Therapien)
III	Der optimale Stellenwert der ECP in der Behandlung ist nicht etabliert. Die Entscheidung zur Anwendung sollte individuell getroffen werden.
IV	ECP ist nachgewiesenermaßen entweder ineffektiv oder schädlich. Wird dennoch der Einsatz der ECP erwogen, sollte ein Ethikvotum eingeholt werden.

Tabelle 3: Definitionen der ASFA-Kategorien für ECP

führt werden. Die folgende Übersicht (**Tabelle 2**) basiert auf diesen regelmäßig aktualisierten sogenannten „ASFA Guidelines“²⁸, die darüber hinaus zusammen mit der S2k-Leitlinie für ECP der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)²⁰ wertvolle Ressourcen bezüglich technischer und pathophysiologischer Details von therapeutischen Aphereseverfahren inklusive der ECP darstellen.

Die jeweilige Empfehlung für den klinischen Einsatz der ECP basiert auf der sogenannten ASFA-Kategorisierung²⁸ (**Tabelle 3**), die wiederum auf dem Grading-System gemäß Stärke und Qualität der klinischen Evidenz^{28,31,32} beruht (**Tabelle 4**).

KONTRAINDIKATIONEN

Kontraindikationen für das ECP-Verfahren sind hämodynamische Instabilität, schwere Anämie, bekannte Photosensibilitätserkrankungen (z. B. Porphyrie), bekannte 8-MOP-Unverträglichkeit, Aphakie, Schwangerschaft / Stillzeit, gleichzeitiges Bestehen eines Melanoms, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms, bekannte Unverträglichkeit von Ethylenoxid (wird zur Sterilisierung von ECP-Kits verwendet).

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Grundsätzlich können Apherese-assoziierte Komplikationen, wie beispielsweise Hämatom, Paravasat, Throm-

bophlebitis, Infektionen, Blutdruckentgleisungen (Hypobeziehungsweise Hypertonie) und Zitratreaktionen (Hypokalziämie) bei der Verwendung von ACD als Antikoagulans sowie mutmaßlich unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel und Dyspnoe auftreten. In den auf den jeweiligen ECP-Zyklus folgenden Tagen berichteten die Patienten häufiger über Müdigkeit und Abgeschlagenheit²⁰. Bei Prädisposition bezüglich thromboembolischer Ereignisse sollte die Antikoagulation besonders sorgfältig geplant, durchgeführt und überwacht werden. Besondere Vorsicht gilt auch bei ausgeprägter Leukozytopenie (< 1.000/ μ L), Anämie (Hb < 7g/dL) sowie Thrombozytopenie (< 40.000/ μ L). Gegebenenfalls kann die Transfusion von Erythrozyten- beziehungsweise Thrombozytenkonzentraten notwendig sein. Als eine häufige Nebenwirkung bei Langzeit-ECP-Anwendungen ist die Eisenmangelanämie infolge des chronischen Erythrozytenverlusts zu nennen²⁰.

Unerwünschte Wirkungen, die unmittelbar mit der Reinfusion des 8-MOP+UV-A-behandelten Leukapheresats in Zusammenhang stehen, wären denkbar, eine gesicherte Kausalität wurde bislang jedoch nicht berichtet. Möglicherweise könnten die (selten) auftretenden leichten Fieberepisoden²⁰ Ausdruck einer immunologischen Prozessierung der photoaktivierten Leukozyten sein.

Gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie der AWMF wird die Nebenwirkungsrate der ECP-Verfahren als gering angegeben²⁰. In einer internationalen, multizentrischen Studie mit Daten von 560 Patienten aus dem Register der World Apheresis Association wurden über 13.000 ECP-Anwendungen bei Indikationen wie GvHD, kutane Lymphome und Organtransplantationen, die über einen Zeitraum von 17 Jahren durchgeführt wurden, analysiert. Unerwünschte Wirkungen der ECP wurden bei 5,4 % der Erstanwendungen beziehungsweise 1,2 % der Folgesitzungen registriert, wobei Stechen und Kribbeln am ehesten als Zitratreaktionen beschrieben wurden³³. Schwere Reaktionen wie etwa Bronchospasmus oder gastrointestinale Blutung waren sehr selten (0,04 %), Todesfälle im direkten Zusammenhang mit der ECP wurden nicht berichtet³³.

Außer der Eisenmangelanämie liegen bisher keine Berichte über unerwünschte ECP-Langzeitnebenwirkungen vor, dennoch sollten sexuell aktive Männer und Frauen im gebärfähigen Alter während der ECP-Therapie sichere Methoden der Empfängnisverhütung anwenden²⁰.

Die Stoffmenge von 8-MOP kann massenspektrometrisch bestimmt werden und es kann daher davon ausge-

Evidenzgrad	Empfehlung	Evidenzqualität	Zu Grunde liegende Studienart
1A	starke Empfehlung	hoch	Randomisierte klinische Studien ohne relevante Limitationen/ Beobachtungsstudien mit überwältigender Evidenz
1B	starke Empfehlung	moderat	Randomisierte klinische Studien mit Limitationen/ Beobachtungsstudien mit sehr starker Evidenz
1C	starke Empfehlung	gering	Beobachtungsstudien/serielle Fallbeschreibungen
2A	schwache Empfehlung	hoch	Randomisierte klinische Studien ohne relevante Limitationen/ Beobachtungsstudien mit überwältigender Evidenz
2B	schwache Empfehlung	moderat	Randomisierte klinische Studien mit Limitationen/ Beobachtungsstudien mit sehr starker Evidenz
2C	schwache Empfehlung	gering	Beobachtungsstudien/serielle Fallbeschreibungen

Tabelle 4: Vereinfachtes Grading-System bezüglich Stärke und Qualität der klinischen Evidenz für ECP

gangen werden, dass mit einem UV-A-bestrahlten Leukapheresat zirka 50 µg 8-MOP reinfundiert werden²⁹. Wie oben erwähnt, sind die 8-MOP-Moleküle nach ihrer Photoaktivierung bis zur Reinfusion wieder biologisch inert solange sie nicht wieder UV-Licht ausgesetzt werden¹⁵. Deshalb sollten sich die Patienten in den ersten Tagen nach der ECP-Behandlung vor (Sonnen-)licht schützen²⁰. Hierzu gehört auch das Tragen eines entsprechenden Augenschutzes (Sonnenbrille).

WIRKMECHANISMEN

Obwohl die ECP seit mehreren Jahrzehnten durchaus erfolgreich klinisch eingesetzt wird, wurden deren Wirkmechanismen bislang noch nicht vollständig aufgeklärt. Wie oben ausgeführt, war bereits zu Beginn der Einführung der ECP bekannt, dass die Psoralenmoleküle nach UV-A-Bestrahlung kovalente Bindungen mit den Pyrimidinbasen des jeweils komplementären DNA-Strangs eingehen^{4,5} und dass es somit auch zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNA kommt^{34,35}. Hiermit sind Transkription sowie auch Replikation der so vernetzten DNA substanziell und dauerhaft inhibiert, so dass es zu Proteinbindungen im Zytosol, zur Zellmembranschädigung und letztendlich zur Apoptose und Nekrose der Zellen kommt^{34,35}. Dies wurde auch ausführlich für lymphoide Zellen bei der Anwendung der ECP beim kutanen T-Zell-Lymphom sowie der GvHD beschrieben^{35–37}. Wie oben erwähnt, ist die Apoptoserate der Lymphozyten im Beutel nach UV-A-Bestrahlung zudem von der 8-MOP-Konzentration sowie der Beschaffenheit der Suspensionsflüssigkeit (Kochsalzlösung oder Plasma²⁹) abhängig. Die Beobachtung, dass alloreaktive und aktivierte T-Zellen sowie maligne Zellen eine höhere Apoptose-Sensiti-

rität als ruhende beziehungsweise nicht transformierte T-Zellen nach Photoaktivierung aufweisen, deutet darauf hin, dass die Apoptoseinduktion eine relevante Rolle beim Ansprechen auf die ECP-Therapie beispielsweise bei den Indikationen CTCL und GvHD haben könnte^{20,38}. Zudem wurden bei histologischen Analysen der Hautläsionen von Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom ein Rückgang der Infiltration mit lymphoiden Zellen sowie eine Abnahme von deren Proliferation bei gleichzeitiger Zunahme der Apoptoserate nach ECP-Behandlung beobachtet³⁹. *Ex vivo*-Untersuchungen zeigten, dass die Apoptose von 8-MOP+UV-A-behandelten Lymphozyten eine Kinetik mit einer Zunahme innerhalb von 48 Stunden aufweist²⁹, wobei auch der Anteil nekrotischer Zellen zunimmt. Hierbei kann, zusätzlich zur Caspase-3- und -7-Aktivität, die *Flip-Flop*-Transposition von Phosphatidylserin auf die Außenseite der Zellmembran frühzeitig bei den apoptotischen Zellen beobachtet und mittels Annexin V-Bindung durchflusszytometrisch nachgewiesen werden^{29,37}. Zellen in später Apoptose präsentieren ebenfalls Phosphatidylserin und nehmen aufgrund der Membranintegritätsstörung den Farbstoff 7-Aminoactinomycin D (7AAD) auf. Bei nekrotischen Zellen ist die Membranintegritätsstörung voll ausgeprägt (7AAD-Aufnahme) und Phosphatidylserin ist nicht (mehr) auf der Membranoberfläche nachweisbar^{40,41}.

Die Reaktionen des Immunsystems auf apoptotische beziehungsweise nekrotische Zellen sind komplex. Vor allem letztere setzen unter anderem sogenannte damage-associated molecular patterns (DAMPs) frei, wie beispielsweise High-Mobility Group Box 1 (HMGB1), Hitzeschockprotein 90 (HSP90) und Calreticulin, die eine pro-inflammatorische Antwort triggern können^{41,42}. Makrophagen können nach Phagozytose von nekrotischen Zellen die T-Zell-Prolifera-

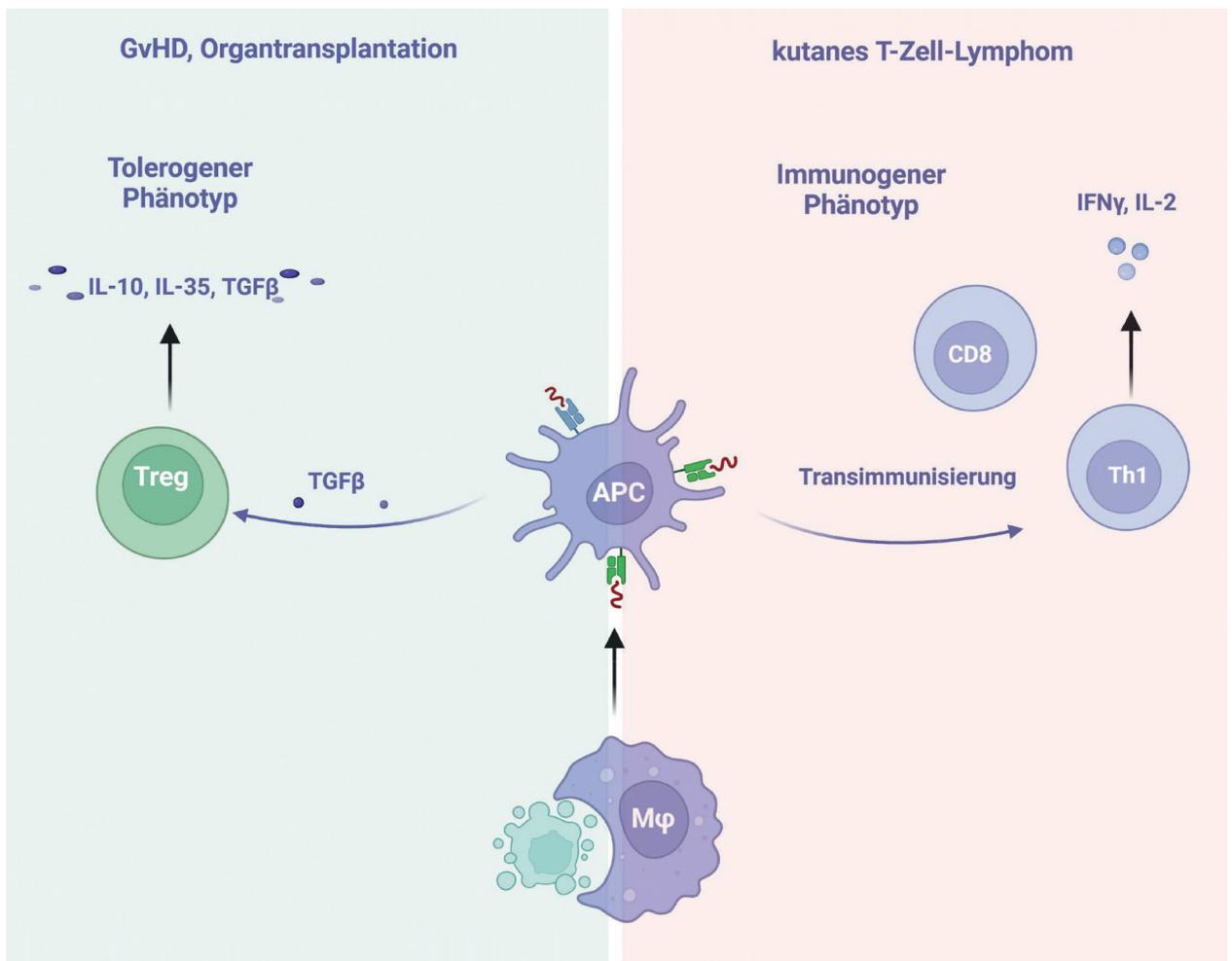


Abbildung 2: Postulierte Wirkmechanismen der ECP

Nach Phagozytose der reinfundierten apoptotischen Lymphozyten mittels Makrophagen (Mφ) erfolgt über antigen-präsentierende Zellen (APC) krankheitsabhängig eine Transimmunisierung mit nachfolgender Ausbildung eines immunogenen Phänotyps, oder über die Induktion von Treg die Ausbildung eines tolerogenen Phänotyps. Grafik erstellt mit BioRender.

