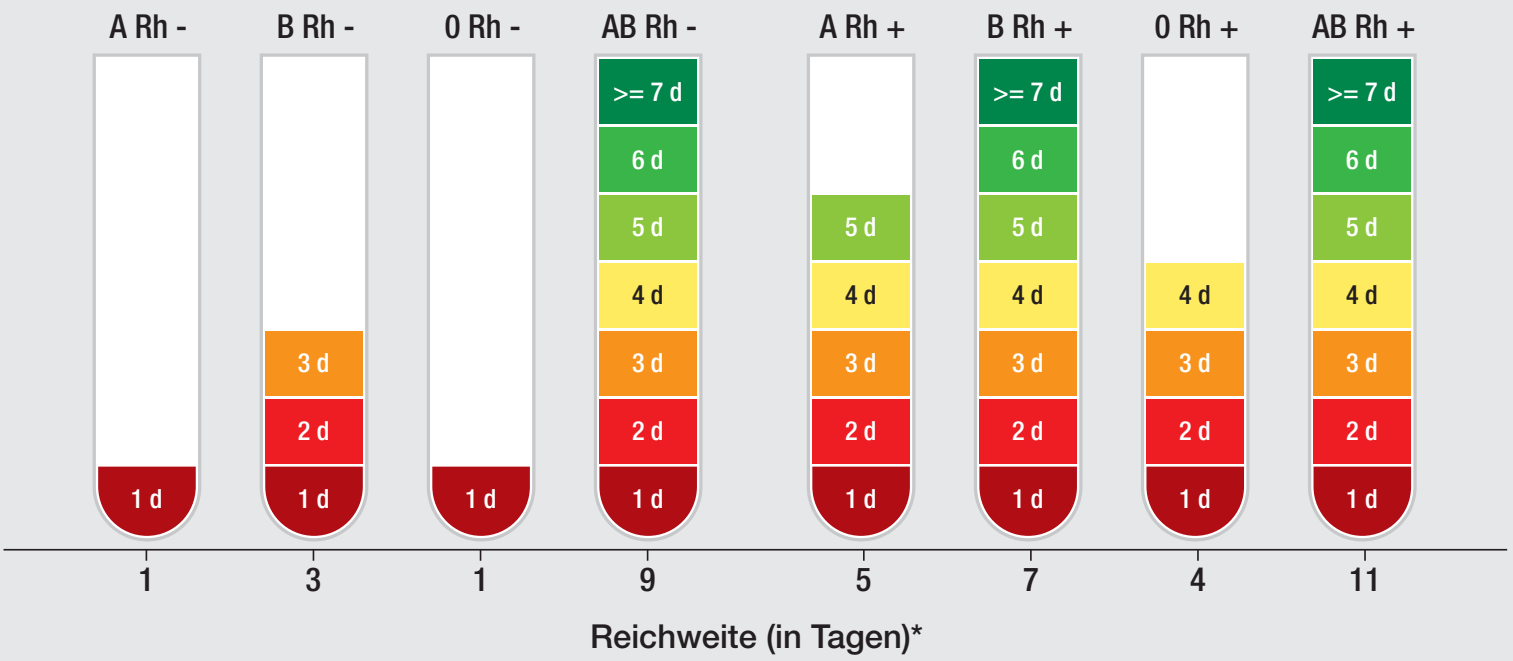
hämotherapie
Beiträge zur Transfusionsmedizin
43
2024



Beispielhafte Darstellung eines Versorgungsengpasses bei Rhesus-negativen Erythrozytenkonzentraten

* Modifiziert nach Blutspende-Barometer des Paul-Ehrlich-Instituts

TITELTHEMA

Versorgungssituation mit Blutkomponenten in Deutschland auf Basis von Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut

WEITERE THEMEN IN DIESER AUSGABE:

- Graft-versus-Host-Erkrankung nach allogener Blutstammzelltransplantation
- Trends in der Blutstammzellspendersuche
- Umgang bei der Versorgung von RhD-negativen Patienten mit RhD-positiven Erythrozytenkonzentraten
- Innerbetriebliche Qualifizierungsmaßnahme zur Phlebotomie-Assistenz
- Warum Pop-Up-Blutspende?

Deutsches Rotes Kreuz
DRK-Blutspendedienste

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: 16.500 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 43/2024, Seite ...

hämotherapie

Inhalt

Editorial 43/2024 — 3

Versorgungssituation mit Blutkomponenten in Deutschland auf Basis von Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut — 4–8
Dipl.-Biochemikerin Sarah A. Fiedler, Dr. med. Britta Meyer, Hengameh Aghili Pour, Prof. Dr. med. Markus B. Funk

Graft-versus-Host-Erkrankung nach allogener Blutstammzelltransplantation: Standardmanagement und neue zelluläre Therapien — 9–18
Prof. Dr. med. Olaf Penack, Dr. Matteo Doglio, Prof. Marit Inngjerdingen, Dr. rer. nat. Katarina Riesner

Trends in der Blutstammzellspendersuche — 19–27
Dr. biol. hum. Christine Neuchel, Dr. med. Daniel Fürst

Umgang bei der Versorgung von RhD-negativen Patienten mit RhD-positiven Erythrozytenkonzentraten — 28–34
Dr. med. Sabine Flommersfeld

Innerbetriebliche Qualifizierungsmaßnahme zur Phlebotomie-Assistenz (m/w/d) beim DRK-Blutspendedienst West — 35–38
Artur Willimsky, Dirk Wiethölter, Daniel Freitag, Dr. Holger Praßel, Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Lambros Kordelas

Warum Pop-Up-Blutspende? — 39–44
Stephan David Küpper, Kerstin Gardeik, Stefan Barchfeld, Dr. Holger Praßel, Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Lambros Kordelas

Die Autoren — 46–48

In eigener Sache ...

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

Prof. Dr. med. Peter A. Horn
Direktor des Instituts für
Transfusionsmedizin,
Universitätsklinikum Essen

PD Dr. rer. nat. Falko M. Heinemann
Institut für Transfusionsmedizin,
Abt. Transplantationsdiagnostik,
Universitätsklinikum Essen

Dr. med. Johannes C. Fischer
Direktor des Instituts für Transplantations-
diagnostik und Zelltherapeutika,
Universitätsklinikum Düsseldorf

LIEBE LESERINNEN UND LESER,

der diesjährige 57. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) stellt als Joint Kongress, der zum ersten Mal seit Jahren gemeinsam mit der 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI) stattfinden wird, ein besonderes Erlebnis dar, zu dem beide Fachgesellschaften im September in Düsseldorf zusammenkommen werden.

Wir Kongresspräsidenten haben uns bei der Programmplanung insbesondere auf interdisziplinäre Kooperation und Zusammenarbeit fokussiert, wofür beide Fachgesellschaften für die Bereiche Blut, Zellen und Gewebe ja geradezu Paradebeispiele darstellen. Weitere wichtige Themen werden innovative neue Zelltherapien sowie aktuelle Entwicklungen, Chancen und Herausforderungen, die das rasch expandierende Gebiet der künstlichen Intelligenz mit sich bringt, darstellen

Auch die Artikel in der aktuellen Ausgabe in Ihren Händen spannen thematisch einen zu unserer diesjährigen Tagung passenden Bogen von der immungenetischen Blutstammzellspender-Auswahl und der Therapie einer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) nach Blutstammzelltransplantation bis hin zum wichtigen Thema der Optimierung der Prozesse bei der Blutspende und aktuellen Herausforderungen bei der Versorgung mit Blutkomponenten.

Ein Übersichtsartikel von Christine Neuchel und Daniel Fürst aus Ulm erläutert die Veränderungen und Entwicklungen in der Spendersuche für die unverwandte allogene hämatopoetische Blutstammzelltransplantation unter verschiedenen Gesichtspunkten und geht besonders auf die um weitere Merkmale erweiterten neuen diagnostischen Verfahren zur Typisierung ein. Diese ermöglichen es, die Suchdauer für viele Patienten zu verkürzen, indem bereits bei Beginn einer Suche optimal typisierte Merkmale der allermeisten Spender vorliegen.

Ist eine allogene Blutstammzelltransplantation dann erfolgt, kann es trotz aus immungenetischer Sicht günstiger Voraussetzungen in vielen Fällen zum Auftreten einer GvHD als eine wesentliche Komplikation kommen. Seit einigen Jahren kommen zelluläre Therapien vermehrt zum Einsatz, die sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen GvHD im Rahmen klinischer Studien getestet werden. Der Beitrag von Olaf Penack, Matteo Doglio, Marit Inngerdingen und Katarina Riesner bietet einen Überblick über das aktuelle Standardmanagement und insbesondere Neuerungen in der Entwicklung von zellulären Therapien in diesem Bereich.

Schließlich finden Sie in der vorliegenden Ausgabe spannende Berichte u. a. vom Paul-Ehrlich-Institut über die Versorgungssituation mit Blutkomponenten in Deutschland auf Basis der retrospektiven Meldungen nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG). Ein zentrales Register zur systematischen Erfassung von Daten über den Bedarf und den Einsatz von Blutkomponenten wäre zweifellos wünschenswert. Eine Auswertung der darüber erfassten großen Datenmengen mit modernen Methoden des maschinellen Lernens ließe neue Erkenntnisse sowohl zur rationalen Gabe von Blutprodukten als auch zu einer verbesserten Bedarfsplanung erwarten.

Wir wünschen Ihnen viel Vergnügen und neue Erkenntnisse bei der Lektüre dieser Ausgabe und freuen uns auf einen lebendigen interdisziplinären Austausch mit Ihnen in Düsseldorf, bietet doch ein Joint Kongress ideale Voraussetzungen für eine Vernetzung – sowohl zwischen den Kongressteilnehmern untereinander als auch mit der ausstellenden Industrie.

Peter Horn, Falko Heinemann und Johannes Fischer

Kongresspräsidenten

Dipl.-Biochemikerin Sarah A. Fiedler, Dr. med. Britta Meyer, Hengameh Aghili Pour, Prof. Dr. med. Markus B. Funk

Versorgungsituation mit Blutkomponenten in Deutschland auf der Basis von Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut

Zusammenfassung

Um eine stabile Blutversorgung zu gewährleisten, ist eine einheitliche, bundesweite Dokumentation der Verfügbarkeit von Blutkomponenten erforderlich. Seit 2021 erfasst das Paul-Ehrlich-Institut zusammen mit kooperierenden Blutspendeeinrichtungen bundesweit die Versorgungslage mit Blutkomponenten und veröffentlicht diese wöchentlich auf seiner Internetseite als „Blutspende-Barometer“. Dadurch können drohende blutgruppenspezifische Unterversorgungen rechtzeitig erkannt und gegebenenfalls korrektive Maßnahmen eingeleitet werden.

Auf der Basis der vorliegenden Angaben werden jedoch spezifische Daten der Blutspender (Alter, Geschlecht, Blutgruppe) wie auch der Empfänger von Erythrozytenkonzentraten unzureichend erfasst. Ein erweitertes Monitoring in Verbindung mit einer nationalen Versorgungsstrategie sollte daher angestrebt werden.

Summary

Uniform, nationwide documentation of the availability of blood components is necessary to ensure a stable blood supply. Since 2021, the Paul-Ehrlich-Institut, in cooperation with blood establishments, has documented the blood component supply nationwide and publishes it weekly on its website as a "blood donation barometer". This allows impending blood group-specific shortages to be identified and corrective measures to be initiated if necessary.

However, on the basis of the information available, data specific to blood donors and recipients of red blood cell concentrates (age, gender, blood group) are inadequately recorded. Extended monitoring in conjunction with a national supply strategy should therefore be pursued.

ABKÜRZUNGEN

BE	Blutspendeeinrichtungen	**EK**	Erythrozytenkonzentrate	**PEI**	Paul-Ehrlich-Institut
RKI	Robert Koch-Institut	**RVV**	Rückverfolgungsverfahren	**SoHO**	Substances of human origin

EINLEITUNG

Die ausreichende Versorgung der deutschen Bevölkerung mit sicheren Blutkomponenten und Blutprodukten ist die Aufgabe der nationalen Blutspendeeinrichtungen (BE) in Zusammenarbeit mit den zuständigen Landesbehörden und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Aufgrund des demographischen Wandels in Deutschland sowie der Entwicklungen auf europäischer Ebene ist von neuen Herausforderungen auszugehen, die ein abgestimmtes Vorgehen erforderlich machen. Eine wesentliche Voraussetzung für adäquates Handeln ist das Vorhandensein von aktuellen Daten über die Verfügbarkeit von Blutkomponenten, den aktuellen Verbrauch und den zu erwartenden Bedarf.

In der SoHO-Verordnung[1] der Europäischen Kommission (Regulation on standards of quality and safety for substances of human origin) wird in den Paragraphen 62 bis 64 auf die Notwendigkeit verwiesen, die nationale Versorgung sowie die Versorgung der europäischen Bevölkerung mit Blutkomponenten und Blutprodukten durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen (Article 62 Critical SoHO supply sufficiency, Article 63 National SoHO emergency plans, Article 64 Supply alerts for critical SoHO, Article 65 Derogation from the obligations to authorise SoHO preparations in health emergency situations). Mit den Vorgaben der neuen Verordnung werden die Mitgliedstaaten aufgefordert, die zukünftige Versorgung zu sichern und in Notfall- und Krisensituationen eine überregionale Versorgung zu gewährleisten.

Entsprechend den Vorgaben des Transfusionsgesetzes (TFG § 21) werden in Deutschland retrospektiv die Daten zur Gewinnung, Herstellung, Verteilung und Verwendung von Blutkomponenten erfasst und an das PEI gemeldet[2]. Zudem erfolgt quartalsweise eine Meldung von Daten zu Blut- und Plasma-Spenden mit Angaben zu den spendenden Personen an das Robert Koch-Institut (RKI). Die

Aufrechterhaltung der nationalen Versorgung ist derzeit in § 3 des TFG geregelt, nach welchem die BE die Aufgabe haben, Blut und dessen Bestandteile zur Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten zu gewinnen. Die BE sind dazu aufgefordert, nationale Versorgungsengpässe frühzeitig zu erfassen und sich gegenseitig zu unterstützen. Diese Vereinbarung enthält jedoch keine konkreten Maßnahmen, um die Verteilung von Blutkomponenten oder die Steuerung des Verbrauchs zu regeln[1, 11].

DATEN ZUR NATIONALEN EK-VERSORGUNG (2009–2023 GEMÄSS § 21 TFG)

Entsprechend der gesetzlichen Vorgabe (§ 21 TFG) melden alle BE jährlich ihre Daten zur Gewinnung, Herstellung, Verteilung und Verwendung von Blutkomponenten an das PEI[2]. Auf der Basis dieser Daten kann die Anzahl der Spenden sowie die Produktion und der Verfall von EK retrospektiv dargestellt werden. Der Pro-Kopf-Verbrauch wird hierbei durch die Anzahl der ausgelieferten Blutspenden pro 1.000 Einwohner definiert. Die Anzahl der jährlich für die klinische Anwendung abgegebenen EK sank von 4,68 Millionen im Jahr 2011 auf 3,42 Millionen im Jahr 2021. Parallel zum Rückgang der Vollblutspenden verminderte sich zwischen 2011 und 2019 auch die Menge der EK um 26,3 %. In den COVID-19-Pandemiejahren 2020 und 2021 blieb die Anzahl der transfundierten EK konstant. Pro 1.000 Einwohner sank die Zahl der ausgegebenen EK von 58 im Jahr 2011 auf 41 im Jahr 2021[3].

Im Mittel verfallen jedes Jahr 2,7 % der produzierten EK bei den BE, was etwa 111.000 Einheiten entspricht (2009–2021). Zwischen 2009 und 2019 stieg die Verfallsrate von 1,4 auf 3,6 %. In den beiden Pandemiejahren 2020 und 2021 sank die Verfallsrate auf 2,8 % im Jahr 2020 und 2,4 % im Jahr 2021. Bei den Gesundheitseinrichtungen stieg die Verfallsrate von 3,3 % im Jahr 2009 auf 4,2 % im Jahr 2019 und ging dann im Jahr 2021 auf 3,7 % zurück. Aufgrund unvollständiger oder fehlender Meldungen muss jedoch von einer Untererfassung der Meldungen ausgegangen werden.

Die gemeldeten § 21 TFG-Daten beziehen sich auf das jeweils vergangene Kalenderjahr und liefern somit keinen aktuellen Blick auf die nationale Versorgungslage[4]. Zudem ist eine blutgruppenspezifische Unterteilung der Verbrauchsdaten bisher nicht möglich. Angaben zu den Gründen einer nicht erfolgten Transfusion bzw. des EK-Verwurfs liegen ebenfalls nicht vor.

DATEN DER BLUTVERSORGUNGS-DATENBANK

2021 wurde ein Pilotprojekt zur Erfassung der Verfügbarkeit von EK in Deutschland initiiert. Die teilnehmen-

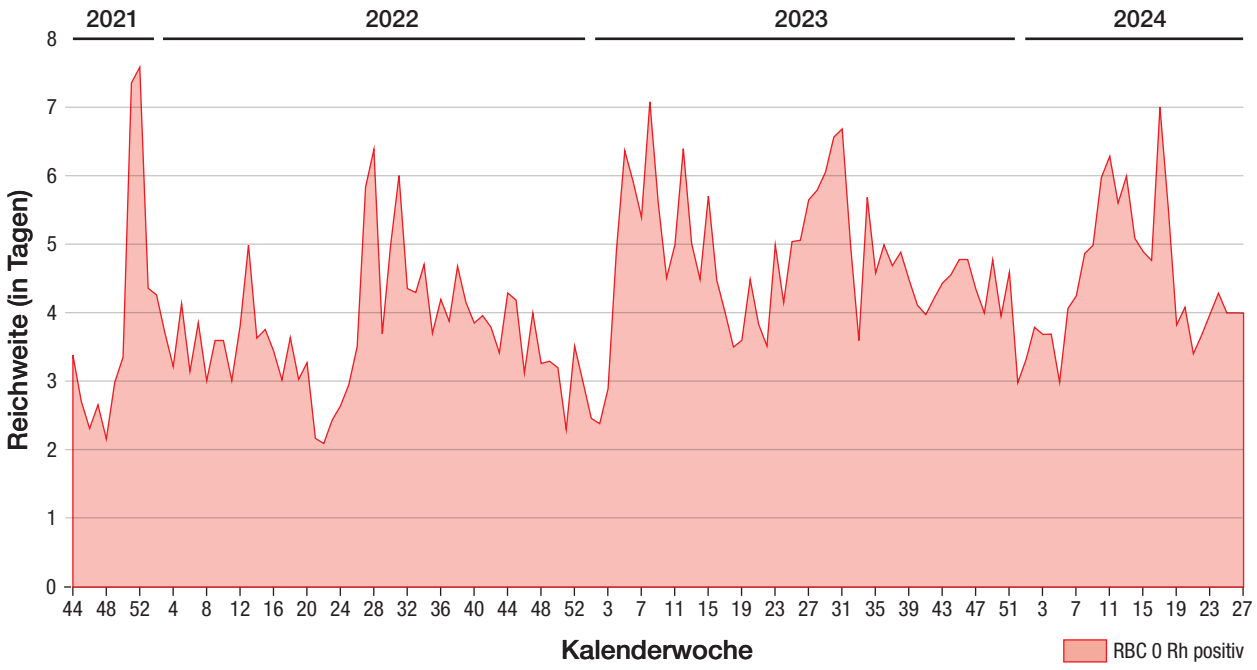


Abbildung 1: Versorgungslage mit Erythrozytenkonzentraten der Blutgruppe 0 Rhesus positiv von 2021 bis 2024. Als Reichweite wurde die vorhandene Reserve von 0-Rh-positiven EK in der zurückliegenden Woche erfasst und in Tagen dargestellt. Quelle: Paul-Ehrlich-Institut

den BE melden die EK-Bestände und deren Reichweiten auf freiwilliger Basis über eine Online-Meldeplattform und repräsentieren dabei etwa 77 % der hergestellten Blutkomponenten in Deutschland. Neben anderen Informationen erfolgte eine wöchentliche Darstellung der medianen Reichweite für die EK der Blutgruppe 0 Rh positiv. Als Reichweite wurde die vorhandene Reserve von 0-Rh-positiven EK in der zurückliegenden Woche erfasst und in Tagen dargestellt. **Abbildung 1** zeigt diese Reichweite für den Zeitraum November 2021 bis Juli 2024. Das Unterschreiten der Drei-Tages-Reichweite wird als Alarmsignal für einen bestehenden Engpass hervorgehoben.

Während des beobachteten Zeitraums von November 2021 bis Juli 2024 traten Schwankungen bei der Verfügbarkeit von EK verschiedener Blutgruppen auf[4, 5]. Der kritische Grenzwert (Drei-Tages-Reichweite) für die Bestände von EK der Blutgruppe 0 Rh positiv wurde nur in einzelnen Wochen (Schulferien, Feiertagen) erreicht bzw. unterschritten. Bei einer Reichweite von weniger als drei Tagen waren in einzelnen Einrichtungen Korrekturmaßnahmen notwendig, wie zum Beispiel der Aufruf zur Teilnahme an kurzfristig angesetzten Blutspendeterminen oder die Verschiebung elektiver chirurgischer Eingriffe. Insgesamt ist es den BE bis auf wenige Wochen gelungen die Versorgung mit EK zu sichern.

BLUTSPENDE-BAROMETER

Auf der Basis der Blutversorgungsdatenbank werden seit 2023 die erhobenen Daten der Blutversorgung als Blutspende-Barometer wöchentlich auf der Internetseite des PEI veröffentlicht (**Abb. 2**)[6]. Dargestellt wird der bundesweite Vorrat an EK für alle acht Blutgruppen. Auch hier entspricht die Angabe der Reichweite der Zeitdauer einer ausreichenden Versorgung in Tagen und beruht auf Vergleichswerten der Blutspendedienste aus dem Vorjahr. Bei einer Reichweite von mehr als drei Tagen (gelb und grün) ist von einer stabilen Versorgungslage auszugehen, sinkt die Reichweite unter den Wert von drei Tagen (rot), muss von einem eingeschränkten Vorrat an EK der jeweiligen Blutgruppe ausgegangen werden.

DATEN ZUR ALTERSTRUKTUR DER BLUTSPENDER, DEMOGRAFISCHEN ENTWICKLUNG UND EK-VERBRAUCH

Ritter et al. publizierten 2012 eine Auswertung der gemeldeten Daten gemäß § 22 TFG für das Jahr 2010 und verglichen diese mit den Meldungen aus dem Jahr 2006[7]. Das RKI verfügt hierbei über Angaben zu den Neu- und Mehrfachspendern von Vollblut-, Plasma- und Zytapherese-Spenden und kann eine Einteilung nach Geschlecht

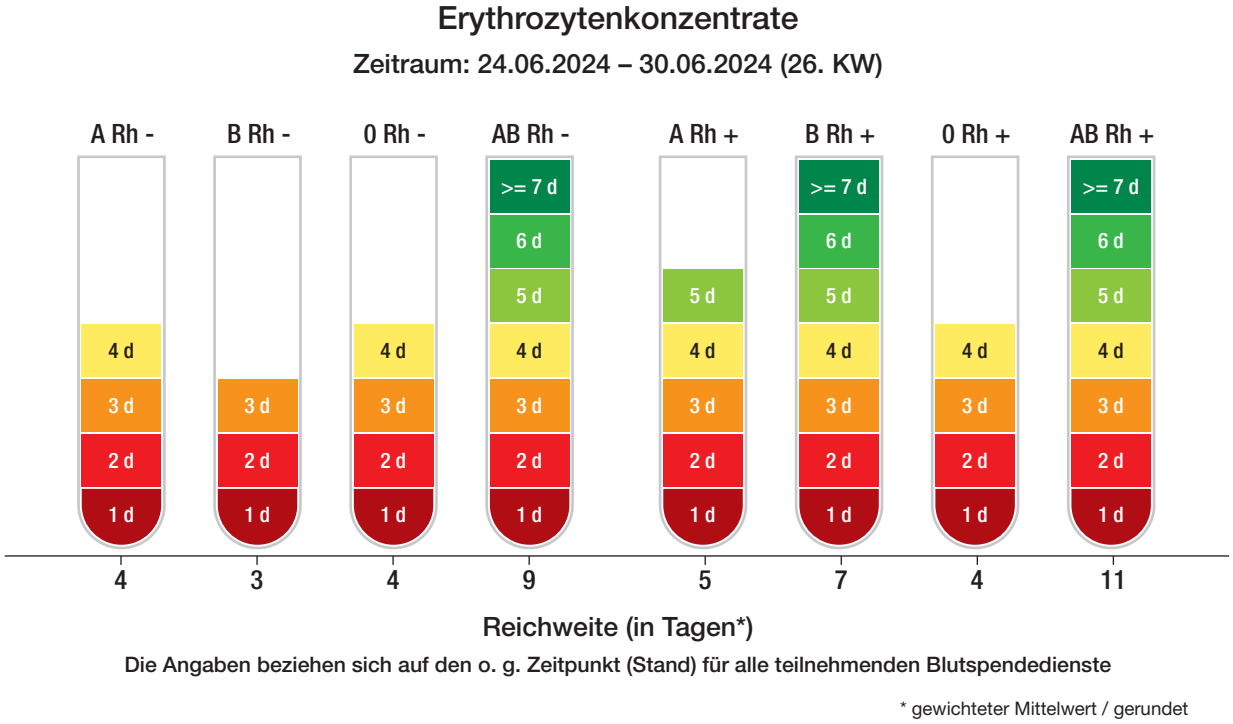


Abbildung 2: Blutspende-Barometer. Blutgruppenspezifische Reichweite der bundesweiten Blutversorgung mit Erythrozytenkonzentraten.
Quelle: Paul-Ehrlich-Institut

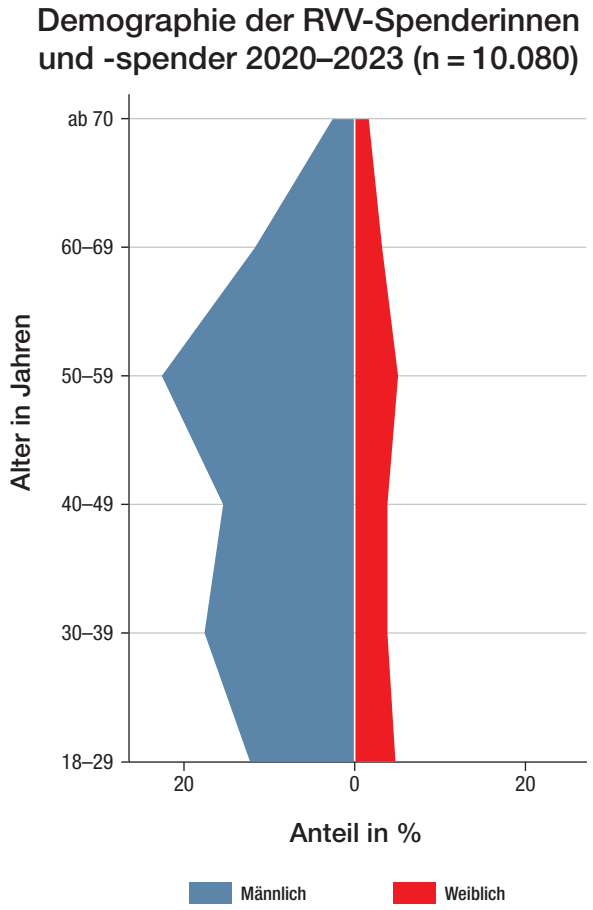


Abbildung 3: Altersverteilung der Spender zu denen dem Paul-Ehrlich-Institut ein Rückverfolgungsverfahren von 2020 bis 2023 gemeldet wurde. Quelle: Paul-Ehrlich-Institut

und Altersklassen durchführen. Eine blutgruppenspezifische Auswertung ist auf der Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. 2010 variierten die Zahlen der Mehrfachspender von Vollblut zwischen 58,3 und 33,6 Spendern pro 1.000 Einwohner bezogen auf die unterschiedlichen Altersgruppen (18 bis 68 Jahren). Im Mittel lag der Wert bei 43,3 Mehrfachspendern pro 1.000 Einwohnern. Insgesamt gab es in diesem Jahr 2.378.789 Mehrfachspender mit 4.507.648 Vollblutspenden. Das entsprach einem Durchschnitt von 1,89 Spenden pro Spender. Gegenüber dem Spendenaufkommen im Jahr 2006 ergab sich bis 2010 kein Rückgang der Gesamtzahl der Vollblutspenden in den unterschiedlichen Altersgruppen. Die Mitarbeiter des RKI wiesen jedoch schon zu diesem Zeitpunkt darauf hin, dass die positive Entwicklung der vergangenen fünf Jahre nicht darüber hinwegtäuschen sollte, dass langfristig mit gravierenden Auswirkungen des demografischen Wandels auf die Blutversorgung zu rechnen ist.

