

hämo**therapie**

Fachmagazin der Transfusionsmedizin

TITELTHEMA

Neue Qualitäts- und Sicherheitsstandards

Die Umsetzung der EU-Verordnung 2024/1938 über Qualitäts- und Sicherheitsstandards für zur Verwendung beim Menschen bestimmte Substanzen menschlichen Ursprungs

Die neue SoHO Verordnung – Was erwarten wir für das Blutspendewesen?

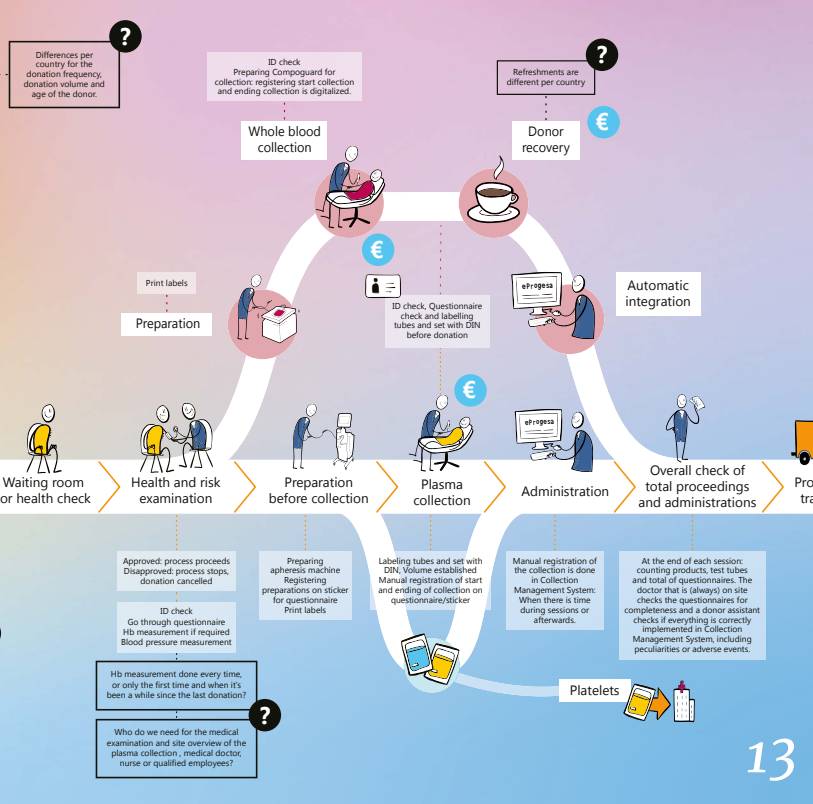
WEITERE THEMEN IN DIESER AUSGABE:

Evidenz-basierter Einsatz von Immunglobulinen

Stärkung der Plasmasammlung in Europa: Das SUPPLY-Projekt

Kälte(auto)antikörper – oder it's cold inside

Anti-G: eine diagnostische Herausforderung



In dieser Ausgabe

04 Editorial 44|2025

05 **Evidenz-basierter Einsatz von Immunglobulinen**

Prof. Dr. med. Hans-Hartmut Peter | Prof. Dr. med. Catharina Schütz

13 **Stärkung der Plasmasammlung in Europa: Das SUPPLY-Projekt**

Prof. (apl.) Dr. med. Patrick Wuchter | Dr. med. Thomas Burkhardt | Prof. Dr. med. Harald Klüter

23 **TITELTHEMA**

Die Umsetzung der EU-Verordnung 2024/1938 über Qualitäts- und Sicherheitsstandards für zur Verwendung beim Menschen bestimmte Substanzen menschlichen Ursprungs

Janina Hahnloser

27 **TITELTHEMA**

Die neue SoHO Verordnung – Was erwarten wir für das Blutspendewesen?

PD Dr. rer. nat. Konstanze Aurich



38 Kälte(auto)antikörper – oder it's cold inside

Dr. med. Jessica Busse

50 Anti-G: eine diagnostische Herausforderung

Sergio Origel Romero | Dr. med. Günalp Uzun | Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul |
Dr. med. Stefanie Nowak-Harnau | Sina Schlicke

55 Impressum

56 Die Autorinnen und Autoren

hämo
APP

Alle Ausgaben, Beiträge und Medien finden
Sie auch in der neuen hämo-App:
www.drk-haemotherapie.de



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

Ärztlicher Geschäftsführer
DRK-Blutspendedienst West
gemeinnützige GmbH

Liebe Leserinnen und Leser,

mit der Ausgabe 44 halten Sie die erste Ausgabe der *hämotherapie* in neuem Design in den Händen. Die klare Gestaltung und die übersichtliche Struktur verbessern nicht nur die Lesbarkeit, sondern heben unser Fachmagazin auf ein neues, zeitgemäßes Niveau. Ab sofort ergänzen wir unsere Beiträge mit weiterführenden Informationen und praxisnahen Anwenderhinweisen – bequem abrufbar über die begleitende Web-App. Dank der QR-Codes in den Artikeln gelangen Sie direkt zu exklusivem Zusatzmaterial und weiterführenden Informationen.

Inhaltlich dürfen wir uns auf eine Ausgabe freuen, die eine stimulierende Mischung von grundsätzlichen Themen und von fokussierten Herausforderungen der klinischen Transfusionsmedizin bündelt. Lassen Sie uns auf ein quick tasting gehen!

Durch eine gestiegene Anzahl an Indikationen für die Substitution intravenöser und subkutaner Immunglobuline (IVIg und SCIg) ist der Bedarf an IVIg und SCIg in den letzten Jahren deutlich angestiegen. Hans-Hartmut Peter und Catharina Schütz empfehlen in ihrem Beitrag „Demand Management Pläne“, um eine sinnvolle Abgabe von IVIg und SCIg zu allozieren. Insbesondere weisen die Autoren auf einen signifikanten Off-Label-Einsatz hin, der die Allokation erschwert.

Die Kollegen Patrick Wuchter, Thomas Burkhardt und Harald Klüter berichten vom „SUPPLY“-Projekt – einer Initiative zur Stärkung der Plasma-Spende in Europa, um die Abhängigkeit von Nicht-EU-Importen zu reduzieren. Das SUPPLY-Projekt beinhaltet Incentive- und Szenario-Analysen, konkrete Optimierungshebel, strategische Empfehlungen zur Krisenbewältigung und Best Practice-Transfer. Ein Fokus liegt auf der Steigerung der unentgeltlichen Plasmaspende, da dieses Modell nachhaltiger und krisenresilienter ist. Die detaillierten Ergebnisse sind auf <https://supply-project.eu> abrufbar.

Schwerpunkt dieser Ausgabe ist die neue SoHO-Verordnung, die aktuelle Qualitäts- und Sicherheitsstandards für zur Verwendung beim Menschen bestimmte Substanzen menschlichen Ursprungs setzt. Janina Hahnloser

beleuchtet die Auswirkungen der SoHO-Verordnung auf die deutsche Regulatorik für Blut und Blutprodukte. Die SoHO-Verordnung entspricht im Wesentlichen dem deutschen Regelungssystem für Blut, Gewebe und Zellen, allerdings gibt es auch neu zu implementierende Aspekte. Dazu zählen u. a. erweiterte Pflichten der SoHO-Einrichtungen, Maßnahmen zur Verbesserung von Spender- und Empfängerschutz, zur Sicherstellung der Versorgung, grenzüberschreitendem Austausch sowie zur Digitalisierung. Es bleibt abzuwarten, inwieweit und wie aufwändig deren Umsetzung in Deutschland erfolgen wird.

Konstanze Aurich verdeutlicht die Implikationen der SoHO-Verordnung konkret für das Blutspendewesen. Neben den potenziellen Verbesserungen durch die SoHO-Verordnung (Erleichterung von Innovationen, Krisen-Resilienz etc.) wird auch auf den erhöhten administrativen Aufwand und die strengere Regulatorik sowie das Risiko von Parallelstrukturen zu bereits in Deutschland existierenden Systemen hingewiesen.

Nach den beiden eher grundsätzlichen Themenbereichen Plasmaspende und SoHO haben wir noch zwei spannende Beiträge zu feingranularen Themen in dieser Ausgabe. Jessica Busse widmet sich den Herausforderungen bei der Diagnostik und Befundinterpretation bei Kälte(auto)antikörpern.

Sergio Origel Romero, Günalp Uzun, Tamam Bakchoul, Stefanie Nowak-Harnau und Sina Schlicke berichten schließlich von einer Kasuistik einer Schwangeren mit Anti-G-Antikörpern in Kombination mit Anti-D- und Anti-C-Antikörpern und den Implikationen zur klinische Prognose und zur Verabreichung der Rhesus-Prophylaxe.

Ich möchte Ihnen viel Erkenntnisgewinn und Freude bei der exzellent gelungenen Überarbeitung der Zeitschrift *hämotherapie* wünschen.

Herzliche Grüße,

Ihr Lambros Kordelas

Prof. Dr. med. Hans-Hartmut Peter, Prof. Dr. med. Catharina Schütz

Evidenz-basierter Einsatz von Immunglobulinen

ZUSAMMENFASSUNG Die Herstellung von Arzneimitteln wie intravenöse oder subkutane Immunglobuline (IVIg bzw. SCIg) aus gepooltem Humanplasma ist ein komplexer, streng regulierter Prozess, der neben Produktions- und Präparate-Qualität vor allem Sicherheit und Wirksamkeit garantieren muss. Eine stetig steigende Anzahl an gesicherten Indikationen für Substitutionstherapien primärer und sekundärer Antikörpermangel-Syndrome sowie immunmodulatorischen Indikationen bei diversen Autoimmunerkrankungen (z. B. ITP, CIDP, MG u. a.) haben den Bedarf an IVIg- und SCIg-Präparaten in den letzten 15 Jahren um ca. 8 % pro Jahr ansteigen lassen; auch für die nächsten Jahre ist kaum eine Nachfragesenkung zu erwarten. Um eine indikations- und zielgerechte Abgabe von IVIg und SCIg sicherzustellen, ist daher die Erstellung verbindlicher nationaler „Demand Management Pläne“ (DMP) empfehlenswert.

SUMMARY The production of intravenous or subcutaneous immunoglobulins from pooled human plasma is a complex, strictly regulated process that must guarantee safety and efficacy in addition to the product quality. Increasing indications for immunoglobulin substitution therapies for primary and secondary antibody deficiency syndromes as well as immunomodulation for various autoimmune diseases (e. g. ITP, CIDP, MG, etc.) have led to a rising need for IVIg and SCIg preparations of around 8 % per year over the last 15 years. For the coming years, the demand for immunoglobulin products will continue to increase. To assure an indication justified use of IVIg and SCIg the implementation of national “Demand Management Plans” (DMP) is recommended.

1.0 Einleitung

Immunglobuline sind Arzneimittel, die als Hauptbestandteil polyvalente Immunglobuline (Ig) enthalten. Sie werden seit den frühen 1950er Jahren zu therapeutischen Zwecken insbesondere bei Primären Antikörpermangelsyndromen aus der Gruppe der primären Immundefekte (PID) bzw. inborn errors of immunity (IEI) und zunehmend auch bei sekundären Immundefekten (SID) eingesetzt. Mit Beginn der Plasmafraktionierung vor ca. 60 Jahren wurde die Behandlung mit intravenösem IgG (IVIg) zu einer wichtigen therapeutischen Option¹. Immunglobuline zählen zu den Essential Medicines der

WHO². Seit 1988 sind auch Präparate für intramuskuläre und später vor allem für subkutane (SCIg) Anwendung verfügbar. Zahlreiche Patienten bevorzugen die Möglichkeit einer Heimselbstbehandlung mit SCIg.

Humane Immunglobuline sind Plasmaderivate, die mit Hilfe von industriellen Herstellungsverfahren aus humanem Plasma gewonnen werden. In Deutschland wird Plasma als Ausgangsmaterial durch Aphereseverfahren (source plasma) oder aus Vollblutspenden (recovered plasma) gewonnen. Eine Vollblutspende von 500 ml enthält ca. 275 ml Plasma; bei einer Plasmaspende mittels Apherese werden ca. 650–850 ml Plasma pro Einzelspen-

Die Autoren



**Prof. Dr. med.
Hans-Hartmut Peter**

Ehemaliger Ärztlicher Direktor der Abt.
Rheumatologie und Klinische Immunologie
am Uniklinikum Freiburg
hans.hartmut.peter@uniklinik-freiburg.de



**Prof. Dr. med.
Catharina Schütz**

Leiterin des Bereichs pädiatrische
Immunologie, Klinik und Poliklinik für
Kinder und Jugendmedizin am Klinikum
der TU Dresden
catharina.schuetz@ukdd.de

Acknowledgement:

Die Autoren sind **Frau Dr. Ruth Offergeld** vom Arbeitskreis Blut des Robert Koch-Institutes (RKI) Berlin für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und zahlreiche Verbesserungsvorschläge zu großem Dank verpflichtet.

Weitere Informationen zu den Autoren finden Sie unter

www.drk-haemotherapie.de/autoren

de gewonnen. Bei der Herstellung von Plasmaderivaten können aus einem Liter Plasma ca. 4 g IgG fraktioniert werden. Immunglobulin-Präparate enthalten alle Immunglobulin-Subklassen (IgG 1-4) in physiologischen Konzentrationen sowie geringe Mengen an IgM und IgA. Die Halbwertszeit der meisten Immunglobulin-Präparate liegt nach Applikation bei 18–32 Tagen; die erheblichen Unterschiede sind bedingt durch individuelle Abbauraten³. In welcher Dosis und wie häufig Immunglobulin angewendet werden muss, hängt vor allem von der Indikation ab.

2.0 Indikationen für die Gabe von Immunglobulinen

Grundsätzlich gibt es zwei Anwendungsgebiete für Immunglobulin-Präparate:

2.1. Die Substitution bei Antikörpermangel

Personen mit einem Mangel an Immunglobulinen sind anfällig für Infektionen aller Art, vor allem der oberen und unteren Atemwege. Die Infektionen dauern länger, sind schwerer zu behandeln und verlaufen häufiger mit Komplikationen. Der Mangel an Immunglobulinen hat seine Ursache in unterschiedlichen Immundefekten, die sowohl angeboren als auch erworben sein können. Die Diagnose lässt sich anhand einer Blutuntersuchung stellen, bei der Ärztinnen und Ärzte den Mangel an den jeweiligen Antikörpern aufdecken können.

Bei einem Mangel an Immunglobulinen können diese mittels intravenöser oder subkutaner Injektion substituiert werden und die Personen sind wieder besser vor Infektionen geschützt.

2.2. Die Immunmodulation bei Autoimmunkrankheiten

Bei einigen definierten Autoimmunkrankheiten kann die Immunglobulin-Gabe durch eine Immunmodulation zur Verbesserung der Krankheit beitragen. Die genauen Wirkmechanismen dieses Effekts sind nicht vollständig geklärt.

Generell sollte angestrebt werden, die Dosierung für jede behandelte Person zu individualisieren⁴.

3.0 Von der EMA zugelassene Indikationen für IVIg und SCIG

In der Europäischen Union werden die Arzneimittelindikationen, für die es ausreichende klinische Evidenz gibt, in den von der European Medicines Agency (EMA) herausgegebenen Core Summary of Product Characteristics (Core SmPCs) beschrieben⁵. Eine dieser Core SmPCs umfasst die Ig-Präparate zur intravenösen Anwendung (IVIg) (EMA/CHMP/BPWP/94038/2007)⁶, die andere die zur subkutanen Anwendung (SCIG) (EMA/CHMP/BPWP/143744/2011)⁷.

Wenn Hersteller von IVIg oder SCIG die Wirksamkeit und Sicherheit mit jeweils einer Studie in der Substitutionstherapie und einer in der Immunmodulation nachweisen, können sie die Indikationen der Core SmPC bei Marktzulassung erhalten.

Die subkutane Anwendung ist für die meisten Produkte nur für die Substitutionstherapie zugelassen.

3.1. Von der EMA zugelassene Indikationen für IVIg

Von der EMA zugelassene Indikationen für IVIg laut Core Summary of Product Characteristics (IVIg Core SmPC – EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 6); Stand 01.01.2022 <https://www.ema.europa.eu/en/core-summary-product-characteristics-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig>, zugegriffen am 12.02.2025

Substitutionstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre):

- PID/IEI mit verminderter Antikörperproduktion, beispielsweise die angeborene Agammaglobulinämie (M. Bruton), das variable Immundefekt-Syndrom (CVID) und bei Erwachsenen seltener auch der selektive IgA-Mangel mit erhöhter Infektanfälligkeit, oder die Gruppe der kombinierten T- und B-zellulären Immundefekte.
- SID bei Patientinnen und Patienten z. B. nach therapeutischer B-Zelldepletion oder Proteinverlust über Niere oder Darm, welche an schweren oder rezidivierenden Infektionen erkranken, ineffektiver antimikrobieller Behandlung und entweder nachgewiesenem Defizit spezifischer Antikörper (PSAF, proven specific antibody failure)* oder einem Serum-IgG-Spiegel <4 g/l.
**PSAF = Ausbleiben eines mindestens zweifachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid-Antigen-Impfstoffe*

Immunmodulation bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre):

- Primäre Immunthrombozytopenie (ITP) mit hohem Blutungsrisiko oder zur Korrektur der Thrombozytenzahl vor chirurgischen Eingriffen
- Bei fetalen Alloimmunthrombozytopenien (FAITP) mit drohender intrakranieller Blutungsneigung im Fötus sind sowohl therapeutische als auch prophylaktische IVIg-Gaben während der Schwangerschaft indiziert.

- Guillain-Barré-Syndrom (GBS)
- Kawasaki-Syndrom (in Verbindung mit Acetylsalicylsäure)
- Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)
- Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

3.2. Von der EMA zugelassene Indikationen für SCIG (laut Core Summary of Product Characteristics (SCIG Core SmPC – EMA/CHMP/BPWP/143744/2011 rev. 1); Stand 01.09.2015):

Substitutionstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre):

- PID bzw. IEI mit eingeschränkter Antikörperbildung, Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen
- Bei Personen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), bei denen prophylaktische Antibiotika versagt haben oder kontraindiziert sind
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (MM)
- Hypogammaglobulinämie vor und nach allogener hämatopoetischer Stammzellentransplantation (HSCT)

Produktspezifische Sonderindikationen für IVIg

Außerhalb der IVIg-Core-SmPC-Indikationen gibt es produktspezifische Indikationen für die jeweils separate Studien oder Untersuchungen von den Antragstellern durchgeführt worden sind:

- Gamunex® Immunmodulation bei Erwachsenen:
 - Schwere akute Exazerbationen bei Myasthenia gravis
 - Masern-Prä-/Postexpositionsprophylaxe für anfällige Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche (0–18 Jahre), bei denen eine aktive Immunisierung kontraindiziert ist oder nicht empfohlen wird
- Octagam® 10 %
 - Immunmodulation bei Erwachsenen mit aktiver Dermatomyositis, die mit Immunsuppressiva ein-

| Parameter | Kasuistik 1 | Kasuistik 2 |
|---------------------------------------|--|--|
| Art der Immundefizienz | PID/IEI | SID |
| | Mädchen | Junge |
| Alter bei Beginn der Symptomatik | 7 Jahre | 2 Jahre |
| Bisherige Verlaufsbeobachtung | 8. -12. Lebensjahr | 3.-6. Lebensjahr |
| Klinische Diagnose | rezidivierende Bronchitiden, Mittelohrentzündungen, schlechtes Gedeihen, im Verlauf Bronchiektasen | Gallengangsatresie, Z. n. Lebertransplantation, Z.n. EBV-getriggertem PTLD, Z.n. B-Zelldepletion mit Rituximab (6 Zyklen) |
| Immunologische Auffälligkeiten | IgG 4,5 g/L mit reduzierten IgG2 und IgG4-Subklassen, normale absolute B-Zellzahl, deutlich erhöhte transitionale B-Zellen | IgG 1,2 g/l, reduzierte absolute B-Zellzahl, und verminderter Klassenwechsel zu IgG |
| Betroffenes Gen | PIK3CD | sekundär, keine monogenetische Ursache der Hypogammaglobulinämie |
| Verabreichungsform der Immunglobuline | SCIg (4-wöchentlich) | initial IVIg, dann SCIg (wöchentlich) |
| Nebenwirkungen | Cephalgien, subfebrile Temperatur wenige Stunden nach Verabreichung der SCIg - seit Beginn der zielgerichteten Therapie (s. unten) gute Verträglichkeit der Ig-Replacement-Therapie (IgRT) | keine |
| Weitere Medikamente | small molecule Leniolisib ab 10. Lebensjahr (Off Label) | Sirolimus |
| Perspektive | unter Immunmodulation mit Leniolisib konnte bei einigen APDS-Patienten die IgRT beendet werden | mehrere Auslassversuche der SCIg-Therapie führten zu erneutem Abfall des IgG-Talspiegels mit Zunahme der Infektanfälligkeit, daher Wiederaufnahme der IgRT |

Tabelle 1: Kasuistiken von jeweils einem pädiatrischen PID-/IEI- bzw. SID-Patienten mit substitutionsbedürftigem Antikörpermangel

Abkürzungen:

APDS aktiviertes Phosphokinase δ -Syndrom

EBV Epstein-Barr-Virus

IEI inborn error of immunity

IgRT immunoglobulin replacement therapy/
Ig-Substitutions-Behandlung

IVIg intravenöse Immunglobuline

PID primärer Immundefekt (synonym gebraucht zu IEI)

PTLD posttransplant lymphoproliferative disease

SCIg subkutane Immunglobuline

SID sekundärer Immundefekt

schließlich Kortikosteroiden behandelt wird, oder bei einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen Arzneimitteln

Produktspezifische Sonderindikationen für SCIG

Außerhalb der SCIG-Core-SmPC-Indikationen gibt es produktspezifische Indikationen für Präparate bei denen jeweils separate Studien oder Untersuchungen von den Antragstellern durchgeführt worden sind:

- Hizentra®:
 - Immunmodulationstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre): Hizentra® ist indiziert für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP) als Erhaltungstherapie nach Stabilisierung mit IVIg.

Klinische Beispiele für Ig-Substitutionstherapie bei zwei Kindern finden sich in **Tabelle 1**.

4.0 Off-Label-Gebrauch

In der klinischen Praxis werden IVIg- und SCIG-Präparate auch außerhalb der zugelassenen Indikationen eingesetzt, teilweise ohne angemessenen wissenschaftlichen Nachweis der Wirksamkeit^{9,10}. Eine kürzlich durchgeführte Überprüfung durch die European and Mediterranean Initiative in Transfusion Medicine (EMITm) analysierte die Entwicklung der Verwendung von Immunglobulinen von 2004 bis 2020 und stellte einen Anstieg (bis zu 40%) der Verwendung dieser Produkte bei zweifelhaften Indikationen fest^{11,12}.

5.0 Nachfrage und Verfügbarkeit

In Deutschland werden seit vielen Jahren konstant große Mengen an Fraktionierungsplasma gewonnen (ca. drei Millionen Liter). Dieses war bis 2020 rechnerisch für eine Selbstversorgung ausreichend. Allerdings wird aktuell das in Deutschland gesammelte Plasma nicht direkt zur Herstellung für Arzneimittel für den deutschen Markt verwendet. Vielmehr wird das Plasma an international arbeitende Arzneimittelhersteller abgegeben und diese vermarkten die Produkte auf dem globalen Markt¹³. Dementsprechend würde unter den aktuell gültigen Vereinbarungen ein erhöhtes Plasmaaufkommen in Deutschland nicht zwingend zu einer besseren Verfügbarkeit von Plasmoderivaten in Deutschland führen. Spenderinnen und

Spender in Deutschland tragen derzeit ca. 6% zum weltweiten Plasmaaufkommen bei.

Seit über 20 Jahren nimmt der Einsatz von Immunglobulinen in USA und Europa um ca. 8% pro Jahr zu¹⁴. Diese verstärkte Anwendung von Ig hat zu einem Ungleichgewicht zwischen Verfügbarkeit und Nachfrage geführt¹⁵. Dies wurde durch das verringerte Plasmaaufkommen während der COVID-19-Pandemie verstärkt, was hauptsächlich für die USA spürbar wurde. Durch die verringerte Menge an Ausgangsmaterial, kam es zu einer geringeren Herstellung von Immunglobulinen, was in der Konsequenz eine Wettbewerbsdynamik zwischen den Ländern ausgelöst hat. Von vielen Herstellern werden daher gelegentlich Lieferengpässe in einigen Ländern gemeldet¹⁶. In Deutschland sind die Lieferengpässe in der Lieferengpass-Datenbank des BfArM öffentlich einsehbar: <https://anwendungen.pharmnetbund.de/lieferengpassmeldungen/faces/public/meldungen.xhtml>.

Eine eingeschränkte Verfügbarkeit gab es bereits in den letzten zehn Jahren hin und wieder aufgrund der kontinuierlichen Zulassung von neuen Anwendungsgebieten und der besseren diagnostischen Erfassung von primärer (PID) und sekundärer Immundefizienz (SID)¹⁷.

Verbrauchssteigernd wirken ferner eine Zunahme der Lebensdauer der Patienten und Patientinnen und damit verbunden lebenslange Behandlungen sowie eine Zunahme des mittleren Körpergewichtes der Behandelten, da Immunglobuline nach Körpergewicht dosiert werden¹⁸.

Ferner werden Immunglobuline zunehmend in Ländern eingesetzt, die zuvor diese Therapien nicht durchführten. Das spricht für die rasche Verbreitung medizinischen Wissens, das Erkennen neuer Indikationen und die erhöhte Nachfrage von Patientinnen/Patienten und ihren ärztlichen Betreuern.