tion stimulieren⁴¹. Nach 8-MOP+UV-A-Behandlung apoptotische T-Zellen werden ebenfalls von Makrophagen phagozytiert, allerdings führte dies weder zur Ausreifung von dendritischen Zellen noch zur T-Zell-Aktivierung⁴². Interessanterweise konnte weiterhin auch gezeigt werden, daß HMGB1 und HSP90 in der Interaktion mit CD24 auf Effektorzellen die Immunstimulation dämpfen können⁴³.

Die Exposition von Phosphatidylserin auf der äußeren Zellmembran von apoptotischen Zellen ist ein typisches *Eat-Me*-Signal für phagozytierende Zellen, diese aufzunehmen. Hierbei ist es nicht wahrscheinlich, dass sich alle komplexen Immunmodulationsprozesse im Rahmen der ECP direkt von der verhältnismäßig geringen Anzahl der apoptotischen Leukozyten, die reinfundiert werden, ableiten. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass deren primäre antiinflammatorische Stimuli bei Immunzellen, die nicht direkt der *ex vivo*-8-MOP-UV-A-Behandlung ausgesetzt waren, Signale triggern, welche die Verschiebung von einem inflammatorischen hin zu einem tolerogenen

Milieu-induzieren und dieses aufrechterhalten.

Beispielsweise führt die Prozessierung der apoptotischen Zellen zur Transforming Growth Factor (TGF)- β -abhängigen Induktion von Regulatorischen T-Zellen (Treg)⁴¹, eine Subpopulation von CD4+ T-Lymphozyten, die den für ihre Entwicklung und Funktion relevanten Transkriptionsfaktor Forkhead Box P3 (Foxp3) produzieren^{44–46}. Funktionell können Treg als immunmodulierende Zellen beschrieben werden. Deren vor allem entzündungshemmende und tolerogene Effekte werden über verschiedene Mechanismen vermittelt, wie beispielsweise Modulation von co-stimulierenden Markern von antigen-präsentierenden Zellen (APC) und Sekretion von antiinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin (IL)-10, TGF- β und IL-35 sowie anderen Faktoren, die möglicherweise auch mittels extrazellulären Vesikeln transportiert werden⁴⁶. Dies bewirkt eine Suppression der Th1- sowie Th17-vermittelten Immunantwort⁴⁶. Tatsächlich wurde in mehreren klinischen Studien berichtet, dass die

Frequenz und Aktivität von Treg bei Patienten mit GvHD im Rahmen der ECP-Therapie angestiegen sind⁴⁶. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass die Apoptose-Induktion von autologen Leukozyten sowie die Aktivierung von Treg zentrale Rollen in der Vermittlung der klinischen Effekte der ECP-Behandlung einnehmen.

Im Gegensatz zu T-Lymphozyten sind Monozyten gegenüber der 8-MOP+UV-A-Behandlung relativ resistent, dennoch können auch nach den *ex vivo*-Prozeduren im Rahmen der ECP Effekte auf Monozyten beobachtet werden. Diese werden beispielsweise durch infolge des Kontakts mit Kunststoffoberflächen (Apherese-Set mit Schlauchsystem, UV-A-Bestrahlungskammer) aktivierten Thrombozyten stimuliert und differenzieren sich zu dendritischen Zellen, welche nach Reinfusion die apoptischen Lymphozyten phagozytieren, gefolgt von Antigenprozessierung und -präsentation^{20,47}. Bei T-Zell-Lymphomen können die dendritischen Zellen mit tumor-spezifischen Antigenen beladen sein, die zuvor suboptimal präsentiert wurden („Transimmunisierung“)⁴⁸. ECP-behandelte Monozyten produzierten zwar vermehrt tumor necrosis faktor (TNF)- α und IL-6 *in vitro*, im Serum von Patienten mit GvHD, die auf die ECP-Behandlung ansprachen, wurden jedoch abfallende TNF- α -Konzentrationen gemessen⁴⁹.

Interessanterweise kann die Immunantwort auf die ECP-Behandlung bei verschiedenen Erkrankungen unterschiedlich sein. Dies zeigt sich beispielsweise darin, dass bei Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen eine Verschiebung hin zu einer Th1-Antwort mit immunogenen Effekten auf neoantigentragende maligne T-Zell-Klone beobachtet wird, wohingegen Patienten mit GvHD unter ECP-Therapie eher zu einer Th2-Antwort mit gesteigerter peripherer Immuntoleranz neigen^{20,49}.

Grundsätzlich induziert die ECP keine allgemeine Immunsuppression. Somit besteht für die Patienten kein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen oder neu auftretende bösartige Erkrankungen²⁰. Zudem wurde bei Patienten mit GvHD unter ECP-Therapie die Anzahl und Qualität von antiviralen und antileukämischen Effektorzellen nicht beeinflusst⁵⁰.

QUALITÄTSKONTROLLE UND BIOMARKER

Zu den typischen Parametern, die am Leukapheresat vor und nach 8-MOP+UV-A-Behandlung bestimmt werden, gehören Hämatokrit, Gesamtzellzahl sowie Anzahl und Viabilität der Lymphozyten und Monozyten⁴⁶. Zusätz-

lich kann, vor allem im Rahmen von Validierungsuntersuchungen, an Proben, die vor der Reinfusion gezogen wurden, die Menge an residuellem 8-MOP bestimmt werden sowie auf mikrobielle Kontamination getestet werden. Allerdings konnten von diesen Parametern bislang keine robusten Aussagen bezüglich der Wirksamkeit des Verfahrens abgeleitet werden. Deshalb werden *in vitro*-Assays zur Bestimmung von Surrogatparametern für die Effekte der 8-MOP+UV-A-Behandlung auf die Lymphozyten evaluiert. Hierzu gehören beispielsweise die Quantifizierung der Inhibition der T-Zell-Proliferation oder der Expression des Transferrinrezeptors (CD71) mittels Durchflusszytometrie^{51,52}.

Bislang wurden einige Studien zur Evaluation des prädiktiven Potenzials von Biomarkern bezüglich der Ansprechrate der ECP für die Indikationen GvHD durchgeführt, wobei es sich anbot, Patienten-Kohorten, die auf die Therapie ansprachen (Responder) mit Patienten-Kohorten, die auf die Therapie nicht ansprachen (Non-Responder), zu vergleichen, beziehungsweise bestimmte Parameter mit dem klinischen Ansprechen zu korrelieren. Hierbei zeigte sich, dass im Blut von Respondern vor Behandlungsbeginn expandierte T-Zell-Klone sowie vermehrt dendritische Zellen und zytotoxische T-Zellen nachweisbar waren. Einige Studien berichteten zudem, dass die Anzahl von im Blut zirkulierenden Treg bei Respondern unter ECP-Therapie höher war⁴⁶. Dies konnte in anderen Studien jedoch nicht bestätigt werden. Zudem waren die eingeschlossenen Patientenzahlen verhältnismäßig gering. Weiterhin scheint die individuelle klinische Manifestation der GvHD die Treg-Anzahl mit zu beeinflussen⁴⁶.

Ein weiterer interessanter Ansatz ist die Quantifizierung von sogenannten Neutrophilen Myeloid-derived Suppressor Cells (PMN-MDSC), welche die Th1- und Th17-Antwort dämpfen können. In einer Studie bei Patienten mit GvHD nach Knochenmarktransplantation wurde bei allen Patienten zu Beginn der ECP-Therapie ein Anstieg der PMN-MDSC beobachtet. Dieser blieb jedoch nur bei den Respondern nachhaltig erhöht, wohingegen die Zahl der PMN-MDSC bei Non-Respondern wieder deutlich abnahm⁵³.

Weitere Parameter, die als potenzielle Biomarker vor beziehungsweise während der ECP-Behandlung untersucht wurden sind B-cell Activating Factor, CD19+CD21-B-Lymphozyten, sowie CD56bright Natural Killer (NK) Zellen⁵⁰. Multizentrische klinische Studien mit größeren Kohorten könnten helfen, die Robustheit dieser und zukünftig zu identifizierender Marker abschließend bewerten zu können.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich das ECP-Therapiekonzept als wirksam und sicher vor allem für T-Zell-assoziierte Erkrankungen erwiesen hat. Ansprechraten von ca. 60–70 % sind ermutigend, jedoch bedeutet dies auch, dass 30–40 % der Patienten nicht auf die Therapie ansprechen, wobei die Gründe hierfür weiterhin unbekannt sind. Diese zu identifizieren wäre, neben dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn, auch klinisch von großer Bedeutung, beispielsweise, um die für die Wirksamkeit relevanten Parameter zu definieren und somit aussagekräftige Tests für die Qualitätskontrolle von ECP-Produkten zu entwickeln und das Verfahren weiter zu optimieren. Vor allem jedoch wären dann diejenigen Patientengruppen vor Therapiebeginn identifizierbar, die von dem Verfahren mit hoher Wahrscheinlichkeit profitieren werden.

Der Autor



Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Richard Schäfer
Leitender Oberarzt und Ärztlicher Leiter
Universitätsklinikum Freiburg, Institut für
Transfusionsmedizin und Genterapie
richard.schaefer@uniklinik-freiburg.de

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

CAR-T-Zelltherapie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom: eine bahnbrechende Behandlungsoption

Zusammenfassung

Diffus großzellige B-Zelllymphome sind die häufigsten Non-Hodgkin-Lymphome in Europa und den USA. Für einen Großteil der Patienten gibt es mit der etablierten Chemo-Immuntherapie eine sehr wirksame Therapieoption. Die Situation ändert sich jedoch dramatisch im Rezidiv oder bei refraktärer Erkrankung (r/r DLBCL), wo konventionelle Chemo-Immuntherapie nur für einen Bruchteil der Patienten eine Kuration ermöglicht. Vor diesem Hintergrund wurde die Therapie mit mittels Anti-CD19-chimärem Antigen-Rezeptor-modifizierten T-Zellen (CAR-T-Zellen) entwickelt und bei r/r DLBCL erprobt. Die bislang miserablen Ansprechraten bei r/r DLBCL konnten eindrücklich verbessert werden. Hier, fassen wir die aktuellsten Entwicklungen der CAR-T-Zell-Therapievolution beim DLBCL zusammen und veranschaulichen wie sich Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil der CAR-T-Zelltherapie in den letzten Jahren verbessert haben.

Summary

Diffuse large B-cell lymphomas are the most common non-Hodgkin lymphomas in Europe and the USA. For the majority of patients, established chemo-immunotherapy is a very effective treatment option. However, the situation changes dramatically in relapsed or refractory disease (r/r DLBCL), where conventional chemo-immunotherapy can only cure a fraction of patients. Against this background therapy with anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells (CAR-T cells) was developed and trialled in r/r DLBCL. The previously miserable response rates in r/r DLBCL have been impressively improved. Here, we summarise the latest developments in CAR-T cell therapy evolution in DLBCL and illustrate how the safety and efficacy profile of CAR-T cell therapy have evolved in recent years.