Mit einer Auswertung der von 2020 bis 2023 an das PEI gemeldeten Rückverfolgungsverfahren (RVV) wurde versucht, die demographische Entwicklung und die Altersstruktur der Blutspender aus Deutschland zu erfassen. Hierbei ist zu beachten, dass diese Daten lediglich einen Teil der Spender repräsentieren und daher die Altersstruktur der Spender nur in eingeschränkter Weise darstellen können. Die Analyse von insgesamt 10.080 RVV-Meldungen ergab einen achtzigprozentigen Anteil von männlichen und zwanzigprozentigen Anteil von weiblichen Blutspendern. Die vorliegenden Daten bestätigen die bereits von Greinacher et al. und Eichler et al.[9, 10] veröffentlichten Ergebnisse und zeigen, dass mehr als 20 % der betrachteten Spenden im beobachteten Zeitraum von Spendern der Altersgruppe 50 bis 59 Jahre erbracht wurden (**Abbildung 3**).

In der 2020 von Eichler et al. veröffentlichten retrospektiven Analyse wurde zudem die Versorgungssituation für die Bevölkerung des Saarlandes genauer untersucht [10]. Die Auswertung ergab einen altersbezogenen Anstieg der Erythrozytentransfusionen pro 1.000 Einwohner von 24 für Patienten im Alter von 50–54 Jahren auf 140 für Patienten im Alter von 80–84 Jahren. Angesichts eines bereits bestehenden Defizits von fast 8.200 EK im Jahr 2017 wurde für das Jahr 2030 ein deutlicher Anstieg des regionalen Defizits auf > 18.300 EK prognostiziert. Die Autoren empfahlen daher ein nationales Monitoring-System mit welchem der Verbrauch in den einzelnen Altersgruppen unter Berücksichtigung der diagnosebezogenen Fallgruppen erfasst wird.

REGULATION DER BLUTVERSORGUNG AUF EUROPÄISCHER EBENE

Am 24. April 2024 trat die neue EU-SoHO-Verordnung[1] in Kraft, welche Blut, Gewebe, Zellen und Muttermilch einschließt. Die SoHO-Verordnung zielt auf europaweit einheitliche Qualitäts- und Sicherheitsstandards für Spender und Empfänger ab und soll damit auch die grenzübergreifende Versorgung mit Blut-, Zell-, und Gewebeprodukten in Notfällen und bei Versorgungsengpässen erleichtern. Vor diesem Hintergrund sieht die SoHO-Verordnung eine Überwachung und Unterstützung einer ausreichenden Versorgung mit denjenigen SoHO vor, die für die Gesundheit der Patienten entscheidend sind, insbesondere auch die Versorgung mit Blutkomponenten[11]. Hierfür sollen die Mitgliedsstaaten auf nationaler Ebene entsprechende Vorsorgemaßnahmen treffen. Dazu zählt, den Bürgerinnen und Bürgern den Bedarf an Spenden anschaulich zu kommunizieren, die tatsächliche Spende für Spendewillige leicht zugänglich zu machen und eine optimale Nutzung der geleisteten Spenden zu gewährleisten. Weiterhin sind eine Erhebung und Überwachung der Spendeaktivitäten sowie eine Warnung im Falle einer kritischen

Versorgungssituation vorgesehen. Die Überwachung der Versorgungslage soll zum einen eine regelmäßige Überprüfung der aktuellen Blutbestände einschließen. Zum anderen sollen Einrichtungen, die in die Freigabe der Blutprodukte eingebunden sind, rechtzeitig darauf hinweisen, wenn die Durchführung der freigaberelevanten Screening-Tests in relevantem Ausmaß gefährdet ist. Weiterhin empfiehlt die SoHO-Verordnung für den Fall eines Versorgungsengpasses die Etablierung von Notfallplänen sowohl auf nationaler Ebene als auch in den einzelnen Einrichtungen und Herstellungsstätten.

FAZIT

Auf der Basis der vorliegenden Daten lassen sich Aussagen über die aktuelle Versorgung mit Blutkomponenten machen. Hinsichtlich der zukünftigen Spendenzahlen wie auch der blutgruppenspezifischen Versorgung, insbesondere bei älteren Patienten, sind hingegen keine präzisen Aussagen möglich.

Für 2021 lag die Spendenrate bei 41 Vollblutspenden pro 1.000 Einwohner. Die jährliche Erfassung des EK-Spendenaufkommens gemäß § 21 TFG und die Darstellung der Vollblutspenden und Spender pro 1.000 Einwohner sind sinnvoll und sollten beibehalten werden.

Eine Dokumentation spenderspezifischer Daten ist gemäß § 22 TFG möglich. Die Unterteilung der Erst- und Mehrfachspender in Altersgruppen und Geschlecht ist notwendig und eine regelmäßige Veröffentlichung der Daten sollte angestrebt werden. In diesem Zusammenhang wäre eine stichprobenartige Erfassung des Wohn- bzw. Spende-Ortes und der Blutgruppe des Spenders zu erwägen.

Hinsichtlich des nationalen EK-Verbrauchs liegen aktuell nur retrospektive Meldungen nach § 21 TFG vor, eine mögliche Unterversorgung in einzelnen Regionen kann daher nicht dokumentiert werden. Daten über den nationalen Bedarf von Blutkomponenten werden zurzeit nicht systematisch erhoben. Es gibt hierzu nur zeitlich begrenzte Untersuchungen in einzelnen Regionen bzw. Bundesländern.

Die Darstellung der aktuellen Versorgungssituation mit Hilfe des Blutspende-Barometers kann helfen eine drohende blutgruppenspezifische Unterversorgung rechtzeitig zu erkennen. Die Möglichkeiten für korrektive Maßnahmen sind derzeit jedoch nicht klar definiert und sollten in einem nationalen Dialog diskutiert werden.

Wie im europäischen Kontext empfohlen, sollte auch auf nationaler Ebene eine Strategie zur Spenderrekrutierung und Versorgung mit Blut- und Plasmaprodukten entwickelt werden.

DANKSAGUNG

Wir möchten uns bei den kooperierenden Blutspendeeinrichtungen für die vertrauensvolle Zusammenarbeit und bei Herrn Marcus Hoffelner für seine technische Unterstützung bedanken.

Die Autoren

Dipl.-Biochemikerin Sarah A. Fiedler
Leiterin der IVD-Vigilanz
Abteilung für Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika am Paul-Ehrlich-Institut
Sarah.Fiedler@pei.de

Hengameh Aghili Pour
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Abteilung für Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika am Paul-Ehrlich-Institut
Hengameh.Aghilipour@pei.de

Dr. med. Britta Meyer
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Abteilung für Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika am Paul-Ehrlich-Institut
Britta.Meyer@pei.de

Prof. Dr. med. Markus B. Funk
Leiter des Fachgebietes SBD 2 (zuvor S2)
Abteilung für Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika am Paul-Ehrlich-Institut
Markus.Funk@pei.de

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

Prof. Dr. med. Olaf Penack, Dr. Matteo Doglio, Prof. Marit Inngjerdingen, Dr. rer. nat. Katarina Riesner

Graft-versus-Host-Erkrankung nach allogener Blutstammzelltransplantation: Standardmanagement und neue zelluläre Therapien

Zusammenfassung

Die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) ist eine wesentliche Komplikation nach allogener hämatopoetischer Blutstammzelltransplantation. In den letzten Jahren kam es zur Zulassung von neuen Therapien, was sich in einer veränderten Behandlungslandschaft widerspiegelt. Aus transfusionsmedizinischer Sicht ist der vermehrte Einsatz von Zellulären Therapien besonders interessant, die sowohl bei der akuten GvHD als auch bei der chronischen GvHD in klinischen Studien getestet werden. Dieser Artikel gibt einen Überblick über das aktuelle Standardmanagement der GvHD. Zusätzlich werden Neuerungen in der Entwicklung von Zelltherapien im Bereich der GvHD diskutiert.

Summary

Graft-versus-Host-Disease (GvHD) is a major complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In recent years, new therapies have been approved, which is reflected in a changed treatment landscape. From a transfusion medicine perspective, the increased use of cellular therapies, which are being tested in clinical studies for both acute GvHD and chronic GvHD, is particularly interesting. This article provides an overview of the current standard management of the GvHD. In addition, innovations in the development of cell therapies in the field of GvHD are discussed.

STANDARDMANAGEMENT DER GVHD

Die allogene Blutstammzelltransplantation (alloSCT) ist eine Standardtherapie für Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignomen, die nicht auf eine Chemotherapie ansprechen oder aus anderen Gründen eine schlechte Heilungschance haben. In Deutschland werden jährlich ca. 3.000 allogene Blutstammzelltransplantationen (alloSCT) durchgeführt. Eine der größten klinischen Herausforderungen der alloSCT ist die inhärente behandlungsbedingte Morbidität und Mortalität, wobei die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) ein wesentlicher Faktor ist. Aufgrund des Mangels an Ergebnissen aus gut konzipierten, groß angelegten klinischen Studien gibt es weltweit eine erhebliche Vielfalt an Behandlungsansätzen für GvHD. Das Fehlen standardisierter klinischer Definitionen und Ergebnisse stellt ein großes Hindernis für die effektive Umsetzung nützlicher Interventionsstudien und den daraus resultierenden Fortschritt auf diesem Gebiet dar.

Um diesem medizinischen Bedarf gerecht zu werden und die klinische Praxis zu harmonisieren, hat eine Europäische Gesellschaft für Blutstammzelltransplantation und Zelltherapie (EBMT) Empfehlungen zum Management der GvHD veröffentlicht[1].

Zur Definition der GvHD empfiehlt die EBMT folgende Kriterien: Zur Definition der akuten GvHD (aGvHD) sollten die von der MAGIC-Gruppe festgelegten Kriterien verwendet werden[2]. Zur Definition von chronischer GvHD (cGHVD) werden die Kriterien der National Institutes of Health (NIH) 2014 verwendet[3]. Steroidresistenz und -abhängigkeit bei aGvHD und cGvHD werden wie kürzlich beschrieben in der Stellungnahme der EBMT-NIH-CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) Task Force definiert[4].

Prophylaxe der GvHD (Tabelle 1)

Grundsätzlich ist die Verwendung der Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A oder Tacrolimus ein Standard bei der GvHD-Prophylaxe nach alloSCT. Die Empfehlung, entweder Cyclosporin A oder Tacrolimus zu verwenden, basiert auf soliden Daten aus randomisierten Studien. Historisch gesehen ist der Einsatz von Cyclosporin A in Europa höher, während in Nordamerika mehr Tacrolimus verwendet wird. Bei sehr intensiver vorbereitender Therapie (myeloablative Konditionierung) wird eine Kombination mit Methothrexat (MTX) empfohlen. Bei niedriger dosierter Konditionierung werden Cyclosporin A oder Tacrolimus in der Regel mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) kombiniert. Eine noch relativ offene Frage ist, wie lange die immunsuppressiven Medikamente zur Prophylaxe der GvHD nach alloSCT gegeben werden sollen. Bei alloSCT-Empfängern mit Stan-

Neue EBMT-Empfehlungen, 2024 publiziert[1]	
Empfehlung	**Kommentar**
Für Empfänger einer MRD-alloSCT sollte PTCy zur Vorbeugung von GvHD nicht generell gegenüber rATG bevorzugt werden.	Die Reduktion von aGvHD und cGvHD für PTCy im Vergleich zur Prävention ohne rATG wurde durch Evidenz von mäßiger Qualität nachgewiesen[5–8]. Nur wenig und indirekte vergleichende Evidenz deutet auf ähnliche Ergebnisse von PTCy im Vergleich zu rATG hin[14–17].
Für Empfänger einer MUD-alloSCT sollte eine GvHD-Prophylaxe einschließlich rATG oder PTCy einer Prophylaxe ohne rATG oder PTCy vorgezogen werden.	Hochwertige, konsistente Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien zeigen die verringerte Inzidenz schwerer aGvHD und schwerer cGvHD sowie ein verbessertes GvHD-freies, rückfallfreies Überleben, wenn PTCy anstelle von Immunsuppression ohne rATG verwendet wird[5–8]. Eine Verringerung der cGvHD wurde auch in randomisierten Studien berichtet, in denen rATG mit einem Immunsuppressivum verglichen wurde[24, 25]. Die vergleichende Evidenz rATG vs. PTCy besteht aus zwei randomisierten Studien von geringer Qualität, einer Metaanalyse und mehreren großen retrospektiven Studien, die ähnliche kritische Endpunkte für beide Prophylaxestrategien zeigen[50–52].
Für Empfänger einer MMUD-alloSCT sollte eine GvHD-Prophylaxe einschließlich rATG oder PTCy einer Prophylaxe ohne rATG oder PTCy vorgezogen werden.	Vergleichende Beweise von mäßiger Qualität für ATG vs. PTCy, einschließlich einer Metaanalyse, deuten auf eine mögliche Verbesserung der NRM mit PTCy hin, aber die verbleibende Unsicherheit erlaubt es nicht, eine Strategie gegenüber einer anderen zu bevorzugen[16–18].
Weiterhin geltende EBMT-Empfehlungen, 2020 publiziert[53]	
Empfehlung	**Kommentar**
Patienten, die sich einer allogenen MRD- / MUD-alloSCT unterziehen, sollten eine GvHD-Prophylaxe mit einem CNI plus einem Antimetaboliten erhalten.	Reduzierung von aGvHD mit MTX+CsA vs. CsA in mehreren Studien[54–56].
Tacrolimus oder CsA können im Rahmen von Geschwister- oder MUD-Transplantationen eingesetzt werden. Die Auswahl sollte auf der Erfahrung des Zentrums basieren, d. h. CsA ist der Standard-CNI, der in den meisten europäischen Zentren eingesetzt wird.	Ähnliche GvHD- und Überlebensergebnisse mit Tacrolimus (plus MTX) im Vergleich zu CsA (plus MTX) aus randomisierten Studien und mehreren retrospektiven kontrollierten Studien[57, 58].
MTX ist der empfohlene Antimetabolit für Patienten, die eine myeloablative Konditionierung erhalten.	Metaanalysen und retrospektive Studien berichteten über ähnliche GvHD-II-IV- und Überlebensraten mit MTX (+CNI) im Vergleich zu MMF (+CNI)[59–62]. Allerdings wurden mit MMF höhere GvHD-Raten vom Grad III-IV berichtet[59–62].
MMF kann anstelle von MTX bei Patienten verwendet werden, die MAC erhalten, wenn Kontraindikationen für MTX vorliegen oder bei Patienten, die eine schnelle Transplantation benötigen (z. B. Patienten mit Aspergillose).	Metaanalysen und retrospektive Studien berichteten über ähnliche GvHD-II-IV- und Überlebensraten mit MTX (+CNI) im Vergleich zu MMF (+CNI)[59–61]. Allerdings wurden mit MMF höhere GvHD-Raten vom Grad III-IV berichtet[59–62].
MMF ist der empfohlene Antimetabolit für Patienten, die eine Nicht-Myeloablative-Konditionierung und RIC erhalten.	Übliche Praxis basierend auf dem ursprünglich entwickelten Protokoll. Es fehlen vergleichende Beweise für MMF im Vergleich zu MTX im NMA-Setting.

ATG: *Anti-T-cell globulin;* ***CsA:*** *Cyclosporin A;* ***CNI:*** *Calcineurin Inhibitor;* ***MAC:*** *Myeloablative Konditionierung;* ***MMF:*** *Mycophenolate-Mofetil;* ***MMUD:*** *mismatched unrelated donor;* ***MP:*** *Methylprednisolon;* ***MRD:*** *matched related donor;* ***MTX:*** *Methotrexate;* ***MUD:*** *matched unrelated donor;* ***NMA:*** *non-myeloablativ;* ***NRM:*** *non-relapse-mortality;* ***PTCy:*** *post-transplant cyclophosphamide;* ***rATG:*** *rabbit anti-T-cell globulin;* ***RIC:*** *reduced-intensity conditioning*

Tabelle 1: Empfehlungen der EBMT zur Standard-Prophylaxe der GvHD

dardrisiko und hämatologischen Malignomen wurden die besten Ergebnisse bei Patienten beobachtet, die das Ausschleichen von Cyclosporin A nach sechs Monaten abschlossen, was die aktuelle Praxis in Europa widerspiegelt. Allerdings war ein frühes Ausschleichen von Cyclosporin A (z. B. um ca. 60 Tage nach alloSCT) bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Leukämie erfolgreich. Die EBMT empfiehlt daher eine Standarddauer der Prophylaxe von ca. sechs Monaten. Die Reduzierung des Cyclosporin A sollte an das Risiko eines Rezidivs und des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins einer GvHD angepasst werden. Wenn keine GvHD vorliegt, wird die Dosis ab dem dritten Monat reduziert. Ein schnelleres Ausschleichen wird empfohlen, wenn das Rückfallrisiko hoch ist. Die Dosis wird nicht reduziert, solange Anzeichen einer aGvHD oder cGvHD vorliegen.

Es gibt bei der alloSCT in Deutschland drei häufige klinische Spendersituationen.

A) alloSCT von passenden verwandten Spendern (MRD),

B) alloSCT von passenden nicht verwandten Spendern (MUD) und

C) alloSCT von nicht übereinstimmenden Spendern (MMUD).

In den letzten Jahren gab es einen Praxiswandel hin zu einem zunehmenden Einsatz von nach der Transplantation gegebenen Cyclophosphamid (post-transplant cyclophosphamide, PTCy) als GvHD-Prophylaxe bei allen drei klinischen Situationen. Bisher war der Einsatz von Kaninchen-Anti-Thymozyten-Globulin oder Anti-T-Lymphozyten-Globulin (beide als rATG bezeichnet) als GvHD-Prophylaxe Standard.

A) PTCy oder rATG Prophylaxe bei MRD-alloSCT

Es gibt keine wesentliche Evidenz, die rATG mit PTCy bei MRD-alloSCT vergleicht. Vier randomisierte Studien verglichen die PTCy-Prophylaxe mit einem Standard ohne rATG und es wurden auch einige MRD-alloSCT eingeschlossen[5–8]. Die Inzidenz von aGvHD und cGvHD war mit PTCy in der CTN 1703-Studie signifikant reduziert[8]. Dagegen wurden in einer EBMT retrospektiven Studie keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität MRD-alloSCT mit oder ohne PTCy berichtet[9]. Allerdings wurden die Rückfallraten von Leukämien deutlich reduziert (21 % vs. 41 %). Die klinischen Daten, die den Einsatz von rATG bei MRD-alloSCT unterstützen haben dagegen eine hohe Evidenz. Reduzierte cGvHD-Raten wurden bei MRD-alloSCT in mehreren klinischen Studien gezeigt[10–13]. In den aktualisierten Empfehlungen der EBMT wird daher rATG bei MRD-alloSCT primär empfohlen. Basierend auf den oben genannten Daten wird PTCy als potenzielle Option zur Prävention von GvHD gegenüber Immunsuppression ohne rATG für Empfänger von MRD-alloSCT eingeschätzt.

B) PTCy oder rATG Prophylaxe bei MUD-alloSCT

Bisheriger Standard in Europa ist die Verwendung von rATG als GvHD Prophylaxe im MUD-alloSCT Setting. Dies basiert auf Veröffentlichungen mit hoher Evidenz, die reduzierte cGvHD-Raten bei MUD-Transplantationen belegen, wenn rATG verwendet wird[1, 14, 15].

Mehrere Studien, darunter vier randomisierte kontrollierte Studien, verglichen die PTCy-Prophylaxe mit keiner PTCy (ohne rATG) bei MUD-alloSCT[5–8]. Die Inzidenz sowohl schwerer aGvHD als auch schwerer cGvHD war signifikant reduziert. Basierend auf diesen Daten sollte PTCy bei Empfängern einer alloSCT aus MUD der GvHD-Prophylaxe ohne rATG vorgezogen werden. Die Evidenz zum Vergleich von PTCy und rATG umfasst zwei randomisierte Studien[1, 22]. Eine randomisierte Studie berichtete über keinen signifikanten Unterschied in den wesentlichen Ergebnissen der Patienten, die entweder eine PTCy- oder rATG-Prophylaxe bei MUD-alloSCT erhalten hatten. Die andere randomisierte Studie wurde vorzeitig nach der Aufnahme von 33 Patienten abgebrochen[22]. Eine Metaanalyse fasste die Ergebnisse von sechs retrospektiven Studien zusammen, an denen insgesamt 2.379 Patienten teilnahmen, die entweder PTCy oder rATG zur GvHD-Prophylaxe nach MUD-alloSCT erhielten[23]: niedrigere Raten von aGvHD, niedrigere therapiebedingte Mortalität und ein höheres Gesamtüberleben wurden bei PTCy berichtet. Basierend auf diesen Daten sowie den Langzeitergebnissen mit rATG empfiehlt die EBMT derzeit entweder rATG oder PTCy zu verwenden bei MUD-alloSCT.

C) PTCy oder rATG Prophylaxe bei MMUD-alloSCT

Die Verwendung von rATG in alloSCTs von MMUD in Europa gehört zum Standard der Behandlung und es liegen keine direkten Belege für die PTCy-Prophylaxe im Vergleich zum Verzicht auf die Verwendung von rATG vor. Es gab keine randomisierten Studien, in denen die Prophylaxe von PTCy vs. rATG bei MMUD-alloSCT speziell verglichen wurde, aber zwei retrospektive Studien und eine Metaanalyse, die dieser speziellen Population gewidmet waren, zeigten keine signifikante Verringerung der Inzidenz oder des Schweregrads von aGvHD oder cGvHD bei Patienten, die PTCy erhielten[16–18]. Basierend auf diesen Daten empfiehlt die EBMT entweder rATG oder PTCy zur Vorbeugung der GvHD bei Patientinnen und Patienten

einzusetzen, die sich einer MMUD-alloSCT unterziehen.

Behandlung der aGvHD (Tabelle 2)

Die Standardbehandlung der aGvHD ≥2 ist die Therapie mit Steroiden (2–2,5 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Prednison). Eine randomisierte Studie zeigte mehr Infektionen und keinen Vorteil hinsichtlich der Entwicklung einer aGvHD vom Grad III-IV, wenn aGvHD vom Grad I behandelt wurde[19]. Eine Ausnahme ist die aGvHD Grad II mit isolierten Haut- oder oberen GI-Trakt-Manifestationen, die mit niedrigeren Steroiddosen, wie 1 mg/kg/Tag MP Methylprednisolon oder Prednison behandelt werden kann. Retrospektive Analysen und eine randomisierte Studie zeigten die Wirksamkeit von 1,0 mg/kg/Tag Prednison in dieser Situation[20,22]. Eine kürzlich durchgeführte randomisierte Studie wies 102 Patienten mit aGvHD Grad II mit isolierten Haut- oder oberen GI-Trakt-Manifestationen 0,5 gegenüber 1,0 mg/kg Prednison zu und zeigte, dass niedrigere Prednison-Dosen (0,5 mg/kg/Tag) genauso wirksam waren[20].

Im Falle eines Versagens von Steroiden ist Ruxolitinib die Standardtherapie. In der randomisierten Studie, die zur Zulassung von Ruxolitinib führte (REACH2), betrug die Gesamtansprechrate der aGvHD 55 % im Ruxolitinib-Arm gegenüber 39 % im Kontrollarm mit der besten verfügbaren Therapie[22]. Die Daten aus Metaanalysen liegen in einem ähnlichen Bereich. Andererseits unterschied sich die therapiebedingte Mortalität (NRM, non-relapse mortality) bei mit Ruxolitinib behandelten Patienten nicht von der Kontrollgruppe. Das Überleben ohne GvHD oder Rückfall war nach einem Monat und nach 18 Monaten bei mit Ruxolitinib behandelten Patienten mit SR-aGvHD durchweg besser. Aufgrund dieser Daten empfiehlt die EBMT Ruxolitinib als Primärbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit SR-aGvHD. Aufgrund der bekannten Hämatotoxizität von Ruxolitinib empfiehlt die EBMT jedoch Ruxolitinib bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Zytopenie oder schweren unkontrollierten Infektionen mit Vorsicht anzuwenden.

Neue EBMT-Empfehlungen, 2024 publiziert[1]	
Empfehlung	**Kommentar**
Bei Erwachsenen mit steroidrefraktärer aGvHD wird die Anwendung von Ruxolitinib empfohlen.	Starker positiver Effekt auf die Gesamtansprechrate sowie das ausfallfreie Überleben in einer randomisierten Studie[22] und drei Metaanalysen[63–65] ohne relevante Zunahme unerwünschter Wirkungen.
Weiterhin geltende EBMT-Empfehlungen, 2020 publiziert[53]	
Empfehlung	**Kommentar**
Die Entscheidung, eine Behandlung der aGvHD einzuleiten, basiert auf klinischen Anzeichen. Es werden Biopsien vor Beginn der Behandlung empfohlen, die Entscheidung zur Behandlung sollte jedoch nicht bis nach der histologischen Befunderhebung verschoben werden.	Standardpraxis und Expertenmeinung
Bei aGvHD Grad II oder höher wird eine systemische Behandlung eingeleitet.	Mehr Infektionen und kein Vorteil hinsichtlich der Entwicklung einer aGvHD vom Grad III–IV, wenn aGvHD vom Grad I in einer randomisierten Studie behandelt wurde[19].
Die Erstbehandlung der aGvHD ist Methylprednisolon (MP) mit einer Anfangsdosis von 2 mg/kg/Tag. Prednison in einer Dosis von 2,0–2,5 mg/kg/Tag gilt als gleichwertig mit MP.	Eine Metaanalyse von sieben randomisierten Studien berichtete über eine um 14 % geringere Überlebensrate bei Patienten, die zusätzlich zu Steroiden weitere immunmodulierende Wirkstoffe (MMF, ATG, Infliximab, Anti-IL2-Antikörper) erhielten[66]. Höhere Methylprednisolon-Dosen (10 mg/kg/Tag) taten dies nicht Verbesserung der Ergebnisse im Vergleich zu Standarddosen von 2 mg/kg/Tag[67].