Das Plasmaaufkommen ist in verschiedenen Ländern unterschiedlich und von verschiedenen Faktoren beeinflusst. So nahm die gewonnene Plasmamenge in der COVID-Pandemie ab, aber auch politische Entscheidungen, wie veränderte Einreisebedingungen (z.B. von Mexiko in die USA) können das Spenderaufkommen verringern (<https://www.propublica.org/article/us-ban-mexicans-sell-blood-plasma>). Die Kombination dieser Faktoren führt dazu, dass es hin und wieder zu Engpässen bei der Verfügbarkeit von therapeutischen Immunglobulinen kommen kann.

6.0 Demand Management

Der Rückgang des Plasmaspende-Aufkommens während der COVID-19-Pandemie hat den schon bestehenden weltweiten Mangel an Immunglobulin-Präparaten weiter verschärft¹⁶. Diese Entwicklung macht deutlich, dass eine Reihe von Maßnahmen erforderlich ist, um die Versorgungssituation zu überwachen, Verknappungen entgegen zu steuern und die möglichst evidenzbasierte, klinisch-therapeutische Verwendung zu sichern.

Hierzu hat auch der Arbeitskreis Blut am Robert Koch-Institut (RKI) eine Stellungnahme verabschiedet, die Empfehlungen zum Ziel hat, den aktuellen internationalen Stand der Versorgung mit IVIg und SCIG zu erfassen und mögliche Stellschrauben zur Verbesserung und Sicherung der Versorgungssituation zu definieren^{30,31}. Solange keine Vereinbarungen zu einer veränderten Vermarktung von in Deutschland gespendetem Plasma getroffen werden, wird, im Fall einer Immunglobulin-Verknappung, in erster Linie eine Modifikation der klinischen Anwendung im Sinne einer Priorisierung der Ig-Präparate erforderlich sein.

Insbesondere weil Immunglobuline nur in begrenztem Umfang verfügbar sind, sollen diese nur für zugelassene Indikationen angewendet werden^{6,7}. Zusätzlich sollten folgende Therapiegrundsätze beachtet werden:

- Unter Berücksichtigung von Effektivität und Wohl der behandelten Patienten sind Immunglobuline nur in der niedrigsten Dosierung und dem längsten vertretbaren Intervall zu verabreichen¹⁹.

- Bei übergewichtigen Personen ist die Ig-Dosierung anhand des idealen Körpergewichtes zu berechnen und zu beobachten, ob die Effektivität gewährleistet bleibt¹⁸.
- In Situationen schwerer Ig-Verknappung und bestehenden immunmodulatorischen Indikationen sollte versuchsweise auf andere Medikamente oder Prozeduren ausgewichen werden (**Tabelle 2**), um das vorhandene Immunglobulin vorrangig für Antikörperbildungsstörungen (PID und SID) verwenden zu können.

Bei individuellen Indikationen, bei denen der Einsatz von Immunglobulin im Off-Label-Use durch die Kostenträger bewilligt wurde, muss die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt entscheiden, ob und in welcher Form die Therapie in Mangelsituationen fortgesetzt wird.

Regelungen zum Einsatz von Immunglobulinen in Mangelsituationen können in einem so genannten „Demand Management Plan (DMP)“ getroffen werden. Kanada²⁴, Großbritannien²⁵, Australien²⁶ und Frankreich²⁷ haben seit längerer Zeit weitgehend ähnliche DMP mit Priorisierungsvorschlägen nach evidenzbasierten Indikationen, die sich auch in den Core SmPC der EMA wiederfinden. Eine Zusammenfassung der ausländischen DMPs für Ig-Indikationen findet sich in der Stellungnahme des RKI³⁰. Kürzlich erschien ein italienischer DMP²⁸, der mit einem Ampel-System den deutschen Bedürfnissen am nächsten kommt: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847339/Guidelines_on_the_use_of_human_immunoglobulins_in_case_of_shortages.pdf.

| Grad der Ig-Verfügbarkeit | Zu ergreifende Maßnahmen in Abhängigkeit von den lebensbedrohlichen Indikationen (s.u.) | Reduktion an Ig-Dosis in % |
|---------------------------|---|----------------------------|
| Grün | Vorrat an Ig ist ausreichend für den Bedarf bei allen zugelassenen Indikationen | 0 |
| Hellgrün | Vorrat an Ig ist vermindert und könnte in näherer Zukunft weiter zurückgehen: Reduziere den Verbrauch um 10–20 % durch Nutzung aller autorisierten Einsparmöglichkeiten (Tabelle 1) | 10–20 |
| Gelb | Vorrat an Ig ist kurz oder mittelfristig vermindert: Reduziere den Verbrauch um 20 bis 50 % | 20–50 |
| Rot | Vorrat an Ig ist kritisch reduziert und für längere Zeit vermindert: Reduziere den Verbrauch um über 50 %, so dass nach Möglichkeit alle Indikationen mit höchster Priorität (rot) versorgt werden können | >50 |

Tabelle 2: Beispiel für einen deutschen Demand Management Plan zum Einsatz von Immunglobulinen in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit

Krankheitsbilder

Therapiealternativen zu IVIg und SCIg

| | | |
|---|--|---|
| 1 | Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) | Kortikosteroide, Plasmaaustausch (PE) |
| 2 | Multifokale motorische Neuropathie (MMN) | Keine autorisierte Alternative zu Ig; im Notfall Corticosteroide und Immunsuppressiva |
| 3 | Primäre Immuntrombozytopenie (ITP) | Kortikosteroide, Romiplostim, Eltrombopag, Fostamatinib; einige Betroffene benötigen Thrombozyten-Transfusionen oder profitieren von einer Splenektomie. |
| 4 | Kawasaki-Syndrom | Keine autorisierte Alternative zur Erstlinien-Therapie mit Ig + ASS, bei Rezidiven Corticosteroide und Biologika ²⁰ |
| 5 | Guillain-Barré-Syndrom (GBS) | Plasmaaustausch |
| 6 | Myasthenia gravis (MG) Exazerbationen | Plasmaaustausch bei Exazerbation; Cholinesterase-Inhibitoren z. B. Pyridostigmin, Immunsuppressiva, Cortison, FcRn-Antagonisten, z. B. Efgartigimod ²¹ , Eculizumab ²² , oder Rituximab ²³ |

Tabelle 3: Therapeutische Alternativen, die bei einigen Krankheitsbildern mit immunmodulatorischem Einsatz von Immunglobulinen in Betracht kommen

Eine mögliche Strategie für Deutschland sollte Aspekte dieser ausländischen DMPs enthalten und könnte beispielhaft wie folgt aussehen (**Tabelle 2**)^{30,31}:

Monitoring der Verfügbarkeit

Für eine verlässliche Einschätzung der aktuellen Versorgungslage und deren Zuordnung zu den vier Graden der Ig-Verfügbarkeit stehen neben den Lieferengpassmeldungen die Daten nach § 21 Transfusionsgesetz zum Immunglobulin-Verbrauch zur Verfügung²⁹.

Nach diesen hat sich der Verbrauch an Ig in den letzten zehn Jahren von 5.643 kg auf 13.276 kg mehr als verdoppelt. In Deutschland kann vermutet werden, dass aufgrund der aktuellen Lieferengpassmeldungen in den beiden letzten Jahren und den Erfahrungsberichten aus der klinischen Anwendung wahrscheinlich die hellgrüne Phase der Ampel erreicht ist.

Prospektiv erscheint es sinnvoll, entweder eine zentrale Bevorratung von Ig zu initiieren oder z. B. durch vertragliche Regelungen zwischen Krankenkassen und Herstellern eine dem deutschen Jahresbedarf angepasste Menge an IVIg und SCIg sicherzustellen.

7.0 Zusammenfassung

Die Herstellung von Arzneimitteln wie IVIg und SCIg aus gepooltem Humanplasma ist ein komplexer, streng regulierter Prozess, der neben Produktions- und Präparate-Qualität vor allem Sicherheit und Wirksamkeit garantieren muss. Eine stetig steigende Anzahl an gesicherten Indikationen für Substitutionstherapien primärer (PID) und sekundärer (SID) Antikörpermangel-Syndrome und bei diversen Autoimmunkrankheiten (z. B. ITP, CIDP, MG u. A.) haben den Bedarf an IVIg- und SCIg-Präparaten in den letzten 15 Jahren um ca. 8 % pro Jahr ansteigen lassen; auch für die nächsten Jahre ist kaum eine Nachfragesenkung zu erwarten^{13,16}.

Drei Einflussgrößen bestimmen den globalen Ig-Markt:

1. **Die global gesammelte Plasmamenge.** Sie wird inzwischen von weniger als zehn großen plasmaverarbeitenden Firmen fraktioniert und global vermarktet. Regionale Marktverschiebungen und Präferenzen können somit die Verfügbarkeit von Ig für Patientinnen und Patienten ebenso einschränken wie strategische Erwägungen der pharmazeutischen Unternehmen.

2. **Dem wachsenden Bedarf an Immunglobulinen**, kann eine sparsame und strikt auf evidenzbasierte Behandlungsstrategie entgegenwirken, besonders wenn sie darauf achtet, Off-Label-Use zu minimieren. Verschiedene Länder entwickelten daher verbindliche Nachfrage-Management-Pläne (Demand Management Plans, DMP), die sicherstellen sollen, dass Immunglobuline nur nach strengen und einvernehmlich erarbeiteten Regeln angewandt werden. Bei extremer Ig-Verknappung verbleibt somit für die betreuenden Ärztinnen und Ärzte nur noch ein kleiner Restspielraum für individuelle Ig-Verordnungen. Sollten trotz der vorgeschlagenen Maßnahmen lokale Triage-Situationen eintreten, wird empfohlen ad hoc die zuständige Ethikkommission beratend hinzuzuziehen.
3. **Die Entwicklung neuer innovativer Therapieformen** haben das Potenzial, besonders im immunmodulatorischen Indikationsbereich, die zukünftige Verordnung von Ig deutlich zu verringern. Hoffnungsvolle Ansätze beziehen sich auf den Einsatz FcRn-Rezeptor blockierender Substanzen, z. B. bei Myasthenia gravis, wodurch die Halbwertszeit von IgG, IgG-Autoantikörpern und Immunkomplexen signifikant verringert wird, ohne dass das Infektionsrisiko ansteigt^{21,30}. Hinsichtlich der Entwicklung alternativer immunmodulatorischer Verfahren besteht großer Forschungsbedarf.

Der Arbeitskreis Blut hat eine Stellungnahme verabschiedet, in der empfohlen wird, dass zunächst Ärztinnen und Ärzte mittels geeigneter Medien über die angespannte Versorgungssituation informiert und auf die gesicherten Indikationsbereiche hingewiesen werden. Hierzu erschien 2023 bereits ein Beitrag im Deutschen Ärzteblatt mit dem Titel „Immunglobulinpräparate: Zunehmend ein rares Gut“³¹. Weiterhin empfiehlt das Gremium, auch für Deutschland einen Nachfrage-Management-Plan (DMP) für Immunglobuline zu erstellen, um bei einer zugespitzten Mangelsituation einheitliche Vorgaben für die Anwendung von Immunglobulinen zu haben (s. **Tabelle 2**). Hierzu ist der Aufbau neuer bzw. die Ergänzung bestehender Monitoring Instrumente zur konkreten Erfassung der Versorgungssituation unabdingbar. Dabei wäre auch eine indikationsspezifische Erfassung der jährlich abgegebenen Immunglobulin-Mengen erstrebenswert.

Ferner sollte die Förderung der Blut- und Plasmaspende in Deutschland und Europa ausgebaut und verstetigt werden, damit auch zukünftig genügend Fraktionierungsplasma innerhalb der EU gewonnen wird. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob mit den pharmazeutischen Unternehmen vertragliche Vorkehrungen getroffen werden können, die eine Lieferung von Immunglobulin-Präparaten proportional zur gewonnenen Plasmamenge in Deutschland garantieren. ■



Hilfreiche Downloads und weitere Informationen zu diesem Beitrag finden Sie in der hämo-App, z. B.

- Literaturhinweise
- Weitere Beiträge zu diesem Thema
- Weitere Infos zu den Autoren



Direkt zum Beitrag:
[www.drk-haemotherapie.de/
beitraege/44-ig](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/44-ig)



Co-funded by
the European Union

Prof. (apl.) Dr. med. Patrick Wuchter, Dr. med. Thomas Burkhardt, Prof. Dr. med. Harald Klüter

Stärkung der Plasmasammlung in Europa: Das SUPPLY-Projekt

ZUSAMMENFASSUNG Das SUPPLY-Projekt wurde zur Stärkung der Plasma-Spende in Europa ins Leben gerufen, um die Abhängigkeit von Nicht-EU-Importen zu reduzieren. Es wurde von der Europäischen Kommission im Rahmen von EU4Health gefördert und lief von 2022 bis 2024. Ziele waren u. a. die Verbesserung der Spenderrekrutierung, die Optimierung von Qualitätsstandards und die Krisenresilienz der Plasmaversorgung. Wichtige Ergebnisse umfassten Anreizanalysen für Spenden, Strategien zur Krisenbewältigung und Qualitätsmanagementmaßnahmen. Das Projekt leistete einen wesentlichen Beitrag zur Sicherstellung der Plasma-Versorgung und zur strategischen Unabhängigkeit im Bereich plasmabasierter Arzneimittel in der EU.

SUMMARY The SUPPLY project aimed to strengthen plasma collection in Europe and reduce dependence on non-EU imports. Funded by the European Commission under EU4Health (2022–2024), it focused on improving donor recruitment, optimizing quality standards, and enhancing crisis resilience. Key outcomes included analyses of donation incentives, crisis response strategies, and quality management improvements. The project played a considerable role in securing Europe’s plasma supply and shaping future health regulations. By developing strategic recommendations and best practices, SUPPLY laid the foundation for a more sustainable and independent plasma collection system, ensuring better availability of plasma-derived medicines for patients in need.

Die Europäische Union sieht sich mit einem anhaltenden Mangel an humanem Plasma konfrontiert, das für die Herstellung lebensrettender Medikamente (u. a. Gerinnungsfaktoren und Immunglobuline) unverzichtbar ist und eine wichtige Rolle bei verschiedenen medizinischen Behandlungen spielt. Dieser strukturelle Mangel und die Abhängigkeit von Plasmaimporten hat Besorgnis bei Gesundheitsexperten, Patienten und politischen Entscheidungsträgern ausgelöst.

Der demographische Wandel mit einer älter werdenden Bevölkerung, ein geringes Bewusstsein für die Notwendigkeit von Plasmaspenden und logistische Herausforderungen wirken sich auf die Verfügbarkeit von Plasma aus. Darüber hinaus haben die SARS-CoV-2-Pandemie und die damit verbundenen Einschränkungen das Spendenpotenzial weiter eingeschränkt. Gleichzeitig steigt die Nachfrage nach plasmabasierten Arzneimitteln (PDMPs) kontinuierlich. Diese Produkte sind nicht nur für Patienten mit

Immundefekten von entscheidender Bedeutung, sondern spielen auch eine wachsende Rolle bei neuen Behandlungen für schwerwiegende Erkrankungen. Ohne eine ausreichende Versorgung sind diese Patienten dem Risiko einer unzureichenden Behandlung oder der Nichtverfügbarkeit essenzieller Therapien ausgesetzt. Der Mangel belastet die Gesundheitssysteme auch finanziell, da alternative Behandlungen gesucht und Plasma oder PDMPs aus anderen Regionen der Welt importiert werden müssen. Eine ausgeglichene und regelmäßige Verfügbarkeit von Plasma und plasma-basierten Medikamenten ist somit eine essenzielle Säule des europäischen Gesundheitssystems. Dabei steht die Europäische Union vor der Herausforderung, dass sie einen Großteil ihres Bedarfs an Plasma nur durch Importe aus Nicht-EU-Ländern, v. a. aus den USA, decken kann. Dies kann insbesondere in Krisenzeiten die Versorgungssicherheit gefährden.

Um diese Abhängigkeit zu reduzieren und um die Plasmasammlung in Europa nachhaltig zu stärken, wurde

das SUPPLY-Projekt als eine internationale Kooperation unter der Leitung der European Blood Alliance (EBA) gegründet. Das Projekt wurde im Rahmen des Programms EU4Health von der Europäischen Kommission gefördert und hatte eine Laufzeit von September 2022 bis Februar 2024. Es umfasste ein Konsortium von 22 Partnern aus 13 europäischen Ländern, darunter nationale Blutspendeorganisationen, Forschungseinrichtungen und Fachgesellschaften aus dem Gesundheitssektor, die gemeinsam sieben Arbeitspakete (Work Packages) und 16 Teilprojekte (Deliverables) bearbeiteten. Teilnehmende Partner aus Deutschland waren der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH mit seiner Tochtergesellschaft Nord-Ost gGmbH, sowie die Universität Hamburg. Vorrangige Absicht war es, durch wissenschaftliche Studien, politische Empfehlungen und praxisorientierte Ansätze die Basis für eine resilientere und nachhaltigere Plasmaversorgung in Europa zu schaffen.

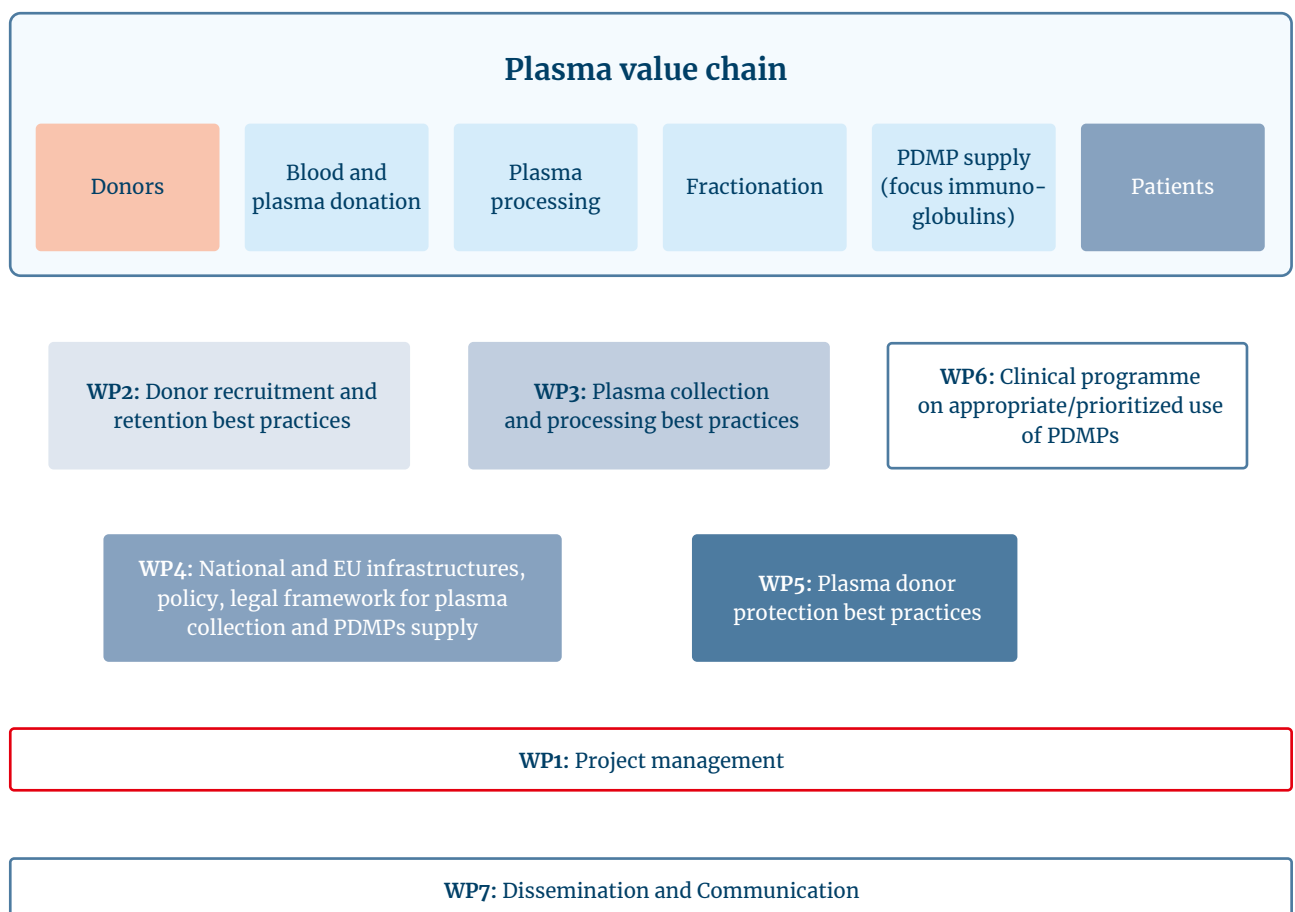


Abbildung 1: SUPPLY Structure

Ziele des SUPPLY-Projekts

Das SUPPLY-Projekt zielte darauf ab, die strategische Unabhängigkeit der EU im Bereich Plasma-Medikamente zu erhöhen:

1. Entwicklung und Unterstützung von nationalen und EU-weiten Strategien:

Das Projekt sollte helfen, Plasmastrategien und Notfallpläne auf nationaler und europäischer Ebene zu entwickeln oder zu ergänzen. Dabei standen Krisenszenarien wie Pandemien, Klimawandel oder Handelskonflikte im Fokus.

2. Stärkung der freiwilligen, unentgeltlichen Plasmasammlung:

Durch evidenz-basierte Empfehlungen sollte die Rekrutierung und Bindung von Plasmaspendern verbessert werden. Insbesondere ging es darum, die unentgeltliche Spende als Modell zu fördern, das langfristig nachhaltiger und krisenresilienter ist.

3. Erhöhung der Effizienz und Qualität der Plasmasammlung:

Mit standardisierten Verfahren und einem umfassenden Qualitätsmanagement sollten die Prozesse entlang der gesamten „Plasma-Reise“ – von der Sammlung über die Verarbeitung bis hin zur Verteilung – optimiert werden.

4. Qualität des gesammelten Plasmas:

Analyse und Bewertung ausgewählter Faktoren, die den IgG-Spiegel und damit den spezifischen Wert des gesammelten Plasmas beeinflussen.

5. Förderung sicherer Spenderpraktiken:

Ein zentraler Aspekt des Projekts war der Schutz von Spendenden durch klare Richtlinien und eine kontinuierliche Überwachung der Spendersicherheit.

6. Reduktion der Abhängigkeit von Nicht-EU-Plasma:

Das Projekt entwickelte Empfehlungen für eine größere strategische Autonomie bei der Versorgung mit Plasma und plasma-basierten Medikamenten.

7. Krisenresilienz:

Langfristig sollte das SUPPLY-Projekt sicherstellen, dass die EU auch in Krisenzeiten über eine stabile Versorgung mit Plasma und den daraus gewonnenen Medikamenten verfügt.

Fortschritte und Ergebnisse

Im Projekt wurden zahlreiche Ergebnisse erzielt, die den Weg für eine verbesserte Plasmasammlung in Europa ebnen. Diese sind im Detail für jedes der 16 Teilprojekte auf der eigens eingerichteten Homepage abrufbar (<https://supply-project.eu>).

Die wichtigsten Gesamtergebnisse im Überblick:

1. Analyse von Anreizsystemen

Eine der Kernfragen war, wie Spendende zur Plasmaspende motiviert werden können. Hierfür wurden die be-

stehenden Anreizsysteme in 26 europäischen Ländern analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl monetäre als auch nicht-monetäre Anreize, wie Gesundheitschecks oder kleine Geschenke, die Spendenbereitschaft fördern können. Interessanterweise ergab die Analyse, dass Spendende in Ländern wie Deutschland und Österreich, wo finanzielle Anreize im Sinne einer pauschalen Aufwandsentschädigung üblich sind, diese im Wesentlichen bevorzugen. In Frankreich und den Niederlanden hingegen, wo Plasmaspenden traditionell unentgeltlich erfolgen, lehnen viele Spendende finanzielle Anreize ab. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass Anreizsysteme kulturell und gesellschaftlich geprägt sind und länderspezifisch weiterentwickelt werden müssen.

Plasma manufacturing proces

Donation at combi centers, Mobile Collection Centers, whole blood only centers and one plasma only center.