EINLEITUNG

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist die häufigste Form von Non-Hodgkin-Lymphomen, jährlich sind in Europa und den USA ca. fünf bis sieben von 100.000 Menschen mit einer Neuerkrankung konfrontiert¹⁻⁵. Die etablierte Immunchemotherapie erbringt für 70 bis 80 % der Patienten bei Erstdiagnose eine komplette Remission (CR)⁶⁻⁸. Bei rezidivierter Erkrankung gelingt dies mit konventioneller Therapie nur bei einem Bruchteil der Patienten. Bei Patienten mit refraktärer Erkrankung nach zwei oder mehr Vortherapien ist die Prognose sogar noch schlechter und das mediane Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) liegt nur bei 6,1 Monaten⁹. Um diese suboptimale Krankheitskontrolle zu verbessern, sind über die letzten Jahre zelluläre Therapien mit Chimären-Antigenrezeptor-(CAR)-tragenden T-Zellen (CAR-T-Zellen) untersucht worden. Die CAR-T-Therapie ist eine immuntherapeutische Strategie zur Behandlung des DLBCL. Autologe T-Zellen des Patienten werden genetisch modifiziert, sodass Lymphomzellen gezielt erkannt und zerstört werden. Konkret wird ein CAR in die T-Zellen eingebracht, der den pan-B-Zell-Marker CD19 erkennt und durch Kopp-

lung mit der intrazellulären Domäne des T-Zellrezeptors sowie einer co-stimulatorischen Domäne eine Immunantwort der CAR-T-Zellen gegen die Tumorzellen auslöst. Die CAR-T-Zellen werden dann als „lebende Medikamente“ re-infundiert, vermehren sich *in vivo*, persistieren im Blutkreislauf und bekämpfen dort Krebszellen und verhindern deren Ausbreitung¹⁰ (**Abbildung 1**). In diesem Artikel wollen wir die Entwicklungen der letzten Jahre auf diesem Feld zusammenfassen.

EINFÜHRUNG DER CAR-T-ZELLTHERAPIE NACH ZWEI ODER MEHR VORTHERAPIEN BEIM DLBCL

Axicabtagene-ciloleucel (Axi-cel), ein CD28 als co-stimulatorische Domäne nutzendes Produkt, wurde in der einarmigen Phase-2-Studie ZUMA-1 untersucht¹¹. 101 Patienten mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr Therapien erhielten eine Infusion Axi-cel. Es zeigte sich eine absolute Ansprechrate (*overall response rate*, ORR) von 82 % (95 % -KI: 73-89) und eine mediane Ansprechdauer von 11,1 Mona-

ten (95 %-KI: 3,9 – nicht evaluierbar). Das mediane progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) lag bei 5,9 Monaten (95 % CI, 3,3-15,0), das mediane Gesamtüberleben bei 25,8 Monaten (95 % CI, 12,8-NE) und die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 42,6 %¹¹⁻¹³. CAR-T-Zelltherapiespezifische unerwünschte Wirkungen traten bei nahezu allen Patienten auf. 93 % entwickelten ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), davon 13 % Grad 3 oder höher. 64 % der Patienten waren von einem Immuneffektorzellassozierten neurotoxischen Syndrom (ICANS) betroffen, wovon insgesamt 28 % Grad-3- oder höhergradige ICANS entwickelten¹¹⁻¹³. Auf Grundlage dieser im historischen Vergleich sehr hohen Tumorkontrollraten bei akzeptabler Verträglichkeit wurde Axi-cel im Oktober 2017 von der FDA und im Mai 2018 von der EMA beim DLBCL ab der dritten Therapielinie zugelassen. In der längerfristigen Nachbeobachtung zeigte sich eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 42,6 % (95 %-KI: 32,8–51,9). Patienten mit kompletter Remission nach Axi-cel zeig-

ten sogar eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 64,4 % (95 %-KI: 50,8–75,1). Bei 30 % der Patienten zeigte sich eine anhaltende CR mit einer Dauer von 62,2 Monaten im Median, was das kurative Potenzial dieser Therapie auch bei mehrfach rezidivierter Erkrankung eindrücklich unterstreicht¹². Diese Daten sind kongruent mit retrospektiv erhobenen Real-World Daten des US-Lymphom Konsortiums von 275 Patienten. Es zeigte sich hier eine ORR von 82 % (95 %-KI: 43,5–62,4) mit einer CR-Rate von 64 % (95 %-KI: 43,5–62,4), während die Inzidenz von CRS und ICANS jeweils 91 % bzw. 69 % betrug¹⁴.

Tisagenlecleucel (Tisa-cel; CTL019) nutzt, anders als Axi-cel, 4-1BB als co-stimulatorische Domäne und wurde in der einarmigen Phase-2-JULIET-Studie untersucht¹⁵. 111 Patienten wurden hier mit ebenfalls r/r DLBCL nach zwei oder mehr Therapielinien eingeschlossen. 52 % (ORR) der Patienten verzeichneten ein Ansprechen (95 %-KI: 41–62), wobei 40 % eine CR erreichten. Ein CRS entwi-

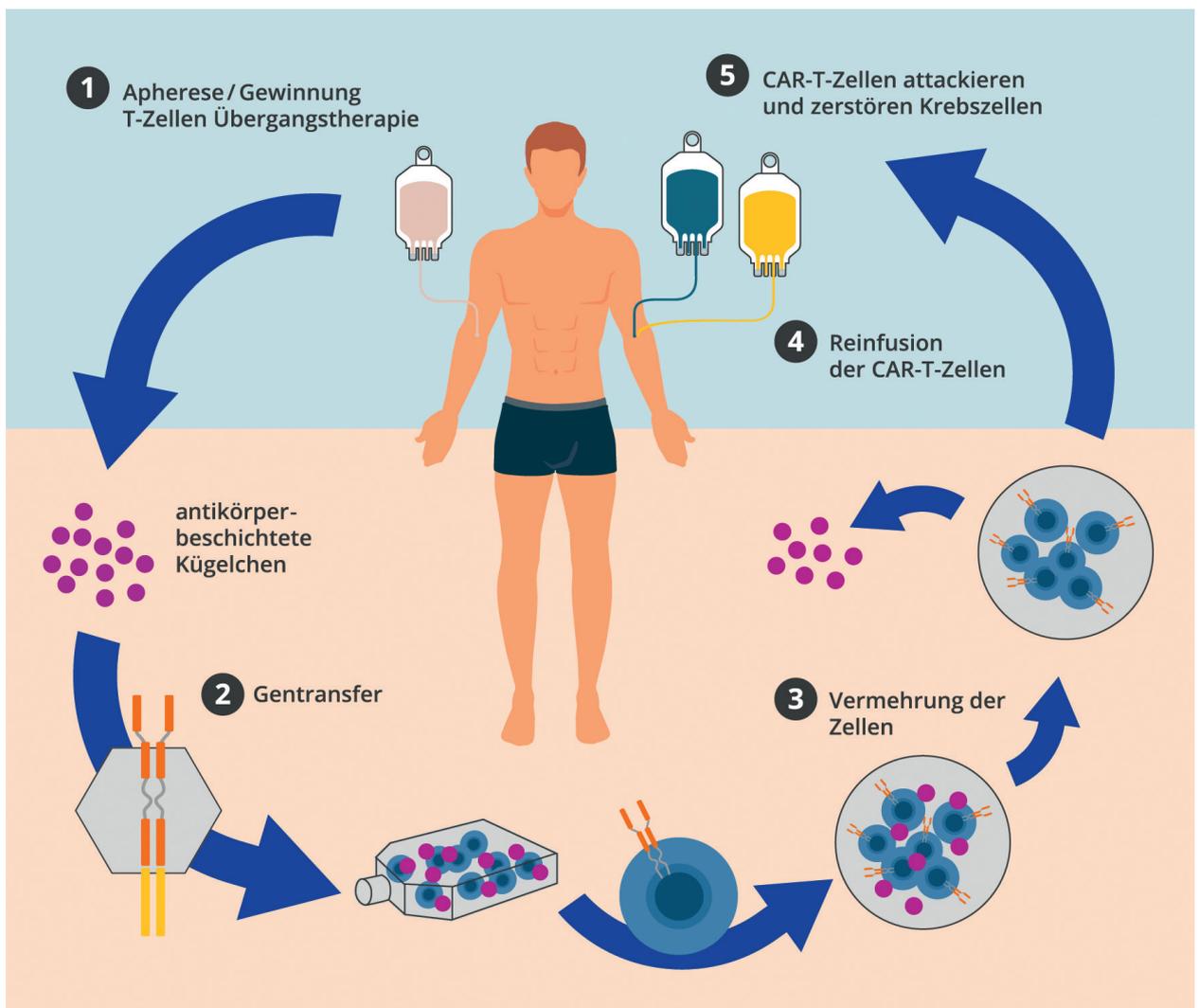


Abbildung 1: Die CAR-T-Zellen werden dann als „lebende Medikamente“ re-infundiert, vermehren sich *in vivo*, persistieren im Blutkreislauf und bekämpfen dort Krebszellen und verhindern deren Ausbreitung.

ckelten 58 % der Patienten und 23 % ein Grad-3- oder höhergradiges CRS. Höhergradige (Grad 3+) ICANS wurden nur bei 11 % der Studienteilnehmer festgestellt^{15–17}. Aufgrund dieser Daten erfolgte Mitte 2018 die Zulassung von Tisa-cel als zweite verfügbare CD19-CAR-T-Zelltherapie des DLBCL durch EMA und FDA. Längerfristige Daten der Teilnehmer mit initialem Ansprechen zeigen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40,3 Monaten, dass 60,4 % (95 %-KI: 46,1–72,0) dieser Patienten ihr Ansprechen aufrechterhielten¹⁷.

Lisocabtagen maraleucel (Liso-cel; JCAR017) nutzt wie Tisa-cel 4-1BB als co-stimulatorische Domäne, jedoch werden vor Herstellung CD4- und CD8-T-Zellen aus dem Apheresat isoliert und separat weiterbehandelt, sodass bei Reinfusion die gleiche Dosis CD4+- und CD8+-CAR+-T-Zellen zurückgegeben werden. Dies soll höhere Tumorkontrollraten erzielen. In der TRANSCEND Phase-2-Studie wurden insgesamt 269 Patienten eingeschlossen¹⁸. Hierunter fanden sich im Gegensatz zu den anderen beiden Produkten nicht unerheblich vorerkrankte Patienten. Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance > 30 bis < 60 ml/min), leichter linksventrikulärer Dysfunktion (Ausstoßfraktion ≥ 40 % bis < 50 %) und sekundärer ZNS-Beteiligung des Lymphoms konnten in die Studie eingeschlossen werden¹⁸. Das eingeschlossene Kollektiv war im Median 63 Jahre alt, wobei 41 % Teilnehmer älter als 65 Jahre waren. Insgesamt zeigten 73 % ein Ansprechen (ORR; 95 %-KI: 66,8–78,0) und 53 % erreichten eine CR (95 %-KI: 46,8–59,4)¹⁸. Ein CRS trat bei 42 % der Patienten auf, jedoch entwickelten nur 2 % ein CRS dritten Grades oder höher. Ein ICANS trat bei 30 % der Patienten auf und bei 10 % der Studienteilnehmer handelte es sich um ein höhergradiges ICANS^{18,19}. Auf Grundlage dieser Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit wurde Liso-cel 2018 durch die EMA und 2021 durch die FDA für r/r DLBCL nach zwei oder mehr Therapielinien zugelassen. Bei einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren zeigt sich eine mediane Ansprehdauer von 23,1 Monaten, ein medianes PFS von 6,8 Monaten sowie ein OS von 27,3 Monaten¹⁹. Studien zum direkten Vergleich der drei Produkte untereinander fehlen gänzlich, was im klinischen Alltag eine stringent-evidenzbasierte Entscheidungsfindung zugunsten eines einzigen Produktes erschwert. Bisher erhobene retrospektive Daten und der historische Vergleich von prospektiven Studien zeigen allerdings höhere Toxizitätsraten mit Axi-cel im Vergleich zu Tisa-cel oder Liso-cel und niedrigere Tumorkontrollraten mit Tisa-cel. In vielen Zentren wird daher Liso-cel bevorzugt bei älteren und / oder relevant vorerkrankten Patienten verwendet^{20–23}.