MMF: *Mycophenolate-Mofetil;* ***MP:*** *Methylprednisolon;*

Tabelle 2 (Teil 1): Empfehlungen der EBMT zur Behandlung der aGvHD

Empfehlung	Kommentar
aGvHD Grad II mit isolierten Manifestationen auf der Haut oder im oberen Gastrointestinaltrakt kann mit niedrigeren Steroiddosen, wie 1 mg/kg/Tag MP oder Prednison behandelt werden.	Retrospektive Analysen und randomisierte Studien zeigten die Wirksamkeit von 1,0 mg/kg/Tag Prednison[20, 21].
Während der ersten sieben Tage wird keine Dosisreduktion empfohlen, parenterale Steroide können jedoch abgesetzt und orale Steroide verwendet werden, bis alle Anzeichen einer aGvHD verschwunden sind. Die Ausschleichung der Dosis erfolgt langsam und abhängig vom Ansprechen: Im Falle eines vollständigen Ansprechens sollte die Steroiddosis in etwa vier Wochen schrittweise auf 10 % der Anfangsdosis reduziert werden. Im Falle einer steroidresistenten GvHD kann die Langzeitanwendung von Steroiden zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Daher wird eine Zweitlinientherapie empfohlen.	Die Aussagen basieren größtenteils auf Expertenmeinungen. In einer kleinen randomisierten Studie wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen einer schnellen Steroidausschleichung und einer langsameren Steroidausschleichung festgestellt[68].
Topische Steroide sind bei aGvHD vom Hautgrad I ausreichend. Bei fortgeschrittener Erkrankung können sie bei Bedarf zusätzlich zur systemischen Behandlung eingesetzt werden.	Standardpraxis und Expertenmeinung
Nicht resorbierbare orale Steroide wie Budesonid (9 mg/Tag) oder orales Beclomethason (1,3–2,0 mg viermal täglich) können zusätzlich zu systemischen Kortikosteroiden zur Behandlung von gastrointestinaler aGvHD verabreicht werden.	Zwei kleine randomisierte Studien an Patienten mit systemischen Steroiden gegen gastrointestinale aGvHD testeten Beclomethason 8 mg/Tag im Vergleich zu Placebo und fanden ein günstiges Ansprechen auf die Behandlung und eine verringerte Mortalität[69, 70].
Eine Zweitlinienbehandlung für aGvHD wird empfohlen, wenn eine Kortikosteroidresistenz oder -abhängigkeit auftritt.	Standardpraxis und Expertenmeinung

MMF: *Mycophenolate-Mofetil;* ***MP:*** *Methylprednisolon;*

Tabelle 2 (Teil 2): Empfehlungen der EBMT zur Behandlung der aGvHD

Behandlung der cGvHD (Tabelle 3)

Die Primärbehandlung bei neu diagnostizierter cGvHD wird mit Steroiden durchgefürht. In randomisierten Studien wurde der Zusatz anderer Wirkstoffe (Azathioprin, Cyclosporin, Thalidomid, MMF, Hydroxychloroquin oder CsA) zu Prednison untersucht und konnte bei Patienten mit cGvHD mit Standardrisiko keinen klinisch bedeutsamen Nutzen nachweisen[23–25]. Trotz dieser enttäuschenden Ergebnisse bei cGvHD mit Standardrisiko, ist die primäre Zugabe eines anderen Immunsuppressivums zur Einsparung von Steroiden eine wertvolle Option bei Patienten mit sehr schwerer cGvHD. Die Erstbehandlung des Bronchiolitis-Obliterans-Syndroms (BOS) sollte in Kombination mit systemischen Steroiden erfolgen. Eine Metaanalyse und retrospektive Studien unterstützen die Anwendung des FAM-Regimes (inhaliertes Fluticason 440 µg zweimal täglich, Azithromycin 250 mg dreimal wöchentlich und Montelukast 10 mg täglich)[26–28].

Der klinische Standard zur primären Behandlung der SR-cGvHD ist die Anwendung von Ruxolitinib. Diese Empfehlung basiert im Wesentlichen auf Ergebnissen aus einer randomisierten, kontrollierten Studie (REACH3), in der Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie verglichen wurde (z. B. extrakorporale Photopherese (ECP), Mycophenolat-Mofetil, Ibrutinib)[29]. Die Gesamtansprechrate der cGvHD betrug 49,7 % gegenüber 25,6 % im Ruxolitinib- vs. Kontrollarm. Die Erkenntnisse aus Metaanalysen, in denen Daten aus mehreren retrospektiven Praxisstudien gebündelt wurden, stimmten mit den

Neue EBMT-Empfehlungen, 2024 publiziert[1]	
Empfehlung	**Kommentar**
Bei Erwachsenen mit steroidrefraktärer cGvHD wird die Anwendung von Ruxolitinib empfohlen.	Starke positive Wirkung auf die Gesamtansprechrate sowie das ausfallfreie Überleben in einer randomisierten Studie[29], einer tendenziell angepassten retrospektiven Analyse und Metaanalysen[63–65].
Bei Erwachsenen mit steroidrefraktärer cGvHD ist Belumosudil eine potenzielle Therapieoption.	Ermutigende Gesamtansprechraten in nicht randomisierten Studien mit einer Gruppe stark vorbehandelter Patienten, die ein niedriges arzneimittelinduziertes Toxizitätsprofil aufweisen[71, 72].
Bei Erwachsenen mit steroidrefraktärer cGvHD ist Ibrutinib eine potenzielle Therapieoption.	Ermutigende Gesamtansprechraten in nicht randomisierten Studien bei Patienten mit mäßiger GvHD-Belastung und einem akzeptablen Toxizitätsprofil[73-75].
Weiterhin geltende EBMT-Empfehlungen, 2020 publiziert[53]	
Empfehlung	**Kommentar**
Die Entscheidung, mit der Behandlung von cGvHD zu beginnen, basiert auf der Art der Symptome, dem Schweregrad (gemäß NIH mittelschwer und schwer) und der Dynamik des Fortschreitens im Zusammenhang mit anderen relevanten Variablen wie Krankheitsrisiko, Chimärismus und minimalen Resterkrankungen.	Standardpraxis und Expertenmeinung
Die Erstbehandlung bei neu diagnostizierter cGvHD sind Steroide.	In randomisierten Studien wurde der Zusatz anderer Wirkstoffe (Azathioprin, Cyclosporin, Thalidomid, MMF, Hydroxychloroquin oder CsA) zu Prednison untersucht und es konnte kein klinisch bedeutsamer Nutzen bei Patienten mit cGvHD mit Standardrisiko nachgewiesen werden[23–25].
Bei schwerer cGvHD ist die primäre Zugabe eines anderen Immunsuppressivums zur Einsparung von Steroiden eine wertvolle Option.	Expertenmeinung
Das Kortikosteroid der ersten Wahl ist Prednison in einer oralen Dosis von 1 mg/kg.	Standardpraxis und Expertenmeinung
Wenn der Patient bereits eine Kortikosteroidbehandlung erhält (z. B. nach der Behandlung von aGvHD), kann die Kortikosteroiddosis erhöht werden (wenn sie unter 1 mg/kg liegt) und normalerweise wird eine alternative Strategie angewendet, wie z. B. Calcineurin-Inhibitor oder ECP.	Standardpraxis und Expertenmeinung
Wenn der Patient zum Zeitpunkt des Beginns der cGvHD bereits die volle Dosis Kortikosteroid und CsA erhält, ist keine Standardbehandlung verfügbar: Die Fortsetzung der Kortikosteroid- und CsA-Therapie mit optimalen, unterstützenden Maßnahmen ist eine gültige Option, häufig wird jedoch eine Änderung der immunsuppressiven Therapie durchgeführt. Diese Patienten sollten nach Möglichkeit in klinischen Studien behandelt werden.	Expertenmeinung

BOS: *Bronchiolitis-obliterans-Syndrom;* ***CsA:*** *Cyclosporin A;* ***ECP:*** *extrakorporale Photopherese;* ***FAM:*** *Fluticason, Azithromycin und Montelukast;* ***MMF:*** *Mycophenolate-Mofetil;* ***NIH:*** *National Institutes of Health*

Tabelle 3 (Teil 1): Empfehlungen der EBMT zur Behandlung der cGvHD

Empfehlung	Kommentar
Als Erstbehandlung des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms (BOS) wird das FAM-Regime (Fluticason, Azithromycin und Montelukast) in Kombination mit systemischen Steroiden empfohlen. Eine längere Anwendung von Azithromycin nach Abklingen des BOS wird jedoch aufgrund der Möglichkeit eines erhöhten Rückfallrisikos nicht empfohlen.	Es gibt ermutigende Daten aus nicht randomisierten Studien, die den therapeutischen Einsatz des FAM-Regimes (inhaliertes Fluticason 440 µg zweimal täglich, Azithromycin 250 mg dreimal wöchentlich und Montelukast 10 mg täglich) unterstützen[26–28]. Bei Patienten mit alloSCT war Azithromycin (250 mg dreimal pro Woche) mit erhöhten Rückfallraten verbunden[76].
Die zur vorläufigen Beurteilung der Wirksamkeit der Erstlinienbehandlung von cGvHD benötigte Zeit beträgt mindestens einen Monat.	Expertenmeinung

BOS: *Bronchiolitis-obliterans-Syndrom;* ***CsA:*** *Cyclosporin A;* ***ECP:*** *extrakorporale Photopherese;* ***FAM:*** *Fluticason, Azithromycin und Montelukast;* ***MMF:*** *Mycophenolate-Mofetil;* ***NIH:*** *National Institutes of Health*

Tabelle 3 (Teil 2): Empfehlungen der EBMT zur Behandlung der cGvHD

Ergebnissen der randomisierten Studie überein. Die therapiebedingte Mortalität (NRM) unterschied sich weder in der randomisierten Studie noch in unterstützenden Studien. Das ausfallfreie Überleben betrug 74,9 % bei den mit Ruxolitinib behandelten Patienten gegenüber 44,5 % im Standardarm der REACH-3-Studie. Aufgrund dieser Daten empfiehlt die EBMT Ruxolitinib als Standard Primärbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit SR-cGvHD. Auch hier wird empfohlen, Ruxolitinib angesichts des Nebenwirkungsprofils bei schwerer Zytopenie oder schweren unkontrollierten Infektionen, mit Vorsicht anzuwenden.

ZELLULÄRE THERAPIEN BEI DER GVHD

T-Zell-basierte Therapien

T-Lymphozyten spielen eine zentrale Rolle im Immunsystem. Herkömmliche T-Lymphozyten entsprechen CD4+-T-Zellen, die eine Vielzahl von Zytokinen absondern. CD8+-T-Zellen definieren eine zytotoxische T-Zellpopulation, die in der Lage ist, Zielzellen abzutöten. Diese Populationen schützen den Organismus vor Infektionen und bösartigen Erkrankungen. Aus diesen Gründen wurden T-Lymphozyten häufig im Zusammenhang mit alloSCT eingesetzt, mit dem Ziel, Tumorzellen zu erkennen und abzutöten (Graft-versus-Leukemia-Effekt, GvL) und Infektionen, insbesondere opportunistische, zu kontrollieren. Neben diesen positiven Fähigkeiten sind T-Zellen jedoch auch an der Entwicklung von GvHD beteiligt.

Chimäre Antigenrezeptor Positive (CAR) T-Zellen

CARs sind chimäre Moleküle, die aus einem extrazellulären Teil mit Antigenspezifität, und einem intrazellulären Teil bestehen, der die Aktivierung der CAR-T-Zelle vermittelt. Während CAR-Konstrukte ursprünglich für den Einsatz in der Krebstherapie entwickelt wurden, könnten einige CARs auch zur Bekämpfung der bei GvHD auftretenden Entzündungsprozesse eingesetzt werden[30]. Verschiedene Immunzellen tragen zur Pathologie von cGvHD bei, darunter B-Zellen, die Antikörper produzieren, proinflammatorische Zytokine freisetzen und als Antigen-präsentierende Zellen wirken, um die Aktivierung von T-Zellen zu fördern. Die B-Zellen scheinen sowohl aufgrund intrinsischer als auch extrinsischer Faktoren überreagibel zu sein, was die Selektion potenziell schädlicher Zellen begünstigt, die sowohl gegen Allo- als auch gegen Autoantigene reagieren[31,32].

Aufgrund ihrer entzündungsfördernden Eigenschaften könnte die selektive Depletion von B-Zellen eine potenzielle Therapieoption bei Patienten mit cGvHD darstellen. Zu diesem Zweck wurden mehrere Medikamente mit unterschiedlichen Ergebnissen zugelassen. Eine der größten Einschränkungen dieses Ansatzes liegt im Fehlen einer klaren Spezifität, die häufig auf Oberflächenantigene abzielt, die auf verschiedenen Zellpopulationen exprimiert werden[33]. Eine mögliche Lösung könnte der Einsatz von Anti-B-Lymphozyten-CAR-T-Zellen sein, wie den Anti-CD19- oder Anti-CD22-CARs, die B-Lymphozyten eliminieren könnten. Insbesondere wurde eine vorteilhafte entzündungshemmende Aktivität von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Zusammenhang mit Autoimmunerkran-

kungen wie systemischem Lupus erythematodes gezeigt, indem bei zu Lupus neigenden Mäusen verringerte Mengen an Autoantikörpern und Immunkomplexen nachgewiesen wurden. Allerdings fehlen noch immer klinische Beweise für eine Rolle von Anti-CD19-CAR-T-Zellen bei der Behandlung von cGvHD beim Menschen[34].

Neben B-Zellen spielen auch Plasmazellen eine Rolle bei der Pathogenese von cGvHD. Insbesondere wurde gezeigt, dass cGvHD-Patienten im Verlauf der Krankheit Autoantikörper entwickeln können, die bei der Vermittlung von Gewebeschäden eine Rolle spielen könnten[35,36]. Präklinische Mausmodelle zeigten deutlich, dass es zu einer Verminderung an Antikörper-sekretierenden Zellen kommt und die klinischen Manifestationen von cGvHD sich abschwächen[37]. Anti-BCMA-CAR-T-Zellen können Plasmazellen effizient abtöten und wurden mit ermutigenden Ergebnissen zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom eingesetzt[38]. Angesichts ihrer potenziellen Rolle bei der Pathogenese von cGvHD könnten Anti-BCMA-CAR-T-Zellen Plasmazellen effizient abtöten. BCMA-CAR-T-Zellen könnten aufgrund der Erschöpfung allo- und autoreaktiver Plasmazellen neue therapeutische Szenarien eröffnen.

Vor allem T-Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der GvHD. Auch hier ist der Einsatz von CAR-T-Zellen möglich: Anti-CD7-CAR-T-Zellen wurden entwickelt, um T-Zellen im Zusammenhang mit T-Zell-Malignomen aufgrund der selektiven Expression von CD7 auf T-Lymphozyten und NK-Zellen gezielt zu eliminieren. Diese Strategie könnte möglicherweise auch im Zusammenhang mit GvHD eingesetzt werden, um die durch T-Zellen vermittelte Entzündungsreaktion zu kontrollieren[39].

Neben Immunzellen sind auch andere Zellen an der Entstehung von Gewebeschäden bei der GvHD beteiligt. Insbesondere bei der cGvHD spielen Fibroblasten eine nachgewiesene Rolle bei der Vermittlung von Kollagenablagerungen und Fibrose, besonders in der Haut und der Lunge. Die Lungenfibrose ist eine der wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität bei cGvHD-Patientinnen und Patienten. Publiziert ist ein Anti-Fibroblasten-Aktivierungsprotein (FAP)-CAR-Konstrukt, um Fibroblasten anzugreifen und abzutöten[40]. Anti-FAP-CAR-T-Zellen wurden in einem präklinischen Mausmodell für Herzfibrose evaluiert und erwiesen sich als wirksam bei der Verbesserung der Herzläsionen. Insbesondere zeigten die behandelten Mäuse im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Verringerung der Menge an Fibroblasten und damit der Fibrose. Die Therapie war mit einer Verbesserung kardialer Funktionsparameter wie fraktioneller Verkürzung und Einströmgeschwindigkeit der Mitralklappe verbunden[40]. Angesichts der wichtigen Rolle von Fibroblasten bei der cGvHD-Pathogenese könnten Anti-FAP-CAR-T-Zellen ein vielversprechendes therapeutisches Instrument darstellen.

Regulatorische T-Zellen (Tregs)

Tregs stellen eine Untergruppe von CD4+-T-Lymphozyten dar, die auf die Kontrolle von Immunreaktionen und die Aufrechterhaltung der Immuntoleranz spezialisiert sind. Tregs sind mit unterdrückenden Fähigkeiten ausgestattet, die entweder über die Sekretion von Mediatoren oder über den Kontakt von Zelle zu Zelle ausgeübt werden können. Ihre Wirkung ist für die korrekte Homöostase des Immunsystems von grundlegender Bedeutung. Im Kontext der alloSCT scheint das Gleichgewicht zwischen Effektor- und supprimierenden T-Zellen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der GvHD zu spielen.

Die erste klinische Studie am Menschen, die eine Treg-Infusion als adjuvante Therapie bei refraktärer GvHD testete, wurde 2009 von Trzonkowski et al. veröffentlicht[41]. Donor-Tregs wurden mit Anti-CD3-/CD28-Kügelchen inkubiert und mit hochdosiertem IL-2 expandiert. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Linderung der Symptome, was eine Verringerung der Immunsuppression ermöglichte. Im Jahr 2015 verwendeten Theil et al. eine Adoptivtherapie mit expandierten Donor-Tregs zur Behandlung refraktärer GvHD bei Patienten mit akuter Leukämie, die sich einer alloSCT unterzogen[42]. Die expandierten Zellen zeigten *in vitro* eine unterdrückende Funktion und wurden im Mittel 35 Wochen nach der Transplantation infundiert. Fünf Patienten erhielten eine Infusion. Bei zwei von fünf Patienten kam es zu einem Anstieg der zirkulierenden Tregs und einer teilweisen Verbesserung der GvHD[42].

Später untersuchten Johnston et al. die Sicherheit und Verträglichkeit der Treg-Therapie bei steroidrefraktärer cGvHD bei MRD-alloSCT unter Verwendung hochaufgereinigter, von Spendern stammender Tregs. Die Tregs wurden in einer einzigen Infusion in drei verschiedenen Dosen verabreicht. Die maximal erreichbare Dosis ohne *ex-vivo*-Expansion betrug 1,5 x 10^6 Treg/kg, was zu ermutigenden vorläufigen klinischen Reaktionen führte[43].

Im Jahr 2015 wurde das klinische Konsortium TREGeneration mit dem primären Ziel gegründet, die Sicherheit (Phase 1) und vorläufige Wirksamkeit (Phase 2) verschiedener von Spendern stammender Treg-Produkte für die Behandlung von Patienten mit SR-cGvHD nach alloSCT zu testen. Diese Forschung wird parallel in mehreren Institutionen durchgeführt und verwendet unterschiedli-

che Protokolle für die Treg-Vorbereitung und / oder -Verabreichung. Die Ergebnisse der am Dana Farber Cancer Institute-Boston durchgeführten Phase-1-Studie wurden kürzlich veröffentlicht. Diese Gruppe zeigte, dass eine einzelne Infusion polyklonaler Treg-angereicherter Lymphozyten vom ursprünglichen Stammzellspender, gefolgt von täglicher niedrig dosierter IL-2-Behandlung, sicher und gut verträglich war und einen klinischen Nutzen brachte, auch bei Patienten mit unzureichender Reaktion auf IL-2 allein[44]. Darüber hinaus kam es zu einer Zunahme der Vielfalt des Treg-Repertoires mit einer Ausweitung und langfristigen Persistenz infundierter Treg-Klonotypen.

Insgesamt wurde die Sicherheit der adoptiven Treg-Immuntherapie erfolgreich validiert. Es wurden jedoch neue Fragen hinsichtlich der idealen Quelle, der Isolierungsmethode, der Dosis und des Zeitpunkts der Treg-Infusion aufgeworfen. Laufende klinische Studien, die die Wirksamkeit der Treg-Infusion zur Vorbeugung und Behandlung von GvHD in größeren Populationen untersuchen, werden zur Klärung dieser Fragen beitragen und uns in naher Zukunft wichtige zusätzliche Informationen über die klinische Umsetzung dieser Zellen liefern.

Mesenchymale Stromazellen (MSC)

MSCs sind fibroblastenähnliche multipotente Vorläuferzellen mit immunsuppressiven Eigenschaften. Obwohl MSCs in klinischen Studien zur GvHD-Therapie ausgiebig eingesetzt wurden und eine gewisse Wirksamkeit gezeigt haben, erreichten einige Studien keine statistische Signifikanz. Die Ansprechraten waren zwischen 30 und 80 % variabel. Dies kann auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass viele Studienpatienten stark vorbehandelt wurden, sowie auf unterschiedliche Anwendungsverfahren, Dosierungen und Produktionsprotokolle. Darüber hinaus kann die Quelle der MSCs entscheidend für die therapeutische Wirksamkeit sein, wie präklinische *in-vivo*- und *in-vitro*-Studien gezeigt haben.

Der erste Bericht über die Behandlung steroidrefraktärer cGvHD mit MSCs umfasste 19 Patienten[45]. Sie erhielten eine mittlere Dosis von aus dem Knochenmark stammenden MSCs von gesunden Spendern mit 0,6 x 10^6 Zellen/kg. 73,3 % der Patienten reagierten gut mit vier vollständigen und zehn teilweisen Remissionen, während fünf Patienten an einem Rückfall (n=2) und cGvHD-bedingten Komplikationen (n=3) starben. Bei keinem Patienten traten während oder unmittelbar nach der MSC-Verabreichung unerwünschte Ereignisse auf. Interessanterweise ging die klinische Verbesserung mit einem erhöhten Verhältnis von CD5+/CD5--B-Zellen bzw. CD28-/CD28+-T-Zellen einher, was auf eine Verschiebung hin zum toleranteren immunologischen Phänotyp hindeutet. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Verabreichung von MSC eine wirksame Rettungstherapie für refraktäre cGvHD sein kann[45].

Kürzlich überprüften und metaanalysierten Li et al. sechs randomisierte und 13 nicht randomisierte kontrollierte Studien, in denen die MSC-Co-Transplantation bei alloSCT mit alloSCT allein verglichen wurde[46]. Im Allgemeinen verbesserte eine Co-Infusion von MSCs die Transplantation und verringerte das Risiko einer cGvHD, jedoch mit weniger ausgeprägtem Effekt auf aGvHD und therapiebedingter Mortalität (NRM). Insbesondere unterstützen die erhaltenen Daten die Anwendung von MSCs bei Kindern und jungen Menschen, die mit HLA-nicht-identischer SCT cotransplantiert wurden[46]. Die Daten bestätigen eine frühere Studie, die zeigt, dass die MSC-Therapie zu erheblichen Verbesserungen im Hinblick auf das vollständige Ansprechen und das Gesamtüberleben bei cGvHD führte, mit wiederum geringerem Einfluss auf die Inzidenz, den Rückfall oder den Tod durch aGvHD[47].

MSCs können auch bei Patienten mit schwerer refraktärer cGvHD wirken und dennoch dauerhafte Reaktionen hervorrufen. In einer aktuellen Studie von Boberg et al. erhielten elf Patienten über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten wiederholte Infusionen allogener, aus dem Knochenmark stammender MSCs. Sechs Patienten reagierten auf die MSC-Behandlung gemäß den Ansprechkriterien der National Institutes of Health, begleitet von einer Verbesserung der GvHD-bedingten Symptome und der Lebensqualität. Bemerkenswert ist, dass die MSC-Behandlung sieben Tage nach jeder Infusion mit einem signifikanten Anstieg der naiven T-Zellen, B-Zellen und Tregs verbunden war. Bereits vor der Behandlung hatten die Responder höhere Werte an naiven T- und B-Zellen. Darüber hinaus waren die CXCL9- und CXCL10-Chemokinspiegel bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern stark erhöht, was sie zu potenziellen neuen Biomarkern für das MSC-Therapieergebnis macht[48].

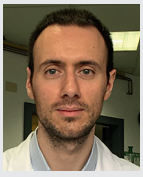
Ein alternativer Wirkmechanismus, der MSC-behandelten Patienten mit cGvHD zugutekommen könnte, ist die Induktion von CD5+-regulatorischen B-Zellen. In einer prospektiven klinischen Studie wurden 23 refraktäre cGvHD-Patientinnen und Patienten mit Knochenmark-MSCs von Drittanbietern behandelt. 20 von 23 Patienten zeigten über einen Nachbeobachtungszeitraum von zwölf Monaten ein vollständiges oder teilweises Ansprechen. Die klinische Verbesserung ging mit einer deutlich erhöhten Anzahl IL-10-produzierender CD5+ B-Zellen einher. Wichtig ist, dass CD5+-B-Zellen von cGvHD-Patienten nach der MSC-Behandlung eine erhöhte IL-10-Ex-

pression zeigten, was mit einer verringerten Produktion entzündlicher Zytokine durch T-Zellen verbunden war[49].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass MSCs im Allgemeinen für die Behandlung von refraktärer GvHD geeignet sind. Um diese Therapieoption weiter voranzutreiben, sind jedoch größere randomisierte, kontrollierte Studien mit wiederholten Zelldosen und gut konzipierten Biomarkerstudien erforderlich.

Die Autoren

Prof. Dr. med. Olaf Penack
Direktor Advanced Cellular Therapy Program
Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum
olaf.penack@charite.de



Dr. Matteo Doglio
Postdoktorand
Labor für experimentelle Hämatologie
Abteilung für Immunologie, Transplantation und Infektionskrankheiten
Vita-Salute-Universität
doglio.matteo@hsr.it

Prof. Marit Inngjerdingen
Abteilungsleiterin Pharmakologie
Universität Oslo
marit.inngjerdingen@medisin.uio.no

Dr. rer. nat. Katarina Riesner
Postdoktorandin
Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum
katarina.riesner@charite.de

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

Dr. biol. hum. Christine Neuchel, PD Dr. med. Daniel Fürst

Trends in der Blutstammzellspendersuche

Zusammenfassung

Die allogene Blutstammzelltransplantation ist eine kurative Behandlungsoption für eine Vielzahl von lebensbedrohlichen Erkrankungen des blutbildenden Systems. Durch die Verbesserung der Behandlungs- und Spendersuchtrategien sowie durch die Verfügbarkeit einer zunehmend großen Zahl an unverwandten Blutstammzellspendern weltweit hat sich diese Behandlungsform von einem experimentellen Verfahren zu einem klinischen Routineverfahren entwickelt. Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms hat über technologischen Fortschritt hier in den letzten 20 Jahren zu erheblichem Wissenszuwachs geführt, der sich in der Weiterentwicklung der Spenderauswahlstrategien wiederspiegelt. In diesem Übersichtsartikel erläutern wir die Veränderungen und Entwicklungen in der Spendersuche für die unverwandte Blutstammzelltransplantation unter verschiedenen Gesichtspunkten.

Summary

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a curative treatment option for a variety of life-threatening diseases of the hematopoietic system. Through the improvement of treatment protocols and donor search strategies as well as the availability of increasingly large numbers of unrelated blood stem cell donors worldwide, this form of treatment has evolved into a clinical routine procedure. The decoding of the human genome has led to a significant increase in knowledge over the last 20 years, which promoted changes in donor typing and selection strategies over time. In this review article, we summarize and explain changes and developments in the search of donors for unrelated blood stem cell transplantation under various aspects.