COLLECTION PHASE

PLATELETS (SOURCED PLASMA)

Platelet apheresis + plasma (component apheresis where > 500 mL of plasma is collected according to the plasmapheresis schedule)
 NB. This is the standard procedure at Sanquin.
 Platelet apheresis: 300 ml per donation (200 ml = PASI)
 Interval = 7 days
 Minimum weight: 50kg
 Age: 18-80 years

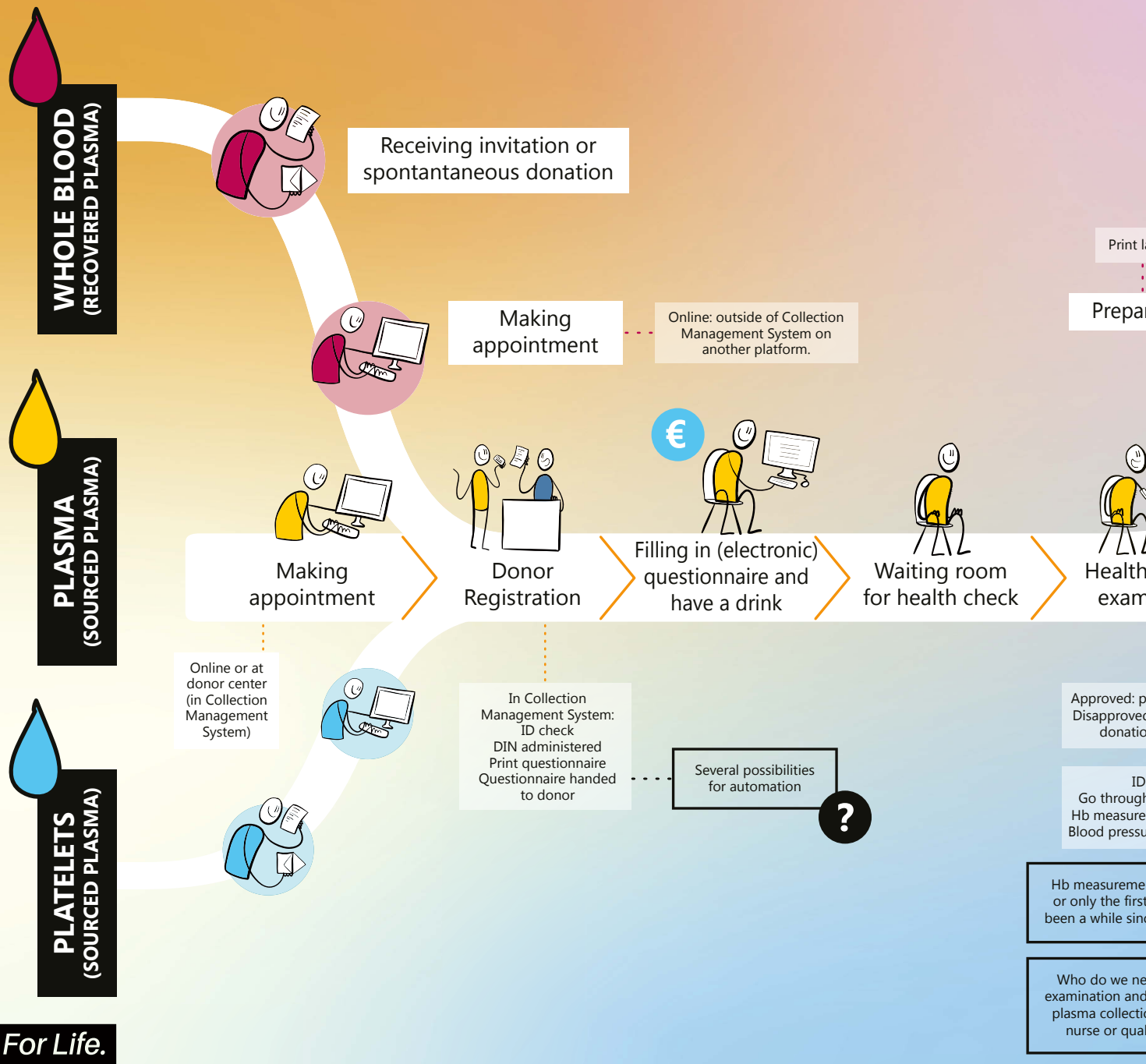
PLASMA (SOURCED PLASMA)

24-26x per year
 Minimum of 7-15 days between donations
 Minimum weight 50kg
 Age: 18-80 years
 Plasma collection between 500 – 820 ml per donation depending on gender, height and weight.

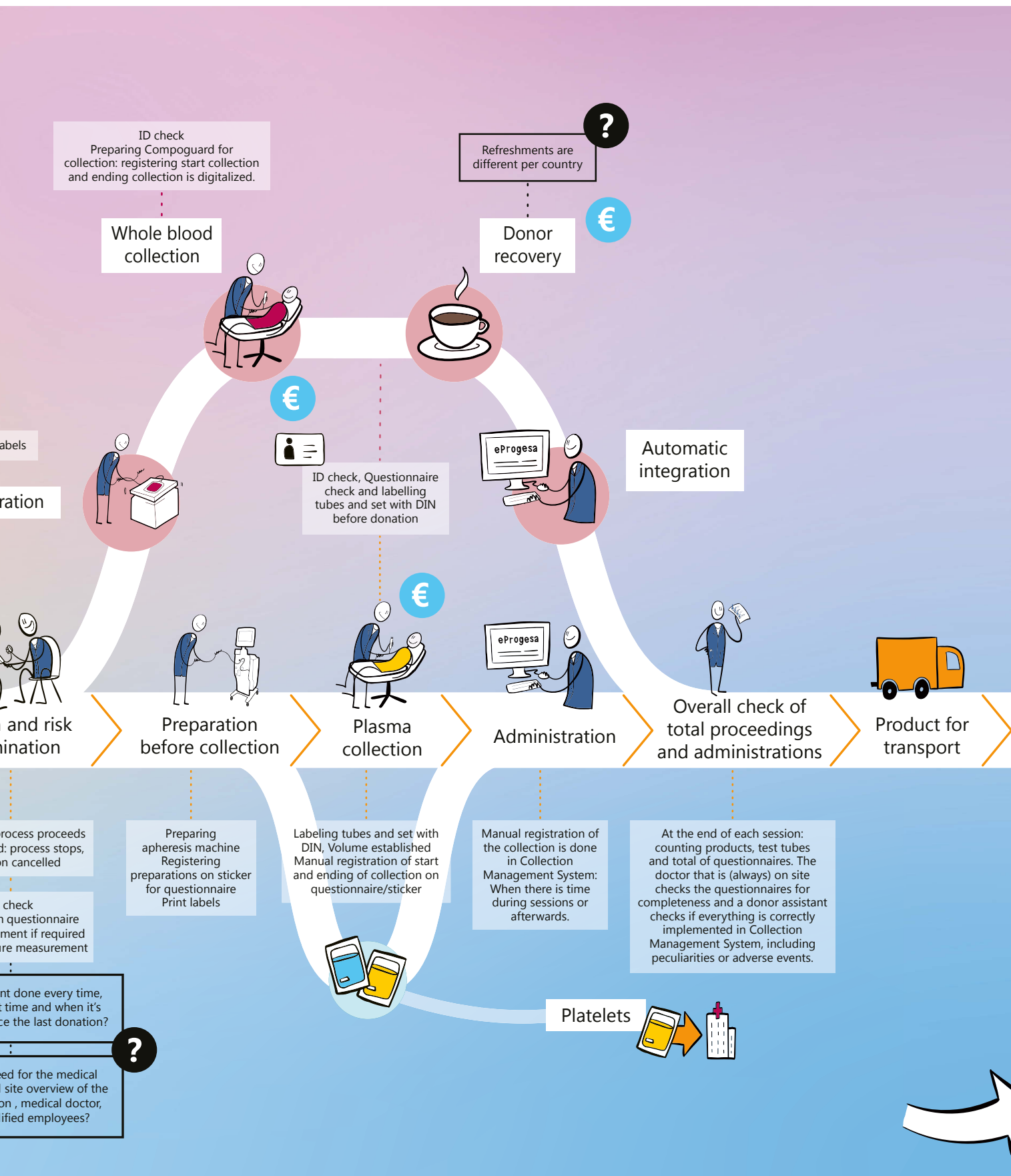
WHOLE BLOOD (RECOVERED PLASMA)

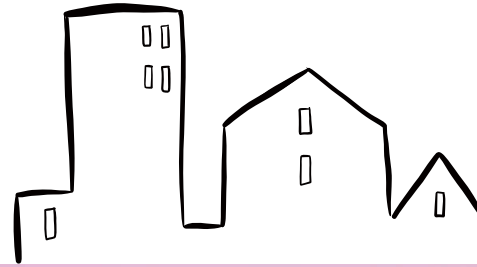
Male: 5x
 Female: 3x
 Minimum weight 50kg
 Age: 18-80 years
 420-500 ml of whole blood is collected from each donor, regardless of height, weight and gender

? Differences per country for the donation frequency, donation volume and age of the donor.



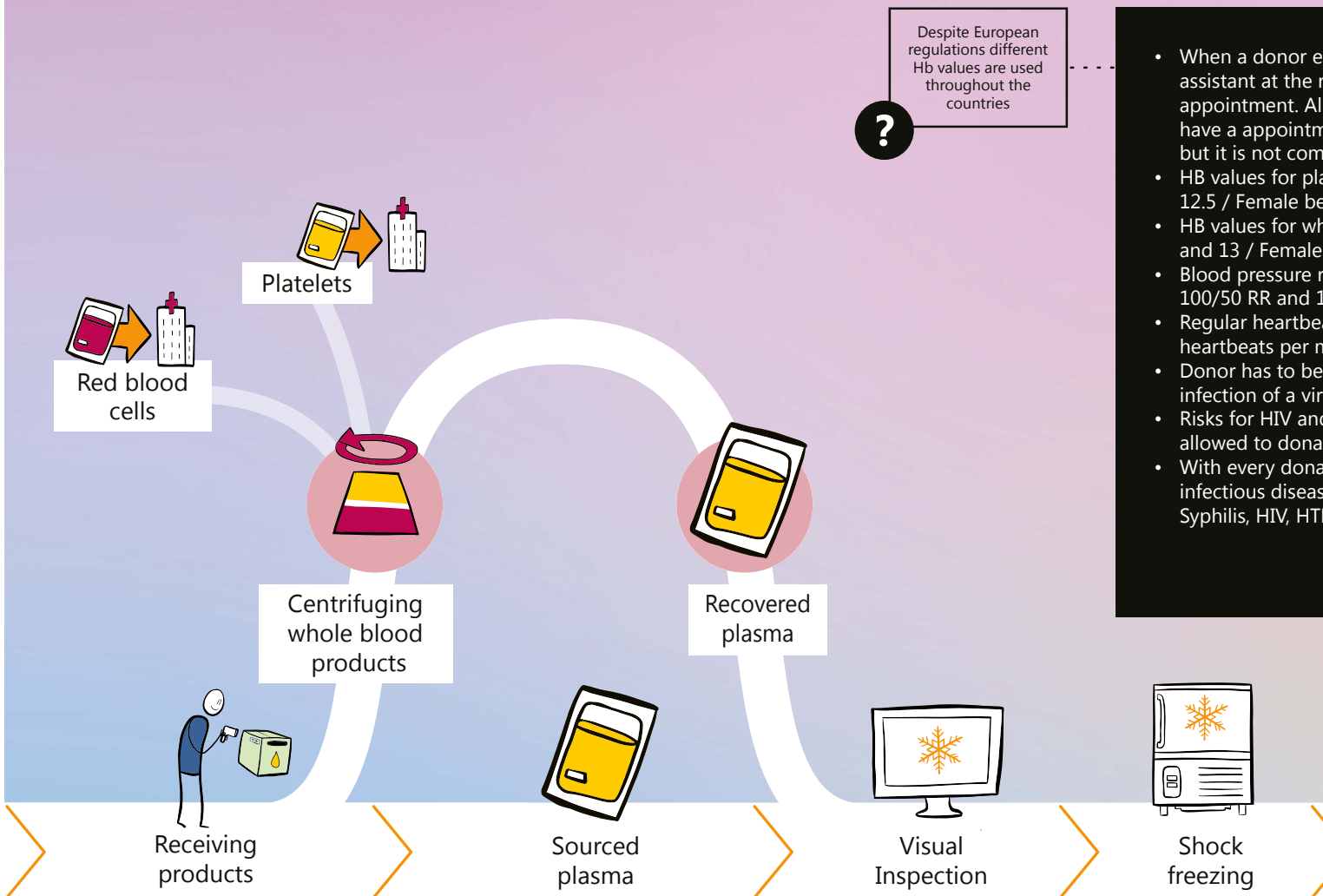
S FROM COLLECTION TO FRACTIONATION





PROCESSING & TRANSPORT PHASE

EXTRA INFO



Despite European regulations different Hb values are used throughout the countries

- When a donor e assistant at the r appointment. Al have a appointm but it is not com
- HB values for pla 12.5 / Female be
- HB values for wh and 13 / Female
- Blood pressure n 100/50 RR and 1
- Regular heartbe heartbeats per n
- Donor has to be infection of a vir
- Risks for HIV and allowed to dona
- With every dona infectious diseas Syphilis, HIV, HT

For Whole Blood:
Scan DIN
Print label
Stick label to product

First visit sample or first visit donation (released if second donation is validated)

Some countries use RFID identification

Step 2:
Scan DIN
Scan product code for register freezing cyclus

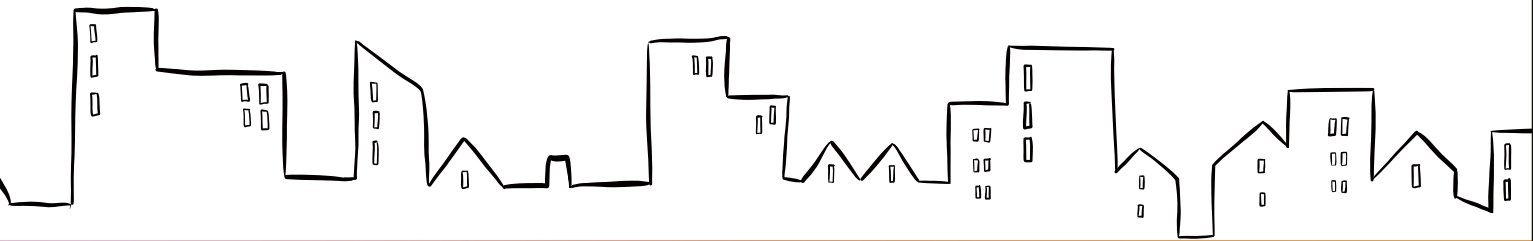
Step 1:
Scan DIN
Print label
Stick label to product

No visuable sign of hemolysis, product should be clear

Apheresis plasma & recovered plasma is frozen within 24 hours after collection in which the core temp. of the plasma should be <-25°C within 12 hours after placing in the shock freezing

Liquid N₂, electrical or direct cool room. What is the best way to freezing plasma?

Source: supply-project.eu/wp-content/upl



INFORMATION

enters a site the hostess or donor reception offers to make a new... most al donors visiting a site to donate... ment or invitation > we do except walk ins... mon.

asma donors: Male between the 8.1 and... between the 7.5 and 11.5

hole blood donors: Male between the 8.4... between the 7.8 and 12

requirements for al donors between the... 80/100 RR

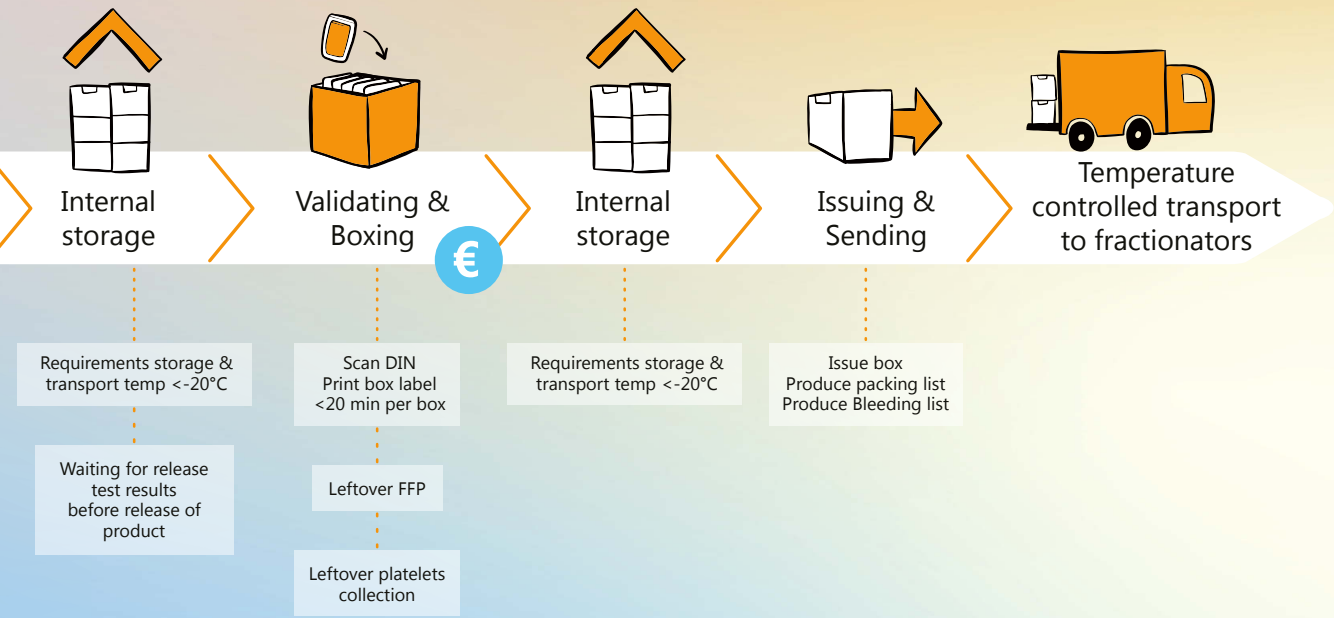
at requirements between 50 and 110... minute.

free of health complaints that indicate... us or bacteria for at least two weeks.

d Hepatitis has a 4 month delay before... te

ation blood is tested on different... es and blood type: Hep B,C and E /... LV (only on the first visit)

- Registration of collection is done on a sticker that is pasted on the questionnaire, on the sticker the following matters are noted: which machine is prepared, time of preparing the set, batch number of the set and citrate, name of donor assistant that did the preparations, time the collection started, name of donor assistant that started the collection, duration of collection, name of donor assistant that ended the collection and any donor complications during or after donation.
- Administration of collection entails: Name of donor assistant(s), Time of collection, Donation time, Volume, Batch number set, Batch number citrate, number of the machine, donor complication code
- Products are laid on a cooling plate that cools the whole blood or plasma down to an temperature of 20 – 24 degrees and are transported every day to the processing locations (Amsterdam ore Nijmegen). The lab for the blood tests is also located in Amsterdam and the tubes are also transported daily with the products.
- While donating plasma the donor gets something to drink and eat during donation and can leave the center immediately after donating, in contrary to donating whole blood. After donating whole blood the donor is required to stay in the donor café for at least 15 minutes, have something to eat and drink where after he/she can leave the center when al goes well.



Opportunity for cost reduction

Suggestion for a discussion

2. Szenarioanalysen

Ein zentrales Ergebnis war die Entwicklung eines sogenannten "Szenario-Evaluierungsplans" (engl. Scenario Evaluation Plan), der vier Krisenszenarien untersuchte: Pandemie, Krieg, Klimawandel und Handelskrieg. Hier wurden die Auswirkungen solcher Krisen auf die Verfügbarkeit von Ressourcen im Hinblick auf Plasmaspenden analysiert und Strategien zur Bewältigung entwickelt. Der Plan lieferte praxisnahe und wissenschaftlich fundierte Handlungsempfehlungen, die sowohl den Aufbau von Kapazitäten als auch die strategische Unabhängigkeit Europas in der Plasmaversorgung fördern können. Er ergänzte nationale Strategien sowie bestehende Notfallpläne. Dabei wurden zukünftige Perspektiven (kurz-, mittel- und langfristig) berücksichtigt, um die Resilienz der Plasmaversorgung in solchen Extremsituationen zu stärken.

3. Optimierung der Plasmasammlung und Verarbeitung

Zur Optimierung der Plasmasammlung und -verarbeitung wurden umfassende Analysen durchgeführt, Best Practices identifiziert und konkrete Empfehlungen für Blutspendeinrichtungen und politische Entscheidungsträger entwickelt. Ein Schwerpunkt lag auf der Verbesserung der Effizienz entlang der gesamten Plasma-Wertschöpfungskette (engl. Plasma Journey) – vom Sammelprozess über die Verarbeitung bis hin zur Auslieferung an Fraktionierungsunternehmen. Dazu wurde ein idealisiertes Modell für diesen Prozess erstellt und Best Practices aus verschiedenen EU-Ländern integriert. Der Wertschöpfungsplan enthält Empfehlungen wie die Digitalisierung und Automatisierung von Prozessen, darunter die digitale Erfassung von Spenderfragebögen. Diese Optimierungen sollten nicht nur die Effizienz steigern, sondern auch die Fehleranfälligkeit minimieren.

4. Qualität des gesammelten Plasmas

Angesichts der ungebrochen hohen Nachfrage nach Immunglobulinen (IgG) als plasma-basierte Arzneimittel (PDMPs) sollten Sammelstrategien verstärkt auf einen angemessenen Ertrag von qualitativ hochwertigem IgG in gespendetem Plasma ausgerichtet werden. Die Qualität von Plasma wird über den Gehalt an Gesamtprotein (TP) und IgG definiert. Plasma wird bei der Verarbeitung fraktioniert, um spezifische Komponenten für therapeutische Zwecke zu extrahieren und zu reinigen. Die anfänglichen IgG-Werte eines Spendenden können einen erheblichen Einfluss auf den gesamten IgG-Ertrag der Spende haben. Anfänglich höhere IgG-Werte in gespendetem Plasma

können die Wiedergewinnung von IgG in diesem Prozess verbessern. Um den IgG-Ertrag von Plasmaspenden zu maximieren, erscheinen eine sorgfältige Spenderauswahl und das Management der Spendenfrequenz als besonders wichtig. Häufigere Plasmaspenden führen zu einem geringeren IgG-Gehalt im Plasma. Das Ergebnis weist eindeutig in Richtung einer Rekrutierung von mehr Plasmaspendenden anstatt einer Erhöhung der individuellen Zahl an Plasmaspenden zur Steigerung der zur Verfügung stehenden Proteine. Mittelfristig sollten deshalb qualitätsbasierte Vergütungssysteme für die Plasmagewinnung entwickelt werden, die diese Strategie fördern.

5. Qualitätsmanagement und Akkreditierung

Einheitliche Standards und Verfahren sollen eine gleichbleibend hohe Qualität der gesammelten und verarbeiteten Plasmaeinheiten gewährleisten. Dazu wurde ein System zur Akkreditierung von Blut- und Plasmazentren auf EU-Ebene vorgeschlagen, das es ermöglicht, kleinere Plasmamengen aus verschiedenen Ländern oder Einrichtungen zu bündeln. Durch die Akkreditierung würden alle in der EU gesammelten Plasmaeinheiten als qualitativ gleichwertig anerkannt, was eine effizientere Nutzung dieser Ressourcen sicherstellt. Das Projekt stellte zudem praktische Empfehlungen für Blutspendeinrichtungen bereit, um den Ertrag von Plasmaspenden zu maximieren und Verluste zu minimieren. Dazu gehörten technische Anpassungen und optimierte Verfahren für die Plasmapherese. Auch die Einhaltung von Qualitätssicherungsmaßnahmen, die sich an internationalen Standards (z. B. EDQM, WHO, Europäische Pharmakopöe) orientieren, wurde betont.

6. Spenderschutz

Das Projekt untersuchte bestehende Schutzmaßnahmen für Plasmaspendende und entwickelte Empfehlungen, wie die Sicherheit der Spende weiter verbessert werden kann. Ein wesentlicher Aspekt war dabei die Erstellung eines umfassenden Berichts über bestehende Schutzmaßnahmen in Europa. Eine Umfrage in 18 Mitgliedstaaten erfasste bewährte Verfahren, die einer Lückenanalyse unterzogen wurden. Hier wurden potenzielle Schwachstellen des Spenderschutzes (Donorvigilanz) identifiziert und Maßnahmen vorgeschlagen, die die Sicherheit der Spenden verbessern. Der Fokus lag dabei auf der Untersuchung möglicher Nebenwirkungen durch häufige Plasmapherese, insbesondere in Bezug auf kardiovaskuläre Gesundheit, Proteinspiegel und andere relevante Parameter. Die Ergebnisse dieser Studien wurden in einer „Evidence Gap Map“ zusammengefasst, die Bereiche mit Forschungs-

| Project Partner | Country |
|---|-----------------|
| Aarhus Universitet Hospital | Denmark |
| Belgische Rode Kruis | Belgium |
| Bloddonorerne I Danmark | Denmark |
| DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH | Germany |
| Etablissement Français du Sang | France |
| European Blood Alliance | The Netherlands |
| European Hematology Association | The Netherlands |
| Instituto Portugues do Sangue e da Transplantacao | Portugal |
| IP International Federation of Blood Donor Organization (FIODS) | Italy/ Monaco |
| International Plasma and Fractionation Association | The Netherlands |
| Irish Blood Transfusion Service | Ireland |
| Istituto superiore di sanita | Italy |
| Ministerio De Sanidad | Spain |
| Österreichisches Rotes Kreuz | Austria |
| PHI Institute for Transfusion Medicine of RNM | North Macedonia |
| Servicio Vasco de Salud Osakidetza | Spain |
| Stichting Sanquin Bloedvoorziening | The Netherlands |
| The Scottish National Blood Transfusion Service | UK |
| Universität Hamburg | Germany |
| Zavod Republike Slovenije Za Transfuzijsko Medicino | Slovenia |

Tabelle 1: SUPPLY Project Partner

bedarf aufzeigte. Basierend auf den Ergebnissen der Umfrage und der wissenschaftlichen Analysen wurden spezifische Empfehlungen formuliert, darunter die Einführung eines strukturierten europäischen Vigilanz-Systems.

Nachhaltigkeit und langfristige Wirkung

Ein zentrales Anliegen des SUPPLY-Projekts war die Nachhaltigkeit seiner Ergebnisse. Die Ergebnisse des Projekts wurden über Konferenzen, wissenschaftliche Publikationen und soziale Medien verbreitet. Die erarbeiteten

Empfehlungen und Best Practices sollen langfristig dazu beitragen, die Plasmasammlung in Europa zu stärken. Die Projektpartner haben sich verpflichtet, die Ergebnisse auch nach Projektende über verschiedene Kanäle zu verbreiten, darunter wissenschaftliche Publikationen, Konferenzen und soziale Medien. Besonders hervorzuheben ist die enge Verknüpfung des Projekts mit der neuen EU-Verordnung über Substanzen menschlichen Ursprungs (Substances of Human Origin, SoHO). Diese Verordnung greift viele der SUPPLY-Empfehlungen auf und könnte dazu beitragen, deren Umsetzung in der Praxis zu beschleunigen.