CD19-CAR-T-ZELLTHERAPIE ALS ZWEITLINIENTHERAPIE BEI HOCHDOSISFÄHIGEN PATIENTEN

Drei randomisierte kontrollierte Phase-3-Studien (ZUMA-7, BELINDA und TRANSFORM) untersuchten den Nutzen einer CAR-T-Zelltherapie gegenüber der bisher als Therapiestandard durchgeführten Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (Auto-HSCT)^{24–26}. Eingeschlossen wurden Patienten mit refraktärer oder binnen zwölf Monaten rezidivierter Erkrankung. In der Axi-cel untersuchenden ZUMA-7-Studie zeigte sich eine im Median längere ereignisfreie Überlebenszeit (EFS) im CAR-T-Zell-Arm (8,3 gegenüber 2,0 Monate; HR 0,398; P < 0,0001)²⁶. In der TRANSFORM-Studie, die Liso-cel gegenüber der Auto-HSCT verglich, zeigte sich die mediane EFS ebenfalls im CAR-T-Arm überlegen (nicht erreicht vs. 2,4 Monate; HR: 0,356)²⁴. Die BELINDA-Studie hingegen konnte keinen Vorteil für Tisa-cel im Vergleich zur Auto-HSCT nachweisen (3,0 vs. 3,0 Monate; HR 1,07; P = 0,61)²⁵. Mitte 2022 erfolgte somit durch FDA und EMA die Zulassung für Axi-cel und Liso-cel in der zweiten Therapielinie für Patienten mit Rezidiv oder refraktärer Erkrankung binnen zwölf Monaten.

Produktspezifische Unterschiede sind als Ursache des Misserfolgs von BELINDA nicht auszuschließen, jedoch gibt es beachtenswerte Unterschiede zwischen den Studien. Der Tisa-cel-Arm der BELINDA-Studie wies einen höheren Anteil Patienten mit mittlerem bis hohem Internationalem prognostischem Index-Wert (IPI) im Vergleich zum Auto-HSCT-Arm auf²⁵. Bemerkenswert ist ebenfalls, dass das mediane Intervall zwischen Registrierung und CAR-T-Infusion in der BELINDA-Studie mit 52 Tagen länger war als in der ZUMA-7- (29 Tage) und in der TRANSFORM-Studie (34 Tage), was zu den relativ schlechten Ergebnissen im CAR-T-Arm der BELINDA-Studie beigetragen haben könnte^{25,26}. Verschiedene Definitionen des EFS in den drei Studien sind ebenfalls nicht als Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse auszuschließen^{24–26}.

CD19-CAR-T-ZELLTHERAPIE ALS ZWEITLINIENTHERAPIE BEI NICHT-HOCHDOSISFÄHIGEN PATIENTEN

Aufgrund ihres Designs und des Fehlens eines klaren Standards für nicht-hochdosisfähige Patienten schlossen die o. g. Phase-III-Studien nur hochdosisfähige Patienten ein. Neuere Daten belegen aber auch die Durchführbarkeit der CAR-T-Therapie bei älteren oder vorerkrankten Patienten: Die Phase-2-PILOT-Studie untersuchte

die CD19-CAR-T-Zelltherapie bei Patienten, die nicht für eine Hochdosischemotherapie in Frage kommen würden²⁷. Hier wurden 74 Patienten mit einem medianen Alter von 74 Jahren, die nach Erstlinientherapie ein Rezidiv aufwiesen oder deren Erkrankung therapierefraktär war, eingeschlossen und davon 61 Patienten mit Liso-cel behandelt. Als nicht-auto-HSCT-fähig galten Patienten über 70 Jahre, einem ECOG-Score von 2 oder höher sowie schweren Endorganschäden. Insgesamt betrug das Ansprechen nach ORR 80 %, eine CR erreichten 54 %. Bei Erreichen einer CR betrug das PFS im Median 22,6 Monate²⁷. Im Rahmen der Phase-2-ALYCANTE-Studie erhielten 62 Patienten Axi-cel in der zweiten Therapielinie bei rezidiviertem oder therapierefraktärem DLBCL, die als nicht-auto-HSCT-fähig eingeschätzt wurden. Hier zeigte sich in der finalen Analyse eine ORR von 91 % mit einer CR Rate von 82 %. Das mediane PFS lag bei 12,3 Monaten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten. Es erlitten 8,1 % ein Grad-3- bis -4-CRS sowie 14,5 % ein Grad-3- bis -4-ICANS^{28,29}. Zusammenfassend zeigen die Daten eine akzeptable Verträglichkeit und hohe Wirksamkeit auch bei nicht hochdosisfähigen Patienten mit erstem Rezidiv. Die CAR-T-Therapie wird daher auch in diesem Patientenkollektiv in aktuellen Leitlinien als neuer Standard empfohlen^{30,31}, sofern der Patient als CAR-T-fähig eingeschätzt wird. Eine konklusive Methode der Beurteilung der CAR-T-Therapiefähigkeit fehlt aber leider bislang. Randomisierte Daten gibt es bisher bei nicht-hochdosisfähigen Patienten nicht, aktuell rekrutiert jedoch die DALY2-Studie (NCT04844866), die den Einsatz von MB-CART2019.1 gegenüber der etablierten Immunchemotherapie nach dem Rituximab-Gemcitabin-Oxaliplatin- oder Polatumumab vedotin-Bendamustin-Rituximab-Protokoll bei nicht Hochdosischemotherapie-tauglichen Patienten vergleicht.

CD19-CAR-T-ZELLTHERAPIE ALS ERSTLINIENTHERAPIE BEI HOCHRISIKOLYMPHOMEN

Patienten mit besonderem Risiko für eine Chemotherapie-refraktäre Erkrankung sowie ein kurzes Gesamtüberleben sind häufig mit Veränderungen im MYC-, BCL2- und / oder im BCL6-Genlocus ausgestattet oder weisen einen hohen IPI-Risikoscore auf^{32–34}. Außerdem zeigten Patienten mit weniger vorherigen Therapielinien ein besseres Ansprechen in der ZUMA-1-Studie³⁵. Diese beiden Beobachtungen führten dazu, dass die ZUMA-12 initiiert wurde. Hier wurde der Einsatz von Axi-cel im Rahmen der Erstlinientherapie bei Patienten mit Hochrisikomerkmale untersucht, deren Lymphome nach zwei Zyklen der Che-

moimmuntherapie PET-positiv waren³⁶. Eingeschlossen wurden 37 Patienten, die entweder einen IPI-Score von mindestens drei aufwiesen oder eine Double- bzw. Triple-Hit-Konstellation mit Alterationen der BCL2-, BCL6- oder MYC-Genloci aufwiesen, 16 Patienten (40 %) hatten bei Studieneinschluss einen Progress unter Erstlinientherapie. In der aktuellen Drei-Jahres-Analyse betrug die ORR 92 % (95 %-KI, 75–97) und die CR-Rate 86 % (95 %-KI, 71–95), bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40,9 Monaten. Weder das mediane PFS noch OS wurden bislang erreicht. Nur 8 % der Patienten erlitten Grad 3 bis 4 unerwünschte Wirkungen^{36,37}. Auf dieser Grundlage wurde die ZUMA-23-Studie aufgelegt, eine Phase-3-Studie die Axi-cel mit dem Therapiestandard der Immunchemotherapie bei Hochrisiko-Erkrankung vergleicht und aktuell rekrutiert (NCT05605899)³⁸.

CD19-CAR-T-ZELLTHERAPIE BEIM DLBCL MIT ZNS-BEFALL

Die spezifischen unerwünschten Wirkungen einer CAR-T-Zelltherapie umfassen das ICANS, ein bei dieser Immuntherapie spezifisches Enzephalopathie-Syndrom mit potenziell fatalen Folgen. Hieraus erwachsen Ressentiments bei ZNS Befall eine CAR-T-Zelltherapie durchzuführen^{39,40}. Patienten mit sekundärer ZNS-Beteiligung waren sowohl in der ZUMA-1- als auch in der JULIET-Studie ausgeschlossen worden^{11,15}. In der TRANSCEND-Studie fanden sich nur sieben Patienten mit ZNS-Befall, was valide Aussagen erschwert¹⁸. Retrospektive Daten zum Einsatz von Axi-cel und Tisa-cel bei sekundären ZNS Lymphomen zeigten Ansprechraten von 50–75 % und somit ähnliche Daten wie bei peripheren Lymphomen⁴¹. Bei primären Lymphomen des zentralen Nervensystems (*primary CNS-lymphoma*, PCNSL) gibt es ebenfalls nur spärliche Daten. In einer laufenden prospektiven Studie mit insgesamt zwölf Patienten zum Einsatz von Tisa-cel zeigte sich bei 50 % eine CR, wobei nur ein Patient in der Zwischenanalyse Grad-3+-ICANS erlebte^{42,43}. Eine prospektive Studie zum Einsatz von Axi-cel bei Patienten mit ZNS-Befall ergab bei medianer Nachbeobachtungszeit von 11,3 Monaten (95 %-KI, drei bis 19 Monate) eine ORR von 78 % bei einer CR-Rate von 67 %⁴⁴. Der Einsatz von Axi-cel bei Patienten mit sekundären ZNS-Lymphomen (*secondary CNS-lymphoma*, SCNSL) zeigte überdies in einer retrospektiven Analyse von 17 Patienten eine ORR von 75 %, wovon 41 % ein andauerndes Ansprechen aufwiesen⁴¹. Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen verhielt sich wie bei Patienten ohne ZNS-Befall. In einer „Real-World“-Analyse der German Lymphoma Alliance mit 28 SCNSL-Patienten zeigten sich im Vergleich zu Patien-

ten ohne ZNS-Befall ähnliche Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tisa-cel und Axi-cel. Das mediane zwölf-Monats-PFS betrug 41 % (95 % CI, 22-60) bei den SCNSL-Patienten im Vergleich zu 29 % (95 % CI, 12-46) bei den Patienten ohne ZNS-Befall⁴⁵. In einer Metaanalyse zeigte sich, dass 30 PCNSL- und 98 SCNSL-Patienten vergleichbare CR-Raten von 56 % bzw. 47 % nach CD19-CAR-T-Zelltherapie aufwiesen, wobei jeweils 37 % nach sechs Monaten immer noch in CR waren⁴⁶. Die Inzidenz der spezifischen unerwünschten Wirkungen unterschied sich nicht klar von der in den Zulassungsstudien bei Nicht-ZNS-Lymphomen, so dass die CAR-T-Therapie auch bei ZNS-Befall eine sehr gute Therapieoption zu sein scheint⁴⁶.

ZUSAMMENFASSUNG

Breit verfügbare CD19-CAR-T-Zellen haben die Therapie des DLBCL in den letzten Jahren maßgeblich verändert. Die neueren Entwicklungen sind gekennzeichnet vom Vorstoß der CAR-T-Zelltherapie in frühere Therapielinien und der Herausforderung bestehender Paradigmen. Dennoch ist nicht bei allen Patienten eine wünschenswerte Krankheitskontrolle zu erreichen, was auf Krankheitsintrinsic und T-Zellintrinsic Faktoren zurückzuführen sein dürfte. Wichtige Herausforderungen bleiben das Toxizitätsmanagement, die Auswahl des richtigen Produktes, die Optimierung des Apherese-Reinfusionsintervalls sowie die bessere Untersuchung der optimalen Therapiesequenzen. Interessant wird die Einordnung von den mechanistisch verwandten bispezifischen Antikörpern hinsichtlich Therapiesequenz und Wirkungsprofil.