Die allogene Blutstammzelltransplantation ist eine lebensrettende Behandlungsform für schwerwiegende Erkrankungen des blutbildenden Systems. Bei einer Blutstammzellspende werden gesunde Stammzellen von freiwilligen Spenderinnen und Spendern entnommen und ähnlich einer Bluttransfusion über die Vene des Patienten transfundiert. Dafür können die Blutstammzellen direkt aus dem Knochenmark, nach Gabe des Wirkstoffes G-CSF mittels Apherese oder aus Nabelschnurblut gewonnen werden. Diese gesunden Blutstammzellen finden den Weg ins Knochenmark des Patienten, nisten sich dort ein, teilen sich und stellen so ein gesundes blutbildendes System im Patienten her. Neben dieser Gabe von fremden (allogenen) Blutstammzellen können bei bestimmten Erkrankungen auch die körpereigenen (autologen) Blutstammzellen entnommen und nach einer Chemotherapie wieder zurück transfundiert werden. Seit den Anfängen in den 60er-Jahren des letzten Jahrhunderts haben Fortschritte in der begleitenden klinischen Behandlung, der Immunsuppression und der Diagnostik der Gewebemerkmale (HLA-Merkmale) dazu geführt, dass die Blutstammzelltransplantation von einem experimentellen Verfahren zu einem klinischen Routineverfahren übergegangen ist. Besonders bei akuten Leukämien mit hohem Risiko stellt die Blutstammzelltransplantation oft die Behandlung der ersten Wahl dar. Insbesondere die Initiativen zur Registrierung von unverwandten Blutstammzellspendern weltweit ist eine Erfolgsgeschichte, die es ermöglicht, Patienten und Patientinnen zu helfen, die über keinen geeigneten Familienspender verfügen. Seit den Anfängen in den 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts sind heute mehr als 42 Millionen freiwillige unverwandte Blutstammzellspenderinnen und Blutstammzellspender weltweit registriert, davon allein in Deutschland mehr als zehn Millionen. Spender in Deutschland stellen also rund ein Viertel des Gesamtbestands im WMDA-Netzwerk dar (World Marrow Donor Association, https://statistics.wmda.info/, Stand 06/2024). Um den geeignetsten Spender zu finden, ist es notwendig international vernetzt zu sein und bei Bedarf auch im Ausland suchen zu können. Dies ist oft notwendig bei Patienten mit seltenen Merkmalen oder bei Patienten, die einen Migrationshintergrund haben. Dieses Netzwerk für die Blutstammzellspendersuche und die Kommunikation zwischen deutschen Spenderdateien, Sucheinheiten, Transplantationszentren und internationalen Spenderregistern wird auf nationaler Ebene vom ZKRD (Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland gemeinnützige GmbH), einem Tochterunternehmen des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen mit Sitz in Ulm übernommen. Die Prozesse zur Spenderauswahl sind entsprechend dem Stand der Wissenschaft und Technik im Fluss und unter kontinuierlicher Weiterentwicklung. Eine aktuelle Übersicht zum Stand und zu den Trends in der Blutstammzellspendersuche haben wir für Sie in den folgenden Abschnitten zusammengestellt.

ENTWICKLUNGEN WELTWEIT UND IN EUROPA

Mit Beginn der Blutstammzelltransplantation als Therapieform stand nur die Spende aus Knochenmark (KM) zur Verfügung. Die Sammlung von Blutstammzellen aus dem peripheren Blut des Spenders (periphere Blutstammzellpräparate, PBSZ) kam seit den 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts als für den Spender weniger belastende Methode hinzu. Eine weitere Blutstammzellquelle ist die Transplantation von Nabelschnurblut (NB), welche in Deutschland allerdings nur eine untergeordnete Rolle spielt. Alle drei Methoden haben für Patienten spezifische Vor- und Nachteile. Mit Beginn der 2000er-Jahre nahm jedoch vor allem der Anteil der PBSZ-Transplantationen stark zu. Weltweit werden aktuell knapp 80 % der allogenen Spenden mit PBSC durchgeführt, während auf KM und NB jeweils 11 % bzw. 9 % entfallen (WMDA Global Trends Report). Als Spender und Spenderinnen standen lange Zeit nur Geschwisterspender mit komplett identischen HLA-Merkmalen zur Verfügung. Dies hat sich vor allem mit Beginn der Typisierung mittels Sequenzanalyse der HLA-Merkmale deutlich gewandelt. Molekulargenetische Methoden ermöglichen eine genauere, schnellere und kostengünstigere Bestimmung der HLA-Merkmale. Dadurch konnte die Zahl der registrierten Blutstammzellspenderinnen und Spender erheblich gesteigert und die Typisierung in besserer Qualität und mit höherem Informationsgehalt durchgeführt werden. Nicht verwandte Spender und Spenderinnen stellen mittlerweile den größten Anteil im Spenderpool dar, aber auch die Transplantation mit Blutstammzellen von Verwandten, die nur zur Hälfte HLA-ident (haploident) sind, hat im letzten Jahrzehnt dank neuer Methoden zur Vermeidung unerwünschter Immunreaktionen (Transplantat-gegen-Empfänger-Unverträglichkeit / GvHD) deutlich zugenommen. Neuere Daten zeigen, dass die haploidente Transplantation mittlerweile vergleichbare Ergebnisse zeigt wie die nicht verwandte Transplantation. Zahlreiche Patientinnen und Patienten mit seltenen HLA-Merkmalen, die keinen passenden Geschwisterspender haben und für die kein geeigneter nicht verwandten Spender gefunden werden kann, haben durch diese moderne haploidente Transplantation nun eine gute Behandlungsoption. Fälle von Patienten, für die kein geeigneter Spender gefunden werden kann, sind heutzutage die absolute Ausnahme.

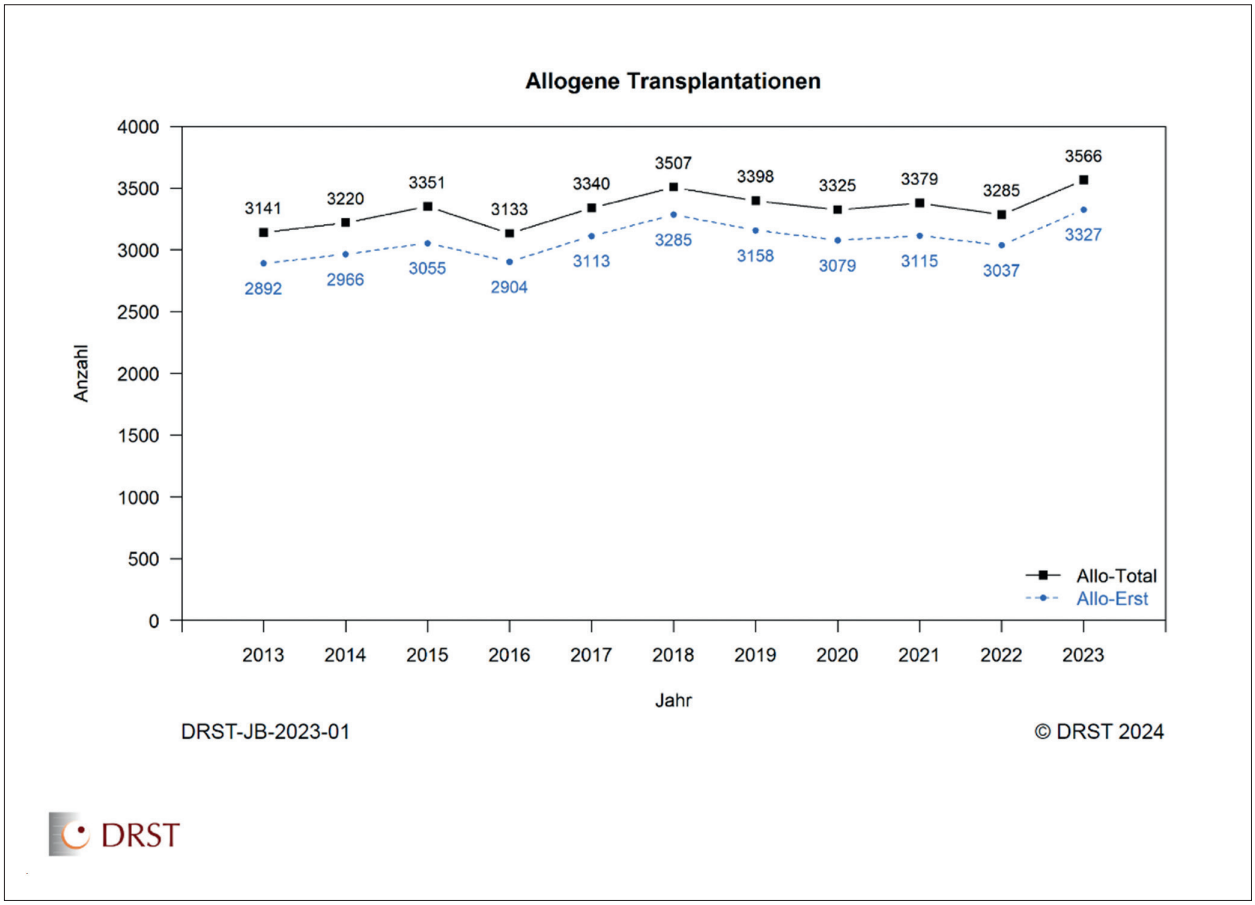


Abbildung 1: Entwicklung der allogenen Transplantationen in Deutschland bis 2023 (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des DRST; Deutsches Register für hämatopoetische Blutstammzelltransplantation und Zelltherapie)[2]

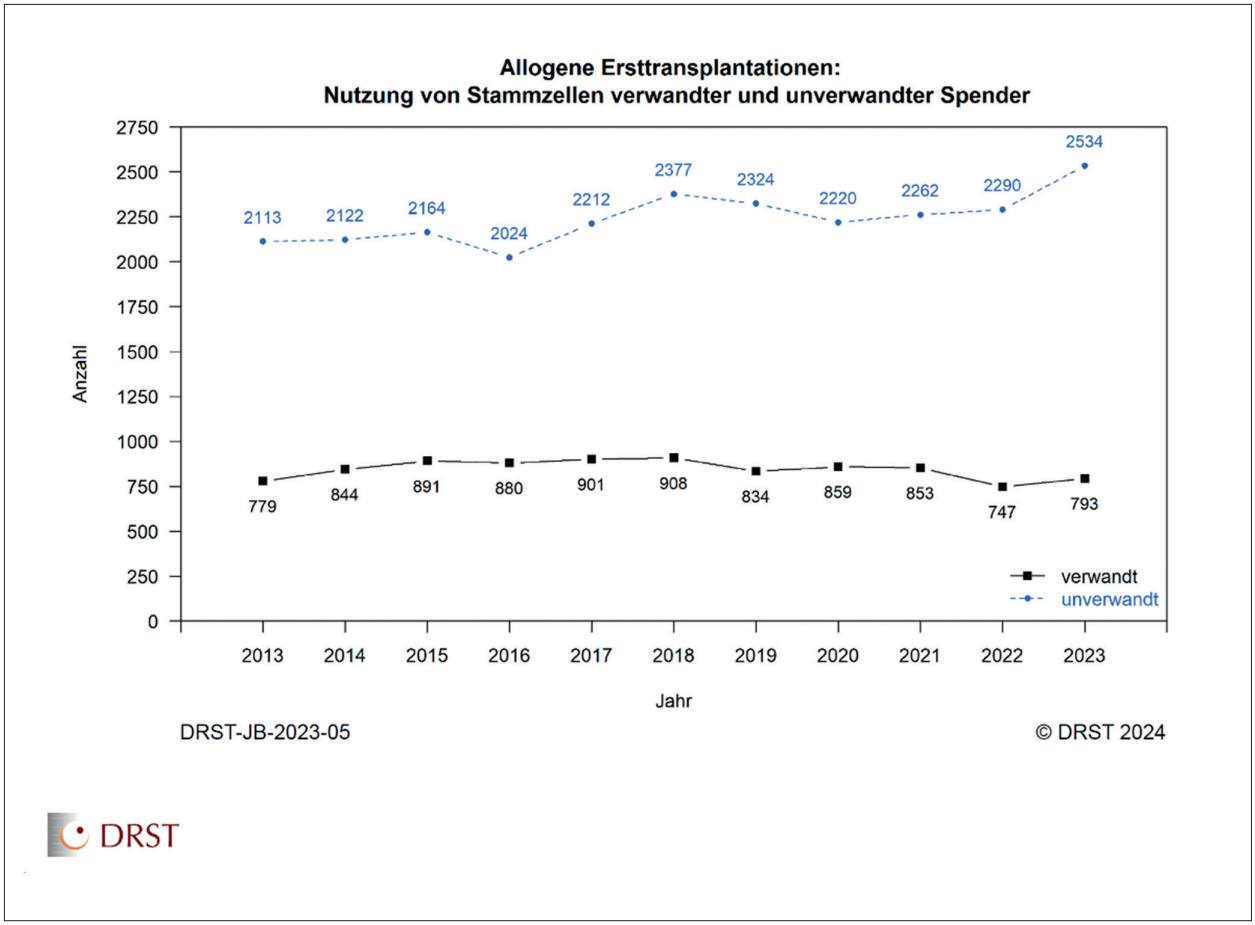


Abbildung 2: Nutzung verwandter und unverwandter Spender bis 2023 (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des DRST; Deutsches Register für hämatopoetische Blutstammzelltransplantation und Zelltherapie)[2]

BLUTSTAMMZELLTRANSPLANTATIONEN IN DEUTSCHLAND BASIEREND AUF DRST-ZAHLEN

Blutstammzelltransplantationen werden in Deutschland im Deutschen Register für hämatopoetische Blutstammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. (DRST, https://www.drst.de) erfasst. Im Jahr 2023 wurden dort 3.566 allogene Blutstammzelltransplantationen erfasst. Über die letzten zehn Jahre gemittelt ergibt sich hierdurch eine leichte Zunahme von ca. 1,4 % pro Jahr (**Abb. 1**). Im gleichen Zeitraum wurden 3.596 autologe Ersttransplantationen durchgeführt, was einem leichten Zuwachs von 1,7 % pro Jahr über die letzten zehn Jahre entspricht. Bezogen auf die Einwohnerzahl gehört Deutschland in Europa neben den Beneluxstaaten, der Schweiz und Italien zu den Nationen mit der höchsten Transplantationsrate, was als Folge einer fortschrittlichen medizinischen Versorgung gesehen werden kann. In diesem Zusammenhang ist auch von Bedeutung, dass in Deutschland viele Patienten keinen passenden Familienspender haben und auf unverwandte Blutstammzellspender angewiesen sind. Im Schnitt wird nur bei 25 % der Transplantationen ein verwandter Spender genutzt, in den übrigen Fällen wird auf einen unverwandten Spender aus einem nationalen oder internationalen Register zurückgegriffen (**Abb. 2**). Da, wie schon erwähnt, in Deutschland eine große Menge potenzieller Spender (> 10 Mio.) zur Verfügung stehen, ist der Weg über unverwandte Spender meist möglich und wird entsprechend genutzt. Nabelschnurblut, das in Nabelschnurblutbanken eingefroren bereitgehalten wird, ist ebenfalls eine Möglichkeit der Transplantation, wenn kein Familienspender vorhanden ist, verliert jedoch zunehmend an Bedeutung, da meist ein passender Fremdspender vorliegt oder ein haploidenter Familienspender vorgezogen wird. So wurden 2023 nur zwei Nabelschnurblutransplantationen in Deutschland durchgeführt.

BLUTSTAMMZELLSPENDERSUCHE IN DEUTSCHLAND ZKRD-ZAHLEN

Seit 2013 haben sich die Spenderzahlen in Deutschland nahezu verdoppelt auf aktuell über zehn Millionen (**Abb. 1**). Möglich wurde dieser starke Anstieg durch neue Technologien in der Spendertypisierung, die nun

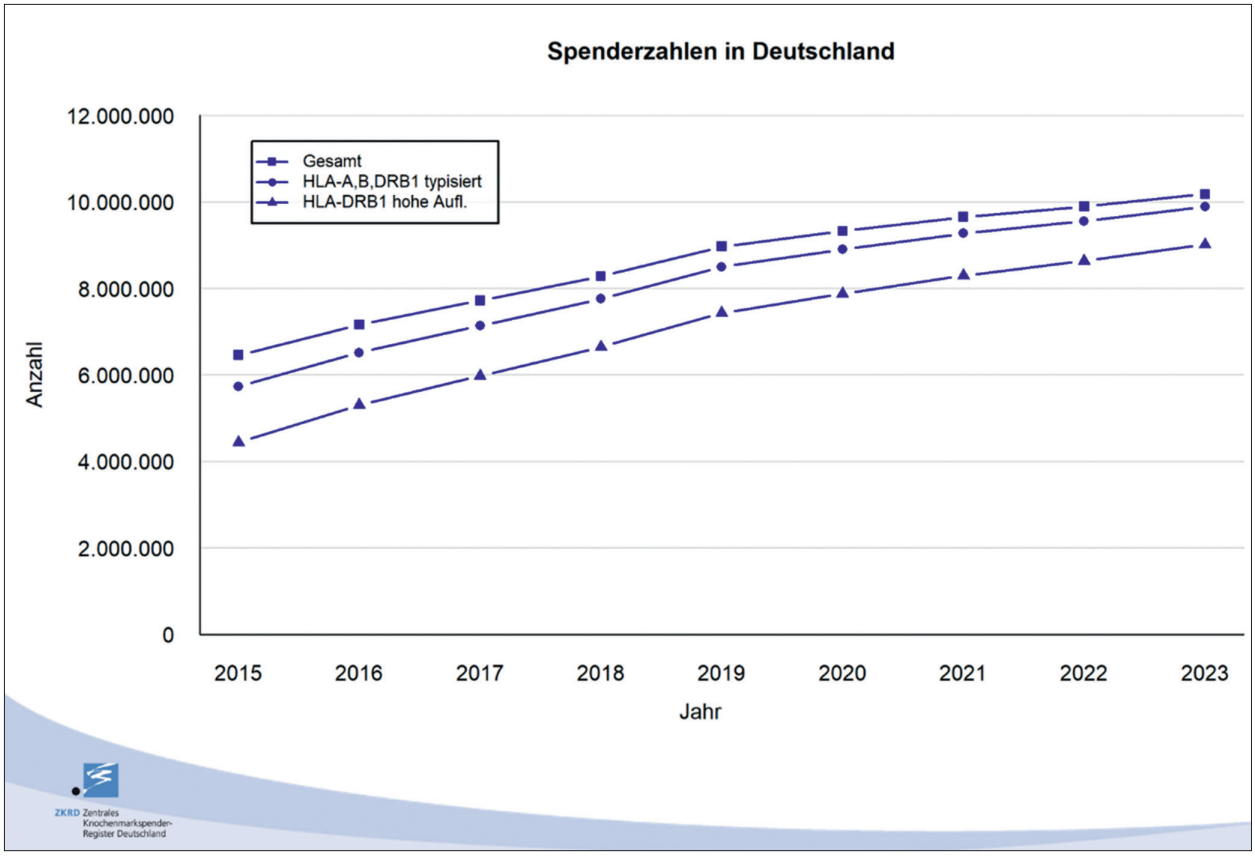


Abbildung 3: Entwicklung der Spenderzahlen in Deutschland bis 2023 (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Zentralen Knochenmarkspenderregisters Deutschland)[3]

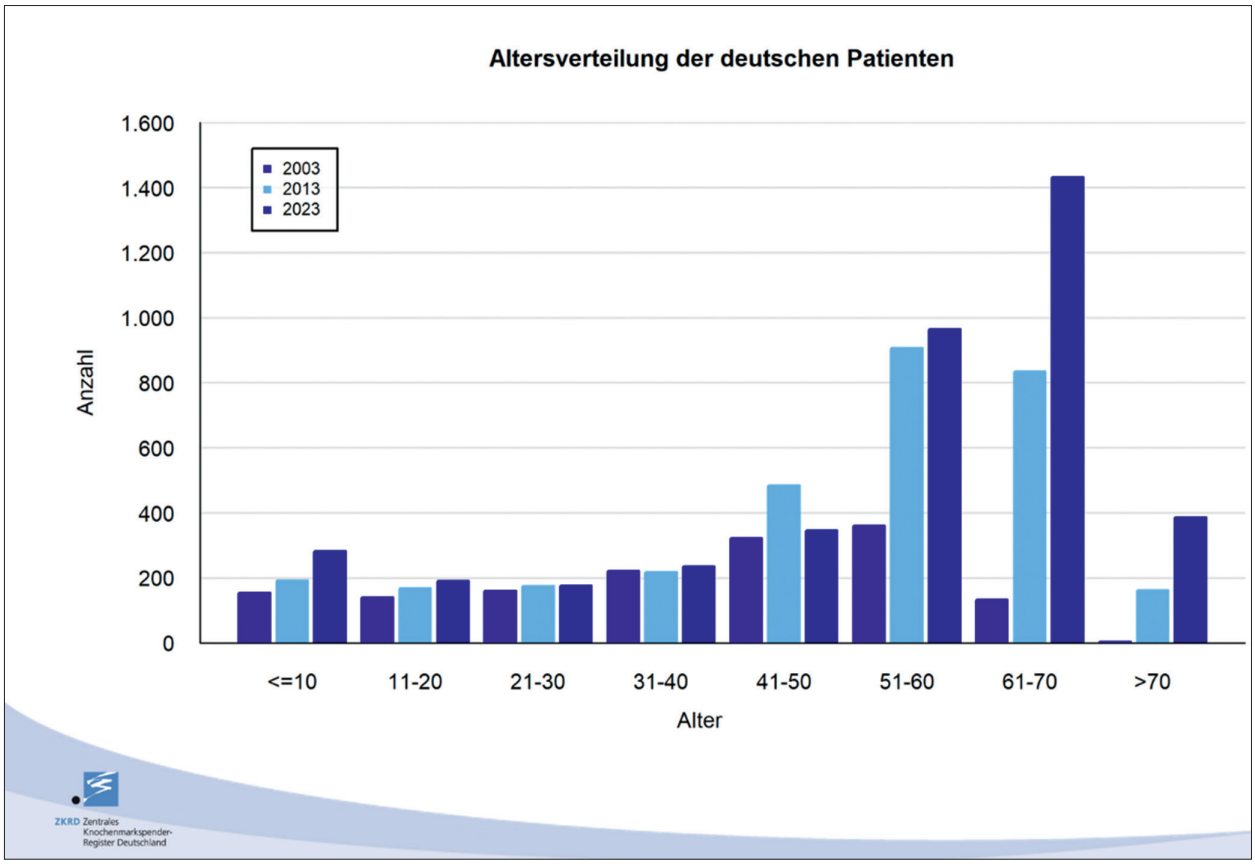


Abbildung 4: Altersverteilung deutscher Patienten 2003, 2013 und 2023 (Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Zentralen Knochenmarkspender-registers Deutschland)[3]

über *Next Generation Sequencing Technologie* durchgeführt wird, was zu einer deutlichen Reduktion der Kosten und Erhöhung des möglichen Probendurchsatzes geführt hat. Heutzutage werden fast alle Neuspender schon initial entsprechend klinischen Qualitätsstandards durchgeführt, sodass zeitraubende Zusatz- oder Nachtestungen entfallen können. Die Altersverteilung der Spender weist einen Altersgipfel im Bereich zwischen 50 und 60 Jahren auf, der demographiebedingt ist. Wissenschaftliche Untersuchungen haben ergeben, dass Blutstammzelltransplantationen von jüngeren Spendern zu besseren Ergebnissen führen, sodass verstärkt junge Spender bis 25 Jahren typisiert werden, was zu einem zweiten Altersgipfel bei Spendern zwischen 25 und 35 Jahren geführt hat. Die Lebenswahrscheinlichkeit zu Spenden beträgt für junge Männer zwischen 18 und 20 Jahren rund 6 %, für junge Frauen knapp 2 % und nimmt mit zunehmendem Spenderalter ab. In Summe haben die deutschen Dateien von allen Nationen weltweit die größte Anzahl an Spendern und liegen damit sogar noch vor den USA. Jährlich werden für deutsche Patienten knapp 4.000 Blutstammzellspendersuchen durchgeführt. Diese Zahl liegt etwas höher als die Zahl der tatsächlich durchgeführten Transplantationen, da nicht jede Suche zwangsläufig zur Transplantation führt. Aufgrund der großen Zahl an Spendern in Deutschland werden deutsche Spender häufig auch für ausländische Patienten angefragt. In 2021 waren das rund 30.000 Suchen, die meisten davon aus den USA. Dies resultiert in einer erheblichen Zahl von Blutstammzellspenden für ausländische Patienten. Von allen in Deutschland durchgeführten Blutstammzellspenden sind rund zwei Drittel für ausländische Patienten bestimmt. Bemerkenswert ist darüber hinaus, dass die gesamte Zunahme der Blutstammzelltransplantationen in Deutschland vor allem durch die Zunahme bei Patienten über 60 Jahre bestimmt wird (**Abb. 4**). Dies ist ein Ergebnis der verbesserten Sicherheit und Verträglichkeit dieser Therapieform durch Optimierungen der Behandlungsstrategien sowie risikoadaptiertes Vorgehen. Weiterhin gilt aber der Grundsatz, dass die Blutstammzelltransplantation aufgrund der Nebenwirkungen für ältere Patienten belastender ist als für junge Patienten.

SPENDERAUSWAHLKRITERIEN

Klassische HLA-Merkmale

Die klassischen HLA-Merkmale haben entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Blutstammzelltransplantation. Sie werden unterteilt in Moleküle der HLA-Klasse I und der HLA-Klasse II. HLA-Klasse-I-Merkmale sind die Genprodukte von HLA-A, -B, und -C. Diese sind auf allen kernhaltigen Zellen des Körpers sowie auf Blutplättchen zu finden. Sie dienen der Erkennung von pathologisch veränderten Körperzellen durch das Immunsystem, die dann von diesem mitsamt den korrespondierenden Pathogenen eliminiert werden. Die HLA-Klasse-II-Merkmale sind die Genprodukte HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP. HLA-Klasse-II-Moleküle sind nur auf bestimmten Immunzellen zu finden – den antigenpräsentierenden Zellen (APC). Diese APCs können mittels der HLA-Klasse-II-Moleküle extrazelluläre Pathogene binden und auf ihrer Zelloberfläche präsentieren. Sie sind in der Lage durch Interaktion mit T-Helferzellen antikörperproduzierende Zellen (B-Lymphozyten) des Immunsystems zu aktivieren. Im Setting einer Transplantation von Fremdgewebe bzw. allogenen Blutstammzellen können auch die HLA-Merkmale des Spenders vom Immunsystem des Patienten als „fremd“ erkannt werden, sodass das Immunsystem des Patienten Spendergewebe attackiert, was zu Abstoßungen führen kann. Bei einer Blutstammzelltransplantation tritt auch der umgekehrte Fall auf: Das neu entstandene Immunsystem aus Spenderzellen im Patienten erkennt Patientengewebe als „fremd“. Dieses Spenderimmunsystem kann dann die Körperzellen des Patienten attackieren, was zur Entwicklung einer akuten oder chronischen Transplantat-gegen-Empfänger-Erkrankung führen kann. Um dieses Risiko zu mindern, wird eine möglichst vollständige Übereinstimmung der HLA-Merkmale bei der Transplantation von Blutstammzellen angestrebt und eine wirksame immunsuppressive Behandlung zeitweise notwendig.