Fazit

Das SUPPLY-Projekt hat nochmals aufgezeigt, wie wichtig eine ausreichende, strategisch unabhängige und nachhaltige Plasmasammlung für die EU ist. Durch die Entwicklung konkreter Empfehlungen, die Förderung von Best Practices und die enge Zusammenarbeit mit politischen und wissenschaftlichen Akteuren hat das Projekt die Grundlage für eine bessere Versorgungssicherheit und Krisenresilienz gelegt. Es wurde deutlich, dass aufgrund der multinational operierenden Plasmaverarbeiter eine ausschließlich nationale Strategie nicht ausreicht, um die Versorgungssicherheit in Europa zu gewährleisten. Die Ergebnisse des Projekts sind nicht nur ein wichtiger Schritt für die Gesundheit der Bevölkerung, sondern auch ein Modell für die erfolgreiche Zusammenarbeit auf europäischer Ebene innerhalb der European Blood Alliance (EBA). Mit seiner klaren Vision und seinen praxisnahen Ansätzen leistete SUPPLY einen wichtigen Beitrag zur Stärkung des europäischen Gesundheitssystems. Doch das Bemühen geht stetig weiter. Im März 2025 lud das „Euro-

pean Directorate for the Quality of Medicines & Health-Care“ (EDQM) zu einem „Stakeholder Event on Plasma Supply Continuity“ nach Straßburg ein, um ein Hauptanliegen des SUPPLY-Projektes weiterzuführen. ■

Hinweise

Financial Disclosure

Das Projekt „101056988/SUPPLY“ hat eine Förderung aus dem EU4Health-Programm (2021–2027) der Europäischen Union erhalten.

Weiterführende Informationen

<https://supply-project.eu>

Danksagung

Die Autoren danken der EBA für die freundliche Überlassung der Abbildung und die hervorragende Zusammenarbeit.

Die Autoren



**Dr. med.
Thomas Burkhardt**

Fachkoordinator Apherese der DRK-Blutspendedienste Baden-Württemberg – Hessen und Nord-Ost
t.burkhardt@blutspende.de



**Prof. (apl.) Dr. med.
Patrick Wuchter**

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg;
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen
p.wuchter@blutspende.de



**Prof. Dr. med.
Harald Klüter**

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg;
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen
h.klueter@blutspende.de



Hilfreiche Downloads und weitere Informationen zu diesem Beitrag finden Sie in der hämo-App, z. B.

- Literaturhinweise
- Weitere Beiträge zu diesem Thema
- Weitere Infos zu den Autoren



Direkt zum Beitrag:

www.drk-haemotherapie.de/beitraege/44-supply



Janina Hahnloser

Die Umsetzung der EU-Verordnung 2024/1938 über Qualitäts- und Sicherheitsstandards für zur Verwendung beim Menschen bestimmte Substanzen menschlichen Ursprungs

Welche Auswirkungen auf das deutsche Regelungssystem für Blut und Blutprodukte sind zu erwarten?

ZUSAMMENFASSUNG Durch die EU-Verordnung 2024/1938 über Qualitäts- und Sicherheitsstandards für zur Verwendung beim Menschen bestimmte Substanzen menschlichen Ursprungs soll der alte EU-Rechtsrahmen für Blut, Gewebe und Zellen abgelöst werden. Die neuen Regelungen entsprechen im Grundsatz dem deutschen Regelungssystem (Zulassung der Präparate, Erlaubniserteilung für bestimmte Tätigkeiten, behördliche Inspektionen). Dennoch sind auch Elemente vorgesehen, die in Deutschland neu implementiert werden müssen. Ziel im Rahmen des dreijährigen Umsetzungsprozesses wird es sein, die hohen Qualitäts- und Sicherheitsstandards in Deutschland zu erhalten, die Versorgungssicherheit weiter zu verbessern und die bürokratischen Belastungen möglichst gering zu halten.

SUMMARY The old EU legal framework for blood, tissue and cells is to be replaced by Regulation (EU) 2024/1938 on standards of quality and safety for substances of human origin intended for human application. The new provisions correspond in principle to the German regulatory system (authorisation of preparations, approval for certain activities, inspections). Nevertheless, it also includes new elements that need to be implemented in Germany. The aim of the three-year implementation process will be to maintain Germany's high standards, to further improve the supply safety and to keep the bureaucratic burden as low as possible.

Einleitung

Am 6. August 2024 ist die EU-Verordnung über Qualitäts- und Sicherheitsstandards für zur Verwendung beim Menschen bestimmte Substanzen menschlichen Ursprungs (substances of human origin (SoHO), SoHO-Verordnung) in Kraft getreten¹. Sie soll den alten EU-Rechtsrahmen für Blut, Gewebe und Zellen ablösen, der bereits seit über 20 Jahren Anwendung findet. Die EU-Mitgliedstaaten haben für den Großteil der Verordnung drei Jahre Zeit, um das nationale Rechtssystem an die neuen Regelungen anzupassen. Danach findet die SoHO-Verordnung in den EU-Mitgliedstaaten unmittelbar Anwendung.

Anlass der Neuregulierung

Die EU-Kommission veröffentlichte im Jahr 2019 einen Evaluationsbericht zu den EU-Richtlinien 2002/98/EG (Blut) und 2004/23/EG (Gewebe und Zellen)². Danach hätten sich die Qualitäts- und Sicherheitsstandards in den EU-Mitgliedstaaten infolge der Umsetzung der Richtlinien zwar verbessert, die Gesetzgebung weise aber Lücken und Defizite auf. Betroffen seien insbesondere der Spender- und Empfängerschutz. Auch sei der grenzüberschreitende Austausch von SoHO und der Zugang zu innovativen Therapien erschwert. Festgestellt wurde zudem eine Gefährdung der Patientenversorgung aufgrund fehlender Maßnahmen im Fall von Versorgungsengpässen und eine übermäßige Belastung in den EU-Mitgliedstaaten aufgrund fehlender gemeinsamer IT-Systeme.

Ziele und Konzept der SoHO-Verordnung

Durch die SoHO-Verordnung soll den Lücken und Defiziten Rechnung getragen und ein transparenter, aktueller und nachhaltiger Rechtsrahmen geschaffen werden.

Zum einen sollen die Rechtssysteme und damit die Qualitäts- und Sicherheitsstandards in den EU-Mitgliedstaaten durch die unmittelbare Anwendung detaillierter Regelungen weiter angeglichen werden. Dies soll u. a. den

grenzüberschreitenden Austausch von SoHO erleichtern.

Zum anderen sollen bestehende Regelungslücken geschlossen werden, indem die EU-Gesetzgebung zukünftig auf alle SoHO, ausgenommen Organe, Anwendung findet. Sie gilt damit nicht nur wie bisher für Blut, Gewebe und Zellen, sondern beispielsweise auch für Darmmikrobiota und Humanmilch. Darüber hinaus werden alle Einrichtungen in den Anwendungsbereich einbezogen, die eine Tätigkeit mit einem SoHO ausüben (SoHO-Einrichtungen). Dies umfasst auch Einrichtungen, die mit der Spenderregistrierung oder mit der Anwendung von SoHO beim Menschen befasst sind.

Inhalte der SoHO-Verordnung

Die SoHO-Verordnung geht weit über das hinaus, was bisher auf EU-Ebene und daher auch in vielen EU-Mitgliedstaaten geregelt war. Sie stellt detaillierte Anforderungen an die Inspektions-, Vigilanz- und Meldesysteme sowie an die SoHO-Einrichtungen. Darüber hinaus wird eine

Zulassungspflicht für alle SoHO-Präparate begründet. Aus deutscher Perspektive klingt dies vertraut, denn es entspricht im Grundsatz dem nationalen Rechtssystem für Blut, Gewebe und Zellen. Anders als in anderen EU-Mitgliedstaaten sind die Blut- und Geweb Zubereitungen in Deutschland als Arzneimittel klassifiziert und im Arzneimittel-, Transfusions- und Transplantationsgesetz detaillier-

ten Regelungen unterstellt. Das Ziel in den Verhandlungen für Deutschland war daher auch, das gut funktionierende System und die hohen Qualitäts- und Sicherheitsstandards in Deutschland zu erhalten.

Darüber hinaus enthält die SoHO-Verordnung neue Elemente, die im deutschen Regelungssystem derzeit nicht vorgesehen sind und zukünftig umgesetzt werden müssen.

Pflichten der SoHO-Einrichtungen

Für die SoHO-Einrichtungen werden u. a. die folgenden Pflichten neu begründet:



Die SoHO-Verordnung enthält neue Elemente, die im deutschen Regelungssystem derzeit nicht vorgesehen sind und zukünftig umgesetzt werden müssen.

- Alle SoHO-Einrichtungen müssen sich in einem nationalen Register oder auf der sich derzeit in der Entwicklung befindlichen Online-SoHO-Plattform der EU-Kommission registrieren.
- Die SoHO-Einrichtungen müssen für SoHO, deren unzureichende Verfügbarkeit zu ernststen Gesundheitsrisiken führen kann (kritische SoHO), eine kontinuierliche Bestandsüberwachung einrichten und ihre Bestände im Bedarfsfall an die zuständige Behörde melden.
- Die SoHO-Einrichtungen mit einem Tätigkeitsumfang in dem Ausmaß, dass ein Ausfall nicht auf andere Weise kompensiert werden könnte (sogenannte kritische SoHO-Einrichtungen), müssen einrichtungsbezogene Notfallpläne vorsehen und an ein Versorgungswarnmeldesystem angeschlossen werden.

Spender- und Empfängerschutz

Der Spender- und Empfängerschutz soll insbesondere durch die folgenden Bestimmungen verbessert werden:

- Bei Spendearten, die im Fall einer hohen Spendefrequenz mit Gesundheitsrisiken einhergehen können, muss die Spendehäufigkeit in Verdachtsfällen anhand von Registern einrichtungsübergreifend überprüft werden können. Als Beispiel wird die Plasmaspende genannt.
- Für die Aufwandsentschädigung für SoHO spendende Personen müssen Bedingungen und Höchstgrenzen national festgelegt werden.
- Die SoHO-Einrichtungen müssen zur Sicherstellung des Spender- und Empfängerschutzes die technischen Leitlinien des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) und des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) berücksichtigen. Alternativ können nationale Leitlinien angewendet werden, sofern der Mitgliedstaat die Geeignetheit der Leitlinien festgestellt hat.

Sicherstellung der Versorgung

Darüber hinaus sieht die SoHO-Verordnung Maßnahmen der EU-Mitgliedstaaten vor, um die Versorgung mit kritischen SoHO in den EU-Mitgliedstaaten und in der EU zu verbessern. Danach werden die EU-Mitgliedstaaten verpflichtet, Maßnahmen zu prüfen, um eine ausreichende,

angemessene und belastbare Versorgung mit kritischen SoHO zu erreichen. Insbesondere sollen alle zumutbaren Anstrengungen unternommen werden, um Strategien zur Gewinnung und Bindung von spendenden Personen von kritischen SoHO einzuführen.

Des Weiteren müssen die EU-Mitgliedstaaten nationale SoHO-Notfallpläne mit Maßnahmen erstellen, die unverzüglich anzuwenden sind, wenn die Versorgungslage eine ernste Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellt oder darstellen könnte.

Digitalisierung

Dem festgestellten Defizit fehlender gemeinsamer IT-Systeme soll durch die Einrichtung der SoHO-Plattform auf EU-Ebene begegnet werden. Diese Online-Plattform soll den Einrichtungen und Behörden die Übermittlung und den Austausch von Daten und Dokumenten erleichtern. Zudem soll sie der Öffentlichkeit als Informationsquelle dienen.

Auswirkungen der SoHO-Verordnung auf den Blutsektor in Deutschland

Viele der in der SoHO-Verordnung vorgesehenen Anforderungen an die SoHO-Einrichtungen sind in Deutschland bereits geltendes Recht und begründen insoweit keinen Mehraufwand. Inwieweit die zusätzlichen Verpflichtungen für kritische SoHO-Einrichtungen und für die Versorgung mit kritischen SoHO zu erfüllen sind, wird davon abhängen, welche Kriterien für die kritischen SoHO-Einrichtungen und die kritischen SoHO definiert werden. Dies soll durch das SoHO-Koordinierungsgremium erfolgen, das zur Unterstützung der EU-Mitgliedstaaten bei der Umsetzung der SoHO-Verordnung gegründet wurde.

Die Umsetzung einzelner Anforderungen wird die Behörden und auch die SoHO-Einrichtungen vor Herausforderungen stellen. Dies betrifft insbesondere die Registrierung aller SoHO-Einrichtungen, einschließlich der Vielzahl an SoHO anwendenden Einrichtungen. Voraussetzung hierfür ist auch, dass die SoHO-Plattform rechtzeitig funktionsfähig ist und für die Registrierungen genutzt werden kann. Darüber hinaus wird die einrichtungsübergreifende Überprüfung der Spendehäufigkeit von plasmaspendenden Personen aufgrund der Vielzahl an Spendeinrichtungen in Deutschland zu einem zusätzlichen Vollzugsaufwand führen.

Die Autorin



Janina Hahnloser




Referentin im Referat 113

„Blut, Blutprodukte, Sera, Impfstoffe und Gewebe“
des Bundesministeriums für Gesundheit

Janina.Hahnloser@bmg.bund.de



Hilfreiche Downloads und weitere Informationen zu diesem Beitrag finden Sie in der hämo-App, z. B.

-  Literaturhinweise
-  Weitere Beiträge zu diesem Thema
-  Weitere Infos zu den Autoren



Direkt zum Beitrag:
[www.drk-haemotherapie.de/
beitraege/44-soho-1](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/44-soho-1)

Positive Impulse werden von den Maßnahmen zur Sicherstellung der Versorgungen mit kritischen SoHO erwartet. Insbesondere Plasma zur Fraktionierung wird derzeit in nur vier EU-Mitgliedstaaten gewonnen, wobei der klinische Bedarf an Plasmapräparaten stetig steigt. Alle EU-Mitgliedstaaten werden nunmehr verpflichtet, Maßnahmen zur Sicherstellung der Versorgung zu prüfen. Inwieweit dies zur Erhöhung des Plasmaspendeaufkommens in der EU führen wird, hängt jedoch von der konkreten Umsetzung in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten ab. Die Versorgungssicherheit innerhalb Deutschlands könnte sich indessen durch die Etablierung eines Bestandmonitorings für kritische SoHO und die Erstellung von SoHO-Notfallplänen nachhaltig verbessern.

Fazit

Insgesamt wird die Anwendung der SoHO-Verordnung zu einigen Änderungen für die Praxis führen. Durch die unmittelbare Anwendung der SoHO-Verordnung in den EU-Mitgliedstaaten wird ein klar abgegrenzter Regelungsbereich für SoHO geschaffen. Im Rahmen des Umsetzungsprozesses müssen die neuen Vorgaben in das in Deutschland gut funktionierende System integriert werden. Die bürokratischen Belastungen für die Einrichtungen und die zuständigen SoHO-Behörden sollen dabei so gering wie möglich gehalten werden. Gleichzeitig ist der anstehende Umsetzungsprozess als Möglichkeit zu sehen, die Versorgungssicherheit in Deutschland durch gezielte Maßnahmen weiter zu verbessern. ■

PD Dr. rer. nat. Konstanze Aurich

Die neue SoHO Verordnung – Was erwarten wir für das Blutspendewesen?

ZUSAMMENFASSUNG Die 2023 verabschiedete Verordnung über Substances of Human Origin (SoHO) der Europäischen Union verfolgt das Ziel, einheitliche Standards für die Sicherheit, Qualität und Versorgung von SoHO zu etablieren. Durch die Verordnung sollen zukünftig innerhalb des EU Raums die Harmonisierung und der Austausch zwischen den Mitgliedsländern gefördert werden, Innovationen erleichtert werden, die Digitalisierung vorangetrieben werden sowie besser auf Krisen reagiert werden können. Obwohl die Verordnung daher wichtige Fortschritte bei der Rückverfolgbarkeit, dem Schutz von Spendern und der Minimierung von Gesundheitsrisiken erzielt, stößt sie auch auf Kritik. Das betrifft den erhöhten administrativen Aufwand, mögliche Parallelstrukturen zu bestehenden Systemen und strengere regulatorische Vorgaben.

SUMMARY The European Union's Regulation on Substances of Human Origin (SoHO), which will be adopted in 2023, aims to establish uniform standards for the safety, quality and supply of SoHO. The regulation is intended to promote harmonization and exchange between member states within the EU, facilitate innovation, promote digitalization and enable a better response to crises. Although the regulation therefore achieves important progress in terms of traceability, the protection of donors and the minimization of health risks, it has also been met with criticism. This concerns the increased administrative burdens, possible parallel structures to existing systems and stricter regulatory requirements.

1. Einführung in die SoHO-Verordnung und deren Bedeutung

Die Verordnung über Substanzen menschlichen Ursprungs (Substances of Human Origin, SoHO) ist eine europäische Gesetzgebung, die den sicheren und ethischen Umgang mit Substanzen menschlichen Ursprungs regelt¹. Dazu gehören unter anderem Blut, Gewebe, Zellen und andere biologische Materialien, die für medizinische Zwecke verwendet werden, wie Transplantationen, Transfusionen oder Fertilitätsbehandlungen.

Die Verordnung zielt darauf ab, die Qualität und Sicherheit dieser Substanzen zu gewährleisten, um Patienten

vor Infektionen oder anderen Risiken zu schützen. Gleichzeitig schafft sie einheitliche Standards innerhalb der EU, um den grenzüberschreitenden Austausch zu erleichtern und sicherzustellen, dass sich alle Beteiligten – Spender, Empfänger und medizinische Einrichtungen – an die gleichen Vorschriften halten.

Die SoHO-Verordnung ist von zentraler Bedeutung für die öffentliche Gesundheit, da sie den Zugang zu sicheren medizinischen Behandlungen ermöglicht und das Vertrauen in die Nutzung menschlicher Substanzen stärkt. Sie berücksichtigt sowohl die Rechte der Spender als auch die Bedürfnisse der Patienten und trägt zur Förderung von Innovationen in der Medizin bei.

2. Entwicklung und Hintergrund der bisherigen Regelungen

Zwischen 2003 und 2005 traten die sogenannte Blutrichtlinie 2002/98/EC und die Richtlinie 2002/23/EC für Gewebe und Zellen in Kraft. Diese Richtlinien fokussierten sich gemäß dem Subsidiaritätsprinzip mehr auf die Qualität und Sicherheit von Blutprodukten und überließen die Verwaltung der Gesundheitsversorgung vor allem der Spender den Mitgliedstaaten. Die Richtlinien bilden seitdem eine solide Rechtsgrundlage für die Qualität und Sicherheit der Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen. Dennoch wurde deutlich, dass eine Überarbeitung dieser Richtlinien in Betracht gezogen werden muss, um die Umsetzung eines stärkeren patienten- und spenderorientierten Ansatzes zu fördern².

Zwischen 2014 und 2020 wurden daher von der Europäischen Kommission verschiedene Initiativen im Rahmen des Public Health Programms ins Leben gerufen, um Fähigkeit der Mitgliedstaaten zu stärken, den Bereich der Bluttransfusion sowie der Gewebe- und Zelltransplantation zu überwachen. Diese Initiativen resultierten 2022 in der Veröffentlichung des Entwurfs der SoHO-Verordnung. Nachdem die Mitgliedstaaten dazu Stellung nehmen konnten, wurde der Entwurf 2023 verabschiedet und final am 24.04.2024 vom EU-Parlament und dem Rat der Europäischen Union angenommen. 2027 soll die SoHO-Verordnung in Kraft treten (**Abbildung 1**).

3. Anwendungsbereich und Begriffsbestimmung

Was gehört zu SoHO?

Ein SoHO ist jede Substanz, die auf irgendeine Weise aus dem menschlichen Körper gewonnen wird, unabhängig davon, ob sie Zellen enthält oder nicht oder ob es sich dabei um lebende oder nicht lebende Zellen handelt. SoHO umfassen daher Blut und Blutbestandteile, Mikrobiotika aus dem Darm, Gewebe, Ei- und Spermienzellen, Stammzellen sowie Muttermilch für fremde Kinder (**Abbildung 2**).

Und was nicht?

Nicht unter die SoHO-Verordnung fallen solide Organe und Medizinprodukte. Den Umgang mit beiden Substanzklassen regeln eigene Richtlinien (2010/53/EU und 2017/745/EU), die bestehen bleiben³.

Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced therapy medicinal products, ATMP) fallen ebenfalls nicht unter die SoHO-Verordnung. Die Verordnung bezieht sich ausschließlich auf Substanzen menschlichen Ursprungs (SoHO), die nicht als Arzneimittel im Sinne der EU-Gesetzgebung gelten. ATMPs wie gen- oder zellbasierte Therapien, die als Arzneimittel klassifiziert sind, werden weiterhin durch die Verordnung 1394/2007/EG über Arzneimittel für neuartige Therapien sowie die Arzneimittelrichtlinie (2001/83/EG) geregelt. ATMPs durchlaufen

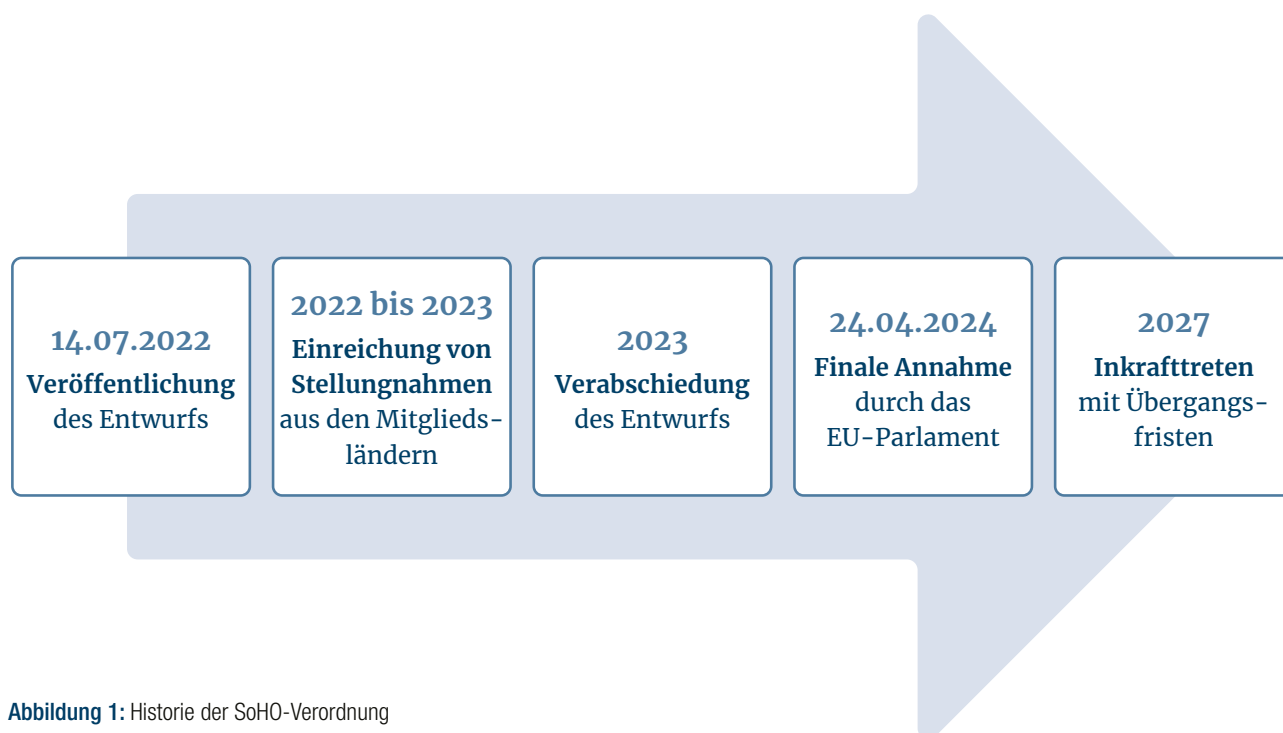


Abbildung 1: Historie der SoHO-Verordnung

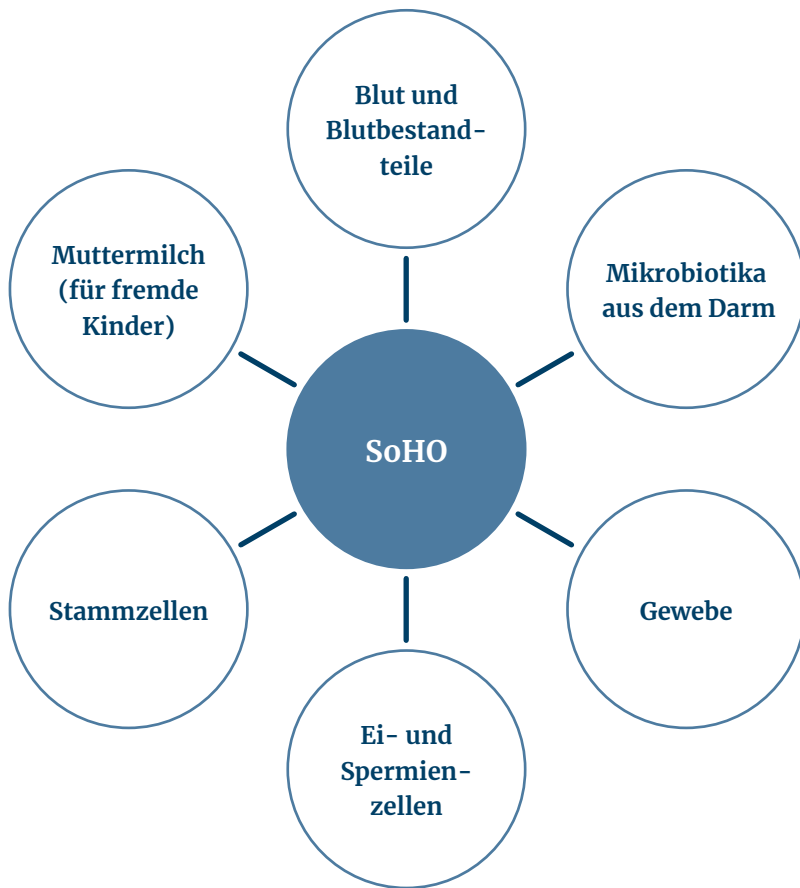


Abbildung 2: Substanzen menschlichen Ursprungs, die unter die SoHO-Verordnung fallen

ein spezifisches Zulassungsverfahren über die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA), das andere Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit stellt als bei SoHO-Produkten. Die SoHO-Verordnung zielt primär auf den Schutz von Spendern, die Sicherheit bei der Verarbeitung und den Umgang mit Substanzen menschlichen Ursprungs ab, nicht auf die regulatorischen Aspekte der Arzneimittelentwicklung. Obwohl ATMPs nicht unter die SoHO-Verordnung fallen, gibt es Berührungspunkte:

1. Ausgangsmaterialien: Wenn menschliche Substanzen wie Blut, Gewebe oder Zellen als Ausgangsmaterial für ATMPs verwendet werden, gelten die Anforderungen der SoHO-Verordnung für die Spende, Beschaffung und Testung.
2. Kompatibilität: Hersteller von ATMPs müssen sicherstellen, dass die Ausgangsmaterialien den SoHO-Regelungen entsprechen, bevor sie für die Arzneimittelherstellung verwendet werden. Es gibt daher eine klare Abgrenzung, aber auch eine regulatorische Abstimmung, um Überschneidungen zu handhaben.