Die Autoren



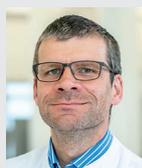
Paul W. Hotz

Arzt in Weiterbildung
Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Essen
paulwilhelm.hotz@uk-essen.de



Marcel Teichert

CAR-T-Zelltherapie Koordinator
Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Essen
marcel.teichert@uk-essen.de



Univ.-Prof. Dr. med. Bastian von Tresckow

Stellvertretender Direktor
Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Essen
bastian.vontresckow@uk-essen.de

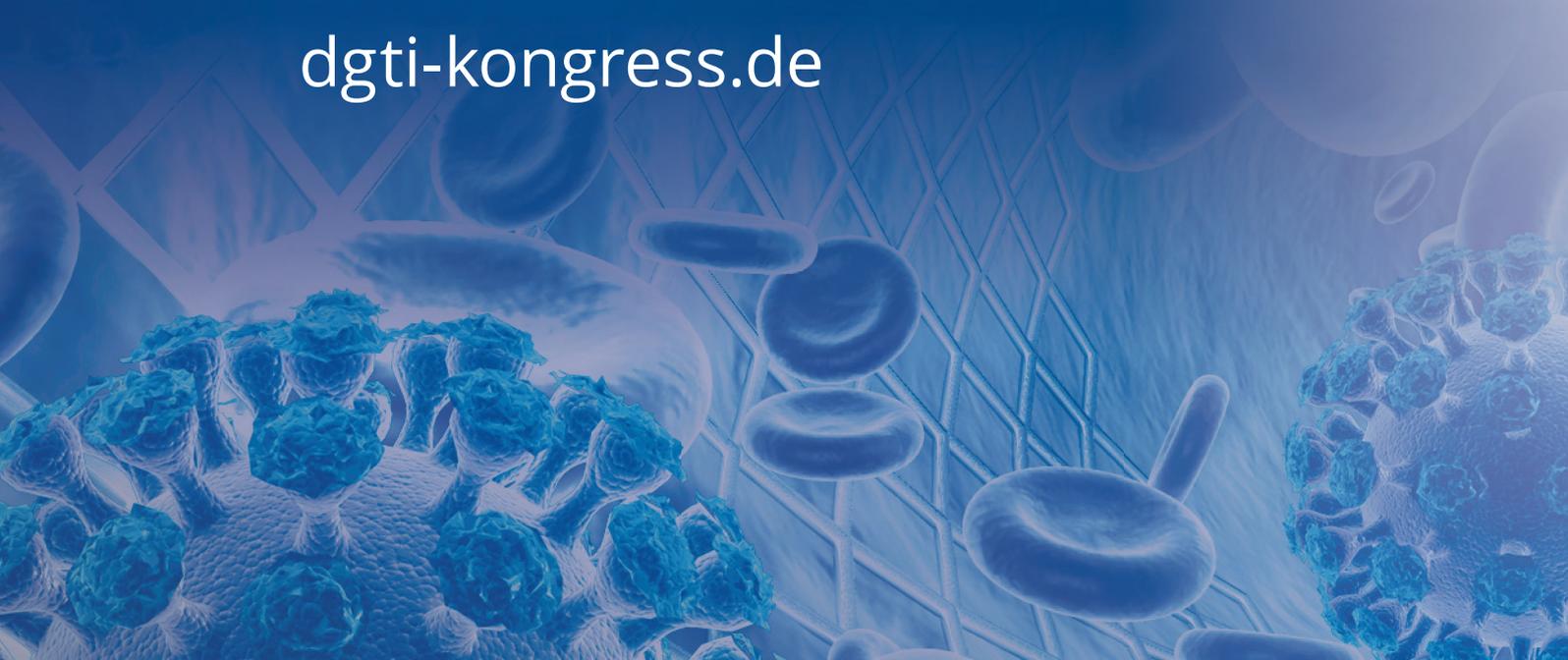
Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de



DGTI & DGI Düsseldorf 2024

11.–13. September
CCD Congress Center

dgti-kongress.de





57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI)

gemeinsam mit der



31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik e.V. (DGI)

Ergänzung zu dem Artikel „Massivtransfusion – ein Update“

In dem Artikel „Massivtransfusion – ein Update“ in der *hämotherapie* 40/2023 steht der Satz „Eine Notfalltransfusion mit ungekreuzten „0 Rh negativ“-Konserven setzt eine vitale Gefährdung des Patienten voraus“. Dieser Satz ist missverständlich formuliert, hat zu einigen Rückfragen geführt und soll im Folgenden spezifiziert werden.

- „Notfälle und die Abweichung von den Richtlinien (z. B. bei Massivtransfusion) sind begründet zu dokumentieren. [...] Transfusionen aus vitaler Indikation ohne regelhaft abgeschlossene Voruntersuchung sind durch den transfundierenden Arzt als solche zu dokumentieren. Das Transfusionsrisiko ist erhöht. Die Risikoabwägung trifft der transfundierende Arzt.“ (4.5 bei¹).
- „Eine Notfalltransfusion setzt eine vitale Gefährdung des Patienten voraus, die eine sofortige Transfusion ohne die sonst notwendigen Voruntersuchungen bedingt.“ (4.10.5 bei¹).
- Die Blutgruppe 0 RhD negativ ist am besten geeignet für ungekreuzte Notfalltransfusion, aber nur ungefähr 6 % der Deutschen² haben diese Blutgruppe. Somit herrscht an 0 RhD negativ ein konstanter Mangel. Daher ist der Hinweis zum zwingenden Einsatz von Erythrozytenkonzentraten (EK) der Blutgruppe 0 RhD negativ bereits seit dem Jahr 2005 aus der Richtlinie Hämotherapie entfallen. Die wichtigste Ursache für den chronischen Mangel an 0 RhD-negativen EK ist die unkritische Verwendung von 0 RhD-negativen EK bei Massivtransfusionen. Gerade wenn ein hoher Transfusionsbedarf zu erwarten ist, ist es sinnvoll, frühzeitig RhD-positive EK zu transfundieren, bevor die Bestände aufgebraucht sind. Seit 2005 und auch in der aktuellen 2023er Fassung lautet die Formulierung „Solange das Ergebnis der ABO-Blutgruppenbestimmung des Empfängers nicht vorliegt, sind zur Erstversorgung Erythrozytenkonzentrate der Blutgruppe 0 zu verwenden.“ (4.10.5 bei¹). Weiterhin gilt: „Wegen des Mangels an RhD-negativen EK lässt sich die Übertragung von RhD-positiven Erythrozytenkonzentraten an RhD-negative, nicht immunisierte Patienten nicht immer vermeiden. Eine solche Übertragung sollte jedoch nur in Betracht gezogen werden, wenn die Transfusion lebenswichtig ist (z. B. bei Massivtransfusionen) und RhD-negative Erythrozytenpräparate nicht zeitgerecht beschafft werden können [...]“ (4.10.3.1 bei¹).
- Bezüglich Frauen im gebärfähigen Alter gilt: „Bei RhD-negativen Mädchen sowie RhD-negativen gebärfähigen Frauen ist die Transfusion von RhD-positiven EK (mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Situationen) unbedingt zu vermeiden. Die Dringlichkeit der Indikation, für die der transfundierende Arzt die Verantwortung trägt, ist zu dokumentieren.“ (4.10.3.1 bei¹). Somit ist bei lebensbedrohlicher Blutung prinzipiell auch bei Frauen im gebärfähigen Alter die Gabe von Blutgruppe 0 möglich, sollte aber die Ausnahme sein. Die aktuelle Literatur bestätigt dieses: „[...] RhD-negative patients who are exposed to at least one RhD-positive RBC unit could be maintained on RhD-positive RBC units for the duration of their resuscitation [...]“⁴ oder “However, [...] a life-saving transfusion should never be withheld for fear of future alloimmunization events even if the unit is RhD-positive [...]”⁵.

FAZIT:

In kritischen Blutungssituationen bei Patienten mit unbekannter Blutgruppe (oder auch bei solchen bekannt RhD-negativen mit negativem Antikörper-Suchtest und absehbar größerem Transfusionsbedarf) sollte frühzeitig der Einsatz von RhD-positiven EK erwogen werden.

Bei RhD-negativen Mädchen sowie RhD-negativen gebärfähigen Frauen sollte dieses, wenn irgend möglich, vermieden werden, ist aber in lebensbedrohlichen Situationen auch hier möglich.

die gleiche „Gerinnungsaktivität wie diese... Vollblut⁷⁵.

Zu beachten ist, dass bei starker Blutung der Blutverlust der Hauptabbaueg aller substituierter Blut- und Gerinnungspräparate ist¹⁶.

MASSIVTRANSFUSIONSPROTOKOLL

Ein Massivtransfusions- und Gerinnungstherapieprotokoll sollte lokal etabliert sein². Es soll an die lokalen Gegebenheiten angepasst sein. Schwellenwerte zur Substitution enthalten und sowohl Aktivierung wie...

INI

Die gew... thera... einer Infusionstemperatur von 40 – 42 °C^{84,99}.

ERYTHROZYTENKONZENTRATE

Die Indikation einer Transfusion ist immer eine individuelle Entscheidung (dies gilt auch bei Plasma und TK)^{12,97} und von der Kombination aus Hb und klinischem Bild („physiologische Transfusionstrigger“) abhängig^{12,97}. Praktisch alle Studien der letzten Jahre zeigen zumindest die „nicht-Unterlegenheit“ restriktiver Transfusionstrigger für alle untersuchten Kollektive; auch nach Ende der Blutung ist das Anstreben „regulärer“ Hb-Werte nicht sinnvoll⁹⁷. Prinzipiell gilt die sog. „single unit policy“, d. h. nach jeder einzelnen Transfusion muss die Indikation erneut gestellt werden¹². Eine Notfalltransfusion mit ungekreuzten „0 Rh negativ“-Konserven setzt eine vitale Gefährdung des Patienten voraus.

tet. Dass die Blutgruppe „0“ 25 bis 35 % niedrigere vWt und FVIII-Spiegel hat, ist seit langem bekannt³⁴; dies wird zunehmend mit höherem Blutverlust bei Trauma¹⁷ und bei PPH⁴⁷ sowie einer höheren Rate an Hyperfibrinolyse nach Trauma¹⁷, an blutenden Ulcera²⁷, an PPH²² und an intrakraniellen Blutungen³⁹ in Verbindung gebracht.

THERAPEUTISCHES PLASMA

Plasma ist als Ergebnis einer...

ORIGINAL-BEITRAG

aus der hämotherapie 40/2023

... sind Dosis... infolge einer Immunmodulation zu beachten^{19,77,104}. International⁵² und seit 2017 auch in Deutschland¹¹ wird die Gabe von ABO-gleichen (im Gegensatz zu ABO-kompatiblen) Plasmen vorgeschrieben. Die initiale Transfusion von A-Plasma für Patienten mit unbekannter Blutgruppe (Ausschluss der Blutgruppe 0 bei 23) scheint sicher zu sein^{23,93}; nur bei viel ABO-inkompatiblem Plasma bei Schwerstverletzten kann es Probleme geben⁹³.

Die BÄK schränkte 2020 die Indikationen zur Gabe von therapeutischem Plasma deutlich ein, benutzte erstmals die Formulierung „... wenn bei Massivblutungen Plasmavolumen ersetzt werden muss“ als Indikation und spezifizierte das Plasmavolumen mit 40 ml/kg¹² (Cave: Schwangerschaft, am Termin etwa 50 – 60 ml/kg⁸⁵). Basis dieser neuen Empfehlung ist eine Arbeit aus dem Jahre 2004, die zeigte, dass mindestens 30 ml/kg benötigt werden, um mit FFP einen Anstieg zumindest einiger Faktoren zu erreichen¹³. Bei einer solchen Massivtransfusion soll Plasma dann frühzeitig, viel (≥ 30 ml/kg) und schnell

27

Den Original-Beitrag finden Sie auch als PDF unter:

<https://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/massivtransfusion-ein-update/herunterladen>

Interessenskonflikte:

Dr. med. Heiko Lier: Vortragshonorare, Reisekostenerstattungen o. ä. von: AstraZeneca, Bayer Vital, CSL Behring, DRK-Blutspendedienst West, Ferring, Mitsubishi Pharma, Novo-Nordisk, Werfen

Der Autor



Dr. med. Heiko Lier

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln (AöR)
heiko.liier@uk-koeln.de

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

Wegfall der obligatorischen Quarantänelagerung von gefrorenem Frischplasma, lyophilisiertem Plasma und kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten

Zusammenfassung

Am 17. Februar 2021 eröffnete das Paul-Ehrlich-Institut ein Stufenplanverfahren, um den Nutzen der Quarantänelagerung für langzeit-konservierbare Blutkomponenten zu überprüfen. Das Stufenplanverfahren endete am 05. März 2023 mit einem am 26. Juli 2023 im Bundesanzeiger veröffentlichten Bescheid¹, der die Nutzung von langzeit-konservierbaren Blutkomponenten unter bestimmten Auflagen auch ohne Quarantänelagerung ermöglicht („Anordnung zur Etablierung eines neuen Sicherheitsstandards von Blutkomponenten durch die Festlegung aktualisierter Nachweisgrenzen für den Fall, dass die bisher vorgeschriebene Quarantänelagerung von gefrorenem Frischplasma, lyophilisiertem Plasma und kryokonserviertem Erythrozytenkonzentrat entfallen soll“).