In Deutschland werden im Rahmen von Blutstammzelltransplantationen und meist auch schon bei der initialen Registrierung von unverwandten Blutstammzellspendern die HLA-Merkmale HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 und HLA-DPB1 standardmäßig typisiert. Die klassischen HLA-Merkmale werden meist gemeinsam in Blöcken vererbt, jeweils ein Merkmalssatz vom Vater und einer von der Mutter. Dies ist bedingt durch Kopplungen zwischen den HLA-Merkmalen, die man als Haplotypen bezeichnet. Besonders stark ausgeprägt sind diese Kopplungen zwischen HLA-B und HLA-C, sowie zwischen HLA-DRB1 und HLA-DQB1. Dieser Umstand erleichtert die Suche nach Blutstammzellspendern, wenn die Spender beispielsweise nur für HLA-A, HLA-B und HLA-DRB1 typisiert sind. Durch die starken Kopplungen ist die Wahrscheinlichkeit vorhersagbar, mit der potenzielle Spender an nicht initial getesteten Genorten mit dem Patienten übereinstimmen. In Familien genügt für ein erstes Screening der Familienangehörigen sogar die orientierende Typisierung von HLA-A, -B und –DRB1, da in der Familie die Chance der Übereinstimmung für die übrigen Loci aufgrund der Vererbung mit hoher Wahrscheinlichkeit ableit-

bar ist. Die starke Kopplung zwischen den HLA-Merkmalen kann zudem für die Plausibilitätsprüfung von HLA-Typisierungen verwendet werden. Seltene Kopplungen oder das Fehlen eines Kopplungspartners können hierbei ein Hinweis für eine fehlerhafte HLA-Typisierung sein. In Ulm werden die Häufigkeitsverteilungen der Haplotypen daher standardmäßig für die Auswertung aller HLA-Typisierungen herangezogen.

HLA-DPB1

HLA-DPB1 wird erst seit einigen Jahren systematisch in die Bewertung der Histokompatibilität miteinbezogen. Die Kopplung von HLA-DPB1 mit den übrigen Molekülen eines Haplotyps ist relativ schwach. Daher sind in der unverwandten Blutstammzelltransplantation auch bei sonst kompletter Übereinstimmung oft Differenzen vorhanden. Für die Bewertung dieser Differenzen wird ein Modell basierend auf der Immunogenität der Differenzen herangezogen, von dem gezeigt werden konnte, dass es prognostisch relevant ist[1]. Nach diesem Modell werden alle HLA-DPB1 Merkmale in drei Gruppen eingeteilt. Wenn Spender und Empfänger Merkmale der gleichen Gruppen aufweisen, werden diese als permissiv (verträglich) bezeichnet, wenn Spender und Empfänger Merkmale aus unterschiedlichen Gruppen aufweisen, werden diese als non-permissiv (nicht verträglich) bezeichnet. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Empfänger, die ein HLA-DPB1-identes oder aber zumindest -verträglich gematchtes Blutstammzelltransplantat erhalten haben, ein deutlich verringertes Risiko für die Entwicklung einer Transplantat-gegen-Empfänger-Erkrankung haben im Vergleich zu Patienten, die ein HLA-DPB1-unverträgliches Transplantat erhalten hatten. Insgesamt machen Spender, die mit den Empfängern HLA-DPB1-ident oder -verträglich gematcht sind, insgesamt 70 % des Spenderpools aus. Die Anwendung dieses Modells hat sich dadurch auch in der Klinik in den letzten zehn Jahren als zusätzliches Auswahlkriterium immer mehr durchgesetzt.

HLA-Immunisierungen

Durch (Organ-) Transplantationen oder Bluttransfusionen können sich im Patienten Antikörper gegen fremde HLA-Moleküle bilden. Auch im Rahmen von Schwangerschaften können Frauen Antikörper gegen die vom Vater auf das Kind vererbten HLA-Merkmale ausbilden. Im Falle einer Transplantation mit einem HLA-differenten Spender können HLA-Antikörper, die gegen das Spender-HLA gerichtet sind, das Anwachsen des Transplantats hinauszögern oder sogar zu einem Transplantatversagen führen. Liegen HLA-Differenzen zwischen Patient und Spender vor, sollte der Patient oder die Patientin daher vor Transplantation auf das Vorliegen von donorspezifischen Antikörpern (DSA) hin untersucht werden (Deutscher Konsensus 2021 zur Spenderauswahl für die allogene Blutstammzelltransplantation, https://dag-hszt.de). Im ersten Schritt erfolgt üblicherweise ein Screening auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen HLA-Klasse-I- oder HLA-Klasse-II-Moleküle im Patientenserum. Bei positiven Ergebnissen werden dann in einem zweiten Schritt die vorliegenden HLA-Antikörper identifiziert. Liegen Antikörper gegen HLA-Merkmale des Spenders oder der Spenderin vor, kann dies eine Kontraindikation für die Transplantation mit Blutstammzellen des entsprechenden Spenders sein. Die Reaktion der HLA-Antikörper gegen das Fremd-HLA ist *ex vivo* jedoch oftmals nur schwer abzuschätzen. Je stärker die Reaktion im Antikörpersuchtest, desto stärker fällt voraussichtlich die Reaktion im Patienten aus. Es wurden jedoch Fälle berichtet, bei denen trotz des Vorliegens spenderspezifischer HLA-Antikörper im Patienten kein negativer Einfluss auf das Anwachsen des Transplantats erkennbar war. Es wird daher immer das Durchführen einer Kreuzprobe zwischen Patient und Spender empfohlen. Zeigt diese Kreuzprobe eine positive Reaktion gegen den Spender, besteht eine Kontraindikation für eine Transplantation mit dem betreffenden Spender.

Es stehen verschiedene Methoden zur Durchführung eines HLA-Antikörpersuchtests zur Verfügung. Klassisch kann der *Lymphozytotoxizitätstest* (LCT) durchgeführt werden, bei dem das Patientenserum zu einem definierten Panel aus Lymphozyten mit bekannten HLA-Merkmalen hinzugegeben wird. Nachteile dieser Methode sind die vergleichsweise geringe Sensitivität sowie die Limitation der Diversität der HLA-Merkmale im Panel. Vorteile des LCT-Assays sind die Einfachheit der Durchführung, der geringe apparative Bedarf sowie die kurze Bearbeitungszeit. Eine höhere Sensitivität weisen Methoden wie der *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) oder Bead-basierte Assays auf, bei denen HLA-Moleküle auf definierten Positionen einer Testplatte (ELISA) oder auf speziell gefärbten Kunststoffpartikeln (Beads) aufgebracht sind und nach Zugabe des Patientenserums die im Serum vorhandenen HLA-Antikörper über Fluoreszenzsignale ausgelesen werden können. Nachteile dieser Methoden sind die vergleichsweisen hohen Kosten für Reagenzien und Geräte.

Weitere Auswahlkriterien

Weitere Auswahlkriterien sind die Parameter Spenderalter, CMV-Status des Patienten und des Spenders, das Spendergeschlecht und in ggf. auch die Blutgruppe.

Mit jedem Anstieg des Spenderalters um zehn Jahre reduziert sich das Fünf-Jahres-Überleben des Patienten

um ca. 5,5 %. Nach der HLA-Kompatibilität ist damit das Spenderalter das zweitwichtigste Kriterium bei der Spenderauswahl. Als am besten geeignet gelten Spender bis zu einem Alter von 35 Jahren, wobei im Familiensetting der volljährige Spender oder ggf. der einwilligungsfähige Jugendliche gegenüber einem minderjährigen Spender zu bevorzugen ist.

Eine Reaktivierung einer Cytomegalovirusinfektion (CMV) beim Patienten nach Transplantation, also in einer Phase der Immunschwäche, beeinflusst stark die Morbidität sowie die Mortalität. Für einen CMV-seronegativen Patienten wird daher häufig ein CMV-negativer Spender gesucht. Dies verhindert eine mögliche Infektion des Patienten durch viruspositive Zellen des Spenders. Bei seropositiven Patienten wird im umgekehrten Fall ein ebenfalls seropositiver Spender gesucht. Hintergrund ist die Vorstellung, dass bei einer möglichen Reaktivierung von CMV im Patienten, die im Transplantat vorhanden virusspezifischen Immunzellen des Spenders einen immunologischen Schutz liefern können.

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es Berichte, dass die Kombination weiblicher Spender und männlicher Patient mit einem erhöhten immunologisch bedingten Transplantationsrisiko verbunden sein könnte. Der Effekt ist aber wohl eher schwach und stellt keine grundsätzliche Transplantationsbarriere dar. Dennoch hat das Spendergeschlecht in der Praxis einen Einfluss auf die Spenderauswahl. Von Seiten der Transplantationszentren werden häufig männliche Spender gewählt, da in der Regel konstitutionsbedingt mehr Blutstammzellen gewonnen werden können. Diese Überlegungen spielen aber nur eine Rolle, wenn mehrere gleichwertige Spender zur Verfügung stehen.

In der Organtransplantation ist die Übereinstimmung der AB0-Blutgruppen zwischen Empfänger und Spender ein sehr wichtiges Kriterium. Bei Blutstammzelltransplantationen haben AB0-Inkompatibilitäten eine nachgeordnete Bedeutung. Es gibt Studien, die ein verlangsamtes Anwachsen des Blutstammzelltransplantats, ein leicht erhöhtes Mortalitäts- und / oder ein erhöhtes GvHD-Risiko mit einer vorliegenden AB0-Inkompatibilität in Verbindung bringen. Dabei scheinen vor allem die Bildung der Plättchen und der Neutrophilen beeinträchtigt zu sein. Die Patienten zeigten zudem einen verlängerten Bedarf für Erythrozyten- und Plättchentransfusionen im Vergleich zu AB0-kompatiblen Blutstammzelltransplantationen. Die Effekte sind insgesamt eher schwach. Stehen jedoch mehrere gleichermaßen geeignete Spender zur Verfügung, empfiehlt der Deutsche Konsensus zur Spenderauswahl einen AB0-kompatiblen Spender auszuwählen.

ERFAHRUNGEN DER SUCHEINHEIT ULM

Mit Einzug der molekulargenetischen Methoden zur HLA-Typisierung und vor allem durch die stete Weiterentwicklung dieser Methoden ist der weltweit zur Verfügung stehende Spenderpool hochaufgelöst typisierter Spender sprunghaft angewachsen. Heutzutage bietet die Sequenzierung mittels *Next Generation Sequencing Technologie* (NGS) eine hohe Typisierungsqualität bei gleichzeitig guter Automatisierbarkeit. Sie ist daher im Hochdurchsatz kostengünstig durchführbar. Mittlerweile werden die meisten neuen Spender bereits bei der Registrierung in klinischer Qualität typisiert, was die Versorgung von Patienten verbessert und die Identifikation von passenden Spendern beschleunigt, weil zeitraubende Zusatztestungen entfallen können.

HLA-Kompatibilität

In der unverwandten Spendersuche ist das Ziel einen Spender zu finden, der an allen zehn Hauptmerkmalen mit dem Patienten übereinstimmt. Vor 15 Jahren konnte solch ein optimaler Spender in rund 62 % der Fälle gefunden werden. 31 % der Patienten wurden mit einem Spender transplantiert, der eine einzelne HLA-Differenz zum Empfänger aufwies und für 7 % der Patientinnen und Patienten stand nur ein Fremdspender mit zwei HLA-Differenzen zur Verfügung. Ab 2011 konnten bereits in mehr als 70 % der Fälle ein HLA-identer Fremdspender gefunden werden und die Anzahl der Spender mit zwei HLA-Differenzen sank deutlich auf einen Anteil von nur noch 2 % ab. Heutzutage können für 80 % der Patientinnen und Patienten komplett passende optimale Fremdspender gefunden werden. Die Anzahl der Transplantationen mit zwei HLA-Differenzen konnte weiter gesenkt werden und beträgt nun noch etwa 1 % und belegt die kontinuierliche Verbesserung der Versorgung von Patienten über die Jahre.

Suchdauer

Die Suchdauer in der Fremdspendersuche wird besonders dann bedeutsam, wenn die Indikation für die Transplantation durch schnell fortschreitende Erkrankungen sehr dringlich ist und wird dadurch zu einem Faktor, der die Heilungschance der Patienten beeinflusst. Auch in Bezug auf die Suchdauer gibt es kontinuierliche Verbesserungen. Sie verkürzt sich stetig. Betrug sie Anfang der 2000er noch durchschnittlich 62 Tage (Median 20 Tage), so wird heutzutage bereits nach durchschnittlich 22 Tagen (Median 12 Tage) der erste Spender bestätigt.

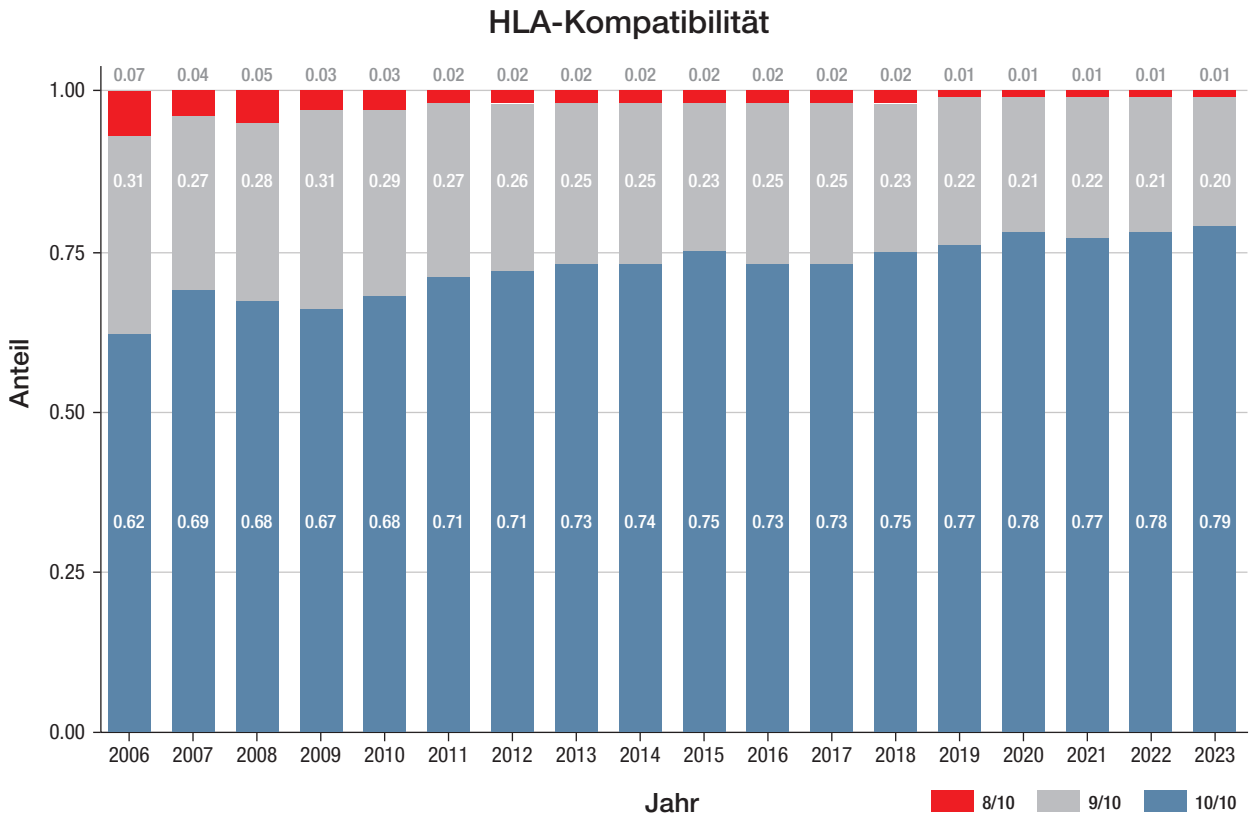


Abbildung 5: Entwicklung der Anteile vollkompatibler Spender (10/10), Spender mit einer Differenz (9/10) und Spender mit zwei Differenzen (8/10) bis 2023 bei Suchen der Sucheinheit Ulm

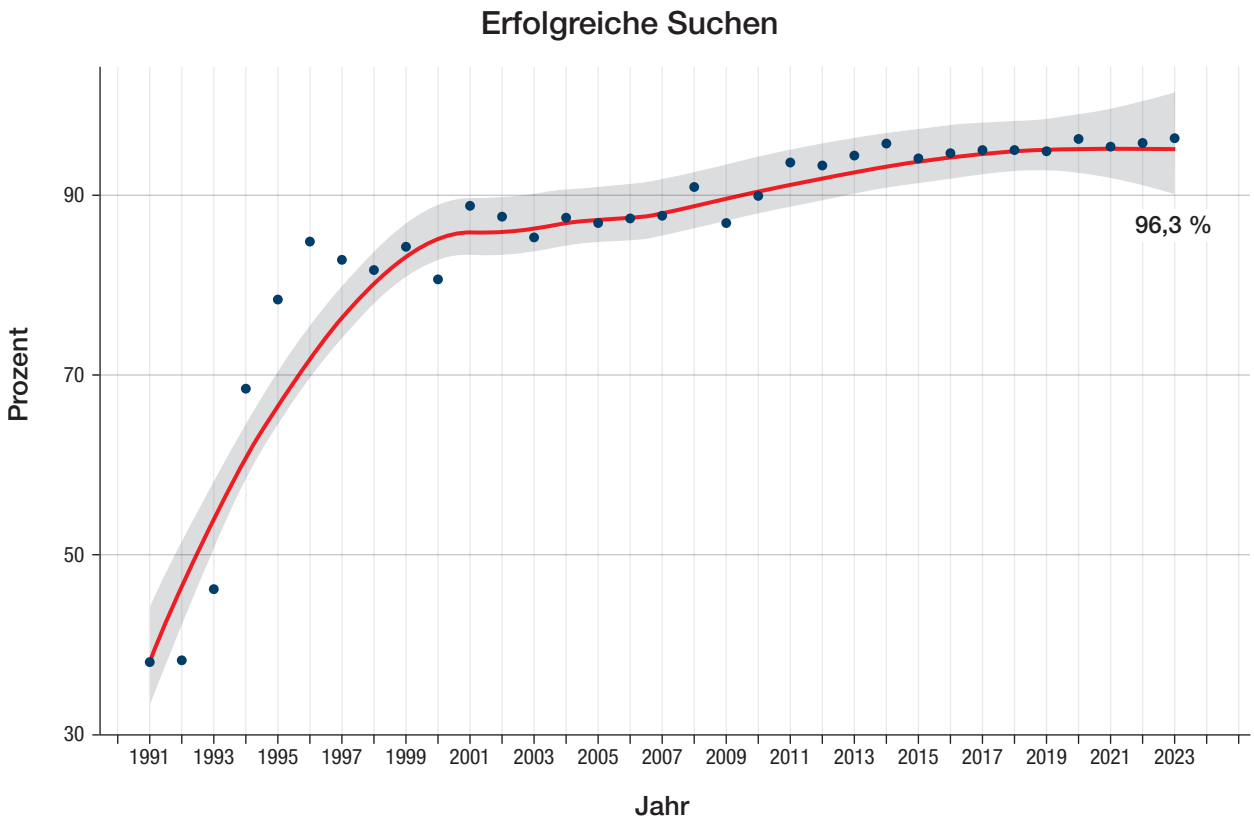


Abbildung 6: Anteil der Suchen bis 2023 bei denen mindestens ein akzeptabler Spender gefunden werden konnte

Erfolgsrate der Spendersuche

Als erfolgreich wird eine Suche definiert, wenn es gelingt, mindestens einen für das Transplantationszentrum akzeptablen Spender zu finden. Dies kann besonders bei Patienten mit seltenen HLA-Merkmalen schwierig sein. Die Zunahme an weltweit verfügbaren, gut typisierten Spendern hat sich hier besonders stark ausgewirkt. Anfang der 90er Jahre war nur etwa jede zweite Suche erfolgreich. Die Erfolgsraten stiegen jedoch bis in die 2000er-Jahre stark an und lagen bis Mitte des ersten Jahrzehnts bereits bei rund 87 %. Aktuell kann in 96 % aller Fälle ein unverwandter Blutstammzellspender gefunden werden (**Abb. 6**).

AUSBLICK

Das Ziel, die allogene Blutstammzelltransplantation verträglicher und sicherer zu machen, ist ein Forschungsschwerpunkt, der von zahlreichen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern in der ganzen Welt vorangetrieben wird. Inwiefern dabei genetische Parameter außerhalb der bereits beschriebenen HLA-Merkmale einen Einfluss auf den Erfolg der Blutstammzelltransplantation haben, ist noch im Fluss. Die HLA-DR-Moleküle DRB3, DRB4 und DRB5 sind aktuell nicht Teil des Algorithmus zum HLA-Matching, wurden jedoch in einigen Studien mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer GvHD assoziiert. Auch Antikörper gegen die DRB3-/4-/5-Moleküle scheinen einen negativen Effekt auf das GvHD-Risiko und die Mortalität zu haben. Es ist wahrscheinlich, dass diese Merkmale in Zukunft an Bedeutung gewinnen. Die den HLA-Klasse-I-Molekülen ähnlichen Proteine HLA-E und MICA konnten ebenfalls mit einer erhöhten GvHD-Rate in Verbindung gebracht werden. Hier ist die Relevanz noch nicht hinreichend gesichert, um die Bedeutung für die Praxis abzuschätzen. Auch KIR-Moleküle stehen wiederum im Verdacht, die Immunantwort nach einer Blutstammzelltransplantation zu beeinflussen, jedoch sind praktisch nutzbare Erkenntnisse hier für die unverwandte Blutstammzelltransplantation noch nicht in Sicht. Insgesamt bleibt das Forschungsfeld rund um die allogene Blutstammzelltransplantation sehr aktiv und führt zu kontinuierlichen Verbesserungen in der Versorgung der Patienten.

Die Autoren

Dr. biol. hum. Christine Neuchel
Gruppenleiterin Stammzellspenderdatei Süd
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen
c.neuchel@blutspende.de

PD Dr. med. Daniel Fürst
Ärztlicher Leiter Stammzellspenderdatei Süd
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen
d.fuerst@blutspende.de

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

Dr. med. Sabine Flommersfeld

Umgang bei der Versorgung von RhD-negativen Patienten mit RhD-positiven Erythrozytenkonzentraten

Zusammenfassung

Die Versorgung von RhD-negativen Patienten stellt eine zunehmende Herausforderung für nahezu alle transfundierenden Einrichtungen in Deutschland dar, verschärft durch den bundesweiten Rückgang der Spendezahlen um ca. 10 % gegenüber den Spendezahlen vor der Coronapandemie. In diesem Artikel wird sowohl auf die Risikoevaluierung einer Immunisierung gegen das RhD-Merkmal eingegangen, als auch auf die verschiedenen Versorgungsstrategien zum einen bei nicht vortypisierten Patienten in der Notfallversorgung, zum anderen bei RhD-negativen Patienten unter semielektivem oder chronischem Transfusionsbedarf. Ferner werden entsprechende Leitlinien in Bezug auf die Umstellungspraxis vorgestellt und verglichen.

Summary

The supply of RhD-negative patients with red blood cell units (RBCU) is an increasing challenge in almost all transfusion facilities in Germany, exacerbated by the nationwide decline in blood donations by approximately 10 % compared to pre-corona pandemic donation numbers. In this article we evaluate the risk of immunization against RhD and hemolytic disease of the newborn after supply with RhD-positive RBCU and the various strategies for patients with previously unknown blood group in emergency situations, as well as for RhD-negative patients in need for semi-elective or chronic transfusions. Furthermore, guidelines are presented and compared with regard to conversion practice.

EINLEITUNG

RhD-negative Erythrozytenkonzentrate (EK) sind knapp. Das wissen alle, die (transfusions-) medizinisch tätig sind. Seit der Corona-Pandemie, die zu einem bundesweiten Rückgang der Spendebereitschaft um ca. 10 % geführt hat, hat sich die Situation noch zugespitzt[1]. Aber auch vor der Pandemie war die Situation angespannt und das eigentliche Ausmaß dieses Mangels ist tatsächlich nur denen wirklich bewusst, die ein Blutdepot verantworten.

Vermutlich stehen in Deutschland zu jeder Zeit formal betrachtet ausreichend RhD-negative Erythrozytenkonzentrate zur Verfügung, aber diese sind naturgemäß unterschiedlich verteilt.

Einrichtungen mit eigener Blutspende haben zwar EKs aller AB0-Blutgruppen vorrätig, und können bei Knappheit jeweils passende Spender einbestellen, versorgen aber anderseits auch vermehrt knochenmarktransplantierte Patienten, Neugeborene und Patienten mit unbekannter Blutgruppe, so dass die Blutgruppe 0 bzw. RhD negativ überproportional beansprucht wird.

Kleinere Einrichtungen hingegen können nicht alle Blutgruppen vorhalten, da der Verfall an Erythrozytenkonzentraten durch Ablauf von Haltbarkeit ansonsten zu hoch wäre. Eine stets AB0- und RhD-kompatible Versorgung aller Patienten könnte hier nur durch einen hohen administrativen Aufwand bewerkstelligt werden, z. B. durch mindestens tägliche Anlieferung passender EKs und zusätzliche Notfalltransporte bei nicht-elektiver Transfusion. Nicht verwendete Erythrozytenkonzentrate müssten zeitnah unter kontrollierten Bedingungen wieder an den Hersteller zurückgegeben werden, was den Aufwand zusätzlich erhöht.

Wenn tatsächlich alle Patienten AB0- und RhD-identisch versorgt werden sollten, müsste die Verteilung von Erythrozytenkonzentraten zentral und gezielt gesteuert werden. Diese Logistik ist unter den derzeitigen Bedingungen der eher ausdifferenzierten Landschaft der Blutspendeeinrichtungen in Deutschland kaum vorstellbar. Realistisch betrachtet wird es somit bei einer initial kompatiblen Versorgung mit der Notwendigkeit zur RhD-Umstellung unter bestimmten Umständen bleiben, so dass sich die folgenden Fragen stellen:

Wie sind die Risiken bei Umstellung von RhD-negativen Patienten auf RhD-positive Erythrozytenkonzentrate einzuschätzen?

Was geben die entsprechenden Leit- und Richtlinien vor?

Wie können sinnvolle Strategien entwickelt werden, um die Versorgung von RhD-negativen Patienten ausreichend zufriedenstellend und praktikabel zu gestalten?

RISIKO EINER IMMUNISIERUNG NACH RHD-INKOMPATIBLER TRANSFUSION IN DER VITALEN NOTFALLSITUATION

Patienten werden immer mit AB0-kompatiblen EKs versorgt und grundsätzlich soll richtinienkonform auch das Rhesus-D-Merkmal beachtet werden[2]. Anti-D ist einer der am häufigsten gebildeten erythrozytären Alloantikörper bei Kaukasiern; daher ist es bei Notfällen wünschenswert, RhD-negative EKs zu transfundieren, bis das Ergebnis des Antikörpersuchtests vorliegt. Dagegen spricht, dass die unkritische Verwendung von RhD-negativen EKs bei Massivtransfusionen die Versorgung von Patienten in der Regelversorgung gefährdet, bei denen RhD-positive EKs kontraindiziert sind.

Die RhD-Alloimmuniserungsrate in der Notfalltransfusion ist in zahlreichen Publikationen beschrieben worden und liegt zwischen 20–40 %[3]. Die Immunisierungsrate in zwei deutschen Universitätskliniken wurde mit 17–50 % angegeben[4, 5]. Im Schockraum werden vorwiegend (60–70 %) männliche Patienten ohne vorbestehende Alloimmunisierung transfundiert[4, 5]. Bei der Notfalltransfusion von Patienten mit unbekannter Blutgruppe ist ferner zu berücksichtigen, dass in Deutschland ca. 85 % aller Menschen RhD-positiv sind.