Was ist der Unterschied zwischen einem SoHO und einem SoHO-Präparat?

Vom reinen SoHO müssen SoHO-Präparate unterschieden werden. SoHO-Präparate sind SoHO, die einer oder mehreren **SoHO-Tätigkeiten**, einschließlich der Verarbeitung, mit vorher festgelegter **Spezifikation** und spezifischer **klinischer Indikation** unterzogen wurden. Zum Beispiel ist von einem Blutspender gewonnenes Vollblut ein SoHO, die daraus gewonnenen Produkte Erythrozytenkonzentrat, Plasma und Thrombozytenkonzentrat zählen zu den SoHO-Präparaten (**Abbildung 3**).

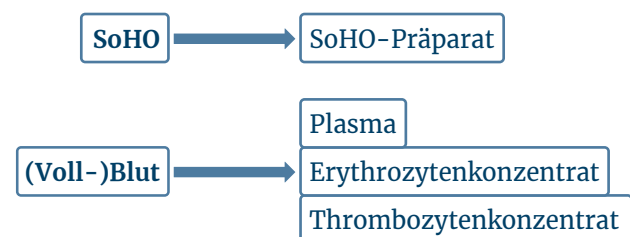


Abbildung 3: Unterschied zwischen SoHO und SoHO-Präparat nach⁴

Was sind SoHO-Tätigkeiten?

Die SoHO-Verordnung reguliert alle SoHO-Tätigkeiten. Dazu zählen: Spendergewinnung und Anamnese, Feststellung der Spender eignung, Gewinnung und Verarbeitung von SoHO, Qualitätskontrolle, Lagerung, Freigabe, Abgabe und Verteilung sowie Ausfuhr und Einfuhr, Verwendung von SoHO und das Monitoring des Clinical Outcome nach Anwendung von SoHO. Das Ziel der Verordnung ist die Überwachung aller SoHO-Tätigkeiten, die direkt die Sicherheit und Qualität des SoHO bzw. des SoHO-Präparates beeinflussen.

Das Konzept der SoHO-Einrichtungen und -Betriebsstätten ist ein abgestufter und risikobasierter Ansatz zur Überwachung. In einer **SoHO-Betriebsstätte** werden Tätigkeiten im Zusammenhang mit Substanzen menschlichen Ursprungs (SoHO) wie Spende, Verarbeitung, Lagerung oder Verteilung durchgeführt. Sie unterliegt den Anforderungen der SoHO-Verordnung und muss den Standards für Sicherheit und Qualität entsprechen. Im Unterschied dazu ist die **SoHO-Einrichtung** eine Institution, die für die Durchführung von SoHO-Tätigkeiten verantwortlich ist. Dazu gehören Blutspendedienste, Gewebebanken oder ähnliche Einrichtungen, die Spenden

| Begriff | Erklärung |
|----------------------------|--|
| SoHO-Betriebsstätte | Verarbeitung und Lagerung von SoHO |
| SoHO-Einrichtung | Organisation in der EU, die eine oder mehrere SoHO-Tätigkeiten durchführt |
| SoHO-Aufsichtstätigkeit | Überwachung der Einhaltung der SoHO-Verordnung |
| Zuständige Behörde | Innerhalb des Mitgliedsstaates, übernimmt Aufsichtstätigkeit |
| Bbeauftragte Stelle | Zuständige Behörden der Mitgliedsstaaten können Überwachungsaufgaben an beauftragte Stellen delegieren |
| SoHO-Plattform der EU | Von der EU eingerichtete digitale Plattform zum Austausch über SoHO-Tätigkeiten |
| SoHO-Koordinierungsgremium | Fördert SoHO-Implementierung, zwei Mitglieder jedes Landes |

Tabelle 1: Begriffsbestimmungen in der SoHO-Verordnung

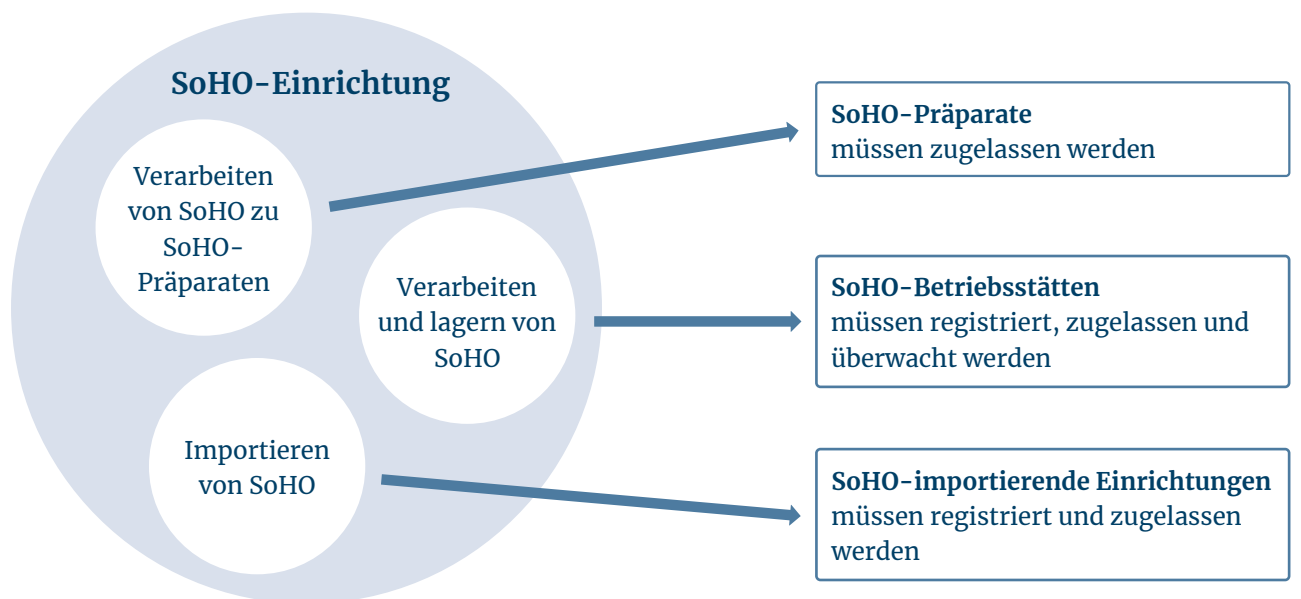


Abbildung 4: SoHO-Beziehungen nach 4

verwalten und bereitstellen. Die Überwachung und Kontrolle von SoHO-Einrichtungen und -Tätigkeiten werden durch die zuständigen Behörden durchgeführt. Ziel ist es, sicherzustellen, dass die gesetzlichen Anforderungen eingehalten werden, insbesondere hinsichtlich Sicherheit, Qualität und Rückverfolgbarkeit (**Abbildung 4**). **Zuständige Behörden** sind nationale Behörden, die für die Regulierung und Aufsicht von SoHO-Tätigkeiten im jeweiligen EU-Mitgliedstaat verantwortlich sind. Sie genehmigen und kontrollieren Einrichtungen und führen Inspektionen durch. **Beauftragte Stelle** laut SoHO-Verordnung ist eine Organisation oder Institution, der von der zuständigen Behörde bestimmte Aufgaben im Zusammenhang mit SoHO-Tätigkeiten übertragen werden. Dies kann beispielsweise die Durchführung von Inspektionen oder die Datenerfassung umfassen. Über die **SoHO-Plattform der EU**, einer digitalen Plattform, die der Kommunikation und dem Austausch von Informationen über SoHO zwischen den EU-Mitgliedstaaten dient, werden Rückverfolgbarkeit und die Meldung unerwünschter Ereignisse oder Entwicklungen erleichtert. Das SoHO-Koordinierungsgremium der EU soll die Neueinführung der SoHO-Verordnung unterstützen (**Tabelle 1**).

4. Ziele und Zweck der SoHO-Verordnung

Die SoHO-Verordnung verfolgt verschiedene Ziele:

1. Vereinheitlichung und Erneuerung der Regularien

Die SoHO-Verordnung überführt die bestehenden Richtlinien in ein aktualisiertes Regelwerk, das die neuesten wissenschaftlichen, medizinischen und technologischen Entwicklungen berücksichtigt. Dadurch werden Lücken und Unstimmigkeiten in der bisherigen Gesetzgebung geschlossen und ein kohärentes System geschaffen, das sowohl die Sicherheit als auch die Qualität von SoHO gewährleistet.

2. Aufstieg von EU-Richtlinien zur EU-Verordnung

Im Gegensatz zu Richtlinien, die von den Mitgliedsstaaten individuell umgesetzt werden müssen, ist eine EU-Verordnung unmittelbar rechtlich bindend und gilt in allen Mitgliedsstaaten gleichermaßen.

3. Ausweitung des Spenderschutzes

Ein zentrales Ziel der SoHO-Verordnung ist die Verbesserung des Schutzes von Spendern. Dazu gehören unter anderem striktere Vorschriften zur Sicherstellung der Gesundheit und Sicherheit von Spendern sowie erweiterte Anforderungen an die Transparenz und Aufklärung, um die Entscheidungsfreiheit der Spender zu stärken.

4. Harmonisierung unter den Mitgliedsstaaten und Förderung des Austausches

Die Verordnung zielt darauf ab, die Zusammenarbeit und den Austausch von SoHO zwischen den EU-Mitgliedsstaaten zu fördern. Harmonisierte Standards und Verfahren erleichtern den grenzüberschreitenden Austausch, was insbesondere in Krisensituationen von entscheidender Bedeutung ist.

5. Erleichterung von Innovationen

Durch klar definierte und transparente Prozesse wird der Innovationsgeist in der SoHO-Branche gefördert. Neue Technologien und Verfahren können leichter entwickelt, geprüft und in den Markt eingeführt werden, ohne die Sicherheit oder die ethischen Standards zu gefährden. Alle Stellen, deren Tätigkeiten für die Sicherheit und Qualität von SoHO relevant sind, sind registrierungspflichtig. Ein SoHO-Koordinierungsgremium unter Beteiligung sowie zur Unterstützung der Mitgliedsstaaten wird eingerichtet, um die einheitliche Umsetzung zu fördern⁵.

6. Implementierung von Digitalisierung

Die Verordnung betont die Notwendigkeit der Digitalisierung und sieht Maßnahmen zur Einführung moderner IT-Systeme vor. Diese ermöglichen eine effizientere Verwaltung, Rückverfolgbarkeit und Überwachung von SoHO und verbessern gleichzeitig die Kommunikation zwischen den beteiligten Akteuren.

7. Verbesserte Reaktion und Vorbereitung auf Krisen

Die COVID-19-Pandemie hat die Notwendigkeit einer verbesserten Krisenvorsorge und Reaktionsfähigkeit deutlich gemacht. Die neue Verordnung soll die Kapazitäten der EU und ihrer Mitgliedsstaaten stärken, um in zukünftigen Krisen flexibel und koordiniert auf Herausforderungen im Bereich SoHO reagieren zu können.

8. Aufnahme weiterer SoHO

Die SoHO-Verordnung umfasst neben Blut, Geweben und Zellen nun auch weitere Substanzen menschlichen Ursprungs, wie z.B. Muttermilch und Mikrobiota. Damit erweitert die Verordnung ihren Anwendungsbereich und berücksichtigt neue medizinische Anwendungen, die zuvor nicht reguliert waren.

5. Spezifische Aspekte für Blutprodukte

Spenderschutz

Ein wichtiges Anliegen der SoHO-Verordnung ist der Schutz der Spender. Die dazu beschriebenen Punkte ähneln denen, die momentan in der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) gefordert sind⁶. Die Spende soll unabhängig vom Verwandtschaftsgrad erfolgen, sodass alle potenziellen Spender berücksichtigt werden können. Vor der Spende sind eine umfassende Aufklärung und Einholung des Einverständnisses der Spender erforderlich. Die Gesundheit der Spender vor der Eignungsfeststellung wird sorgfältig geprüft und kann durch Labortests zusätzlich bestätigt werden. Die Spende soll freiwillig und unentgeltlich erfolgen, wobei eine Aufwandsentschädigung zulässig ist. Für Spender, die bestimmten Risiken ausgesetzt sind, wird ein risikobasiertes Monitoring durchgeführt. Dieses Monitoring umfasst die Registrierung der Spender, die sich speziellen Verfahren wie Operationen (z. B. zur Entnahme von Knochenmark), Hormonbehandlungen oder häufigen Spenden unterziehen müssen. Unerwünschte Spendereaktionen sollen auch weiterhin von der Spendeinrichtung an die nationalen Behörden gemeldet werden.

Empfängerschutz

Ebenso wichtig wie der Spenderschutz wird auch der Empfängerschutz in der SoHO-Verordnung gehandhabt. Es sollen Informationen zum Gesundheitszustand, zu Verhaltensmustern sowie zu den Reisen des Spenders überprüft und beurteilt werden, um das Risiko von übertragbaren Krankheiten zu vermindern. Darüber hinaus werden die Spenden mithilfe zertifizierter und validierter Testverfahren auf übertragbare Krankheiten untersucht. Falls solche Testverfahren nicht verfügbar sind, können auch validierte In-House-Verfahren angewendet werden. Die Verordnung spezifiziert nicht, welche übertragbaren Krankheitserreger im Einzelnen erfasst werden sollen.

Zusätzlich sollen spezielle Verarbeitungstechnologien zum Einsatz kommen, die Krankheitserreger minimieren, wie beispielsweise die Pathogeninaktivierung. Das heißt, mit Einführung der SoHO-Verordnung ist es wahrscheinlich, dass die Pathogeninaktivierung zumindest bei Thrombozytenkonzentraten obligatorisch wird.

Allgemein soll für alle SoHO das Risiko nichtübertragbarer und genetischer Krankheiten ebenso durch geeignete Maßnahmen reduziert werden, um die Sicherheit der Spenden zu gewährleisten.

Verantwortliche Personen

Verantwortlicher Arzt

Analog dem jetzigen ärztlichen Leiter der Blutspendeinrichtung soll in der SoHO-Verordnung ein verantwortlicher Arzt in der Spendeinrichtung vorhanden sein. Der verantwortliche Arzt soll im gleichen Mitgliedsstaat wie die Spendeinrichtung ansässig sein, die formale Qualifikation als Arzt besitzen und mindesten zwei Jahre Erfahrung in einer Spendeinrichtung aufweisen. Die Aufgaben des verantwortlichen Arztes sind:

- Entwicklung von Strategien und Verfahren für Kriterien zur **Spendereignung** und **Zuteilung von SoHO-Präparaten**
- Untersuchung **unerwünschter Ereignisse** bei Spendern und Empfängern
- Erhebung **klinischer Daten** bei Anträgen zur Zulassung
- Sicherstellung der **Gesundheit von Spendern und Empfängern**

Verantwortliche Person und Freigabeverantwortlicher (Releasing Officer)

Ähnlich der derzeitigen Sachkundigen Person gemäß Arzneimittelgesetz sollen eine Verantwortliche Person und eine Freigabeverantwortliche Person die Herstellung, Prüfung und Freigabe der SoHO sicherstellen. Beide Positionen besitzen eine Hochschulausbildung in Medizin, Pharmazie oder anderen Life Sciences und weisen mindestens zwei Jahre Erfahrung im Bereich Herstellung, Prüfung und Freigabe von SoHO auf. Im Unterschied zur Freigabeverantwortlichen Person stellt die Verantwortliche Person sicher, dass alle SoHO-Tätigkeiten gemäß der Verordnung durchgeführt wurden. Die Freigabeverantwortliche Person gibt SoHO frei.

Registrierung der SoHO-Einrichtungen und Zulassung von SoHO-Betriebsstätten

SoHO-Einrichtungen wie Blutbanken müssen sich bei den zuständigen Behörden registrieren, um ihre Tätigkeiten zu dokumentieren und sicherzustellen, dass sie gesetzliche Anforderungen erfüllen. SoHO-Betriebsstätten wie Blutspendeeinrichtungen, die Blutspenden abnehmen, testen, zu Blutprodukten verarbeiten, lagern oder verteilen, benötigen zusätzlich eine spezifische Zulassung. Diese wird durch eine detaillierte Prüfung der Betriebsprozesse, der Hygiene- und Sicherheitsstandards sowie der Rückverfolgbarkeit der Blutprodukte erteilt. Insbesondere müssen Systeme implementiert sein, die Infektionsrisiken minimieren und die Qualität der Blutprodukte von der Entnahme bis zur Anwendung garantieren. SoHO-Präparate dürfen nur in Einrichtungen hergestellt oder verarbeitet werden, die von den nationalen Behörden als zugelassene SoHO-Betriebsstätten anerkannt sind.

Zulassung von SoHO-Präparaten

Für die Zulassung werden weiterhin nationale und EU-weite Zulassungen unterschieden. Der Zulassungsprozess umfasst nach wie vor eine Bewertung der Qualität und Sicherheit des Produkts, die Überprüfung der Herstellungsprozesse und die Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit vom Spender bis zum Empfänger. SoHO-Präparate werden in Risikokategorien eingestuft. Präparate mit höherem Risiko erfordern eine striktere Zulassung. Innovative Präparate oder solche mit neuen Technologien können einer besonderen Bewertung und somit einer beschleunigten Zulassung unterzogen werden.

Nach der Zulassung unterliegen SoHO-Präparate der Überwachung durch die zuständigen Behörden. Regelmäßige Berichte zur Qualität und Sicherheit der Präparate müssen erstellt und über die EU-SoHO-Plattform eingereicht werden.

Vigilanz und Qualitätssicherung

Zur Überwachung von Risiken, der Sicherstellung der Patientensicherheit und der kontinuierlichen Verbesserung von Qualität und Prozessen spielt Vigilanz der SoHO-Präparate in der Verordnung eine bedeutende Rolle. Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (bei Spendern oder Empfängern) sowie schwerwiegende Zwischenfälle (im Zusammenhang mit der Gewinnung, Verarbeitung, Lagerung oder Verabreichung von SoHO-Präparaten) müssen nach wie vor erfasst, bewertet und gemeldet werden. SoHO-Betriebsstätten melden diese an die nationalen

Behörden, die diese Daten dann an die EU-weite SoHO-Plattform übermitteln, um eine einheitliche Vigilanz auf europäischer Ebene zu gewährleisten. Des Weiteren soll eine EU-weite Vigilanzplattform eingeführt werden, die als zentralisierte Datenbank Berichte zu unerwünschten Reaktionen und Zwischenfällen aus allen Mitgliedstaaten sammelt. Die gesammelten Daten ermöglichen eine umfassende Analyse und Identifizierung potenzieller Risiken. Die Plattform erleichtert den Informationsaustausch zwischen Mitgliedstaaten und die Umsetzung gemeinsamer Maßnahmen bei identifizierten Risiken.

Alle SoHO-Einrichtungen und -Betriebsstätten sind verpflichtet ein Qualitätsmanagementsystem zu etablieren, dessen Umsetzung durch die EU-Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Richtlinien⁷ geregelt wird.

Sicherstellung der Versorgung und Schnellwarnsystem

Die Erstellung von nationalen SoHO-Notfallplänen, Versorgungswarnungen für kritische SoHO und Ausnahmen von Zulassungspflichten für SoHO-Präparate in Krisenfällen sollen eine kontinuierliche Versorgung mit SoHO-Präparaten auch in Not- und Krisenzeiten ermöglichen.

Das in der SoHO-Verordnung verankerte EU-weite Schnellwarnsystem soll dazu dienen, Risiken im Zusammenhang mit Substanzen menschlichen Ursprungs frühzeitig zu erkennen und koordinierte Maßnahmen einzuleiten. Es soll die schnelle Meldung potenzieller Risiken oder schwerwiegender Vorfälle durch nationale Behörden, SoHO-Betriebsstätten und andere Akteure ermöglichen. Nach Eingang einer Meldung bewerten die zuständigen Behörden das Risiko und koordinieren notwendige Maßnahmen sowohl auf nationaler als auch auf EU-Ebene. Zu den möglichen Maßnahmen gehören beispielsweise der Rückruf von Produkten, die Sperrung von Einrichtungen oder die Information betroffener Spender und Empfänger. Das System unterstützt außerdem den schnellen Informationsaustausch zwischen den Mitgliedstaaten und der EU-Kommission, wodurch eine zügige und harmonisierte Reaktion auf Sicherheitsbedenken gewährleistet wird.

6. Fortbestand bestehender Regelungen

Das European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) bleibt eine zentrale Instanz für die Entwicklung harmonisierter Qualitätsstandards, wie etwa durch den „Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components“. Diese Standards werden

weiterhin als Referenz für die Umsetzung der Verordnung genutzt, und nationale Behörden können sie in ihren Strategien anwenden. Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) unterstützt die EU und die Mitgliedstaaten weiterhin insbesondere bei der Risikobewertung und Überwachung von Infektionsgefahren im Zusammenhang mit SoHO-Präparaten. Durch seine epidemiologische Expertise liefert es aktuelle Daten für die Risikobewertung und trägt zur grenzüberschreitenden Gesundheitsüberwachung bei. Beide Institutionen arbeiten dann eng mit der EU-SoHO-Plattform zusammen, um Doppelstrukturen zu vermeiden und wissenschaftliche Expertise effizient einzubringen. Insgesamt bleibt die Arbeit von EDQM und ECDC ein integraler Bestandteil des neuen regulatorischen Rahmens³.

7. Schnittstelle SoHO-Verordnung und EU-GMP-Leitfaden

Der EU-GMP-Leitfaden⁷ und die SoHO-Verordnung interagieren eng miteinander. Während die SoHO-Verordnung den rechtlichen Rahmen schafft und spezifische Anforderungen an die Organisation und den Betrieb von SoHO-Einrichtungen definiert, liefern die GMP-Richtlinien die operativen und technischen Standards, die bei der Verarbeitung, Herstellung, Lagerung und Verteilung von SoHO-Produkten einzuhalten sind.

Die SoHO-Verordnung verweist explizit auf GMP-Grundsätze, um sicherzustellen, dass Prozesse und Produkte nicht nur sicher, sondern auch konsistent und von hoher Qualität sind. Dies umfasst die Implementierung eines Qualitätsmanagementsystems, das die Prinzipien der GMP integriert, wie z. B. die Validierung von Prozessen, die Risikobewertung, die Qualifikation von Personal und die Dokumentation.

Die Interaktion wird durch Inspektionen und Audits durch die zuständigen Behörden sichergestellt, die sowohl die Einhaltung der SoHO-Verordnung als auch der GMP-Richtlinien überprüfen sollen. Praktisch bedeutet dies, dass Einrichtungen, die SoHO-Produkte herstellen oder verarbeiten, ihre Verfahren und Infrastruktur so gestalten müssen, dass sie beide Regelwerke gleichzeitig erfüllen.

Die GMP-Richtlinie liefert spezifische technische Details, während die SoHO-Verordnung den regulatorischen und übergeordneten Rahmen setzt.

8. Mögliche Konsequenzen für den Anwender von SoHO-Präparaten im klinischen Alltag

Für die Anwendung von Blut- und Stammzellprodukten gelten bereits jetzt strenge Dokumentations- und Nachweispflichten gemäß Transfusionsgesetz, Transplantationsgesetz, AMG, AMWHV und den Richtlinien der Bundesärztekammer. Die lückenlose Rückverfolgbarkeit vom Spender bis zum Empfänger, die detaillierte Dokumentation des Einsatzes dieser SoHO-Präparate sowie die Meldepflicht für schwerwiegende Zwischenfälle und Nebenwirkungen bleiben auch unter der SoHO-Verordnung bestehen. Neu ist, dass diese Verpflichtungen künftig für alle SoHO-Produkte gelten, einschließlich zum Beispiel Darmmikrobiotika und Muttermilch.