In dieser Übersicht werden die Gründe für die Einführung der Quarantänelagerung und die Argumente für die Abschaffung der obligatorischen Quarantänelagerung langzeit-konservierbarer Blutkomponenten dargestellt. Zugleich wird auf erwartbare Konsequenzen des Bescheids in der Praxis eingegangen.

Summary

On February 17, 2021, the Paul-Ehrlich-Institut opened a step-by-step plan procedure to review the benefits of quarantine storage for long-term preservable blood components. The phased plan procedure ended on 5 March 2023 with a decision¹ published in the Federal Gazette on 26 July 2023, which allows the use of long-term preservable blood components without quarantine storage under certain conditions (“Order to establish a new safety standard for blood components by setting updated detection limits in the event that the previously prescribed quarantine storage of frozen fresh plasma, lyophilized plasma and cryopreserved erythrocyte concentrate is to be omitted”).

This overview presents the reasons for the introduction of quarantine storage and the arguments for the abolition of mandatory quarantine storage of long-term preservable blood components. At the same time, the expected consequences of the decision in practice are discussed.

WIESO WURDE EINE QUARANTÄNELAGERUNG EINGEFÜHRT?

In einem Bescheid vom 29. November 1993 ordnete das Bundesgesundheitsamt mit Wirkung vom 01. Januar 1994 eine Quarantänelagerung von nicht inaktivierten, aber lagerfähigen Blutkomponenten an. Betroffen waren gefrorenes Frischplasma und kryokonservierte Erythrozytenpräparate. Ab dem 01. Juli 1995 durften derartige Produkte nur noch in den Verkehr gebracht werden, wenn sich in einer mit einem Abstand von mindestens sechs Monaten nach der Spende beim Spender entnommenen Blutprobe keine der nach dem damaligem Stand definierten Infektionsmarker nachweisen ließen.

Um die Dringlichkeit dieser Maßnahme zu verstehen, müssen wir uns in die Zeit Anfang der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts zurückversetzen: Eine HIV-Infektion kam ohne hochwirksame Therapie einem Todesurteil nahe, chronische Hepatitis C war praktisch nicht heilbar. Die Untersuchung der Blutspenden auf Infektionserreger erfolgte lediglich mit serologischen Tests, eine praxisgän-

gige Testung durch Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren wie die Polymerasekettenreaktion war nicht verfügbar. Die infektiösen Fensterphasen ohne Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren betragen mehrere Wochen: Bei reiner Antikörpertestung liegt die Fensterphase bei HIV zwischen 21 und 45 Tagen², bei HCV bei etwa 80 Tagen³ und somit bei fast zwölf Wochen; mittels HbSAg-Test ließ sich HBV nach sechs bis acht Wochen nachweisen⁴. Geht man von einer üblichen Spendefrequenz von durchschnittlich 1,8 Vollblutspenden pro Jahr aus, so wurden bei serokonvertierenden Spendern 10 bis 20 % der neu HIV-infizierten Spenden, etwa 40 % der neu Hepatitis-C-infizierten Spenden und gut ein Viertel der neu Hepatitis-B-infizierten Spenden bei der serologischen Testung verpasst. Angesichts von Inzidenzen pro 100.000 Spenden⁵ von 0,5 pro 100.000 für HIV, 1,6 pro 100.000 für HCV und 1,4 pro 100.000 für HBV käme man bei einer Spendefrequenz von 1,8 pro Jahr auf Risiken von 1:1,2 Millionen für HIV, 1:159.000 für HCV und 1:290.000 für HBV. Bei Plasmapheresespenden mit ihrer höheren Spendefrequenz war das Risiko, infektiöse Fensterphasenspenden zu übersehen, noch wesentlich größer.

Hier erlaubte die Quarantänelagerung eine entscheidende Risikoreduktion. Wenn man nur Spenden freigibt, deren Spender in einem Mindestabstand von sechs Monaten nochmals negativ für die Infektionsmarker HIV, HCV und HBV getestet wurden, so wird die diagnostische Lücke durch die Fensterphase nahezu vollständig geschlossen. Auf Erythrozyten- und Thrombozytenpräparate ließ sich dieses Vorgehen dagegen nicht anwenden, da die Haltbarkeit dieser Präparate zu kurz war, um eine sinnvolle Quarantänezeit zu ermöglichen. Eine Ausnahme stellten lediglich kryokonservierte Erythrozytenpräparate dar, die deshalb in die Quarantäneanordnung einbezogen wurden.

WELCHE ALTERNATIVEN ZUR QUARANTÄNE-LAGERUNG WURDEN IN BETRACHT GEZOGEN?

Eine prinzipielle Alternative zur Quarantänelagerung ist die Pathogen-Inaktivierung. In den neunziger Jahren waren das SD-Verfahren und das Methylenblau-Verfahren verbreitet^{6,7}. Das SD-Verfahren erforderte die Poolung von relativ viel Plasmen und war zudem ineffektiv gegen unbehüllte Viren, es erreichte dennoch einen relevanten Marktanteil. Methylenblau-inaktiviertes Plasma wurde ebenfalls von einigen Blutspendediensten eingesetzt und hat den Vorteil, dass die Spenden nicht gepoolt werden mussten. Der Marktanteil dieser Plasmen in Deutschland blieb jedoch gering (medianer jährlicher Anteil am Plasmapverbrauch 2012 bis 2021: 3,2 %⁸).

INTERNATIONALER STELLENWERT DER QUARANTÄNELAGERUNG

Die Entscheidung, nur Pathogen-inaktiviertes oder quarantänelagertes Plasma zuzulassen, ist in dieser Form nicht in allen Ländern vorgenommen worden. Beispielsweise weist der *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components* des EDQM nur darauf hin, dass „in einigen Ländern“ Quarantänelagerung oder Pathogen-Inaktivierung vorgeschrieben sei.

WIE GING ES MIT DER QUARANTÄNE-LAGERUNG WEITER?

Im Laufe der Jahre wurde die Sensitivität der Testung verbessert, wodurch sich das Risiko einer übersehenen Fensterspende verminderte. Nach Einführung der obligatorischen Testung auf HIV und HCV mittels PCR wurde

die Quarantänezeit von sechs auf vier Monate für den Fall verkürzt, dass die Spende mittels PCR auf HIV und HCV getestet worden war⁹.

Nach Einführung der Testung von Anti-HBc zur Erkennung von Hepatitis B wurde dieser Test in die Quarantänefreigabe mit einbezogen¹⁰. Anti-HBc-negativ getestete Spenden durften nur freigegeben werden, wenn die Folgespende ebenfalls Anti-HBc-negativ war.

WO LIEGEN DIE PROBLEME DER QUARANTÄNELAGERUNG?

Die Quarantänelagerung ist eine enorme logistische Herausforderung für Blutspendeeinrichtungen, aber gerade auch für die Blutspendedienste. Quarantänelager mussen etabliert werden, die Bestände schrittweise aufgebaut, die Freigabeverfahren der neuen Freigabelogik angepasst werden. All diese Herausforderungen wurden von den Blutspendediensten überwunden, sodass die Quarantänelagerung zum Standard wurde.

Ein Problem war für die Blutspendedienste jedoch trotz aller Bemühungen schwer beeinflussbar: Der durchschnittliche Vollblutspender spendet nur etwa 1,8-mal im Jahr, dies entspricht einem statistischen Spendeabstand von 6,7 Monaten. Entsprechend ist ein erheblicher Teil der Spender sechs Monate nach der Spende noch nicht wieder zu einer weiteren Spende erschienen und die entsprechenden lagernden Plasmen können auch nach Ende der Quarantänezeit nicht zur Transfusion als Einzelspenderplasma freigegeben werden. Dieser Problematik wurde mit verschiedenen Methoden entgegengearbeitet: (i) Manche Blutspendedienste verlängerten die maximale Zeit bis zum Abbruch der Quarantänelagerung auf etwas über ein Jahr. Auf diese Art wurde es möglich, auch aus Spenden von Spendern, die nur einmal im Jahr spenden, Quarantäneplasma herzustellen. Diese Maßnahme war natürlich nur bei Plasmahaltbarkeiten von über einem Jahr möglich. (ii) Mit Werbekampagnen versuchte man, die Spender zu einer regelmäßigen Spende zu ermutigen. (iii) Es wurden Algorithmen vorgeschlagen¹¹, mit denen man die Spender identifiziert, die mit hoher Wahrscheinlichkeit wiederkommen. Dieses Vorgehen wurde wegen der Komplexität allerdings nicht in die Praxis umgesetzt.

NEUBEWERTUNG DER QUARANTÄNE-LAGERUNG

Nach über 25 Jahren Quarantänelagerung als Standard der Herstellung von gefrorenem Frischplasma in Deutschland startete das Paul-Ehrlich-Institut am 17. Februar 2021 ein Stufenplanverfahren zur Neubewertung des Nutzens der Quarantänelagerung. Die pharmazeutischen Unternehmer wurden gebeten, positive Testergebnisse, die anlässlich der Freigabeuntersuchung von Quarantäneplasmen erhoben wurden, dem PEI mitzuteilen. Es beteiligten sich zwar nur 30 von 103 kontaktierten Einrichtungen, diese repräsentierten jedoch 84 % aller langzeit-konservierbaren Blutkomponenten der letzten fünf Jahre vor Einleitung des Stufenplanverfahrens. Eine ausführlichere Darstellung erfolgte in einer Publikation in *Transfusion Medicine Hemotherapy*¹². Insgesamt wurden 3.584.664 in Quarantänelagerung befindliche Plasmen betrachtet, bei 442 ergab die Folgespende ein positives Ergebnis. Bei 372 erfolgte eine Untersuchung der Nachuntersuchungsprobe der eingelagerten Spende, in keinem einzigen Fall war das Ergebnis positiv. Anders ausgedrückt: In fünf Jahren war keine einzige HIV-, HCV- oder HBV-Infektion durch die Quarantänelagerung verhindert worden.

Dies deckt sich gut mit der Beobachtung, dass seit Einführung der PCR-Testung vor mehr als 17 Jahren insgesamt lediglich drei Übertragungen von HCV und zwei Übertragungen von HIV durch labile Blutkomponenten berichtet wurden¹³. Die beiden HIV-Übertragungen waren dabei zumindest teilweise Folge einer verminderten Sensitivität der NAT-Testung auf Grund von Virus-Varianten, ein Phänomen, dass mit der obligatorischen Benutzung einer HIV-Dual-Target-NAT-Testung überwunden sein sollte (verpflichtend seit 01. Januar 2015). Tatsächlich sind in den zehn Jahren 2012 bis 2021 nur zwei HBV-Übertragungsfälle und zwei HCV-Übertragungsfälle, aber kein HIV-Übertragungsfall berichtet worden¹³ – bei über 40 Millionen transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenpräparaten, die bis auf wenige Ausnahmen (z. B. kryokonservierte Erythrozytenpräparate) nicht quarantänege lagert waren

Auf Grund dieser Ergebnisse beschloss das Paul-Ehrlich-Institut am 05. März 2023, dass eine Quarantänelagerung von therapeutischem Plasma ab dem 01. Dezember 2023 nicht mehr erforderlich ist, wenn die Spende mit einer gegenüber den bisher gültigen Sensitivitäten erhöhten Sensitivität auf HIV- und HCV-Genome getestet wurde (**Tabelle 1**) und zudem eine Testung auf HBV-Genome

durchgeführt wurde¹. Die neu gewählten Grenzen werden mit den aktuell üblichen Testverfahren erreicht, sodass angesichts der unten dargestellten Vorteile des Verzichts auf Quarantänelagerung höchstwahrscheinlich die Mehrzahl der Blutspendedienste von der Möglichkeit der sensitiven Testung und Freigabe ohne Quarantäne Gebrauch machen wird. Die um etwa den Faktor 3 gegenüber den bisher bei der Testung für labile Blutkomponenten erhöhte geforderte Sensitivität trägt der Tatsache Rechnung, dass die meisten Viren im Plasma lokalisiert sind und der Plasmaanteil eines Plasmapräparates natürlich größer als der eines Thrombozyten- oder Erythrozytenpräparates. Bei WNV und HEV wurde keine erhöhte Sensitivität vorgesehen, da bei diesen Infektionen keine Antikörpertestung erfolgt und somit nicht sichergestellt ist, dass eine zwischenzeitlich ausgeheilte Infektion zum Spendezeitpunkt bei der Quarantänefreigabe entdeckt werden würde.