Die primäre Versorgung mit RhD-positiven EKs im Schockraum / Notfallbereich birgt daher ein hohes Einsparpotential an RhD-negativen EKs, die folglich in (semi-) elektiven Situationen für alle RhD-negativen Patienten zur Verfügung stünden.

Das Einsparpotential von RhD-negativen EKs bei dieser Strategie (primäre Versorgung im Notfall mit RhD-positiven EKs) wird in der Literatur mit 10–40 % angegeben[5–7].

Hämolytische Transfusionsreaktionen werden bei Einsatz von RhD-positiven EKs im Schockraum äußerst selten beobachtet, wurde aber in einer Publikation im Sinne einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion bei vorbestehendem Rhesus-c-Antikörper beschrieben[8]. In einer weiteren retrospektiven Studie mit 1.000 Notfall-Transfusionen (265 Episoden) ohne Kreuzprobe und ohne Berücksichtigung der RhD-Kompatibilität wurde in 17 Fällen nachträglich ein positiver AKS mit relevanten Alloantikörpern detektiert; dabei gab es nur einen Fall einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion aufgrund von Anti-c- und Anti-Jk^a-Antikörpern bei einem RhD-positiven Patienten. Dies entspräche einer Rate von 1/265 (0,4 %) in Bezug auf hämolytische Transfusionsreaktionen[9]. In keiner Publikation war ein Anti-D-Antikörper Grundlage einer hämolytischen Transfusionsreaktion.

Zwei kritische Szenarien sind bei der Strategie der RhD-positiven Versorgung im Schockraum denkbar:

1. Ein Patient entwickelt ein Anti-D-Antikörper nach Versorgung einer Notfallsituation und landet erneut im Schockraum mit der Notwendigkeit einer Massivtransfusion. Eine solche Konstellation wurde allerdings bisher nicht publiziert.
2. Eine Frau im gebärfähigen Alter entwickelt ein Anti-D-Antikörper, wird schwanger und es kommt zu einer fetomaternalen Inkompatibilität.

In Simulationsmodellen der Arbeitsgruppe von Yazer et al. ist die Gefahr einer hämolytischen Transfusionsreaktion bzw. einer hämolytischen Erkrankung beim Fetus und Neugeborenen durch die primäre Notfall-Versorgung der Mutter mit RhD-positiven EKs gering im Vergleich zur höheren Überlebensrate bei sofortiger zeitnaher Transfusion[10, 11]. Daher empfiehlt auch diese Arbeitsgruppe, dass grundsätzlich bei Notfall-Transfusionen unbekannter Personen > 18 Jahren RhD-positive EKs zum Einsatz kommen sollten[12, 13]. Die Simulation berücksichtigt die Immunisierungsrate, die Wahrscheinlichkeit, dass ein Teil der transfundierten Frauen im Verlauf stirbt bzw. nicht schwanger wird sowie die Wahrscheinlichkeit dass bei Anti-D-Immunisierung einer Schwangeren eine relevante fetale / neonatale Hämolyse auftritt. Bei Schwangeren mit Anti-D-Antikörper wird in 4 % der Fälle mit einer relevanten Immunhämolyse beim Fetus gerechnet und in 0,3 % mit einem schwerwiegenden Verlauf[11]. Das würde nach der statistischen Simulation, die dieser Berechnung zugrunde liegt, bedeuten, dass alle 5,7 Jahre bzw. auf 520 Transfusionen bei Frauen im gebärfähigen Alter mit einer signifikanten fetomaternalen Rh-D Inkompatibilität zu rechnen sei[10]. Diese Voraussagemodelle beziehen sich in ihrer Berechnungsgrundlage auf den Angaben nationaler Hämovigilanzberichte[10]. Die Arbeitsgruppe um Yazer korrigierte diese Zahlen durch aktuelle Berechnungen anhand einer eigenen Beobachtungsstudie über einen Zeitraum von 20 Jahren, in die insgesamt 96 Patienten eingeschlossen wurden, davon 7 % weiblich. In dieser Studie wurde eine Anti-D Immunisierungsrate von 41 / 96 (42 %) beobachtet[13]. Aufgrund dieser beobachteten höheren Immunisierungsrate wurde die Wahrscheinlichkeit für eine schwere Hämolytische Erkrankung beim

Fetus und Neugeborenen (HDFN) durch Anti-D-Antikörper von 0,3 %[13] auf 0,7 % korrigiert[13].

Yazer et al. betonen bei ihren Ausführungen, dass die Hämolytische Erkrankung beim Fetus und Neugeborenen in den entwickelten Ländern gut behandelbar ist[10].

Allerdings gibt es auch kritische Stimmen zu der von Yazer et al. empfohlenen Versorgungsstrategie der primären RhD-positiven EK-Versorgung im Notfall. Schließlich gelten alle schwangeren Frauen mit Anti-D-Antikörpern als Risikoschwangere, die durch häufige Vorsorgeuntersuchungen und ggfs. durch Therapie des Kindes mit (intrauterinen) Transfusionen, Immunglobulinen und Phototherapie zusätzliche Kosten im Gesundheitssystem verursachen[14]. Die Hämolytische Erkrankung des Feten ist ggfs. mit Frühgeburtlichkeit und weiteren nachteiligen Folgen assoziiert.

FALLBEISPIEL

Eine PKW-Fahrerin erlitt ein Polytrauma nach Hochgeschwindigkeitskollision mit einem LKW. Sie war in der 38. SSW ihrer ersten Gravidität. Die Patientin war ansprechbar, aber eingeklemmt, die Befreiung aus dem PKW durch die Feuerwehr dauert über 90 min. Im RTW kam es zur Aspiration bei der Intubation. Im Schockraum konnte nur noch der Kindstod festgestellt werden, die Patientin wurde direkt sektioniert. Die Versorgung im Schockraum erfolgt bei vitaler Bedrohung durch sechs ungekreuzte EKs RhD positiv, im Verlauf der nächsten Stunden wurden weitere 14 EKs, acht FFP, zwei TKZ und Gerinnungsfaktorenkonzentrate verabreicht.

Als Vorerkrankungen war eine Pfortaderthrombose mit Splenomegalie unklarer Genese bekannt mit dadurch bedingter Lebersyntheseeinschränkung. Als Komplikation trat im Verlauf eine Thrombose der V. femoralis profunda auf.

Es wurde ein genetisch bestätigter Protein-S-Mangel festgestellt.

Drei Jahre später stellte sich die Patientin in unserer Ambulanz bei erneuter Schwangerschaft zur Mitbetreuung vor. Immunhämatologisch wurde bei BG 0 RhD neg (ccddee) ein Anti-D-Titer von zwei und Autoantikörper (WAIHA) ohne Hämolysezeichen festgestellt. Aufgrund der stattgehabten Thrombose wurde die Patientin während der gesamten Schwangerschaft mit Enoxaparin 40 mg behandelt.

Die Patientin wurde am Perinatalzentrum überwacht, es gab keinen Hinweis auf eine Anämie des Feten, das Neugeborene hatte die BG RhD neg.

Zwei Jahre später folgte die dritte Schwangerschaft. In der nun möglichen noninvasiven pränatalen RhD-Bestimmung wurde der Fetus als RhD positiv bestimmt, die Titer-Kontrollen zeigten einen Anti-D-Titer-Anstieg von acht auf 124 in der 38. SSW; das Kind wurde per Sectio entbunden, es war gesund, wies aber eine Trinkschwäche und einen Ikterus präkox auf. Im direkten und indirekten Antihumanglobulintest des Kindes war ein Anti-D nachweisbar. Der Hämoglobinwert fiel von 146 g/l auf 101 g/l am vierten Tag, das Bilirubin stieg auf 16 mg/dl. Für vier Tage wurde eine Phototherapie durchgeführt. Die Entlassung erfolgte am fünften Lebenstag.

VERGLEICH NATIONALER LEITLINIEN ZUR VERWENDUNG VON RHD-NEGATIVEN EKS

Die deutsche Hämotherapie-Richtlinie erlaubt die Abweichung von der Richtlinie in der Notfallsituation, sofern dies zur Abwendung einer akuten Lebensgefahr oder eines ernsten Schadens für den Empfänger notwendig erscheint und entsprechend dokumentiert wird[2]. In der lebensbedrohlichen Situation soll die EK-Versorgung mit der Blutgruppe 0 erfolgen. Das RhD-Merkmal wird nicht erwähnt. Dabei wird explizit darauf hingewiesen, dass bei RhD-negativen gebärfähigen Frauen die Transfusion von RhD-positiven EKs zu vermeiden ist; aber auch hier gilt die Ausnahme einer lebensbedrohlichen Situation oder Massivtransfusion bzw. die nicht zeitgerecht mögliche Beschaffung von RhD-kompatiblen EKs. Die Richtlinie gibt zudem vor, dass RhD-negative EKs RhD-positiven Empfängern übertragen werden können, sofern keine Unverträglichkeit infolge von Antikörpern gegen Rh-Untergruppen besteht.

Die Notfall- bzw. Massivtransfusion wird in der Hämotherapie-Richtlinie nicht näher konkretisiert (z. B. anhand der Menge zu transfundierender EKs), noch wird festgelegt, wieviel Aufwand angemessen wäre, ausreichend und schnell RhD-negative EKs zu beschaffen oder was als Mindestdepot in einer Einrichtung zu bevorraten ist. Es bleibt also eine ärztliche / hausinterne Entscheidung, ob das Ergebnis des Antikörpersuchtests (AKS) abgewartet wird, bevor auf RhD-positive EKs umgestellt wird, oder sofort AB0-kompatibel ohne Berücksichtigung des RhD-Merkmals zu transfundieren ist.

	Deutschland	aabb-USA	NHS-UK	Australien	Kanada
F < 50 J 0d	0d	0d	0d	0d	0d
F < 50 J ?	0d	0d	0d	0d (max. 4)	0d
F > 50 J			0D	0D	
M < 18 J 0d			0d	0d	
M < 18 J ?			0d	0d (max. 4)	
M > 18 J			0D	0D	
Anti-D	0d		0d		0d
Chron. TFB			0d		0d
> 8 EK	0	0D	0D*	0D	0D
AA		ja			

* Außer bei bekanntem Anti-D

F= Frauen, M= Männer, J= Jahre, TFB= Transfusionsbedarf, EK= Erythrozytenkonzentrat, AA= Arbeitsanweisung

Tabelle 1: Zusammenstellung der Empfehlungen der internationalen Leitlinien

In Leitlinien anderer Länder wird zum Teil sehr differenziert dargestellt, wie der Einsatz von Erythrozytenkonzentraten der Blutgruppe 0 bzw. RhD-negativ vorzunehmen ist, Federführend sind hier die angelsächsischen Länder (Großbritannien, USA; Kanada, Australien)[15–18].

Die US-amerikanischen Leitlinien geben drei Empfehlungen:

1. RhD-negative Frauen oder Frauen mit unbekannter Blutgruppe im gebärfähigen Alter sollen grundsätzlich RhD-negativ versorgt werden; alle anderen Patientengruppen können grundsätzlich auch RhD-positiv versorgt werden.
2. Krankenhäuser sind dazu angehalten, ihr Blutdepot in Zeiten der Unterversorgung gut zu monitoren, und hausinterne Standrads aufzustellen, in welchen Situationen eine Umstellung auf RhD-positives Blut vorzunehmen ist.
3. Krankenhäuser mit Notfallversorgung sind dazu angehalten, hausinterne Standards festzulegen, wie bei Mangel an EKs mit Blutgruppe 0 oder RhD-negativen EKs die Versorgung gewährleistet werden kann. Hier soll v.a. vermieden werden, dass unnötig EKs der Blutgruppe 0 an Patienten der Blutgruppe A oder B transfundiert werden[17].

Die australischen Leitlinien empfehlen grundsätzlich die Notfall-Versorgung mit RhD-positivem Blut bei Frauen, die älter als 50 Jahre sind und bei Männern, die älter als 18 Jahre sind. Sollte die Blutgruppe noch unbekannt sein, sollten max. vier RhD-negative EKs verabreicht werden[16].

Nach Maßgabe der kanadischen Leitlinien sollen RhD-negative EKs bei Frauen bis zum 45. Lebensjahr (mit oder ohne bekannte Blutgruppe, bei allen Patienten mit Anti-D-Antikörpern und für intrauterine Transfusionen eingesetzt werden. Bei Kindern und Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf wird der Einsatz von RhD-negativen EKs lediglich empfohlen. Explizit wird die Umstellung auf RhD-positive EKs bei allen Männern und älteren Frauen ohne Alloimmunisierung und bei einem Transfusionsbedarf von mehr als vier EKs empfohlen[18].

Die aktuelle Leitlinie im Vereinigten Königreich empfiehlt explizit im Notfall die Transfusion von RhD-positiven EKs an alle Frauen älter als 50 Jahre und alle Männer älter als 18 Jahre, sofern kein Anti-D-Antikörper vorliegt, und bei allen Massivtransfusionen mit mehr als acht EKs ungeachtet des Geschlechts[15]. In der Fassung von 2016 wurde noch vorgeschlagen in der Notfallsituation zunächst zwei EKs der Blutgruppe RhD negativ zu transfundieren bevor auf RhD-positive EKs umgestellt wird. Da zwei EKs aber in der Regel nicht ausreichend sind, wurde die Empfehlung auf eine direkte Versorgung mit RhD-positiven EKs geändert.

Die Leitlinienempfehlungen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Zusammenfassend schlagen andere Leitlinien die direkte Versorgung in der lebensbedrohlichen Situation und bei Massivtransfusionen mit RhD-positiven EKs vor.

PRAGMATISCHES UMSTELLUNGS-MANAGEMENT IN DER SEMI-(ELEKTIVEN) SITUATION

Ein ganz anderes Problem ergibt sich bei Patienten mit bekannter RhD-negativer Blutgruppe, für die in der (semi-) elektiven Situation EKs bereitgestellt werden sollen, entweder, weil der Indikationsplan das für eine OP so vorsieht, ober weil eine substitutionsbedürftige Anämie vorliegt.

Die australischen und britischen Leitlinien empfehlen inzwischen die generelle Versorgung von RhD-negativen Patienten mit RhD-positiven Eks (Frauen ab 50, Männer ab 18), es sei denn, ein Anti-D-Antikörper sei bekannt. Es erscheint relativ ersichtlich, dass ein solches Vorgehen auch in Deutschland zu einer signifikanten Einsparung an RhD-negativen Eks führen würde[15, 16].

Folgende Probleme könnten allerdings aus einem solchen Paradigmenwechsel resultieren:
Die bisher publizierte Sicherheit der Schockraumversorgung mit primär RhD-positiven EKs ist ggfs. nicht mehr gegeben, denn es wäre mit einer Zunahme der Anti-D-Inzidenz bei Patienten zu rechnen. Auch die oben beschriebenen Berechnungen von Yazer et al. beruhen auf der Tatsache, dass bisher alle RhD-negativen Patienten möglichst RhD-negativ versorgt wurden. Zwar werden Frauen über 50 Jahre in der Regel nicht schwanger, aber die zunehmende Versorgung von RhD-positiven EKs auch im Schockraum und bei Massivtransfusionen (> 4 bzw. > 8 EKs) führt vermutlich insgesamt zu einer höheren Inzidenz eines Anti-D. Es besteht die Befürchtung, dass dadurch in der Gesamt-Bevölkerung die allgemeine Versorgungslage mit RhD-negativen EKs schwieriger wird, müssen doch Patienten mit Anti-D-Antikörper obligatorisch RhD-negativ versorgt werden.

Bestimmte Erkrankungen wie die Sichelzellanämie, Thalassämie major, MDS, aplastische Anämie und chronische Autoimmunerkrankungen gehen mit einer häufigeren Alloimmunisierung einher[19, 20]. Daher wird hier sogar ein erweitertes Antigenmatching angestrebt, um auch die Alloimmunisierung gegen andere Blutgruppenmerkmale wie Rh-CE, Kell, Duffy, Kidd und MNSs zu verhindern, um die Versorgung dieser Patienten, die häufig einen chronischen Transfusionsbedarf haben, nicht zu gefährden[19, 20]. Dies im Gegensatz zu Erkrankungen die zu einer Immunsuppression führen (AIDS, Transplantation) und akute Leukämien, bei denen eine deutlich geringere Alloimmunisierungsrate beobachtet wird[21].

Nach Ansicht der Autorin sollte auch weiterhin grundsätzlich die Versorgung von RhD-negativen Patienten in der (semi-)elektiven Situation mit RhD-negativen EKs erfolgen. Eine restriktive Umstellungspraxis soll hierbei die Anti-D-Antikörper-Inzidenz niedrig halten. Stationäre bekannte RhD-negative Patienten werden nur dann auf RhD-positive EKs umgestellt, wenn der Depotbestand eine geringe Reichweite hat und Kriterien vorliegen, die dafürsprechen, den Patienten eher früher als später umzustellen. Dazu zählen ein hohes Alter des Patienten, männliches Geschlecht, eine Diagnose mit schlechter Langzeitprognose oder mit zu erwartendem hohen Blutbedarf und eine Grunderkrankung, die eher mit niedrigerer Alloimmunisierungsrate einhergeht. Frauen im gebärfähigen Alter, Kindern und Patienten mit einer Grunderkrankung, die mit erhöhter Alloimmunisierungsrate einhergeht, sollten RhD-negative EKs erhalten, optimal mit erweitertem Antigenmatching.

In unserer Einrichtung hat es sich bewährt, vor der Bereitstellung von EKs mit den anfordernden Ärzten zu sprechen. In einigen Fällen wird auf eine EK-Bereitstellung ganz verzichtet, da man sich darauf einigen kann, nur bei Komplikationen zu transfundieren bzw. postoperativ ein restriktives Transfusionsregime durchzuführen. Auch kann eine Verbesserung der präoperativen Gerinnung zur EK-Einsparung führen. In einigen Fällen werden sowohl RhD-negative als auch RhD-positive EKs für einen Eingriff bereitgestellt. Sobald sich intraoperativ abzeichnet, wie blutungsträchtig der Eingriff ist, erfolgt die Entscheidung für eine RhD-Umstellung oder auch nicht. Eks der nicht benötigten Blutgruppen werden dann sofort wieder in den freien Bestand aufgenommen. Solche Strategien können auch im Rahmen des Transfusionshandbuches oder im Rahmen der Transfusionskomission hausintern festgelegt werden. Ein solches Vorgehen ist mit einem erhöhten Aufwand verbunden und setzt gute Kommunikationsstrukturen zwischen Klinik und Labor sowie erfahrene Mitarbeitende voraus.

Mit dem Schockraumteam kann außerdem abgesprochen werden, dass bei Polytraumen von jungen Frauen und Kindern abweichend statt RhD-positiven, RhD-negative EKs zur Verfügung gestellt werden. Insbesondere Kinder brauchen naturgemäß auch bei Massivtransfusion insgesamt weniger EK-Volumen. Die verschiedenen Strategien bei der RhD-Umstellung sind in **Abbildung 1** zusammengefasst.

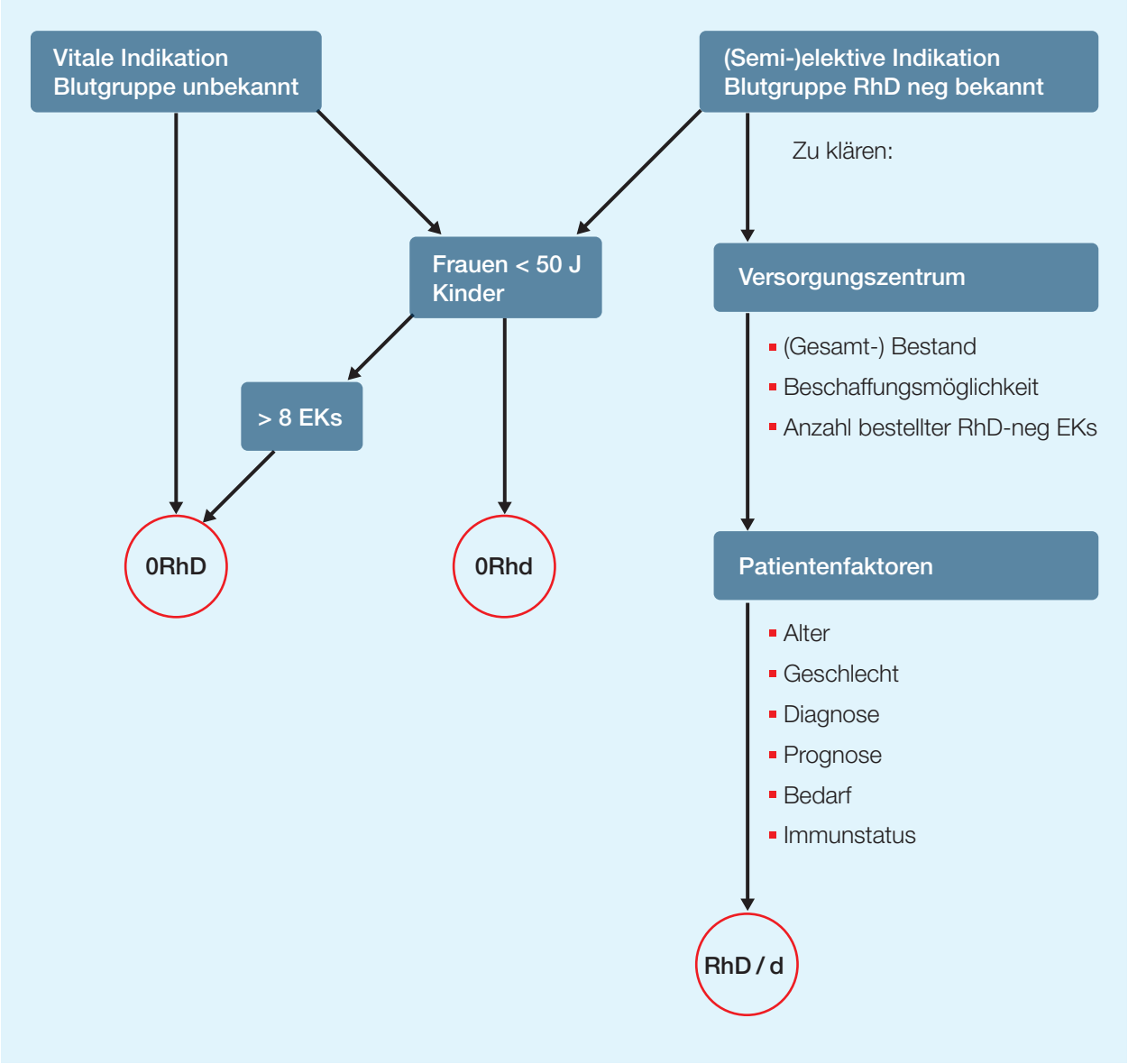


Abbildung 1: Versorgung von Patienten mit unbekannter und bekannter RhD-Blutgruppe

Sollten Satellitendepots betrieben werden, ist durch die Einrichtungen zu klären, wer aus diesem Depot überwiegend versorgt wird. Sofern keine Kinderklinik und kein Kreiss-saal betroffen ist, sollten solche Depots auch in der Peripherie primär mit RhD-positiven EKs bestückt werden. Die Anwender sind darüber zu informieren und zu schulen, was durch entsprechende Sensibilisierung der Thematik bei transfundierenden Ärzten zu einem restriktiveren Transfusionsumgang führen kann. Durch die Einsparung an RhD-negativen EKs im Schockraum und in Satellitendepots konnte in unserer Einrichtung die Umstellrate im stationären Bereich verringert werden[4].

Die Hämotherapie-Richtlinien geben vor, dass zwei bis vier Monate nach Umstellung auf RhD-positive EKs eine AKS-Kontrolle erfolgen sollte[2]. Dies sollte vom Bereitsteller der EKs den behandelnden Ärzten in einem Brief schriftlich mitgeteilt werden, die wiederum den Patienten bzw. den Hausarzt darüber informieren sollten.

Zusätzliche AKS-Kontrollen wären zwar wünschenswert, sind aber aus eigener Erfahrung schwierig zu bewerkstelligen[22]. Einige Patienten sind nicht mehr erreichbar, und zum Teil sind Hausärzte nicht gewillt, mögliche Labor- oder Versandkosten einer Blutprobe zu übernehmen. Andere Patienten sind nicht mobil oder nicht in der Lage, eine transfusionsmedizinische Ambulanz aufzusuchen.

Der tatsächliche Anteil der sogenannten Non-Responder bleibt letztlich unbekannt. Die Rückmeldungsquote liegt in unserer Einrichtung bei 60 %[22].

OFFENE FRAGEN

Es gibt Patienten, die auch nach häufiger RhD-Exposition kein Anti-D entwickeln, eine echte Definition des sogenannten Non-Responders existiert allerdings bisher nicht. In Publikationen sollte man die Angaben von Non-Respondern kritisch hinterfragen. Zum Teil wird eine AKS-Kontrolle einmalig nach 14 Tagen durchgeführt[23]. Das reicht bei einer Primärimmunisierung nicht aus, um eine Alloimmunisierung sicher auszuschließen.

Hausintern definieren wir Non-Responder als Patienten, bei denen mindestens zwei negative AKS-Kontrollen innerhalb von 120 Tagen nach RhD-Umstellung und bei denen AKS-Kontrollen mit einem Mindestabstand von vier Wochen durchgeführt wurden, damit eine evtl. Immunisierung nicht übersehen wird. Bei dieser restriktiven Definition beträgt in unserer Einrichtung die Non-Responderrate ca. 15 %[24].

Auch die Dauer einer RhD-Umstellung bei anhaltendem Transfusionsbedarf ist in keiner Leitlinie definiert. Wir haben hausintern eine Umstellungsdauer von drei Wochen nach Erstexposition festgelegt, da die Wahrscheinlichkeit einer Anti-D-Bildung unabhängig von der verabreichten Menge an RhD-positiven EKs ist[3–5, 9, 11].

Des Weiteren ist unklar, welche immunhämatologischen Kontrollen nach RhD-Umstellung erforderlich sind, um zeitnah eine eventuell auftretende hämolytische Transfusionsreaktion insbesondere bei Sekundärimmunisierung zu detektieren.

Während einige Einrichtungen neben der AKS-Kontrolle auch einen DAT mitführen (nach Rili-BÄK alle drei Tage), führen andere Einrichtungen zusätzlich Eluate durch oder einen AKS im Enzymansatz, zum Teil sogar täglich (mündliche Mitteilung).

Leitlinien-Empfehlungen zur Häufigkeit und Art der immunhämatologischen Untersuchungen nach Umstellung und anhaltendem Transfusionsbedarf sind der Autorin nicht bekannt.

In unserer Einrichtung wurden bei ungefähr 400 RhD-Umstellungen über zehn Jahre in fünf Fällen innerhalb von vier Wochen nach Umstellung laborserologisch eine verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion beobachtet – in einem Fall mit einer nachweisbaren laborchemischen Hämolyse, der aber nicht therapiert werden musste[24].

FAZIT

Zusammenfassend zeichnet sich eine zunehmende Bereitschaft auch in Deutschland ab, in der Notfallsituation bei unbekannten Patienten direkt RhD-positive EKs zu transfundieren. Die Sicherheit dieses Vorgehens sollte durch kontinuierliche prospektive Datenerhebungen und konsequente Dokumentation von Nebenwirkungen überprüft werden. Um den behandelnden Ärzten mehr Sicherheit zu geben, wäre es wünschenswert, wenn in die Hämotherapie-Richtlinie zukünftig bzgl. der Beachtung des RhD-Merkmals in der Notfallversorgung und bei der Massivtransfusion konkretere Angaben aufgenommen werden.