Die SoHO-Verordnung unterscheidet zwischen einer SoHO-Einrichtung und einer SoHO-Betriebsstätte, ähnlich den bestehenden Begriffen „pharmazeutischer Unternehmer“ und „Betriebsstätte“ im Arzneimittelrecht. Eine SoHO-Einrichtung ist beispielsweise eine Klinik mit eigener Transfusionsmedizin oder ein Stammzelltransplantationszentrum. SoHO-Betriebsstätten sind spezialisierte Bereiche innerhalb einer Einrichtung, wie etwa die Transfusionsmedizin einer Klinik, ein Labor zur Untersuchung von Blut-

oder SoHO-Proben oder ein Entnahmезentrum für Gewebespender. Zukünftig werden **alle** SoHO-Betriebsstätten von den nationalen SoHO-Behörden inspiziert und zertifiziert. Ob diese Inspektionen zusätzlich zu den bisherigen Inspektionen nach AMG der Landes- und Bundesoberarzneimittelbehörden erfolgen oder diese ersetzen, bleibt abzuwarten.

Durch die Einführung neuer Zulassungsverfahren für SoHO-Präparate ist zumindest anfänglich mit längeren Zulassungsprozessen zu rechnen, bevor neue SoHO-Präparate in die klinische Anwendung kommen.



*Durch die Einführung
neuer Zulassungsverfahren für
SoHO-Präparate ist zumindest
anfänglich mit längeren
Zulassungsprozessen
zu rechnen [...]*

Für Kliniken allgemein bedeutet die SoHO-Verordnung **mehr Regulierung, zusätzlichen Verwaltungsaufwand und strengere Kontrollen**. Jedoch bestehen viele dieser Regulationsprozesse bereits für Blut- und Stammzellprodukte. Gleichzeitig sollen sich die **Patientensicherheit, Nachverfolgbarkeit und Qualitätssicherung** in der Anwendung von SoHO-Präparaten verbessern. Das gilt vor allem für SoHO-Präparate, die bisher noch nicht so strengen Regulationsmechanismen unterworfen waren.

9. Bedenken und Kritik

Insbesondere hinsichtlich der befürchteten Bürokratisierung und der Schaffung zusätzlicher administrativer Strukturen wurden auch Bedenken zur SoHO-Verordnung laut. Viele Fachgesellschaften und Institutionen, darunter auch die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), sehen die Gefahr, dass diese Regelungen zu einer erhöhten Komplexität und administrativen Belastung führen könnten, ohne die Sicherheit in einem bedeutenden Maße zu steigern. Insbesondere die Tatsache, dass mehr Institutionen für die Überwachung zuständig sind und eine Vielzahl neuer Vorschriften eingeführt wird, könnte in der Praxis zu Schwierigkeiten bei der Umsetzung führen. Weiterhin wird befürchtet, dass die strengeren Vorschriften in einigen Bereichen der Verordnung Innovationen im SoHO-Bereich verhindern⁸⁻¹⁰.

Fazit

Die SoHO-Verordnung soll einheitliche und strengere Standards für Sicherheit und Qualität im Transfusionswesen etablieren. Zwar fördert die Harmonisierung auf EU-Ebene den grenzüberschreitenden Austausch, doch könnten starre Vorgaben die Versorgungssicherheit beeinträchtigen. Es besteht die Gefahr, dass bewährte nationale Strukturen durch zusätzliche Parallelstrukturen unnötig verkompliziert werden. Gleichzeitig bringt die Verordnung neue administrative und logistische Herausforderungen mit sich, die insbesondere kleinere Blutspendedienste erheblich belasten könnten. Ein ausgewogener Ansatz, der hohe Sicherheitsstandards mit praktikablen Umsetzungswegen kombiniert, wäre daher essenziell, um langfristig eine stabile und effiziente Blutversorgung sicherzustellen. ■

Die Autorin






PD Dr. rer. nat. Konstanze Aurich

Sachkundige Person (AMG), Leiterin der Qualitätskontrolle und Stufenplanbeauftragte für die Blut- und Stammzellproduktion im Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald
konstanze.aurich@med.uni-greifswald.de



Hilfreiche Downloads und weitere Informationen zu diesem Beitrag finden Sie in der hämo-App, z. B.

-  Literaturhinweise
-  Weitere Beiträge zu diesem Thema
-  Weitere Infos zu den Autoren



Direkt zum Beitrag:
[www.drk-haemotherapie.de/
beitraege/44-soho-2](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/44-soho-2)



dgti

Die Gesellschaft für
Blut, Zellen & Gewebe

2025

JAHRESTAGUNG

**Deutsche Gesellschaft für
Transfusionsmedizin und
Immunhämatologie e. V. (DGTI)**

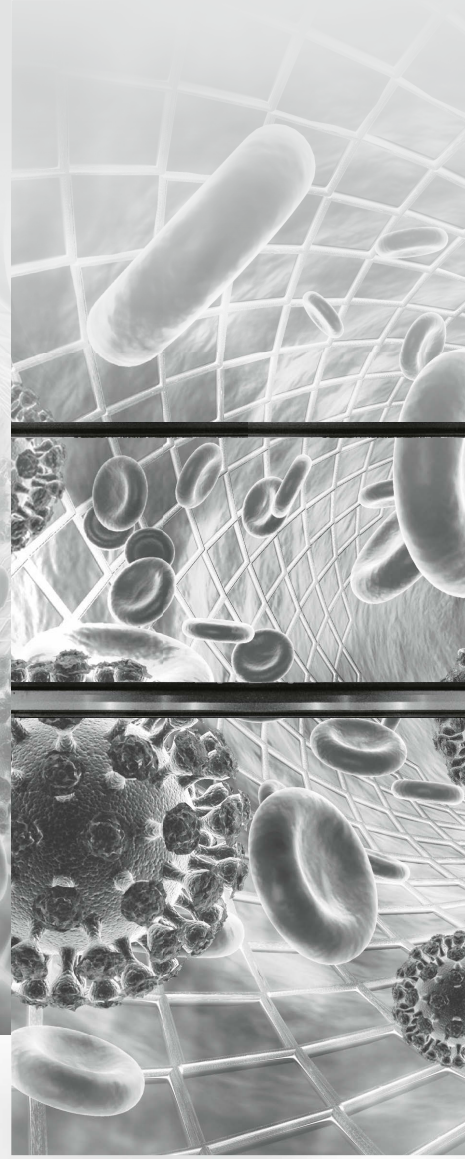
Congress Center Rosengarten Mannheim
17. bis 19. September 2025

**EARLY BIRD-DEADLINE
29. JUNI 2025**

www.dgti-kongress.de



© Crystal light, hakimhan / Stock.Adoobe / @_Forst_Harman-7952gg MAV



Dr. med. Jessica Busse

Kälte(auto)antikörper – oder it's cold inside

ZUSAMMENFASSUNG Kälte(auto)antikörper sorgen selten für Begeisterungstürme in der immunhämatologischen Diagnostik, da diese durch die Antikörper in unterschiedlichem Maße beeinflusst wird und teilweise auch so massiv gestört sein kann, dass die Bestimmung der Blutgruppen oder auch das Detektieren potenziell vorhandener Alloantikörper erschwert ist. Die dann erforderlichen Testansätze und die Ergebnisinterpretation sind meist herausfordernd. Dieser Artikel soll durch den Überblick über die verschiedenen Ausprägungen von Kälte(auto)antikörpern und das diagnostische Vorgehen im Labor im wahrsten Sinne ein bisschen Wärme in die immunhämatologische Diagnostik bringen.

SUMMARY Cold(auto)antibodies rarely cause storms of enthusiasm in immuno-haematological diagnostics, as this is influenced to varying degrees and can sometimes be so massively disturbed that the determination of blood groups or the detection of potentially present alloantibodies is more difficult. The test approaches and the interpretation of results are usually challenging. This article is intended to bring a bit of warmth to immuno-haematological diagnostics in the truest sense of the word by providing an overview of the different forms of cold(auto)antibodies and the diagnostic procedure in the laboratory.

Definitionen

Kälteantikörper

Kälteantikörper sind anti-erythrozytäre Auto- bzw. Alloantikörper, die meist der IgM-Klasse angehören, gegen erythrozyteneigene Glykostrukturen gerichtet sind und ein Reaktionsoptimum bei 0–4 °C aufweisen. Die Bindung an das Zielantigen wird ab +20 bis +25 °C zunehmend schwächer¹.

Eine Assoziation zwischen Kälteautoantikörpern und Infektionen ist beschrieben, wobei ein molekulares Mimikry von antigenen Strukturen auf den Pathogenen mit körpereigenen Strukturen auf den Erythrozyten als ursächlich für die Bildung der Kälteautoantikörper diskutiert wird¹.

Kälteautoantikörper sind bei niedrigen Antikörpertitern in der Regel klinisch unbedeutend, können jedoch insbe-

sondere bei Kälteexposition eine schwere Form der Autoimmunhämolyse, die Kälteagglutininkrankheit (CAD), verursachen¹.

Kälteagglutininkrankheit (CAD) und Kälteagglutinin-syndrom (CAS)

Die Kälteagglutininkrankheit (Erkrankung mit Kälteantikörpern) wird durch Autoantikörper verursacht, die bei Temperaturen < 30 °C reagieren. Einige Kälteantikörper weisen jedoch eine höhere thermische Amplitude auf, was am ehesten klinische Manifestationen verursacht. Hierbei ist für die klinische Praxis wichtig, dass die thermische Amplitude der Antikörper wichtiger als ihr Titer ist². Das bedeutet je höher die Temperatur (d.h. je näher an der normalen Körpertemperatur) ist, bei der diese Antikörper mit dem Erythrozyten reagieren, desto stärker ist die Hämolyse.

Die Spezifität der Kälteagglutinine ist fast immer Anti-I, selten Anti-i. Die Bestimmung der Spezifität hat klinisch jedoch keine wesentliche Bedeutung^{3,4}.

Unterschieden wird zwischen der primären Kälteagglutinin-Krankheit (CAD) und dem sekundären Kälteagglutinin-Syndrom (CAS)⁵.

- Im Fall einer CAD sind keine anderen Erkrankungen feststellbar^{5,6}.
- Bei einem Nachweis von Kälteagglutininen im Rahmen einer Grunderkrankung, wie z. B. einer Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae*, dem Epstein-Barr-Virus, einer SARS-CoV2-Infektion, einer Autoimmunerkrankung oder eines malignen Lymphoms, spricht man hingegen von CAS^{5,6}.

Infektionen neigen dazu, eine akute Hämolyse (häufig als CAS im Rahmen einer Mykoplasmen- oder EBV-Infektion) zu verursachen, wohingegen die idiopathische Form (CAD, häufige Form bei Erwachsenen) meist chronisch verläuft. Weitere Ursachen für die chronische Form sind beispielsweise Autoimmunerkrankungen oder maligne Lymphome⁵.

Die chronische Hämolyse findet größtenteils im extravasculären mononukleären Phagozytensystem der Leber und

der Milz statt, doch kann eine intravasculäre Hämolyse auftreten, wenn eine komplementverstärkende Erkrankung wie eine Infektion vorliegt¹. Die Anämie ist meist nur schwach ausgeprägt (Hämoglobin > 7,5 g/dl [70,5 g/l]). Autoantikörper bei der Kälteagglutinin-Krankheit sind fast immer vom IgM-Typ⁴.

Mischautoantikörper (Wärme- und Kälteantikörper)

Bei der Mischform der autoimmunhämolytischen Anämie liegen Wärmeantikörper vom IgG-Typ und entweder bei Raumtemperatur reagierende IgM-Antikörper oder Kälteagglutinine vor^{2,4}.

Paroxysmale Kältehämoglobulinurie (Donath-Landsteiner-Hämolyse)

Dies ist die seltenste Form der DAT-positiven autoimmunhämolytischen Anämie. Ursprünglich wurde die Erkrankung mit Lues assoziiert. Heutzutage tritt die Erkrankung sekundär im Rahmen viraler Infekte bei Kindern auf oder idiopathisch als chronische Erkrankung bei älteren Erwachsenen^{2,7}.

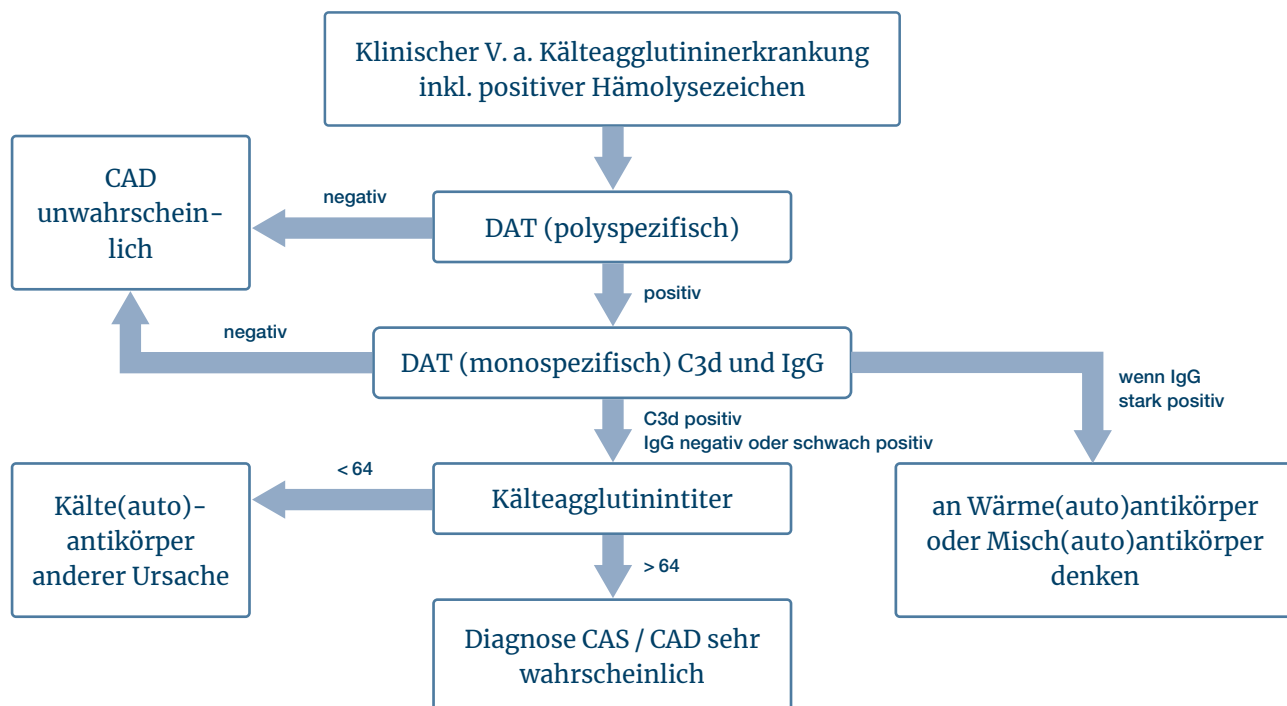


Abbildung 1: Mögliches stufenweises Vorgehen bei der Diagnostik von Kälte(auto)antikörpern bzw. CAS / CAD

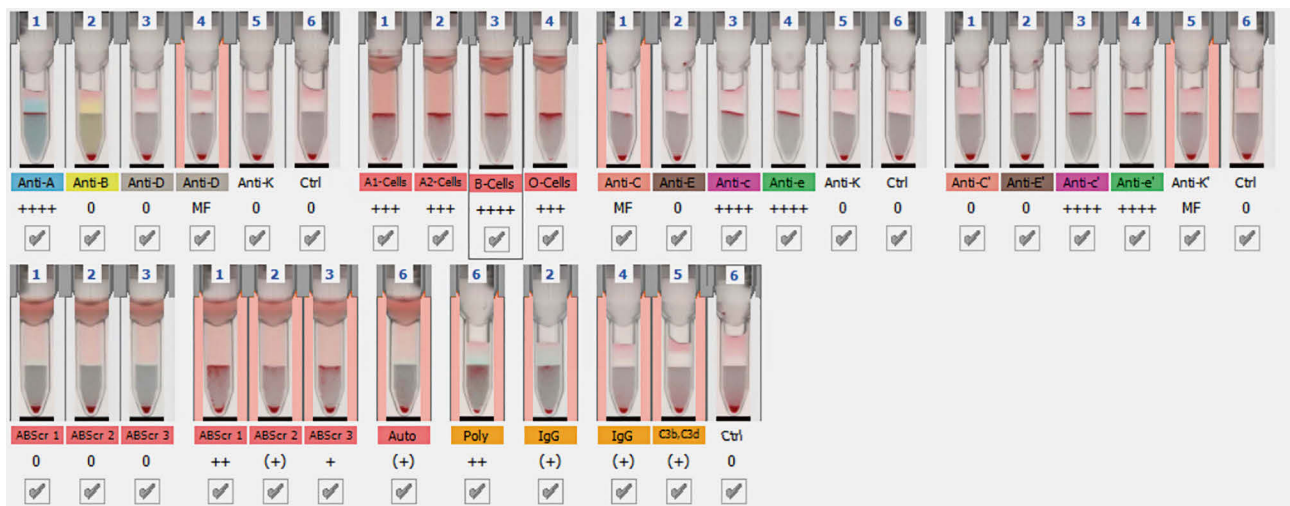


Abbildung 2: Ansätze Blutgruppenautomat Vision Max: A1-, A2-, O-Zelle positiv, Antikörpersuche (AHG negativ und Ficin positiv), Monospezifischer DAT IgG und C3d positiv

Diagnostik

Herausforderungen in der immunhämato-logisch-serologischen Diagnostik

Die Diagnostik bei Kälteantikörpern kann herausfordernd sein, da die Bandbreite von einzelnen leichteren Störungen bis hin zu massiv gestörten Testergebnissen reicht.

Probleme bei der Blutgruppenbestimmung oder anderen serologischen Testverfahren sind bei Kälteantikörpern nicht ungewöhnlich². Häufiges Phänomen ist die zusätzlich positiv reagierende o-Zelle bei der Isoagglutininbestimmung (s. **Abbildung 2**).

Wenn eine erweiterte Wärmeamplitude vorliegt, können außerdem im indirekten Coombs-Test sowohl im AHG-Milieu und (verstärkt) im Enzymmilieu positive Reaktionen auftreten, die sowohl die Diagnostik bezüglich der Antikörpersuche/Antikörperdifferenzierung zur Identifizierung eines Alloantikörpers als auch die Beurteilung der Kreuzprobe im indirekten Coombs-Test auf der Karte erschweren².

Mögliche Herangehensweisen zur Verringerung der Störeinflüsse durch Kälte(auto)antikörper

Hilfreich zur Verringerung der Autoagglutination und damit Verbesserung der Diagnostik ist das Waschen des Probenmaterials mit 37 °C vorgewärmter physiologischer NaCl-Lösung sowie das Arbeiten mit vorgewärmten Reagenzien und Materialien².

Sollte es dennoch Probleme durch Autoagglutination geben, kann eine Behandlung der eingesetzten roten Blut-zellen mit Sulfhydrylreagenzien wie z.B. Dithiothreitol (DTT) hilfreich sein. Da es sich bei kältereaktiven Autoagglutininen fast immer um IgM-Moleküle handelt, und die hierin vorhandenen Disulfidbrücken von Sulfhydrylreagenzien reduziert werden, können hierbei Reagenzien (wie z. B. DTT) verwendet werden, um die Autoagglutination aufzuheben².

Außerdem können Verfahren zur Autoadsorption genutzt werden^{2,8}. Hierbei werden die störenden Kälteautoantikörper aus dem Patientenserum an die Patientenerozyten adsorbiert, welche dann durch Zentrifugation entfernt werden und das Adsorbat zur weiteren Diagnostik eingesetzt werden kann^{2,8}.

Eingesetzte Testassays zur Diagnostik bei Kälte(auto)antikörpern und CAS / CAD

In der Literatur sind in der Diagnostik bei Kälteantikörpern und/oder CAS / CAD eingesetzte Tests der direkte Antihumanglobulintest (DAT / direkter Coombs-Test), der Kälteagglutinin-Titer, die thermische Amplitude und die Antikörperspezifisierung. Hierbei ist zu bedenken, dass eine Positivität oder Negativität dieser Tests nicht gleichbedeutend mit der Diagnosestellung CAS / CAD sind^{9,10}.

In der Literatur wird zur Diagnostik von Kälte(auto)antikörpern insbesondere bei CAD ein stufenweises Vorgehen empfohlen, um ressourcenschonend zu arbeiten⁹⁻¹¹. Dies ist im nachfolgenden Schema (**Abbildung 1**) einmal dargestellt.

Im Folgenden (**Tabelle 1**) werden die möglichen serologischen Ergebnisse bei verschiedenen Konstellationen bei kälteassoziierten Autoantikörpern dargestellt².

Direkter Coombs-Test bei Kälte(auto)antikörpern

Zum Nachweis von Kälteantikörpern wird ein direkter Antihumanglobulintest (DAT/direkter Coombs-Test) durchgeführt⁵:

Ein polyspezifischer DAT wird positiv ausfallen und der direkte monospezifische DAT ist positiv für die Komplementkomponente C3d und im Allgemeinen negativ oder

nur schwach positiv für IgG^{5,12,13} (s. **Abbildung 2**).

Der Antikörpersuchtest (unter anderem auch verstärkt im Enzym)/ die Antikörperdifferenzierung bei 37 °C ohne zuvor vorgewärmtes Material können positiv ausfallen (**Abbildungen 2 und 3**).

Der Antikörpersuchtest bei 4 °C zeigt sich panreaktiv (**Abbildung 4**).

Die manuellen Ansätze auf BioRad-ID-Karte bzw. im Röhrchen mit vorgewärmten Reagenzien und Materialien verringern die Störeinflüsse der Kälteautoantikörper (**Abbildungen 5-8**).

| | CAD/CAS | Misch-Autoantikörper | Paroxysmale Kältehämoglobinurie |
|--------|---------------------------|--|-----------------------------------|
| DAT | C3d | IgG und C3d | C3d |
| Ig Typ | IgM | IgG und IgM | IgG |
| Eluat | Keine Reaktivität | IgG-Antikörper | Keine Reaktivität |
| Serum | IgM-Antikörper-Titer > 64 | IgG-Antikörper mit Reaktivität im indirekten Coombs-Test | Nachweis bithermischer Hämolysine |

Tabelle 1: Adaptiert nach AABB Technical Manual

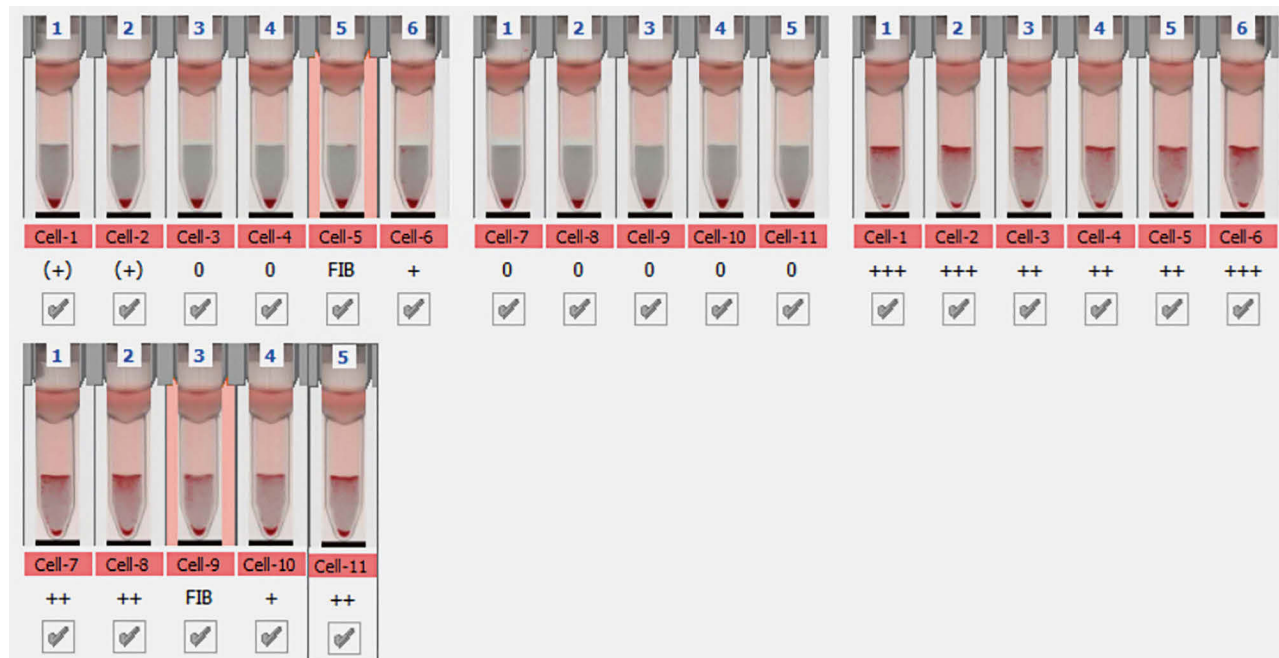


Abbildung 3: Ansätze Blutgruppenautomat Vision Max: Antikörperdifferenzierung (AHG und Ficin)



Abbildung 4: 4 °C AKS



Abbildung 5: ABD Karte

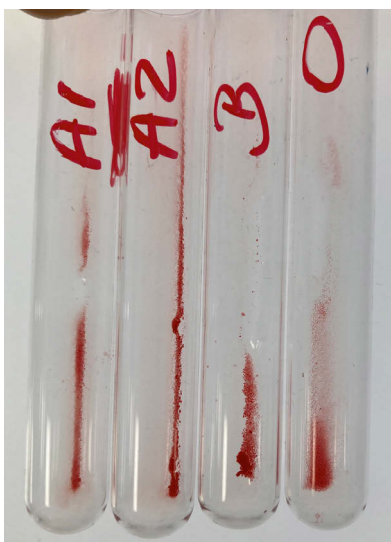


Abbildung 6: Isoagglutinine (A1-, A2-, 0-Zelle) im Röhrcen bis 20 °C noch positiv

Serologische Diagnostik bzw. Ergebnisse bei Verdacht auf CAD / CAS

Zur Diagnose der Kälteagglutinin-Krankheit (CAD) wird, ein monospezifischer direkter Coombs-Test (direkter Antihumanglobulintest; DAT) durchgeführt, der positiv für den Komplementfaktor C3d, negativ für IgG ist (Abbildungen 9–11) und einen Kälteagglutinin-Titer bei 4 °C >1:64 aufweist (Abbildungen 12–14)⁵.