VORTEILE DES VERZICHTS AUF QUARANTÄNELAGERUNG

Versorgungstechnisch ist vor allem ein Vorteil der Freigabe eines Plasmas ohne Quarantänelagerung evident: Schon bei der Spende lässt sich festlegen, ob das Plasma zur Freigabe als therapeutisches Plasma geeignet ist.

Die Quarantänelagerung erfordert für die Freigabe des gespendeten Plasmas zur Transfusion, dass der Spender nach dem erforderlichen Mindest-Quarantänezeitraum nochmals getestet wurde. Eine maximale Länge des Zeitraums ist nicht vorgegeben, aus logistischen Gründen (begrenzter Lagerraum und begrenzte Haltbarkeit der Plasmen) ist eine beliebige Ausweitung jedoch nicht möglich. Ein erheblicher Teil der Plasmen aus Vollblutspenden kann somit nach Quarantänelagerung nicht als therapeutisches Plasma verwendet werden, da die Spender erst nach Ablauf des Quarantänezeitraums wieder zur Spende bzw. Laboruntersuchung erschienen. Beim DRK-Blutspendedienst NSTOB wird beispielsweise mit einer maximalen Zeit von etwas über einem Jahr (370 Tage) bis zur Entscheidung, ob die Plasmen als Einzelspenderplasma genutzt werden können, gearbeitet. Auch unter diesen Bedingungen konnte ein Teil der Quarantäneplasmen nicht als therapeutisches Plasma freigegeben werden, da die Spender nicht rechtzeitig zu einer erneuten Spende erschienen.

Grundsätzlich ist der nach Quarantänekriterien freizugebene Anteil der Plasmen zur Versorgung ausreichend, da der Bedarf an Erythrozytenpräparaten in den letzten Jahren immer erheblich den Bedarf an Frischplasmen

Erreger	Bisher vorgeschriebene Sensitivität (Quarantänelagerung erforderlich)	Erhöhte Sensitivität (Freigabe ohne Quarantänelagerung)
Hepatitis-B-Virus (HBV)	Keine NAT vorgeschrieben	900 IU/ml
Hepatitis-C-Virus (HCV)	5.000 IU/ml	1.900 IU/ml
Hepatitis-E-Virus (HEV)	2.000 IU/ml	2.000 IU/ml
Humanes-Immundefizienz-Virus (HIV)	10.000 IU/ml	3.300 IU/ml
West-Nil-Virus (WNV), saisonale Testung	120 IU/ml	120 IU/ml

Tabelle 1: Vorgeschriebene Sensitivitäten für die Freigabe von Frischplasma mit und ohne Quarantänelagerung

überstieg. Beispielsweise wurden 2021 deutschlandweit 3.240.536 Erythrozytenpräparate, aber nur 640.199 Plasmapräparate verbraucht¹⁴. Lediglich bei Plasmen der Blutgruppe AB kann es zu Engpässen kommen: Plasma der Blutgruppe AB kann als Universalplasma in Notfällen für Patienten aller Blutgruppen benutzt werden, sodass vermutlich ein relevanter Anteil der AB-Plasmen Patienten transfundiert wird, die nicht selbst Blutgruppe AB besitzen. Dies kann zu einem relativen Mehrbedarf von Plasma der Blutgruppe AB führen, da nur 5 % der Blutspender und Patienten die Blutgruppe AB haben und bereits eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit einer anderen Blutgruppe Plasma der Blutgruppe AB bekommt, zu einer merklichen Steigerung des Verbrauchs von Plasma Blutgruppe AB führen würde.

Ein weiterer Vorteil des Wegfalls einer obligatorischen Quarantänelagerung ist die schnellere Reaktionszeit bei akuten Änderungen des Plasmabedarfs. Eine derartige Situation ergab sich 2011 im Rahmen eines vor allem in Norddeutschland vermutlich durch mit *Escherichia coli* (EHEC) Serotyp O104:H4 kontaminierte Sprossen hervorgerufenen EHEC-Ausbruchs mit über 4.000 Patienten. Etwa 855 Patienten entwickelten ein hämolytisch-urämisches Syndrom, von diesen wurden 93 % mit Plasmapherese behandelt¹⁵. Dies führte zu einem plötzlichen Anstieg des Plasmabedarfs, der eine zeitnahe Reaktion erforderlich machte. Hier war es eine Herausforderung, dass die Gefrierplasmen schon Monate vorher eingelagert werden mussten. Tatsächlich wurden überbrückend auch nicht quarantänelagerte, Pathogen-inaktivierte Plasmen zur Deckung des Plasmabedarfs eingesetzt.

Auch bei kryokonservierten Erythrozytenpräparaten ist der Wegfall der Quarantänelagerung ein erheblicher Vorteil. Bisher bestand die paradoxe Situation, dass frische Erythrozytenkonzentrate ohne Quarantänelagerung in den Verkehr gebracht werden durften, nach Kryokonservierung auftauen jedoch erst nach Ablauf der Quarantäne möglich war. Dies ist gerade bei „seltenem Blut“

ein Problem, da Spender mit seltenem Blut selten sind und es nicht ohne weiteres möglich ist, diese Spender durch regelmäßigerer Spender zu substituieren. Zudem ist eine Kryokonservierung nur in den ersten Tagen nach der Spende möglich. Sobald die Präparate tiefgefroren sind, durften sie erst nach Ablauf der Quarantänezeit wieder aufgetaut werden. Dies konnte gerade bei sehr seltenen Blutgruppenkonstellationen zu schwierigen Entscheidungen führen, wenn der Blutbedarf geringer als erwartet war: Das an sich sinnvolle Tieffrieren überschüssiger Präparate bedeutete für den Patienten, dass im Fall eines unerwarteten Mehrbedarfs keine Präparate mehr zur Verfügung standen.

ERWARTBARE NEGATIVE KONSEQUENZEN DES VERZICHTS AUF QUARANTÄNELAGERUNG

Auch wenn der Verzicht auf Quarantänelagerung wissenschaftlich begründet ist, ergeben sich möglicherweise unangenehme praktische Konsequenzen bei Look-Back-Verfahren.

Gemäß Votum 48¹⁶ Punkt 4.6 werden im Fall eines Look-Backs Einrichtungen der Krankenversorgung und ärztliche Personen, denen Blutprodukte aus dem Look-Back-Zeitraum geliefert wurden, unverzüglich informiert, wenn sich diese Blutprodukte noch in der Laufzeit befinden. Sie sondern noch vorhandene Blutprodukte aus und stellen sie sicher. In der Realität waren diese Situationen bisher sehr selten: Vollblutspender dürfen erst nach zwei Monaten wieder spenden, zu diesem Zeitpunkt sind zuvor gespendete Erythrozyten- und Thrombozytenpräparate längst verfallen, während sich die Plasmen in der Quarantänelagerung befanden. Zwischen zwei Thrombozytapheresen sollen zwei Wochen liegen, auch hier ist das zuvor gespendete Präparat bei der Folgeuntersuchung nicht mehr in der Laufzeit. Die Regelung von Votum 48 Punkt 4.6 kam somit nur selten in Betracht: Im Fall der

– ebenfalls zulässigen – täglichen Thrombozytapheresen über eine Dauer von maximal fünf Tagen und bei Wechselspendern, die abwechselnd Erythrozyten- und Thrombozyten- bzw. Plasmapräparate spenden.

Mit Wegfall der Quarantänelagerung wird dagegen aus diesen seltenen Ausnahmen der Regelfall: Gefrierplasmen haben eine Laufzeit von zwei bis drei Jahren, bei einem erheblichen Teil der Look-Backs wird deshalb ein Präparat in der Laufzeit an den Kunden ausgeliefert sein. Es darf die Anwender deshalb nicht verwundern, wenn der Anruf (oder das Fax) aus dem Blutspendedienst zu einer gewissen Regelmäßigkeit wird. Von Bedeutung ist dies gerade bei Hepatitis E: Der Betrachtungszeitraum liegt bei sechs Monaten, die Spendefrequenz eines Vollblutspenders bei ca 1,8 Spenden pro Jahr, es wird also im Durchschnitt bei nahezu jedem zweiten Hepatitis-E-Look-Back ein Plasma im Betrachtungszeitraum ausgeliefert sein. Selbstverständlich wird auch in Zukunft nicht jedes Plasma als Einzelspenderplasma freigegeben, bei einer HEV-Inzidenz von ca 1:1.000 ist dennoch damit zu rechnen, dass öfters mal ein Plasma aussortiert werden muss.

Gerade bei Plasmapheresespendern mit ihrer hohen Spendefrequenz muss damit gerechnet werden, dass die zuvor freigegebenen Präparate bei sehr sensibler Nachtestung (wie bei Nachuntersuchungsproben) insbesondere bei Hepatitis B und Hepatitis E mit ihren relativ langsamen Anstiegen der Viruskonzentrationen bereits Viren enthalten. Es kann daher sinnvoll sein, auch sensitiv getestete Plasmapheresespenden nicht direkt nach der Spende freizugeben.

RISIKEN DER TRANSFUSION VON GEFRIERPLASMA IM VERGLEICH

Aktuell ist die häufigste schwerwiegende Reaktion auf die Gabe von Frischplasma die akute allergische / anaphylaktische Transfusionsreaktion Grad III / IV⁹. In den Jahren 2012 bis 2021 liegt die Rate gemeldeter Fälle mit 16,51 bis 26,76 pro Million Präparate im gleichen Bereich wie bei der Erythrozytengabe (17,10 bis 31,37 pro Million Präparate). In diesem Zeitbereich wurde ein Todesfall (entsprechend 0,13 pro Million Präparate) auf Plasma zurückgeführt. Andere unerwünschte Reaktionen wie TRALI (1,17 pro Million Präparate) sind heutzutage deutlich seltener. Nimmt man an, dass das Risiko der Virusübertragung durch ein sensitiv getestetes, nicht quarantänegelagertes Präparat in etwa auf das eines aktuellen Erythrozyten- (ca. 0,06 pro Million Präparate) oder Thrombozytenpräpa-

rates (ca. 0,5 pro Million Präparate) ansteigen würde, so läge dies weiterhin noch deutlich unter dem Risiko einer akuten Transfusionsreaktion oder TRALI. Eine relevante Verschlechterung des Sicherheitsprofils ist somit nicht zu erkennen.

WOHIN GEHT DER WEG?

Die Etablierung eines Teststandards, der eine Freigabe von gefrorenem Frischplasma ohne Quarantänelagerung erlaubt, stellt formal lediglich eine Erweiterung der für Plasmapräparate zulässigen Typen dar. Nach wie vor ist es möglich, Quarantäneplasma oder virusinaktiviertes Plasma in den Verkehr zu bringen. Der Aufwand für unterschiedliche Zulassungen gleichwertiger Produkte ist jedoch sehr groß. Blutspendedienste müssen sich daher zwischen Quarantäneplasma und nicht quarantänegelagertem Plasma mit Beachtung des neuen Teststandards entscheiden. Angesichts des Aufwands für die Quarantänelagerung und der in der Praxis schon erfüllten Anforderungen des neuen Teststandards wird das mit den neuen Teststandards untersuchte, nicht quarantänegelagerte Plasma höchstwahrscheinlich zu dem zukünftigen „Standard“-Plasma. Quarantänegelagertes gefrorenes Frischplasma bleibt dann noch die Rolle eines Nischenproduktes, wenn es denn überhaupt noch in relevanter Menge hergestellt werden wird.

Die Autoren



Priv.-Doz. Dr. med. Franz F. Wagner

Hauptabteilungsleiter Spenden- und Spenderdiagnostik
Institut Springe, DRK-Blutspendedienst NSTOB
gemeinnützige GmbH
fwagner@bsd-nstob.de



Dr. med. Torsten J. Schulze

Hauptabteilungsleiter Forschung und Entwicklung
Institut Springe, DRK-Blutspendedienst NSTOB
gemeinnützige GmbH
torsten.schulze@bsd-nstob.de

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

Die Autoren



Paul W. Hotz

Paul Wilhelm Hotz ist seit 2023 Arzt in Weiterbildung in der Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Essen. Nach Studium in Frankfurt, Münster und Basel erwarb er 2023 die ärztliche Approbation. Sein Interessen- und Einsatzgebiet umfasst

insbesondere die zellulären Immuntherapien im Bereich der aggressiven Lymphome.

Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Essen, paulwilhelm.hotz@uk-essen.de



Dr. med. Albrecht Leo

Bis 1990 studierte Albrecht Leo Humanmedizin in Heidelberg, den USA und in der Schweiz. Zwischen 1990 und 1992 war er in der Frühgeborenen-Intensivmedizin in Heidelberg tätig. Die Bezeichnung als Facharzt für Transfusionsmedizin erwarb er im Jahr 1996. Bis dato ist er im Bereich der Transfusionsmedizin am Universitätsklinikum Heidelberg beschäftigt (ab 2005 Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie Heidelberg gGmbH) und ist dort seit 2000 leitender Oberarzt.

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie Heidelberg gGmbH albrecht.leo@iktz-hd.de



Dr. med. Heiko Lier

Dr. med. Heiko Lier ist seit 2006 an der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Köln beschäftigt. Vorher arbeitete er zwölf Jahre in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Universität Bonn und davor 14 Monate an der Paracelsusklinik in Bad Ems. Er ist seit 1998 Facharzt für Anästhesiologie, seit 2000 Oberarzt und beschäftigt sich seit 1996 mit der klinischen Hämostaseologie. Als Mitautor vor allem der Gerinnungskapitel war er an der Entstehung mehrerer Leitlinien (Polytrauma / Schwerverletztenversorgung, peripartale Hämorrhagie) beteiligt. Herr Dr. Lier ist Jahrgang 1965, verheiratet und wohnt in Bonn.

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln, heiko.lier@uk-koeln.de



Dr. med. Marco Paparella

Nach dem Medizinstudium in Regensburg und der Approbation 2013 zog es Marco Paparella an das Universitätsklinikum Heidelberg, wo er am Institut für Immunologie bei Prof. Dr. med. Stefan Meuer promovierte. Er arbeitete in der Klinik für Anästhesiologie und am Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie (IKTZ) und schloss dort seine Weiterbildung zum Transfusionsmediziner bei Dr. med. Albrecht Leo ab. In der Zeit von Mitte 2018 bis Anfang 2021 war er Stufenplanbeauftragter der Blutbank. Nach der Facharztprüfung 2021 war er am Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin in Tübingen und am Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Mannheim tätig und ist seit April 2024 als Oberarzt am IKTZ beschäftigt.

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie Heidelberg gGmbH marco.paparella@iktz-hd.de



Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Richard Schäfer

Prof. Dr. Richard Schäfer ist Internist und Transfusionsmediziner und seit 2021 der Leitende Oberarzt und der Ärztliche Leiter Transfusionsmedizin am Institut für Transfusionsmedizin und Gentherapie des Universitätsklinikums Freiburg. Er ist Principal Investigator am dortigen

Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI) und leitet auch die Freiburg iPS Core Facility. Nach dem Humanmedizinstudium in Gießen und Mannheim promovierte er an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Danach absolvierte er die Facharztausbildungen am Städtischen Klinikum Karlsruhe sowie am Universitätsklinikum Tübingen. Nach mehrjährigen USA-Aufenthalten als Research Fellow am Harvard Stem Cell Institute und Visiting Assistant Professor an der Stanford University leitete er von 2013 bis 2021 als Oberarzt die Abteilung Cell Therapeutics & Cell Processing am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen gGmbH am Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Prof. Dr. Schäfer habilitierte sich im Fach Transfusionsmedizin und wurde von der Medizinischen Fakultät Freiburg zum Außerplanmäßigen Professor ernannt. Seine Forschungsinteressen gelten insbesondere der Zelltherapie und Stammzellforschung sowie der Erythrozytenversorgung. Er engagiert sich in verschiedenen Positionen in namhaften internationalen und nationalen Gesellschaften und Verbänden seines Fachs Transfusionsmedizin.

Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Transfusionsmedizin und Gentherapie, richard.schaefer@uniklinik-freiburg.de



Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Facharzt für Transfusionsmedizin und Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie, ist Professor für Transfusionsmedizin an der Universität Ulm und Ärztlicher Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin der Universität Ulm und Ärztlicher Leiter des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm gGmbH – eine gemeinsame Einrichtung des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen gGmbH und des Universitätsklinikums Ulm AöR. Seine aktuellen Forschungsschwerpunkte umfassen die Entwicklung von *advanced therapy medicinal products* (ATMP), vor allem mesenchymale Stromazellen für die regenerative Therapie, die Entwicklung molekularer Diagnostik im Kontext der Transfusions-/Transplantationsmedizin sowie Untersuchungen zur Pathophysiologie und Therapie der hämatopoietischen Insuffizienz und hämolytischer Erkrankungen. Ein Aspekt hiervon ist die Untersuchung molekularer Aspekte der Komplementregulation und die klinische Weiterentwicklung einer zielgerichteten Modulation des Komplementsystems sowie aktuell eine randomisierte klinische Studie von Rekonvaleszentenplasma bei COVID-19 (CAPSID-Studie).

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



Dr. med. Torsten J. Schulze

Dr. med. Torsten J. Schulze ist Leiter der Forschungs- und Entwicklungsabteilung des DRK-Blutspendedienstes NSTOB in Springe. Er absolvierte seine transfusionsmedizinische Weiterbildung am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Lübeck und im Institut für Transfusionsmedizin und Klinische Immunologie in Mannheim. Den klinischen Abschnitt der Weiterbildung absolvierte er in der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg unter anderem in der Klinik für Hämatologie und Onkologie. Sein wissenschaftliches Arbeitsgebiet ist die Pathogeninaktivierung von Blutprodukten sowie die Immunhämatologie von Granulozyten und Thrombozyten.

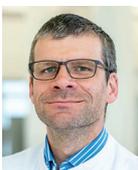
*DRK-Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige GmbH, Institut Springe
torsten.schulze@bsd-nstob.de*



Marcel Teichert

Master of Sciences Marcel Teichert ist seit Januar 2021 der CAR-T-Zelltherapie-Koordinator der Uniklinik Essen in der Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation. Nach seinem Studium des Bio- und Pharmazieingenieurwesens in Kleve und Braunschweig war er ab 2020 als Clinical Research Associate (CRA) für die Clinical Research Organisation (CRO) ClinAssess in Leverkusen im Bereich der soliden Tumorerkrankungen in Deutschland tätig. Sein Forschungsinteresse gilt den klinischen Studien bei Lymphomen zur CAR-T-Zelltherapie und alternativen Therapie-Optionen wie Bi-spezifischen Antikörpern, der Ansprechbewertung sowie prognostische Verfahren hierzu bei Lymphomen nach einer CAR-T-Zelltherapie.

Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Essen, marcel.teichert@uk-essen.de



Univ.-Prof. Dr. med. Bastian von Tresckow

Univ.-Prof. Dr. med. Bastian von Tresckow ist seit 2020 stellvertretender Direktor der Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Essen und Leiter des CAR-T- und Lymphomprogramms für Erwachsene. Nach Studium in Heidelberg, Köln und Nizza war er ab 2005 im Labor für Immuntherapie von Prof. A. Engert an der Uniklinik Köln tätig. Die Facharztanerkennung für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erhielt er 2011. Er ist seit 2012 Editor bei Cochrane Hematology. Seit 2005 ist er Mitglied der German Hodgkin Study Group (GHSG), in der er aktuell den Bereich der Rezidive leitet. Seine Forschungsschwerpunkte sind klinische Studien bei Lymphomen (Schwerpunkt auf rezidierten Lymphomen), minimale Resterkrankung (MRD) und Ansprechbewertung bei Lymphomen, Chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie und evidenzbasierte Medizin.

Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Essen, bastian.vontresckow@uk-essen.de



Priv.-Doz. Dr. med. Franz F. Wagner

Priv.-Doz. Dr. med. Franz F. Wagner ist als Hauptabteilungsleiter am Institut Springe des DRK-Blutspendedienstes NSTOB verantwortlich für die Labordiagnostik am Institut Springe, einschließlich der Labordiagnostik aller Blutspenden im Bereich des DRK-Blutspendedienstes NSTOB, zugleich ist er Stufenplanbeauftragter und stellvertretende sachkundige Person für das Institut Springe. Herr Dr. Wagner ist seit mehr als 15 Jahren im Fach der Transfusionsmedizin tätig, er ist derzeit Leiter der Sektion Immunhämatologie und -genetik der DGTI und wissenschaftlicher Leiter von immunhämatologischen Ringversuchen bei INSTAND. Während seiner Zeit in Ulm hat er sich intensiv mit der molekularen Grundlage der Rhesus-Blutgruppe beschäftigt und unter anderem die Ursache des weak D-Phänotyps und die Struktur des Rhesus-Lokus aufgeklärt. Seit 2003 beschäftigt er sich wissenschaftlich schwerpunktmäßig mit der Entwicklung von Genotypisierungsmethoden im Bereich der Blutgruppendiagnostik.

*DRK-Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige GmbH, Institut Springe
franz.wagner@bsd-nstob.de*

Leser fragen –
Experten antworten!

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

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

● Ihre Frage: _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

hämotherapie-
Abonnement/
Adressänderung

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

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



Name: _____

Vorname: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Fax: _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

Themenvorschläge

hämotherapie

Beiträge zur Transfusionsmedizin

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

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

● Platz für Verbesserungsvorschläge!

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

Meine Adresse:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

**Nehmen Sie Kontakt mit
uns auf**

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

**Leser fragen –
Experten antworten!**

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

58097 Hagen

Bitte streichen Sie folgende Adresse aus Ihrem Verteiler:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

und ersetzen Sie diese durch:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

58097 Hagen

**hämotherapie-
Abonnement/
Adressänderung**

Meine Adresse:

Vorname: _____

Name: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Themenvorschläge

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie

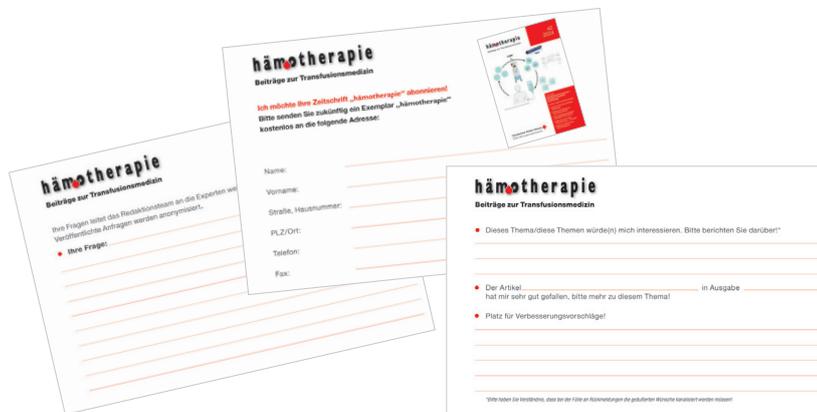
58097 Hagen

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken



Abo- und Redaktionservice

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

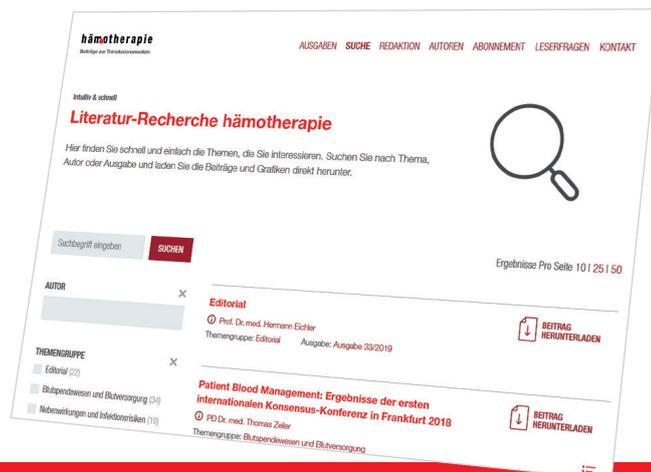


Service-Postkarten

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

Die „hämotherapie“ im Internet

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



Redaktionservice

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

Wir legen jede Frage unseren transfusionsmedizinischen Experten vor

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

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

www.drk-haemotherapie.de/leserservice

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

Abonnieren Sie die hämotherapie als digitale Ausgabe!

So verpassen Sie keine Ausgabe mehr!

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



www.drk-haemotherapie.de

Alle Ausgaben auch online als PDF