Die Umstellung aller anderen RhD-negativen Patienten sollte nach hausinternen Standards erfolgen, die die o. g. Punkte berücksichtigt. Wünschenswert wäre die Validierung eines Scoring-Systems, das die Umstellung von RhD-negativen Patienten auf eine objektive Basis stellen würde. Ein Register umgestellter Patienten könnte dabei die Rückverfolgbarkeit, die Nachverfolgung und die Sicherheit des Umstellungsmanagements unterstützen.

Der Einsatz von RhD-positiven EKs bei Patienten mit unbekannter Blutgruppe oder der Einsatz von inkompatiblen RhD-positiven EKs („Umstellung“) bei Patienten mit bekannter Blutgruppe bleibt letztlich eine individuelle und subjektive ärztliche Entscheidung.

Die Autorin

Dr. med. Sabine Flommersfeld
Ärztliche Bereichsleitung am Institut für Transfusionsmedizin und Hämotherapie am UKGM Standort Marburg
flommers@med.uni-marburg.de

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

Artur Willimsky, Dirk Wiethölter, Daniel Freitag, Dr. Holger Praßel, Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Lambros Kordelas

Innerbetriebliche Qualifizierungsmaßnahme zur Phlebotomie-Assistenz (m/w/d) beim DRK-Blutspendedienst West

GRÜNDE FÜR DIE INNERBETRIEBLICHE QUALIFIZIERUNGSMASSNAHME

Nichtärztliche Mitarbeitende im Gesundheitswesen sind nicht schon aufgrund ihrer formellen Ausbildung qualifiziert, eine periphere Venenpunktion zur Blutentnahme bzw. Blutspende durchzuführen. Eine Ausnahme bilden die nach der Verordnung über die Berufsausbildung zur / zum Medizinischen Fachangestellten „MedFAngAusbV“ (§ 4 Ausbildungsberufsbild Ziffer 8.1 Assistenz bei der ärztlichen Diagnostik) ausgebildeten MFA. Doch auch hier zeigt sich, dass nicht jede / jeder ausgebildete MFA über die notwendigen Kenntnisse zur Durchführung einer peripheren Venenpunktion verfügt, da diese Tätigkeit beispielsweise nicht in jeder Fachrichtung ein Bestandteil der alltäglichen Aufgabe ist. Der Mangel an medizinischen Fachkräften, wie z. B. Alten- und Krankenpflegekräften, MFA sowie Rettungs- oder Notfallsanitäterinnen und -sanitätern, die derzeit als Punktionskräfte beim DRK-Blutspendedienst West eingesetzt werden, könnte mittelfristig zu merklichen Einschränkungen bei der Versorgung mit Blutprodukten führen.

Eine Entlastung bei der Venenpunktion bei Blutspendeterminen durch nichtärztliche Mitarbeitende stellt auch darüber hinaus eine wertvolle Ressource im Gesundheitswesen dar. Vor diesem Hintergrund wird es notwendig sein, auch nichtärztliche Mitarbeitende ohne formelle Ausbildung optimal auf die Tätigkeit beim Blutspendedienst vorzubereiten.

Rechtlich ist grundsätzlich anerkannt, dass ärztliche Aufgaben unter bestimmten Voraussetzungen auch auf nichtärztliches Personal übertragen werden können, wenn die konkrete Tätigkeit ein ärztliches Handeln nicht erfordert. Eine peripher-venöse Blutentnahme, respektive eine Venenpunktion zur Durchführung der Vollblutspende, fällt hierunter und kann dementsprechend an nichtärztliche Mitarbeitende delegiert werden (§ 613 BGB, § 28 Absatz 1 Satz 2 SGB V, § 7 Absatz 2 TFG).

Gefordert wird demnach entweder eine *formelle Qualifikation*, die durch die medizinische Berufsausbildung gewährleistet wird und / oder eine *materielle Qualifikation*, die durch eine weitergehende und ergänzende Ausbil-

Abbildung 1: Am Modell eines Arms lernen die Teilnehmenden, worauf es bei der Venenpunktion ankommt.

Abbildung 2: An verschiedenen Testpersonen wird die passende Armvene gesucht.

4.1 Zeitansatz der Gesamtqualifizierungsmaßnahme

Phase 1

Qualifizierung zur Teamhelferin bzw. zum Teamhelfer (Basis-Kurs)

Theorieunterricht	40 Stunden
Praxis / Einarbeitung	120 Stunden
Gesamtumfang	**160 Stunden**

Phase 2

Qualifizierung zur Phlebotomie-Assistentin / zum Phlebotomie Assistenten (Advanced-Kurs)

Theorieunterricht, aufgeteilt in 10 Lernfelder	90 Stunden
Wiederholungs- und Prüfungswoche	30 Stunden
Praxis / Anleitung im Entnahmebereich	160 Stunden
Gesamtumfang	**280 Stunden**

Phase 3

Probezeit / Monitoringphase im Entnahmebereich	**480 Stunden**
Gesamtumfang der Qualifizierungsmaßnahme	**920 Stunden**

Abbildung 3: Übersicht über die Stundenverteilung

dung sowie kontinuierliche Fortbildung (Unterweisung) für die Blutentnahme / Durchführung der Blutspende (Kenntnisse und Fähigkeiten) erlangt wird.

Die Qualifizierungsmaßnahme zur / zum *Phlebotomie-Assistentin / Phlebotomie-Assistenten beim DRK-Blutspendedienst West* bereitet Bewerberinnen und Bewerber ohne formelle medizinische Ausbildung gezielt und arbeitsplatzbezogen auf ihre künftige Tätigkeit beim Blutspendedienst vor.

ZIELE DER QUALIFIZIERUNGS-MASSNAHME

Durch die eigene Qualifizierungsmaßnahme könnte die Personalsituation im Entnahmebereich der Blutspende signifikant und langfristig verbessert werden, was einer möglichen Einschränkung bei der künftigen Versorgung mit Blutprodukten effektiv entgegenwirkt.

Das Leitziel dieser Qualifizierungsmaßnahme besteht darin, den Bewerberinnen und Bewerbern ein einheitliches, spenderorientiertes und sicheres Blutabnahmemanagement aufzuzeigen, um bei außerklinischen peripher-venösen Blutentnahmen und Blutspenden einen standardisierten Ablauf zu gewährleisten. Mit dieser Best Practice können die hohen Anforderungen einer *guten Herstellungspraxis* gezielt umgesetzt und zeitnah erreicht werden.

UMFANG, FORM UND DAUER DER QUALIFIZIERUNGSMASSNAHME

Die Weiterbildung ist als **920-stündige** interne Schulungsmaßnahme konzipiert, die sich aus zwei Teilen zusammensetzt.

Im 160-stündigen **Basis-Kurs** werden die Bewerberinnen und Bewerber innerbetrieblich zu Teamhelferinnen und Teamhelfern qualifiziert.

Im Rahmen des **Advanced-Kurses** wird die theoretische und praktische Ausbildung zur Durchführung einer peripheren Venenpunktion umgesetzt. Mit dem Advanced-Kurs erhalten die Teamhelferinnen und Teamhelfer die Möglichkeit, sich zu *Phlebotomie-Assistentinnen und -Assistenten beim Blutspendedienst* weiterzuqualifizieren.

Hier werden die folgenden Lernfelder abgedeckt:

Lernfeld 1: Aufgaben und Organisation des Blutspendedienstes

Lernfeld 2: Recht und Ethik

Lernfeld 3: Hygiene und Arbeitsschutz

Lernfeld 4: Anatomie und Physiologie

Lernfeld 5: Fachlehre Blutentnahme und Blutspende

Lernfeld 6: Handeln bei Not- und Zwischenfällen

Lernfeld 7: Organisation und Durchführung von Blutspendeterminen

Lernfeld 8: Dokumentation und Qualitätssicherung

Lernfeld 9: Herstellung und Verarbeitung von Blutpräparaten

Lernfeld 10: Kommunikation und Resilienz

Der Advanced-Kurs (im Folgenden *Qualifizierungen zur / zum Phlebotomie-Assistentin und -Assistenten beim Blutspendedienst* genannt) beinhaltet **120 Stunden theoretischen Blockunterricht**, der jeweils als Wochenkurs zu absolvieren ist. Die **160 Stunden** umfassende fachpraktische Anleitung findet in den jeweiligen Entnahmeteams vor Ort statt. Während dieser *Teameinsatz-Phase* werden die zuvor vermittelten praktischen Handgriffe bei den Blutspendeterminen unter Anleitung angewendet, um diese künftig eigenständig im Sinne dieser Qualifizierungsmaßnahme umsetzen zu können. Dieser Kurs schließt mit einer schriftlichen und praktischen Prüfung ab.

Im Jahr 2023 haben bereits zwei *Qualifizierungen zur / zum Phlebotomie-Assistentin und -Assistenten beim Blutspendedienst* stattgefunden. Mit Stolz können wir sagen, dass 27 Teilnehmende die Qualifizierung erfolgreich bestanden haben. Im Sommerkurs 2024 waren von insgesamt acht Teilnehmenden auch zwei vom Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes dabei. Im Herbst werden unter anderem drei Teilnehmende vom DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen die Qualifizierung anstreben.

Deutsches Rotes Kreuz
Blutspendedienst West

Zertifikat

Maximilian Mustermann-Müller
geboren am xx.xx.xxx in Musterstadt

hat in der Zeit vom xx.xx.xxxx bis xx.xx.xxxx
die Qualifizierung (xxx Stunden) zum

Phlebotomie Assistenten

erfolgreich abgeschlossen.

Die schriftliche Prüfung fand am xx.xx.xxxx und die praktisch-/mündliche Prüfung am xx.xx.xxxx statt.

Dieses Zertifikat berechtigt den Phlebotomie Assistenten zur Venenpunktion beim DRK-Blutspendedienst West.

Düsseldorf, xx.xx.xxxx

Daniel Freitag *Fachprüfer Blutabnahme*	**Mareke Wieben** *Fachprüferin Kommunikation und Resilienz*	**Björn Schupp** *Fachprüfer Blutspende*
Artur Willimsky *Ärztlicher Kursleiter*	**Martina Volmerig** *Ärztliche Entnahmedienstleiterin*	**Dr. Bogdan Puscasu** *Ärztlicher Entnahmedienstleiter*

Abbildung 3:
Nach erfolgreichem Abschluss bekommen die Teilnehmenden ein Zertifikat.

Kurszeitraum	10.06. – 02.08.2024	14.10. – 06.12.2024
Je vier Theorie-Blöcke	10.06. – 14.06.2024 24.06. – 28.06.2024 08.07. – 12.07.2024 29.07. – 02.08.2024	14.10. – 18.10.2024 28.10. – 31.10.2024 18.11. – 22.11.2024 02.12. – 06.12.2024
Fachpraktische Anleitung	Die fachpraktische Anleitung erfolgt in den dazwischenliegenden Wochen.	
Schriftliche Prüfung	31.07.2024	04.12.2024
Praktisch-Mündliche Prüfung	01. / 02.08.2024	05. / 06.12.2024

Tabelle 1: Termine der Qualifizierungen zur Phlebotomie-Assistenz beim DRK-Blutspendedienst West 2024

Wer Interesse an der Weiterbildung hat, kann sich gerne beim DRK-Blutspendedienst West bewerben.

Entweder per E-Mail im PDF-Format: **jobs@bsdwest.de**
oder per Post:

DRK-Blutspendedienst West gGmbH
Zentralbereich Personal, Bewerbermanagement
Feithstraße 184
58097 Hagen

Die Autoren

Artur Willimsky
Ärztlicher Leiter des Entnahmedienstes
und Leiter des Phlebotomie-Assistenten-Kurses
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
a.willimsky@bsdwest.de

Dirk Wiethölter
Leiter Zentralbereich Personal
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
d.wiethoelter@bsdwest.de

Daniel Freitag
Medizinische Fachtrainings
daniel.freitag@freitag-mft.de

Dr. Holger Praßel
Kaufmännischer Geschäftsführer
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
h.prassel@bsdwest.de

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Lambros Kordelas
Ärztlicher Geschäftsführer
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
l.kordelas@bsdwest.de

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

Stephan David Küpper, Kerstin Gardeik, Stefan Barchfeld, Dr. Holger Praßel, Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Lambros Kordelas

Warum Pop-Up-Blutspende?

SPENDERSCHWUND BEI DEN ETABLIERTEN SPENDE-TERMINEN

Das Blutspendewesen steht vor demographischen und gesellschaftlichen Herausforderungen. Die einzelnen mobilen Termine erodieren langsam, aber kontinuierlich. Die spendewillige und verantwortungsbewusste Generation der Babyboomer wird älter und insbesondere neue junge Zielgruppen sind nicht mehr nur mit den etablierten Mechanismen zu rekrutieren.

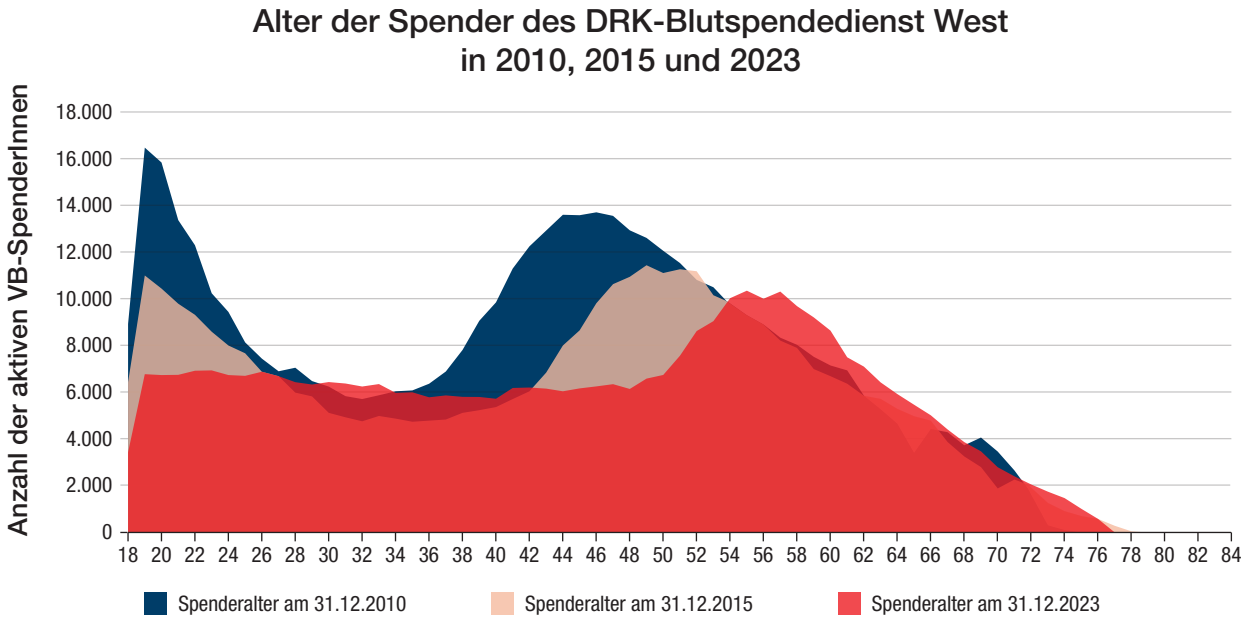


Abbildung 1: Alter der Spender des DRK-BSD West in 2010, 2015 und 2023

Aus der Grafik lassen sich drei Aspekte ableiten:

1. Es besteht ein massiver Mangel an jungen Spendern. Im Alterssegment der 18- bis 24-Jährigen ist ein Spenderverlust von ca. 28.000 Spendern im Vergleich des Jahres 2010 zu 2023 erkennbar.
2. Das aktuell starke Spendeaufkommen der 50- bis 65-Jährigen ist entsprechend im Vergleich zum Jahr 2010 „proportional mitgealtert“. Vor 13 Jahren befanden sich unsere Hauptspender im Alterssegment der 38- bis 52-Jährigen. Darüber hinaus ist eine stetige Erosion erkennbar.
3. Die 24- bis 50-Jährigen sollten als Kernzielgruppe dienen, da hier eine weitere Erosion zu erkennen ist.

GROSSE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DER STÄDTISCHEN UND LÄNDLICHEN BEVÖLKERUNG

Weitere Analysen haben ergeben, dass auch der Wohnort einen erheblichen Einfluss auf die Spendebereitschaft einzelner Spender hat. Die immer weiter voranschreitende Entfremdung in urbanen Gebieten und die dadurch gegebene Erosion im viel diskutierten „sozialen Kitt“ ist deutlich sichtbar. Während in ländlichen Gebieten noch Dorfgemeinschaften, Vereine und ehrenamtliche Tätigkeiten wesentlich ausgeprägter sind, verlieren diese klassischen, traditionellen Dynamiken in der Stadt nachhaltig an Relevanz. Traditionen wie „heute gehen wir gemeinsam mit unserer Mannschaft, Verein etc. zur Blutspende“ als fixer Termin im Kalender werden zunehmend rarer.

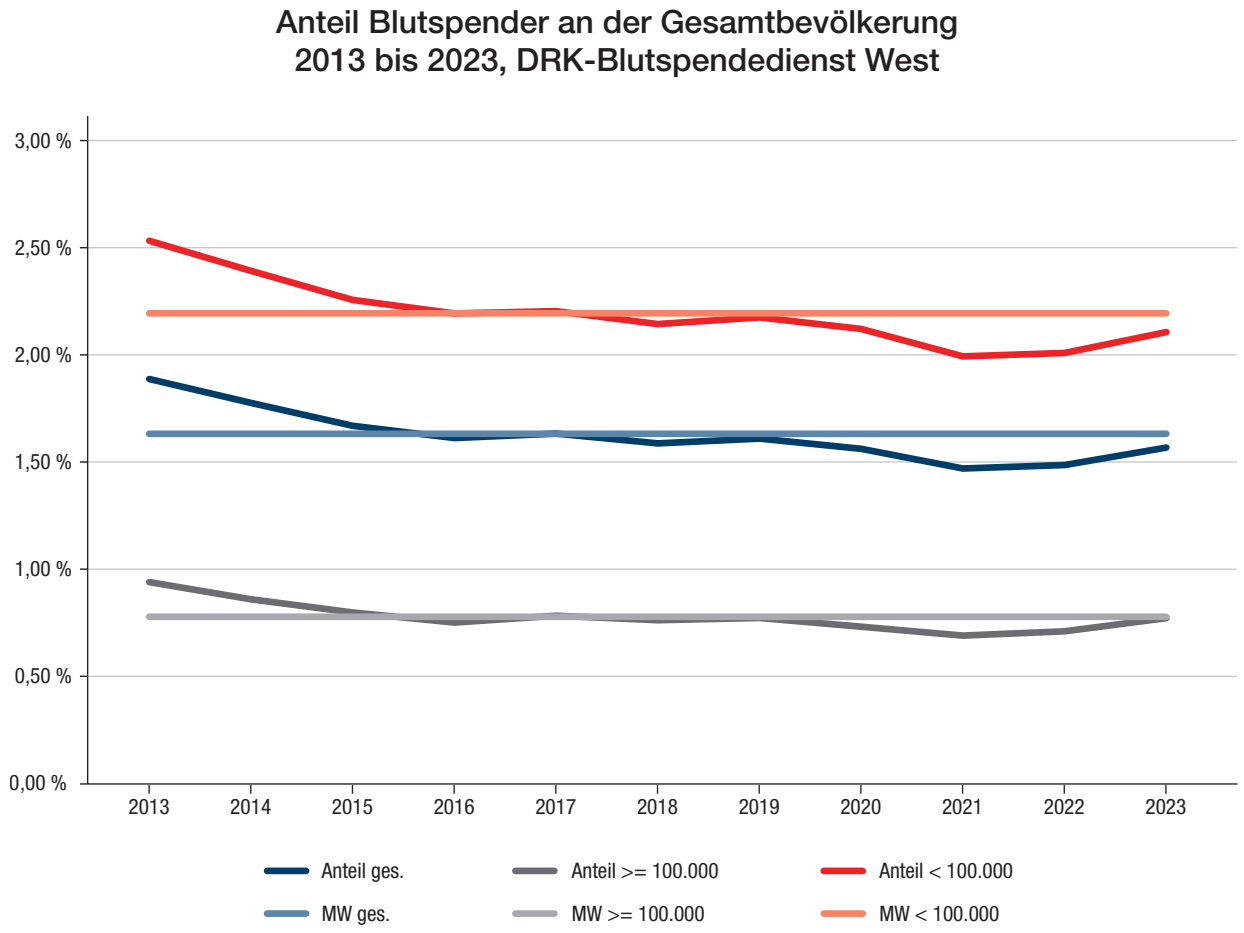


Abbildung 2: Anteil Blutspender an Gesamt-Bevölkerung und nach Städten mit mehr oder weniger als 100.000 Einwohnern

Die Grafik zeigt den jeweiligen Anteil der Blutspender an der Bevölkerung und den Mittelwert für Städte größer oder gleich 100.000 Einwohner und für Städte mit unter 100.000 Einwohnern.

Der Unterschied der aktiven Spender zwischen Stadt und Land ist deutlich sichtbar:

1. Die generelle Aussage ist, dass der Trend zur Spendeaktivität sowohl in der Stadt als auch auf dem Land in den letzten zehn Jahren abgenommen hat. Während in städtischen Gebieten (über 100.000 Einwohnern) die Anzahl im Jahr 2013 noch bei knapp unter 1 % liegt, ist dieser Wert zehn Jahre später um ca. 25 % gesunken und liegt nur noch bei 0,75 %.
2. Die gleiche Erosion ist auch in den ländlichen Gebieten klar sichtbar. Jedoch können wir hier von einer höheren Basis ausgehen. Diese liegt immer noch bei ca. 2 % aller Einwohner in nicht-urbanen Gebieten. Beide Werte zeigen im letzten Jahr eine leichte Erholung.

Um diesen beiden Trends entgegenzuwirken, müssen Spendemöglichkeiten geschaffen werden, die zum einen in zentralen urbanen Gebieten liegen und zum anderen speziell für junge Menschen attraktiv sind. Ein weiterer Wunsch in diesem Zusammenhang ist natürlich auch die Interaktion mit einem potenziellen Spender, der sich bewusst noch nicht mit dem wichtigem Thema Blutspende auseinandergesetzt hat. Diese Menschen zielgruppen-adäquat anzusprechen, ist eine zentrale Herausforderung im Rahmen der Neuspendergewinnung. Weitere Wünsche, die unsere aktiven Spender geäußert haben und wir auch aus Befragungen kennen, sind flexible Spendezeiten und eine Spende an Orten, die sich mit anderen Aktivitäten verbinden lassen. Der Wunsch, die Spende so angenehm und flexibel wie möglich zu gestalten, stand somit ebenfalls im Mittelpunkt der Anforderung. Ein Ort, der all diese Anforderungen erfüllt, ist klar und leicht identifizierbar: das „Shopping-Center“.

In Shopping-Centern bewegen sich alle Altersgruppen, aber verstärkt die jüngeren, sie sind sehr zentral gelegen und mit den öffentlichen Verkehrsmitteln gut erreichbar. Shopping-Center bieten Parkplätze und haben flexible Öffnungszeiten. Insbesondere junges Publikum hält sich gern in Shopping-Centern auf, um seine Konsum-, aber auch sozialen Bedürfnisse zu befriedigen.

Wichtig für eine junge Zielgruppe, aber auch für die Betreiber von Shopping-Centern, ist ein attraktives Ambiente, das mit einem klaren Konzept überzeugt. Nur dann sind auch attraktive Flächen mit einer hohen Lauffrequenz am Ladenlokal vorbei für beide Seiten eine „win / win"-Situation.

Die Anforderung ist demnach, dem potenziellen Spender ein ansprechendes Design-Konzept mit hoher Funktionalität anzubieten und dabei alle medizinisch notwendigen Erfordernisse zu berücksichtigen. Die Spendestation muss zudem flexibel auf- und abbaubar sein, um den Anforderungen an ein Pop-Up-Konzept und somit einem mobilen Termin zu genügen.