Ein positiver DAT in Abwesenheit von Hämolysezeichen reicht für die Diagnose der CAD jedoch allein nicht aus¹⁴.

Zeichen einer erhöhten Hämolyse sind u.a. erhöhte Bilirubin-, LDH- und erniedrigte Haptoglobinwerte. Außerdem sollten eine Retikulozytose sowie freies Hämoglobin im Serum und Hämosiderin im Urin geprüft werden⁵. Zwar ist bei der intravasalen Hämolyse besonders der LDH-Wert und bei der extravasalen Hämolyse das unkonjugierte Bilirubin erhöht, beide Parameter sind jedoch nicht spezifisch und erhöhte Werte kommen auch bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen vor⁵.

Kälteagglutinine binden in einem bestimmten Temperaturbereich an das Erythrozyten-Antigen. Die sogenannte Thermalamplitude ist die höchste Temperatur, bei der die Antikörper an das Antigen binden. Sie liegt bei den meisten klinisch bedeutsamen Kälteagglutininen über 28 °C und kann sich auch im Bereich der Körpertemperatur befinden¹². Wichtig für den Nachweis von Kälteagglutininen bzw. die Bestimmung des Kälteagglutinin-Titers und der Thermalamplitude ist, die Blutprobe nach der Blutentnahme bei 37 °C bis 38 °C zu halten und warm abzuseren, ansonsten wird ein falsch-niedriger Kälteautoantikörper-Titer gemessen³.

Kälteagglutinin-Titer zur Bestätigung der Diagnose CAD / CAS

Um die Diagnose einer Kälteagglutinin-Krankheit (CAD) zu bestätigen, sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf CAD auch die Menge der Kälteagglutinine (durch Kälteantikörper agglutinierte Erythrozyten) bestimmt werden. Bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (CAD) liegt der Kälteagglutinin-Titer bei 4 °C bei >1:64 (Abbildungen 12–14). In seltenen Fällen kann er jedoch auch <1:64 betragen⁵. Bei niedrigem Titer ist an Donath-Landsteiner-Autoantikörper und bei Kälteagglutininen mit hoher Temperaturamplitude an Wärmeautoantikörper zu denken.

Die Spezifität I/i lässt sich durch Verwendung von Patientenerythrozyten, o-Zellen (welche jeweils mehr I-Antigen besitzen) und Nabelschnurzellen (welche mehr i-Antigen tragen) zeigen (Abbildungen 12–14)⁴. Die Bestimmung der Spezifität hat, wie bereits erwähnt, klinisch jedoch keine wesentliche Bedeutung.

Schwierigkeiten in der Definition der CAS / CAD aus serologischer Sicht – die BEST-Studie

Die BEST-Studie von Jalink et al. (2024) gibt einen Überblick über die oben genannten verschiedenen eingesetzten serologischen Testassays (DAT, Kälteagglutinin-Titer, thermische Amplitude) in der Diagnostik der CAS / CAD. Hierbei wurde die Studienlage hinsichtlich der Testparameter und deren Relevanz zur Definition der CAS / CAD betrachtet und insbesondere, ob es auf dieser Basis möglich ist eine Therapieentscheidung zu treffen⁹. Die Studie stellte fest, dass die Literatur bzw. die Studienlage bei der Definition der Merkmale von Kälteagglutininen bei CAD / CAS nicht

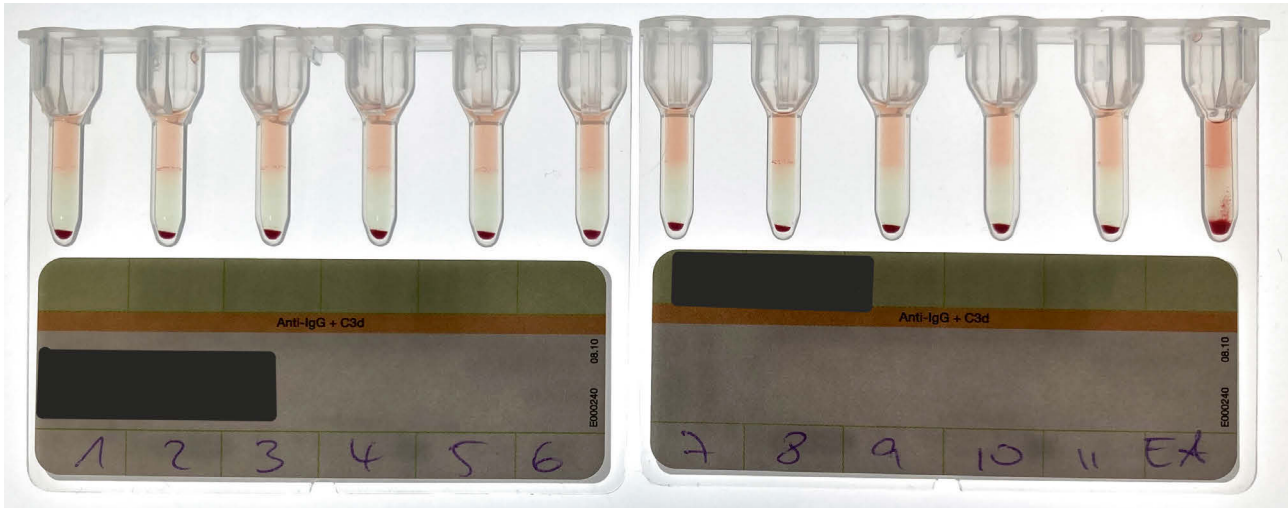


Abbildung 7: BioRad-ID-Karte Identifizierung mit vorgewärmten Materialien und Reagenzien

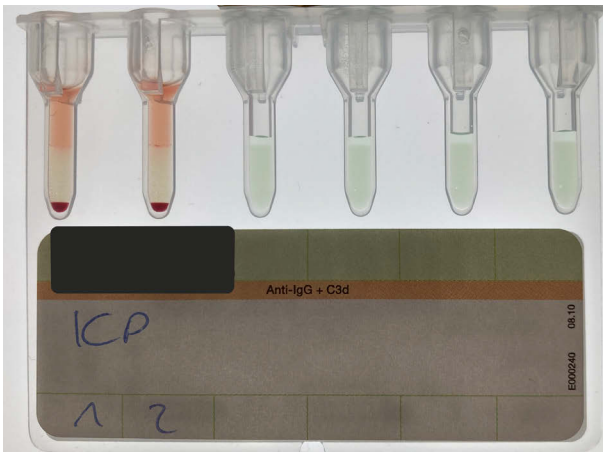


Abbildung 8: BioRad-ID-Karte Serologische Verträglichkeitsproben mit vorgewärmten Materialien und Reagenzien



Abbildung 9: DCT Polyspezifisch



Abbildung 10: DCT IgG

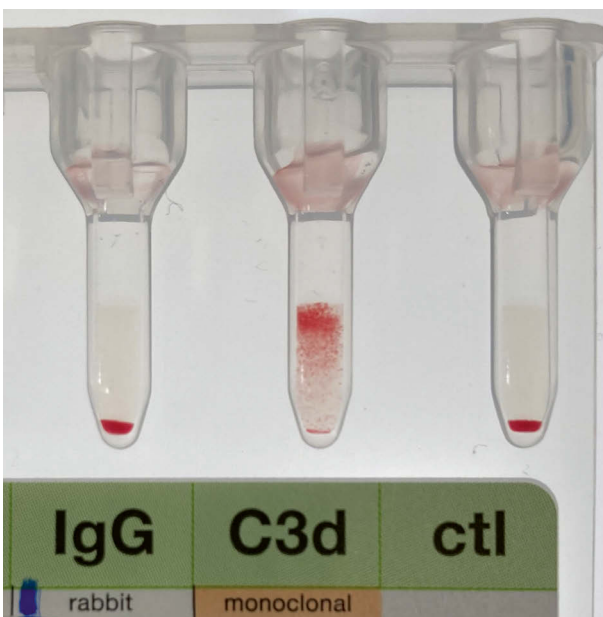


Abbildung 11: Mono DCT

einheitlich ist⁹. Dies entspricht den Ergebnissen einer weiteren veröffentlichten systematischen Übersicht, in der ebenfalls die Heterogenität der in der Literatur verwendeten Definition von CAD hervorgehoben wurde¹⁵. Dies hat anscheinend mehrere Ursachen: Entweder sind in den zugrunde liegenden Studien Assoziationen zwischen Testergebnissen und klinischen Ergebnissen oft nicht untersucht oder berichtet worden oder aber es handelt sich um vereinzelte Case Reports ohne systematische Zusammenführung der Datenergebnisse⁹.

Letztlich geben die Testergebnisse Hinweise auf das Vorliegen oder eben auch Nichtvorhandensein einer CAS/CAD, müssen jedoch nicht mit einer behandlungsbedürftigen Klinik des Patienten korrelieren, weswegen diese immer in die Entscheidungsfindung mit einbezogen werden muss.

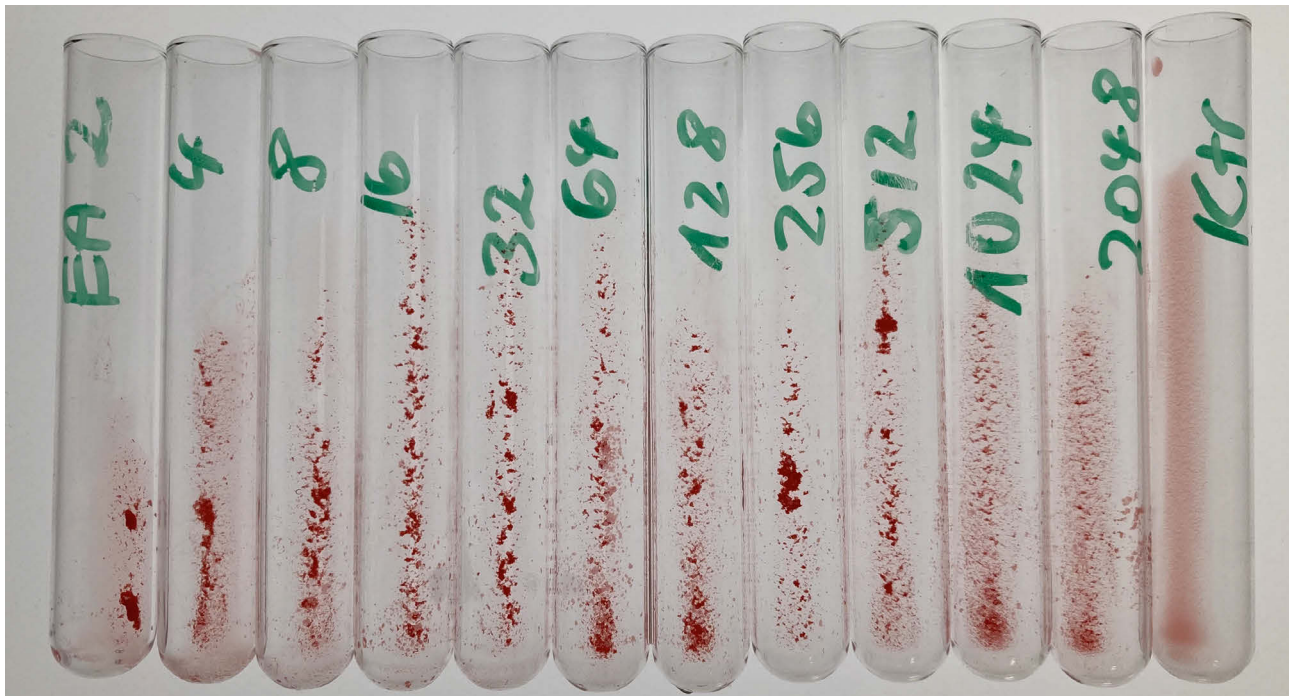


Abbildung 12: Patienten-Erythrozyten Titer 2048

Mischautoantikörper (Wärme- und Kälteantikörper)

Bei der Mischform der autoimmunhämolytischen Anämie mit Wärmeantikörpern und Kälteantikörpern ist der monospezifische DAT sowohl für IgG als auch C3d positiv. In der Antikörperdifferenzierung und im Eluat lassen sich IgG-Antikörper mit breiter Spezifität nachweisen, wobei hier nicht selten die Wärmeautoantikörper Präferenzen im Rh-Bereich aufweisen. Im Ansatz bei 4 °C lassen sich Kälteantikörper nachweisen.

Paroxysmale Kältehämglobulinurie (Donath-Landsteiner-Hämolyse)

Der DAT ist mit C3d stark positiv, das Eluat negativ und es handelt sich um relativ schwache Kälteagglutinine (Titer < 128) vom IgG-Typ¹⁶. Diese werden als bithermische Hämolysine bezeichnet, was bedeutet, dass die Bindung der Antikörper an die Erythrozyten bei niedrigen Temperaturen erfolgt, die Hämolysen der komplementbeladenen Erythrozyten jedoch erst bei Erwärmung auf 37 °C erfolgt^{2,7}.

Nachweis spezifischer Kälteantikörper

Neben den Kälte(auto)antikörpern können auch kälte-wirksame Alloantikörper auftreten.

Diese können ebenfalls bei der Isoagglutininbestimmung

sowie dem Kartenansatz bei +4 °C auffallen. Durch das Ansetzen des Plasmas mit jeweils drei unterschiedlichen Testzellen (A1, A2, B, 0) mit Inkubation in einer aufsteigenden Temperaturreihe und Zwischenablesung ist beispielsweise eine Unterscheidung eines Anti-A1, Anti-HI und nicht ABO-phänotypabhängigen Antikörpern (zum Beispiel Anti-M, Anti-P1) möglich, wobei bei Verdacht auf letztere dann eine Identifizierung stattfinden sollte.

Ein positiv ausfallender Antikörpersuchtest im NaCl-Milieu bei 4 °C kann ebenfalls auf einen spezifischen kälte-wirksamen Alloantikörper (Anti-M, Anti-P1) hinweisen. Da ein positives Ergebnis jedoch sowohl bei Kälte(auto)antikörpern als auch durch kälte-wirksame Alloantikörper verursacht werden kann, ist hier eine entsprechende Differenzierung zur Klärung einer ggf. vorliegenden Allospezifität vorzunehmen.

Hier ein Beispiel bei einem Patienten mit einem Anti-A1.

Ein Hinweis ergab sich bereits in der Blutgruppenbestimmung durch die „überschüssige“ positive A1-Zelle in der Isoagglutininbestimmung (s. [Abbildung 15](#)).

Ein Ansatz zur Identifizierung spezifischer Kälteantikörper ergab eindeutig das Vorliegen eines Anti-A1 bei 4 °C (siehe [Abbildung 16](#)). Bei Raumtemperatur war das Anti-A1 nicht mehr nachweisbar (s. [Abbildung 17](#)).

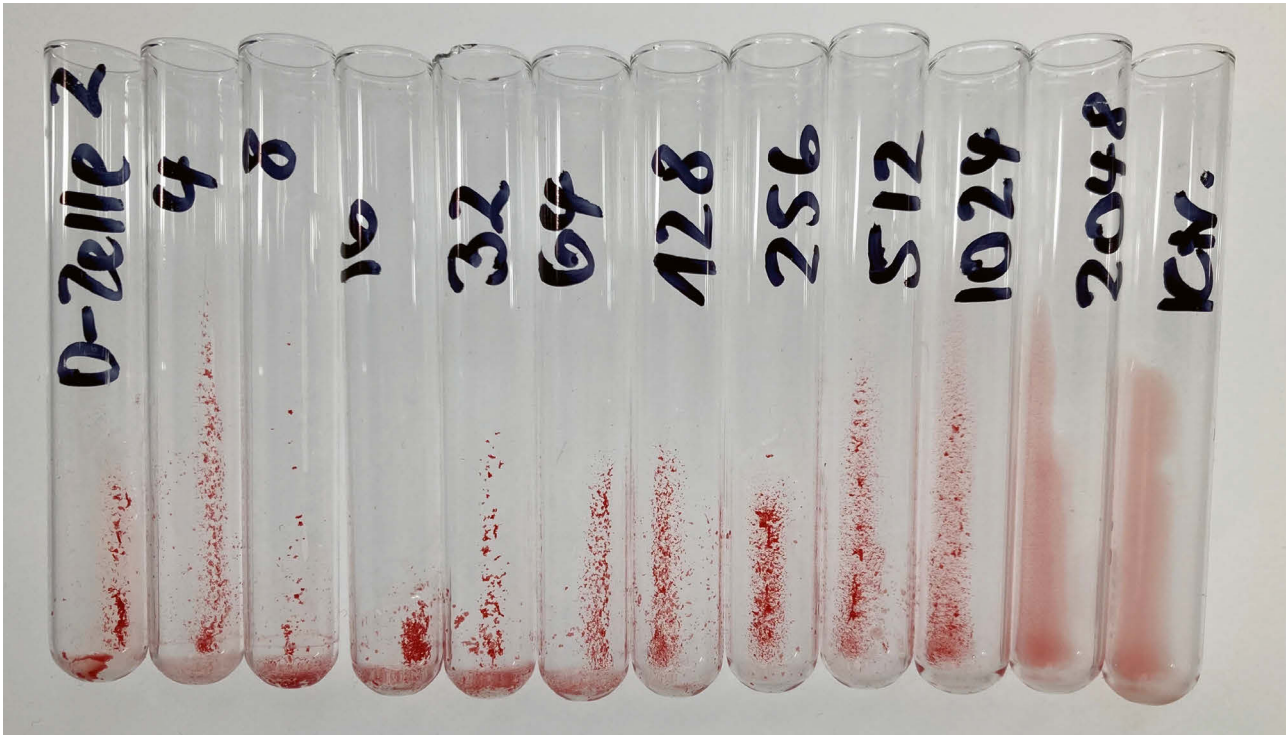


Abbildung 13: O-Zelle Titer 1024

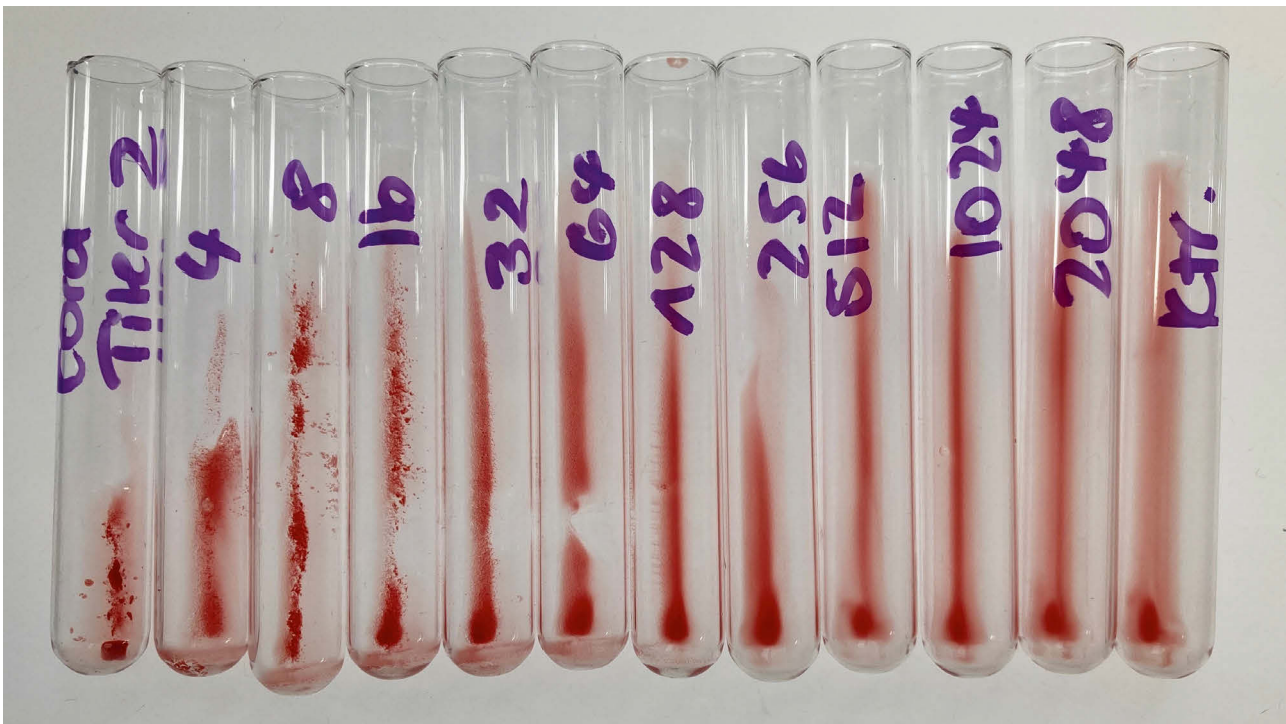


Abbildung 14: Cordzellen-Titer 32

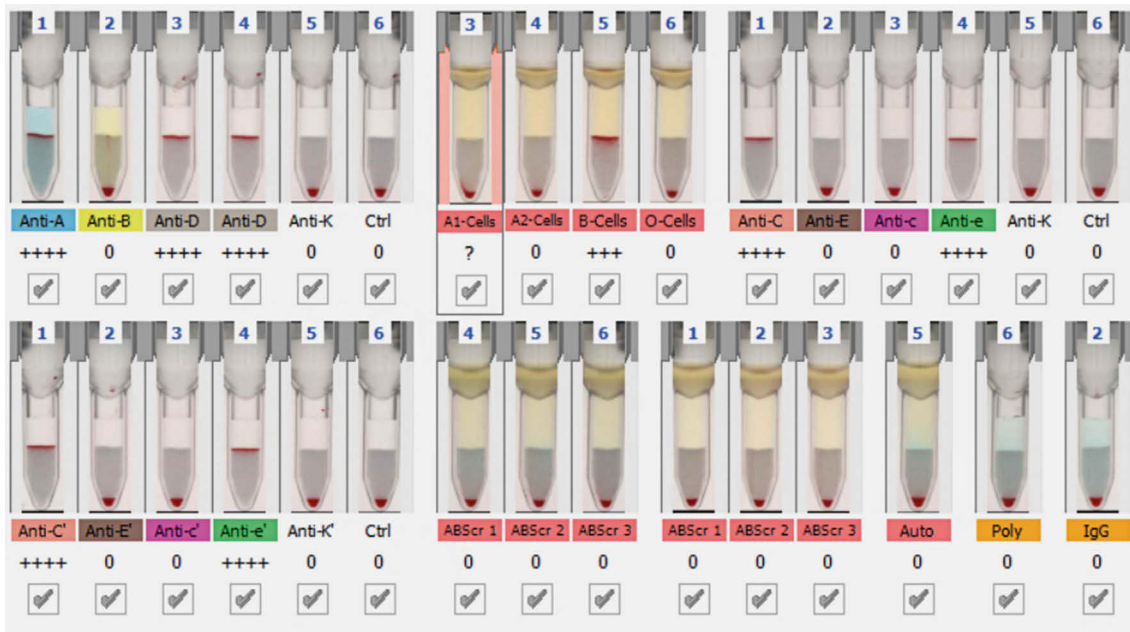


Abbildung 15: Ansätze Blutgruppenautomat Vision Max, A1 Zelle fraglich positiv



Abbildung 16: Ansatz zur Identifizierung spezifischer Kälteantikörper bei 4 °C

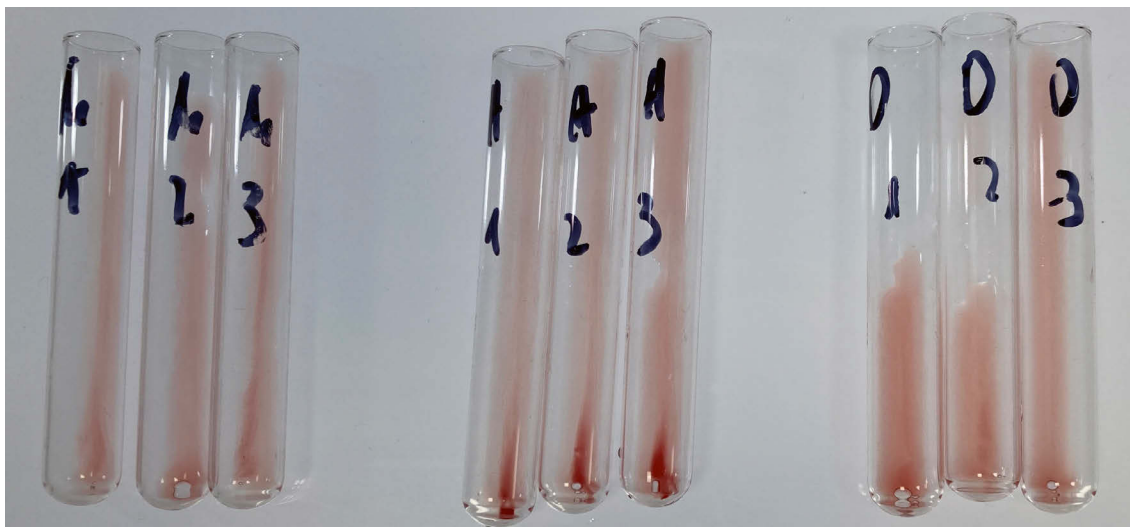


Abbildung 17: Gleicher Ansatz bei 20 °C

Zusammenfassung und immunhämato- logische Relevanz

Kälte(auto)antikörper gehen in der Regel mit einem für C3d-positivem DAT einher und im Fall einer CAD ist diese mit einem Titer > 64 definiert. Allerdings müssen für Diagnosestellung sowie Therapieentscheidungen weitere Kriterien wie auffällige Hämolyseparameter und die klinische Symptomatik des Patienten mit einbezogen werden.