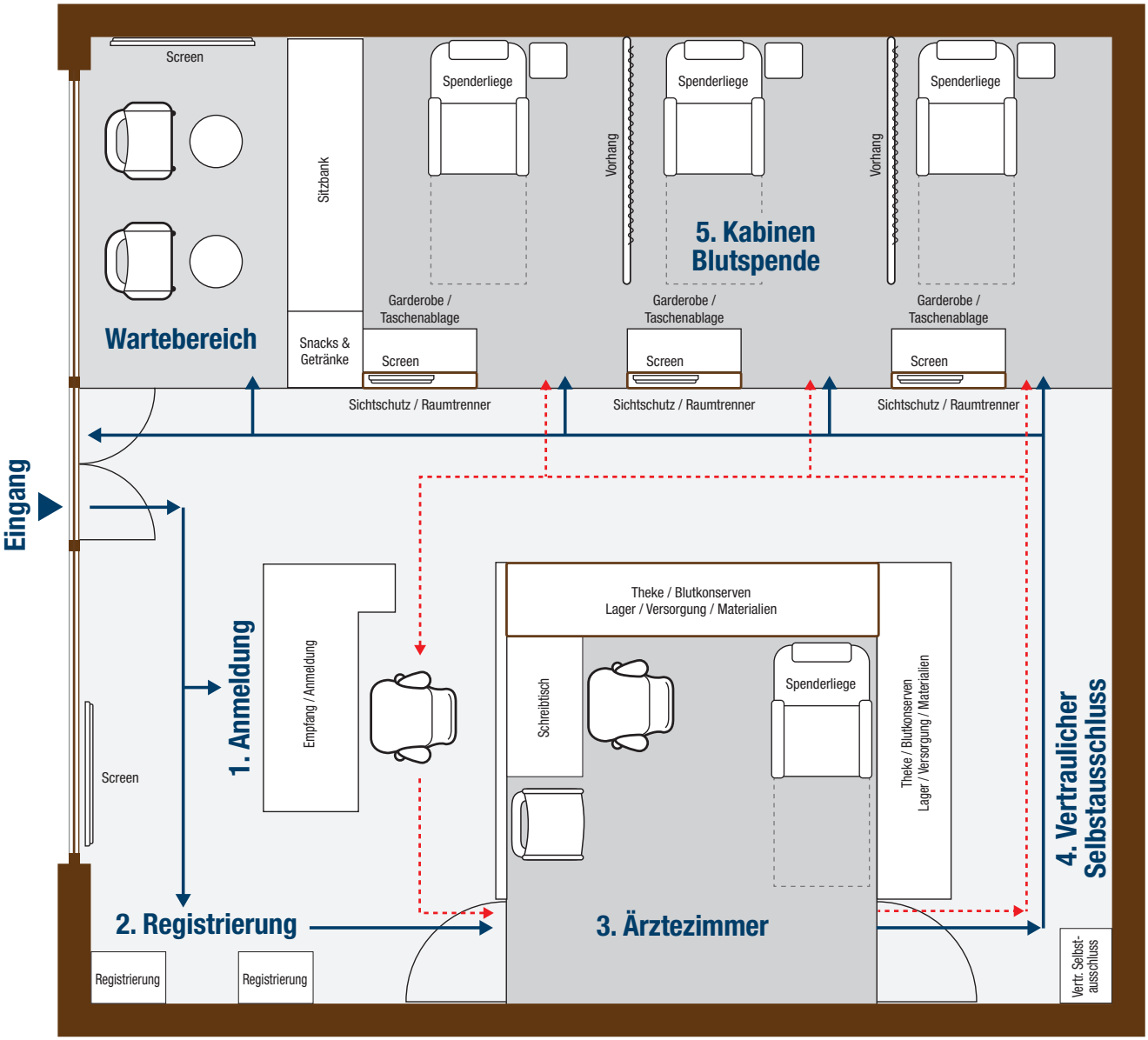


Abbildung 3: Grundriss einer Pop-Up-Blutspende

Das funktionale Konzept ist klar an den Bedürfnissen des Spenders ausgerichtet:

1. Anmeldung und Information
2. Registrierung und Spendercheck
3. Ärztliches Gespräch
4. Vertraulicher Selbstausschluss
5. Blutspende-Punktionsbereich
6. Wartebereich, Stärkung und Information

Abbildungen 4–7: Die erste Umsetzung in der Thier-Galerie in Dortmund

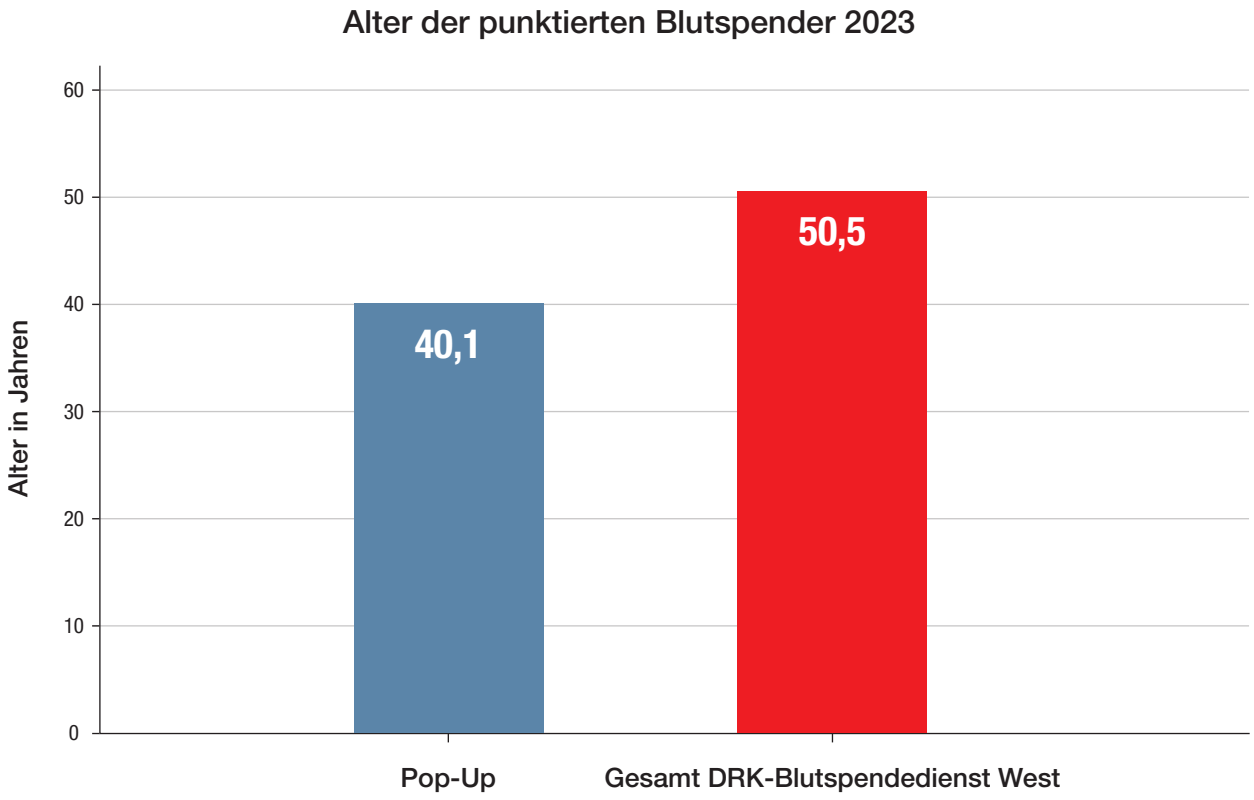


Abbildung 8: Alter der punktierten Blutspender

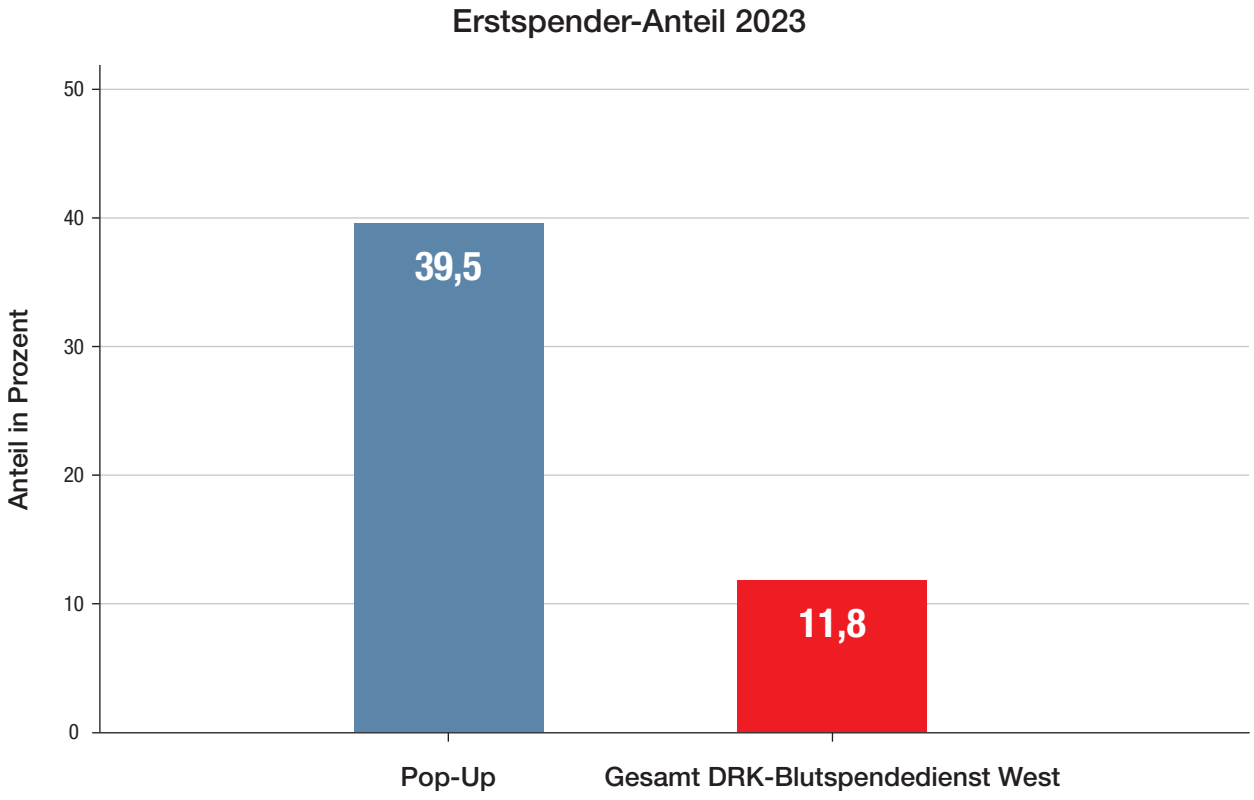


Abbildung 9: Anteil Erstspender

Die Eröffnung der ersten Pop-Up-Blutspende fand am 15.09.2023 in Dortmund statt. Es folgten die weiteren Eröffnungen am 02.11.2023 in Düsseldorf, 06.12.2023 in Leverkusen und am 15.03.2024 in Trier.

Die Ergebnisse aus den ersten Analysen der bereits eröffneten Pop-Up-Blutspenden sind sehr erfreulich. Wunschgemäß haben wir mit den Pop-Up-Blutspenden neue Zielgruppen erfolgreich ansprechen können. Darüber hinaus ist es gelungen, die Erstspenderquote auf einen Anteil von ca. 40 % aller Blutspenden zu steigern. Ebenso ist das Durchschnittsalter aller Spender in der Pop-Up-Blutspende um ca. zehn Jahre jünger als auf den etablierten mobilen Terminen.

Das Konzept, mit der Pop-Up-Blutspende in Shopping-Centern neue Zielgruppen anzusprechen und zu gewinnen, ohne die bestehende Spende-Population zu kannibalisieren, scheint sich zu bestätigen. Eine weitere Expansion des Konzeptes ist vorgesehen. Aktuell ist eine weitere Eröffnung in Neunkirchen im Saarland geplant.

Die Autoren

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

Kerstin Gardeik
Leiterin Zentrales Marketing
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
kerstin@gardeik.de

Stefan Barchfeld
bc / barchfeld consulting
stefan@barchfeld.tv

Dr. Holger Praßel
Kaufmännischer Geschäftsführer
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
h.prassel@bsdwest.de

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Lambros Kordelas
Ärztlicher Geschäftsführer
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
l.kordelas@bsdwest.de

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

Werden Sie Autorin oder Autor für die hämotherapie!

Die hämotherapie ist Deutschlands Fachmagazin rund um die aktuellen Themen in der Transfusionsmedizin.

Ob aktuelle Fallbeispiele, Neues aus der Forschung oder auch Fachbeiträge aus den verschiedensten Bereichen der Transfusionsmedizin – neben mehr als 210 Autorinnen und Autoren, die uns bereits Ausgabe für Ausgabe mit ihrer Expertise unterstützt haben, freuen wir uns immer über neue engagierte Autorinnen und Autoren.

Sie hätten Interesse an der Publikation eines Beitrags im Fachmagazin hämotherapie?
Wir freuen uns über Ihr Interesse und stehen Ihnen gerne bei Rückfragen oder zur Kontaktaufnahme zur Verfügung.

Dr. med. Andreas Opitz
– Verantwortlicher Redakteur
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH

Dr. med. Markus M. Müller
– Verantwortlicher Redakteur
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH

Bitte schreiben Sie an **redaktion@drk-haemotherapie.de**.
Wir nehmen dann gerne den Kontakt zu Ihnen auf.

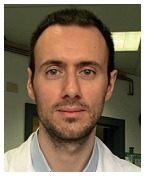
Die Autoren

Hengameh Aghili Pour
Hengameh Aghili Pour ist seit 2021 am Paul-Ehrlich-Institut. Dort beendete sie ihr Master-Studium Public Health sowie ihr Master-Studium Digitale Medizin mit der Studienrichtung Regulatory Affairs Management. Seit 2022 ist sie im Fachgebiet SBD 2 der Abteilung für Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika am Paul-Ehrlich-Institut in Langen im Bereich der IVD-Vigilanz tätig und betreut die Datenbanken zur Blutversorgung und Spenderrückstellung.

Abteilung für Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika am Paul-Ehrlich-Institut, hengameh.aghilipour@pei.de

Stefan Barchfeld
Stefan Barchfeld ist freier Mitarbeiter im Marketing des Blutspendedienstes West als Berater für Marketing sowie Umsetzungen für neue Konzepte tätig. In seiner Form als freier Mitarbeiter ist Stefan Barchfeld für Konzeption, Planung und Bau der Pop-up Blutspenden im Blutspendedienst West beauftragt worden. In seinen vorigen Stationen war Stefan Barchfeld in unterschiedlichen Führungsfunktionen in den Bereichen Vertrieb / Marketing und Unternehmensentwicklung hauptsächlich in Unternehmen aus den Branchen Filial-Dienstleistungen sowie im Bereich der Medien tätig.

bc / barchfeld consulting, stefan@barchfeld.tv



Dr. Matteo Doglio
Dr. Matteo Doglio (M) erwarb seinen Doktortitel und die Spezialisierung in Pädiatrie an der Universität Genua in den Jahren 2011 und 2017. Seit 2017 arbeitet er als Kinderarzt und Wissenschaftler an der Vita-Salute-Universität in Mailand. Den Doktortitel in Molekularer Medizin erhielt er 2021. Derzeit ist er Postdoktorand im Labor für experimentelle Hämatologie der Vita-Salute-Universität und pädiatrischer Rheumatologe im San Raffaele Hospital. Seit seiner Promotion interessiert er sich für die Erforschung neuer fortschrittlicher Zelltherapien für Krebs, GvHD und Autoimmunerkrankungen.

Labor für experimentelle Hämatologie, Abteilung für Immunologie, Transplantation und Infektionskrankheiten, Vita-Salute-Universität doglio.matteo@hsr.it

Sarah A. Fiedler
Dipl.-Biochemikerin Sarah A. Fiedler ist seit 2016 am Paul-Ehrlich-Institut. Nach dem Studium in Frankfurt leitete sie das molekulargenetische Labor am Klinikum Ludwigshafen und war verantwortlich für die Virusdiagnostik innerhalb des Spender-Screenings. Zunächst führte sie am Paul-Ehrlich-Institut ein BMG-gefördertes Forschungsprojekt zur Qualität und Funktion von Apherese- und Pool-Thrombozytenkonzentraten unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Rainer Seitz durch. Seit 2017 leitet sie die IVD-Vigilanz und betreut die Datenbanken zur Blutversorgung und Spenderrückstellung im Fachgebiet SBD 2, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Markus Funk in der Abteilung für Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika am Paul-Ehrlich-Institut in Langen.

Abteilung für Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika am Paul-Ehrlich-Institut, Sarah.Fiedler@pei.de

Dr. med. Sabine Flommersfeld
Dr. med. Sabine Flommersfeld ist seit 2020 Ärztliche Bereichsleitung am Institut für Transfusionsmedizin und Hämotherapie am UKGM, Standort Marburg. Als Fachärztin in Marburg ist sie bereits seit 2008 tätig. Ihr Studium der Humanmedizin und Ausbildung zur Fachärztin Transfusionsmedizin und Hämostaseologie absolvierte sie am Uniklinikum Bonn. Die klinische Tätigkeit erfolgte in der Chirurgie.

Institut für Transfusionsmedizin und Hämotherapie am UKGM Standort Marburg, flommers@med.uni-marburg.de

Daniel Freitag
Daniel Freitag ist gelernter Rettungsassistent, verfügt über eine hochschulzertifizierte Trainerausbildung und hat sich 2016 mit seinem eigenen Unternehmen selbstständig gemacht. Er besuchte mehrere Weiterbildungen, u. a. zum Hygienebeauftragten im Gesundheits- und Sozialwesen und zum IHK geprüften Gefahrgutbeauftragten. Nach seiner Ausbildung zum Rettungsassistenten arbeitete er mehrere Jahre in der Notfallrettung und anschließend als Mitarbeiter im Entnahmebereich beim DRK-Blutspendedienst NSTOB. Seit 2013 unterrichtet er medizinisches Fachpersonal und Quereinteigerinnen und Quereinsteiger in den Grundlagen der Blutabnahme und ist hierfür u. a. als Honorardozent an verschiedenen Ärztekammern tätig.

Medizinische Fachtrainings, daniel.freitag@freitag-mft.de

Prof. Dr. med. Markus B. Funk
Prof. Markus Funk arbeitete von 1989 bis 2005 schwerpunktmäßig im Bereich Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums der J. W. Goethe Universität. Sein Forschungsschwerpunkt lag in der Verbesserung der Behandlung von Patienten mit Gerinnungsstörungen sowie der Etablierung einer antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit einer HIV-Infektion. Seit 2005 leitet er das Fachgebiet SBD 2 (zuvor S2) in der Abteilung für Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika am Paul-Ehrlich-Institut in Langen. Unter seiner Anleitung erfolgt die Erstellung des regelmäßig erscheinenden Hämovigilanzberichtes sowie die Etablierung von Risiko-minimierenden Maßnahmen zur Verbesserung der Blutsicherheit u. a. im Rahmen des nationalen Stufenplanverfahrens.

Abteilung für Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika am Paul-Ehrlich-Institut, Markus.Funk@pei.de

PD Dr. med. Daniel Fürst
PD Dr. med. Daniel Fürst ist Abteilungsleiter Transplantationsimmunologie am Institut für Klinische Transfusionsmedizin Ulm (gGmbH) und Ärztlicher Leiter der Deutschen Stammzellspenderdatei Süd. Er ist darüber hinaus Mitglied der European Federation of Immunogenetics (EFI) sowie der Kommission Stammzelltransplantation der DGI.

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Stammzellspenderdatei Süd, d.fuerst@blutspende.de

Kerstin Gardeik

Kerstin Gardeik ist seit 2011 in leitenden Positionen in der Öffentlichkeitsarbeit der Spendeorganisation und -kommunikation tätig. Seit 2022 verantwortet sie das Zentrale Marketing für den DRK-Blutspendedienst West. Nach dem Studium der Kommunikationswissenschaft und Tätigkeiten in Werbeagenturen und der Marktforschung wechselte sie in den gemeinnützigen Bereich. An einer privaten Hochschule verantwortete Sie die Campus Relations mit den Schwerpunkten Fundraising, Kommunikation und Netzwerkarbeit. Beim DRK-Blutspendedienst West entwickelte sie mit ihrem Team und in den bundesweiten Arbeitsgruppen u. a. digitale Angebote zur Spenderbindung, -motivation und -steuerung.

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH,
Zentrales Marketing, kerstin@gardeik.de

Prof. Marit Inngjerdingen

Prof. Marit Inngjerdingen promovierte 2001 in Immunologie an der Universität Oslo. Anschließend absolvierte sie ihre Postdoc-Ausbildung an der Universität Oslo und der University of California San Francisco. Im Jahr 2014 gründete sie ihre eigene Forschungsgruppe. Seit 2018 ist sie offiziell als Professorin für Pharmakologie in der Pharmakologie Abteilung der Universität Oslo tätig und übernahm dort die Position als Abteilungsleiterin. Marit Inngjerdingen untersuchte außerdem die Funktion von NK-Zellen im Hinblick auf ihre Rolle bei Krebserkrankungen und akuter GvHD.

Abteilung Pharmakologie, Universität Oslo,
marit.inngjerdingen@medisin.uio.no

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Lambros Kordelas

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Lambros Kordelas ist Ärztlicher Geschäftsführer des DRK-Blutspendedienstes West sowie Geschäftsführer der Stammzellspenderdatei Westdeutsche SpenderZentrale (WSZE). Er hat in Tübingen, New York und Heidelberg Medizin und Philosophie studiert und ist Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie.

Ärztlicher Geschäftsführer,
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, l.kordelas@bsdwest.de

Stephan David Küpper

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

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

Dr. med. Britta Meyer

Nach ihrer Approbation als Ärztin arbeitete Dr. med. Britta Meyer zunächst am Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin am Städtischen Klinikum Ludwigshafen unter der Leitung von Prof. Dr. Peter Hellstern. Seit 2015 ist sie wissenschaftliche Mitarbeiterin am Paul-Ehrlich-Institut und seit 2022 in der Abteilung für Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika hauptsächlich im Bereich Hämovigilanz tätig. Sie ist unter anderem für die Erstellung des Hämovigilanzberichtes zuständig.

Abteilung für Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika
am Paul-Ehrlich-Institut, Britta.Meyer@pei.de

Dr. biol. hum. Christine Neuchel

Dr. biol. hum. Christine Neuchel ist EFI Co-Direktorin und Gruppenleitung an der Abteilung Transplantationsimmunologie des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm (gGmbH). Darüber hinaus übernimmt sie die Funktion der administrativen Leitung der Deutschen Stammzellspenderdatei Süd. Während ihrer Promotion erforschte sie den Einfluss von KIR-Polymorphismen auf den Erfolg der unverwandten Blutstammzelltransplantation. Weitere Schwerpunkte sind EFI Akkreditierung und die CE (IVD) Zertifizierung von HLA-Typisierungsverfahren.

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen,
Stammzellspenderdatei Süd, c.neuchel@blutspende.de

Prof. Dr. med. Olaf Penack

Prof. Olaf Penack (M) erhielt 1999 seinen Doktortitel an der Universität Göttingen und kam 2002 als Clinical Fellow und Wissenschaftler an die Charité. 2009 schloss er ein Postdoc-Stipendium am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York City ab. Derzeit ist er Direktor des Advanced Cellular Therapy Program in der Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie an der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum. Sein Ziel ist es, die Ergebnisse von Zelltherapien durch optimiertes klinisches Management sowie durch die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze zu verbessern. Ein besonderer Schwerpunkt von Olaf Penacks Arbeit ist die Untersuchung der Funktion des Endothels während Zelltherapien in präklinischen Modellen sowie in klinischen Studien. Dieses Wissen kann die Entwicklung endothelbasierter therapeutischer Ansätze in den Bereichen Blutstammzelltransplantation sowie Zelltherapien erleichtern.

Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie,
Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum,
olaf.penack@charite.de

Dr. Holger Praßel

Herr Dr. Holger Praßel hat über Algorithmen beim Apoplektischen Insult und Akutem Koronarsyndrom promoviert und ist als Diplom-Kaufmann seit 24 Jahren als Geschäftsführer und Sanierungsmanager im Gesundheits- und Sozialwesen tätig. Hierbei war er sowohl als angestellter Geschäftsführer wie auch als freiberuflicher Unternehmensberater / Interim-Manager tätig. Er war Geschäftsführer von neun Krankenhäusern (u. a. Schwerpunktversorger) und zahlreichen stationären Altenhilfeeinrichtungen sowie als Regionalgeschäftsführer bei den Maltesern im Rettungswesen tätig. Er verfügt über den Abschluss Fachberater Sanierung und Insolvenzrecht und war lange Zeit ehrenamtlicher Rettungsassistent und Bereitschaftsführer im Katastrophenschutz. Seit vier Jahren ist Herr Dr. Praßel kaufmännischer Geschäftsführer des DRK-Blutspendedienstes West. In dieser Zeit wurde das Unternehmen einem wesentlichen Modernisierungsprozess unterzogen.

Kaufmännischer Geschäftsführer,
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH, h.prassel@bsdwest.de

Dr. rer. nat. Katarina Riesner

Dr. rer. nat. Katarina Riesner (F) schloss 2010 ihr Exzellenzstudium in Molekularer Biomedizin an der Universität Bonn ab und promovierte 2017 in Biologie an der Freien Universität Berlin. Derzeit ist sie Postdoktorandin an der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum und Mitglied des Sprecherrats von Charité 3R für verantwortungsvolle und qualitativ hochwertige präklinische tierexperimentelle sowie tierversuchsfreie Forschung. Ihre Arbeit konzentriert sich auf experimentelle neuartige zelluläre Therapien. Durch die Entwicklung, Verbesserung und Verwendung präklinischer Modelle zur Untersuchung biologischer Mechanismen, insbesondere der Funktion des Endothels während zellulärer Therapien, will sie das Ergebnis aktueller zellulärer Therapien verbessern und neue therapeutische Ansätze entwickeln.

Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie,
Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum,
katarina.riesner@charite.de

Dirk Wiethölter

Dirk Wiethölter leitet seit November 2020 den Zentralbereich Personal beim DRK-Blutspendedienst West. Er ist personalwirtschaftlich verantwortlich für die Standorte in Münster, OWL, Hagen, Bad Kreuznach sowie Ratingen Breitscheid. Vorher war er 28 Jahre lang beim deutschlandweit größten Friseurdienstleister tätig, unter anderem als Personalvorstand und zuletzt als Geschäftsführer Personal.

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH,
Zentralbereich Personal, d.wiethoelter@bsdwest.de

Artur Willimsky

Artur Willimsky ist der ärztliche Leiter des Entnahmedienstes und Leiter des Phlebotomie-Assistenten-Kurses beim DRK-Blutspendedienst West im Zentrum Ratingen-Breitscheid. Nach dem Studium der Humanmedizin arbeitete er zunächst als Anästhesist im Sana Klinikum Gerresheim. Anschließend war er viele Jahre lang als Notarzt tätig, begleitete weltweite Intensivtransporte per Ambulanzflug und fungierte als Prüfarzt für klinische Phase-1-Studien im Forschungszentrum Wuppertal-Aprath.

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH,
Entnahmedienst, a.willimsky@bsdwest.de

Leser fragen – Experten antworten!

hämotherapie
Beiträge zur Transfusionsmedizin

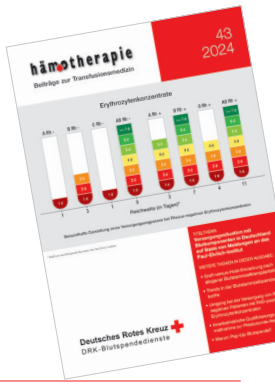
Ihre Fragen leitet das Redaktionsteam an die Experten weiter.
Veröffentlichte Anfragen werden anonymisiert.

- **Ihre Frage:** _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

hämotherapie-Abonnement/ Adressänderung

hämotherapie
Beiträge zur Transfusionsmedizin



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

Name: _____

Vorname: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Fax: _____

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

Themenvorschläge

hämotherapie
Beiträge zur Transfusionsmedizin

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

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

- Platz für Verbesserungsvorschläge!

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

Meine Adresse:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte ausreichend frankieren. Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie
58097 Hagen

Nehmen Sie Kontakt mit uns auf

Bitte leserlich und in Druckschrift schreiben.

Leser fragen – Experten antworten!

Bitte streichen Sie folgende Adresse aus Ihrem Verteiler:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

und ersetzen Sie diese durch:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte ausreichend frankieren. Danke!

Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie
58097 Hagen

hämotherapie-Abonnement/ Adressänderung

Meine Adresse:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte ausreichend frankieren. Danke!

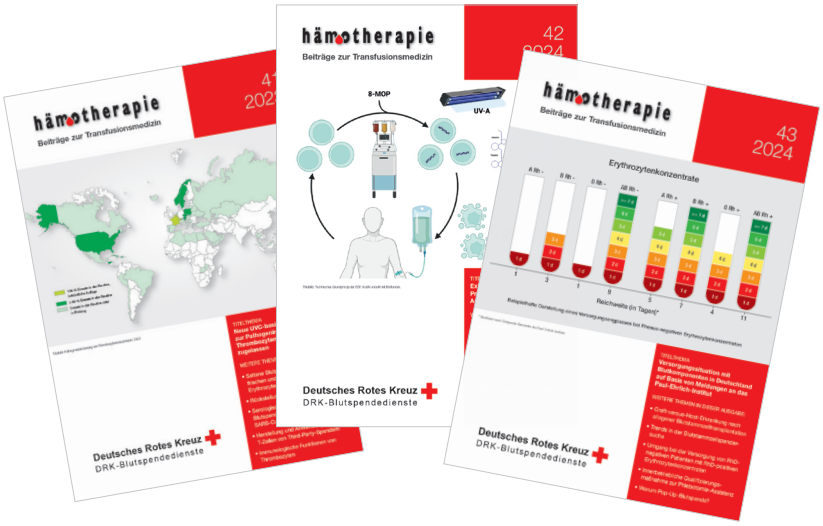
Antwort
DRK-Redaktionsteam
Feithstr. 182
hämotherapie
58097 Hagen

Themenvorschläge

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken

Abo- und Redaktionsservice

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



Service-Postkarten

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

Die „hämotherapie“ im Internet

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

Redaktionsservice

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

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

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

www.drk-haemotherapie.de/leserservice

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

Abonnieren Sie die hämotherapie als digitale Ausgabe!

So verpassen Sie keine Ausgabe mehr!

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

www.drk-haemotherapie.de

Alle Ausgaben auch online als PDF