Die genaue Antigenspezifität vieler Kälte(auto)antikörper ist mittlerweile bekannt, jedoch wird deren Differenzierung in der immunhämatologischen Praxis angesichts fehlender klinischer Konsequenzen in der Regel nicht durchgeführt^{3,4}.

Die Differenzierung bei Verdacht auf spezifische kälte-wirksame Alloantikörper hingegen ist insofern relevant, da hier eine klinische Relevanz bei Nachweisbarkeit dieser Antikörper im indirekten Coombs-Test oder über 30 °C besteht und diese bei Transfusionsbedarf bei der Präparatenauswahl berücksichtigt werden müssen.

Durch die positiven Reaktionen können je nach Ausprägung der Kälteantikörper sowohl der indirekte Coombs-Test als auch die serologische Verträglichkeitsprobe nicht / nicht sicher beurteilbar sein. Hierunter liegende Alloantikörper könnten somit übersehen werden. Sollten trotz vorgewärmten Materialien oder ergänzend eingesetzter Diagnostik weitere Alloantikörper nicht sicher ausgeschlossen werden können, sollten zur Erhöhung der Transfusionsicherheit soweit möglich erweiterantigenkompatible Präparate ausgewählt werden. In jedem Fall sollten Erythrozytenkonzentrate bei starker Komplementbeladung streng körperwarm transfundiert werden. ■

Die Autorin






Dr. med. Jessica Busse

Weiterbildungsassistentin für Transfusionsmedizin
Blutspendedienst der Landesverbände des DRK in
Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Oldenburg,
Mecklenburg-Vorpommern und Bremen gGmbH
Jessica.busse@bsd-nstob.de



Hilfreiche Downloads und weitere Informationen zu diesem Beitrag finden Sie in der hämo-App, z. B.

-  Literaturhinweise
-  Weitere Beiträge zu diesem Thema
-  Weitere Infos zu den Autoren



Direkt zum Beitrag:
[www.drk-haemotherapie.de/
beitraege/44-cadcas](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/44-cadcas)

Fachwissen neu präsentiert: Die hämotherapie ab 2025 im neuen Design und mit erweiterten Funktionen

- **Nachhaltig:**
Hochwertiges, umweltfreundliches
Papier für eine verantwortungsbewusste
Lektüre.
- **Leserfreundlich:**
Angepasste Struktur und neues Design
für bessere Lesbarkeit.
- **Digital verknüpft:**
Hilfreiche Anwenderinfos und exklusives
Infomaterial zu den Fachbeiträgen in der
Web-App.

hämotherapie

Fachmagazin der Transfusionsmedizin

TITELTHEMA

Neue Qualitäts- und Sicherheitsstandards

Die Umsetzung der EU-Verordnung 2024/1938
über Qualitäts- und Sicherheitsstandards für
zur Verwendung beim Menschen bestimmte
Substanzen menschlichen Ursprungs

Die neue SoHO Verordnung –
Was erwarten wir für das Blutspendewesen?

WEITERE THEMEN IN DIESER AUSGABE:

Evidenz-basierter Einsatz
von Immunglobulinen

Stärkung der Plasma-
sammlung in Europa:
Das SUPPLY-Projekt

Kälte(auto)antikörper –
oder it's cold inside

Anti-G: eine
diagnostische
Herausforderung

Deutsches Rotes Kreuz 
DRK-Blutspendedienste

ausgabe 44 | 2025

Viel Freude beim Lesen!
Ihre Redaktion hämotherapie



Univ.-Prof. Dr. med.
Tamam Bakchoul
Tübingen



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



Priv.-Doz. Dr.
Oliver Meyer
Springe



Claudia Müller
Münster



Dr. med.
Markus M. Müller
Frankfurt am Main

Jetzt neu:

hämo
APP

hämotherapie
Fachmagazin der Transfusionsmedizin

ABONNEMENT AUSGABEN AUTOR WERDEN AUTOREN REDAKTION LESERFRAGEN KONTAKT KARRIERE

hämotherapie – Fachmagazin der Transfusionsmedizin

Mit einem digitalen Abonnement der hämotherapie bleiben Sie immer auf dem aktuellsten Stand der Forschung und Entwicklung in der Transfusionsmedizin. Als Anwender von Blutprodukten profitieren Sie von:

- den wissenschaftlichen Erkenntnissen in der Transfusionsmedizin
- konkreten Hilfestellungen zur Anwendung von Blutprodukten
- Praxistipps und Antworten auf medizinische Fachfragen

Aktuelle Ausgabe als PDF

Jetzt abonnieren



Alle Ausgaben durchsuchen

Suchbegriff eingeben

SUCHEN

Autor ×

Bitte eingeben

Thema ×

- Klinische Transfusionsmedizin & Anwendung von Blutprodukten (62)
- Klinische Hämatologie (6)
- Immunhämatologie (1)

Aktuelle Ausgabe 44/2025

Evidenz-basierter Einsatz von Immunglobulinen

- Prof. Dr. med. Hans-Hartmut Peter
- Prof. Dr. med. Catharina Schütz

Thema: Immunhämatologie Ausgabe: Ausgabe 44/2025

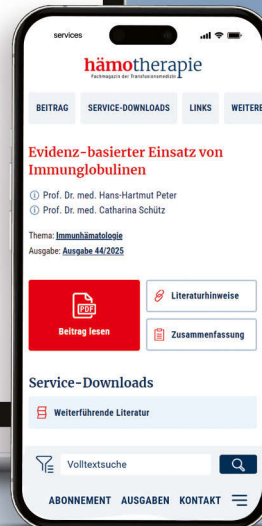
Zum Beitrag

Zusammenfassung

PDF herunterladen

Stärkung der Plasmasammlung in Europa: Das SUPPLY-Projekt

Zum Beitrag



- Praktisch & mobil:**

Speichern Sie die Web-App direkt auf dem Startbildschirm Ihres Smartphones.

- Ihr digitales Fachwissen – immer griffbereit:**

Mit einem Klick alle relevanten Infos und die Literaturrecherche öffnen.

- Neue digitale Services erleben:**

How-to-Videos, Checklisten, Linksammlungen und Podcasts direkt zum Beitrag.

- Jetzt entdecken und die Zukunft der hämotherapie digital erleben:**

Auf www.drk-haemotherapie.de oder als Web-App direkt auf Ihrem Smartphone speichern.



Martin Oesterer
Mannheim



Dr. med.
Andreas Opitz
Kassel



Dr. med.
Ernst-Markus Quenzel
München



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



Univ.-Prof. Dr. med.
Torsten Tonn
Frankfurt am Main



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

Sergio Origel Romero, Dr. med. Günalp Uzun, Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul,
Dr. med. Stefanie Nowak-Harnau, Sina Schlicke

Anti-G: eine diagnostische Herausforderung

ZUSAMMENFASSUNG Das G-Antigen ist ein Teil des Rh-Systems, welches auf roten Blutkörperchen mit C- oder D-Antigenen exprimiert wird. Daher ist es entscheidend, es von Anti-D und Anti-C bei geburtshilflichen Patientinnen zu unterscheiden. Wir berichten über den Fall einer 36-jährigen Frau mit einem Anti-G-Alloantikörper, bei der das Vorhandensein von Anti-G und Anti-D mittels differenzieller Adsorptions- und Elutionstechniken bestätigt wurde. Die genaue Identifizierung dieser Antikörper ist entscheidend für die klinische Prognose und die Verabreichung der Rhesus-Prophylaxe, um eine hämolytische Krankheit des Fetus und Neugeborenen (HDFN) zu verhindern.

SUMMARY The G antigen is a member of the Rh-system expressed on red blood cells with C or D antigens, making it crucial to distinguish it from anti-D and anti-C in obstetric patients. We report a 36-year-old woman, in whom the presence of anti-G and anti-D was confirmed using differential adsorption and elution techniques. Accurate identification of these antibodies is vital for clinical prognosis and the administration of rhesus prophylaxis, thus preventing hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN).

Einführung

Das G-Antigen wurde erstmals von Allen und Tippett beschrieben (1958)¹. Dieses Antigen (Rh12) gehört zum Rh-System der Blutgruppenantigene und wird auf roten Blutkörperchen (RBC) exprimiert, die C- oder D-Antigene besitzen. Anti-G Antikörper können

sich bei allen D- negativen und G-negativen Patienten durch Schwangerschaft, Transfusion oder Transplantation mit Exposition gegenüber C-positiven RBCs bilden. Gemäß der Häufigkeit der C- und D-Antigene ist das G-Antigen bei 84 % der Kaukasier vorhanden. Anti-D-, Anti-C- und Anti-G-Antikörper wurden bei Schwangerschaften von Rh D-negativen Frauen (ccdee) berichtet².

Es gibt fünf mögliche Kombinationen dieser immunogenen Antikörper:

1. Anti-G + Anti-D + Anti-C
2. Anti-G + Anti-D
3. Anti-G + Anti-C
4. Anti-D + Anti-C
5. Nur Anti-G

Die Unterscheidung zwischen Anti-G und der Kombination aus Anti-D und Anti-C ist bei geburtshilflichen Patientinnen entscheidend, da Mütter mit Anti-G, mit oder ohne Anti-C, eine RhIg-Prophylaxe erhalten sollen, um eine hämolytische Krankheit des Fetus und Neugeborenen (HDFN) zu verhindern, während Frauen mit immunem Anti-D keinen Nutzen von RhIg haben. Hier wird der Fall einer Patientin mit einem G-Alloantikörper berichtet.

Adsorption 1 (mit Plasma der Patientin)

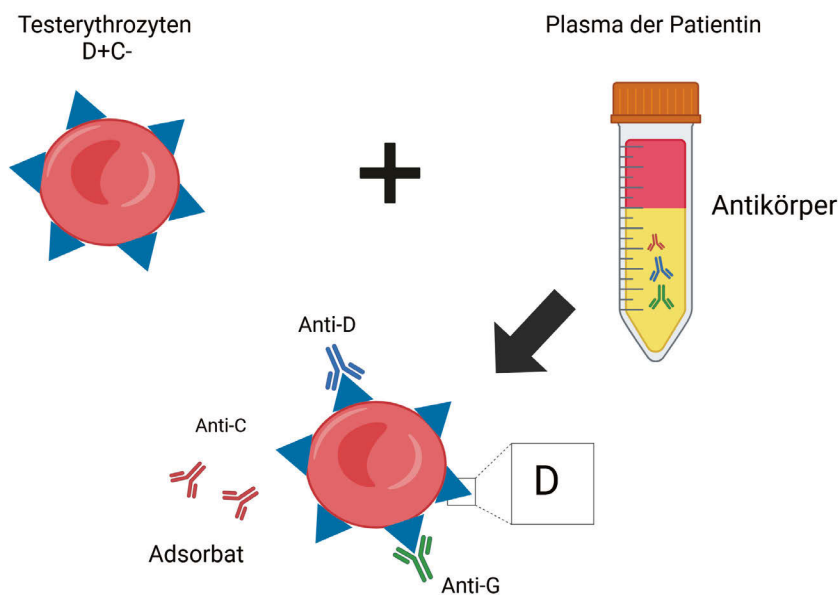


Abbildung 1: Adsorption 1 (mit Plasma der Patientin)

Klinischer Fall

Die Patientin, eine 36-jährige Frau mit der Blutgruppe A ccddee K-, hatte eine komplizierte Vorgeschichte mit drei Aborten. Im Januar 2022 erlitt sie einen intrauterinen Fruchttod in der 24+1 Schwangerschaftswoche aufgrund einer damals vermuteten Rh-Inkompatibilität, da der Fetus Rh-D positiv war. Im Mai 2022 wurden bei ihr Anti-D (Titer 256) und Anti-C (Titer 128) Antikörper sowie mehrere Anti-HLA-Antikörper diagnostiziert. Im Juni 2023 hatte sie erneut eine Fehlgeburt in der 8. Schwangerschaftswoche und erhielt ihre erste Rh-Prophylaxe. Bei Kontrolluntersuchungen im Juni und Oktober 2023 blieben die Titer von Anti-D und Anti-C bei 256 erhöht. Im Juni 2024 erlitt sie einen vorzeitigen Blasensprung in der 37+2 Schwangerschaftswoche, und es wurde ein sekundärer Kaiserschnitt durchgeführt, bei dem deutlich erhöhte Titer von Anti-D (16384) und Anti-C (1024) festgestellt wurden. Die Frage über eine Rh-Prophylaxe kam erneut zur Diskussion.

Adsorption 2 (mit Eluat)

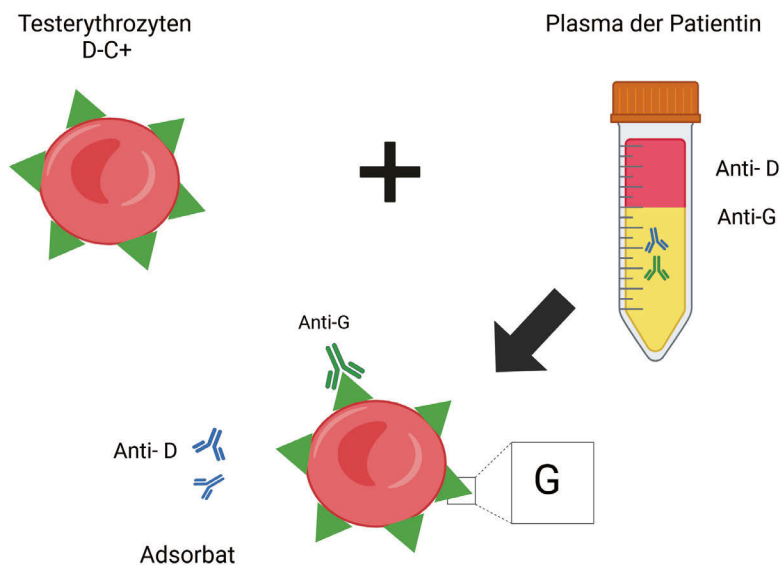


Abbildung 2: Adsorption 2 (mit Eluat)

Elution 1 (mit Adsorbat)

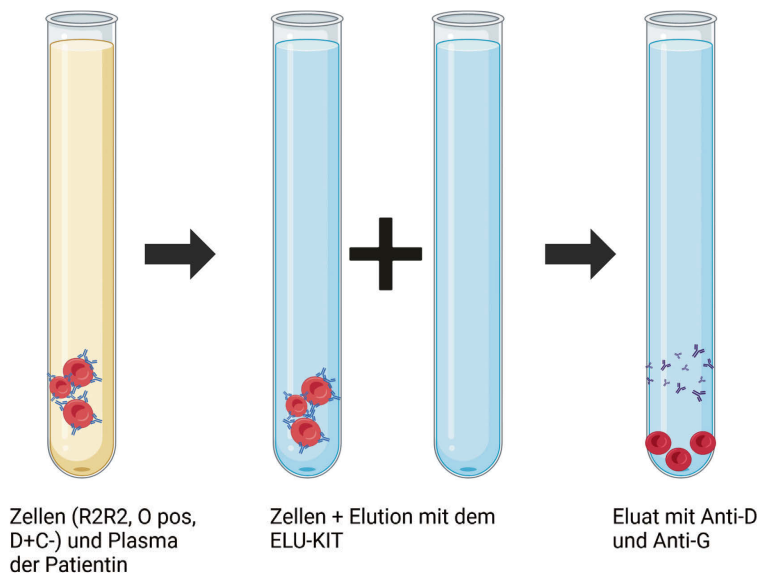


Abbildung 3: Elution 1 (mit Adsorbat)

Elution 2 (mit dem zweiten Adsorbat)

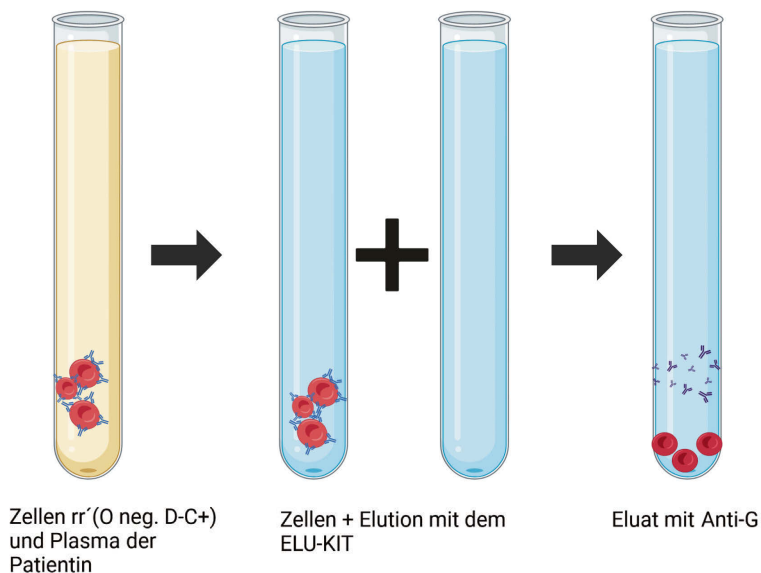


Abbildung 4: Elution 2 (mit dem zweiten Adsorbat)

Immunhämatologische Abklärung

Um die Spezifität der Immunogenen Alloantikörper zu verifizieren, wurden differentielle Adsorption und Elution mit dem Plasma der Patientin mittels Röhrchenmethode durchgeführt. Unter Verwendung von R2R2 (0 positiv, D+C-) und rr' (0 negativ, D-C+) Zellen kann die An- bzw. Abwesenheit von Anti-G bestätigt werden. In unserem Fall wurden zur ersten Adsorption 1,5 ml Spendererythrozyten (0 positiv, ccD.EE) und 1,5 ml Plasma der Patientin vermischt und für 60 min bei 37°C inkubiert. Im darauffolgend nach Zentrifugation gewonnenen Adsorbat konnte das verbliebene Anti-C nachgewiesen werden. Die Spendererythrozyten wurden mit einer Elution mit dem Elu-KITTM Plus Kit, Immucor Gamma Erythrozyten-Elutionssystem behandelt. Im gewonnenen Eluat wurden Anti-D und Anti-G nachgewiesen. Dieses Eluat wurde mit Spendererythrozyten rr' (D-, C+) 60 min bei 37°C adsorbiert. In unserem Fall gleicher Anteil Eluat mit Spendererythrozyten 0 positiv Ccddee. Im Überstand befand sich dann das Anti-D, welches mittels Differenzierung nachweisbar war. Mit den Spendererythrozyten wurde eine erneute Elution wie oben beschrieben durchgeführt. Aus dem gewonnenen Eluat konnte mittels Differenzierung das Anti-G nachgewiesen werden. Die Titer wurden mit ccD.EE und Ccddee Zellen aus dem Serum ermittelt und ergaben einen Titer von Anti-D 16.384 und Anti-G 1.024.

Die kindliche Blutgruppe war 0 positiv ccD.Ee, K-. Der polyspezifische DCT des Kindes war positiv. Die Elution der kindlichen Zellen reagierte mit allen D+C+ Zellen des Differenzierungspanels, hier konnte ein Titer Anti-D von 265 sowie ein Titer Anti-G von 32 im kindlichen Serum nachgewiesen werden.

Antikörper im Patientenserum

| | |
|------------------------------------|-----------------|
| Testerythrozyten für 1. Adsorption | D+C- |
| Antikörper im 1. Eluat | Anti-D / Anti-G |
| Testerythrozyten für 2. Adsorption | D-C+ |
| Antikörper im 2. Eluat | Anti-G |

Tabelle 1: Nachweis von Anti-G mittels Adsorption und Elution

Diskussion / Konklusion

Die Identifikation des Anti-G-Antikörpers ist entscheidend für die angemessene Verabreichung von Anti-D-Immunglobulin und zur Bewertung der Risiken für den Fötus. Die Antikörper Anti-D und Anti-C sind bekannt dafür, dass sie die hämolytische Erkrankung des Neugeborenen (HDFN) verursachen können, während die Rolle von Anti-G bei HDFN noch nicht vollständig geklärt ist. Dies liegt daran, dass der Titer von Anti-G im Vergleich zu Anti-D und Anti-C in der Regel niedriger ist. Studien zeigen jedoch, dass Babys von Müttern mit hohen Titern von Anti-G eine HDFN von moderater bis schwere Ausprägung entwickeln können. In solchen Fällen ist es wichtig, dass Frauen mit Anti-G-Antikörpern zusammen mit Anti-C Anti-D-Immunglobulin erhalten, um HDFN aufgrund der Alloimmunisierung gegen Anti-G zu verhindern. Mütter mit doppelter Antikörperspezifität, wie Anti-D und Anti-C, haben ein höheres Risiko, Babys mit schwerer HDFN zu gebären, die möglicherweise eine Therapie mittels Austauschtransfusion oder intrauteriner Transfusion erfordert. Im Gegensatz dazu können Mütter, die nur Anti-G haben, ebenfalls eine schwere HDFN erleiden, die bei fetaler Anämie Eingriffe wie intrauterine Transfusionen oder Austauschtransfusionen benötigen.

Die immunhämatologische Abklärung von Patientinnen mit Verdacht auf Anti-G Antikörper fordert eine ausführliche Laboruntersuchung. Adsorption und Elution sind wesentliche Techniken in der Immunhämatologie zur Identifizierung und Handhabung von Antikörpern im Serum. **Adsorption** ist eine Technik zur Entfernung spezifischer Antikörper aus dem Serum. Dabei werden Erythrozyten mit spezifischen Antigenen zum Serum hinzugefügt, sodass die Antikörper, die mit diesen Antigenen übereinstimmen, an die Erythrozyten binden. Diese durch die Erythrozyten gebundenen Antikörper werden durch Zentrifugation getrennt. Im verbliebenen Serum sind die gebundenen Antikörperspezifitäten nach vollständiger

Anti-D / Anti-C / Anti-G

Adsorption nicht mehr nachweisbar. Die Technik ermöglicht die Trennung von Alloantikörpern unterschiedlicher Spezifität und die Entfernung von Autoantikörpern.

Elution ist eine Technik zur Trennung von Antikörpern die an Antigene auf Erythrozyten gebunden sind. Die Trennung erfolgt durch den Einsatz von chemischen Substanzen oder Temperaturänderungen, um die beteiligten Antikörper zu identifizieren, ohne ihre Bindungsfähigkeit zu zerstören. Nach der Elution können die freigesetzten Antikörper mit verschiedenen Methoden wie Agglutinationstests oder enzymatischen Techniken weiter untersucht werden. Die Technik der Elution ist entscheidend für die Detektion und Identifizierung von Antikörpern in kindlichen Zellen (LUI-Eicher), bei hämolytischen Anämien, Transfusionsreaktionen und zur Bestätigung von an Erythrozyten gebundenen Antikörpern, die nicht frei im Serum vorliegen.

Die Anwendung der Techniken der Adsorption und Elution sind für die Differenzierung seltener Antigene von entscheidender Bedeutung. Diese Techniken ermöglichen durch die gezielte Trennung spezifischer Antikörper und die nachfolgende Differenzierung derselben, eine Bestimmung von Antikörpern gegen Antigene, die in der Routine nicht immer direkt nachgewiesen werden können, was aber für die Diagnose und daraus folgende klinische Entscheidungen richtungsweisend sein kann.

Fazit

Zusammenfassend zeigt der vorliegende Fallbericht die kritische Bedeutung der genauen Identifizierung von Anti-G-Antikörpern bei der Betreuung von Schwangeren und der Verabreichung der Rhesusprophylaxe. Die immunhämatologische Untersuchung mit differenzieller Adsorption und Elution ermöglichte die Bestimmung von Anti-G in Kombination mit weiteren Rhesusantikörpern

der Spezifität Anti-D oder Anti-C, weisen jedoch eine höhere thermische Amplitude auf, was am ehesten klinische Manifestationen verursacht. Hierbei ist für die klinische Praxis wichtig, dass die thermische Amplitude der Anti-

körper wichtiger als ihr Titer ist². Das bedeutet je höher die Temperatur (d.h. je näher an der normalen Körpertemperatur) ist, bei der diese Antikörper mit dem Erythrozyten reagieren, desto stärker ist die Hämolyse. ■

Die Autoren



Sergio Origel Romero

Assistenzarzt für Transfusionsmedizin
Zentrum für Klinische Transfusions-
medizin gGmbH Tübingen,
Universitätsklinikum Tübingen
Sergio.Origel-Romero@med.uni-tuebingen.de



Dr. med. Günalp Uzun

Facharzt für Transfusionsmedizin
Zentrum für Klinische Transfusions-
medizin gGmbH Tübingen,
Universitätsklinikum Tübingen
guenalp.uzun@med.uni-tuebingen.de



Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Facharzt für Transfusionsmedizin
Zentrum für Klinische Transfusions-
medizin gGmbH Tübingen,
Universitätsklinikum Tübingen
tamam.bakchoul@med.uni-tuebingen.de



Dr. med. Stefanie Nowak-Harnau

Fachärztin für Transfusionsmedizin
Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin
gGmbH Tübingen, Universitätsklinikum
Tübingen
stefanie.nowak-harnau@med.uni-tuebingen.de






Sina Schlicke

Stv. Leitende MTA des Immunhämatologischen
Labors
Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin gGmbH
Tübingen, Universitätsklinikum Tübingen
koordination.blutbank@med.uni-tuebingen.de



hämO
APP

Hilfreiche Downloads und weitere Informationen
zu diesem Beitrag finden Sie in der hämo-App, z. B.

-  Literaturhinweise
-  Weitere Beiträge zu diesem Thema
-  Weitere Infos zu den Autoren



Direkt zum Beitrag:

[www.drk-haemotherapie.de/
beitraege/44-antigen](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/44-antigen)

Impressum

Herausgeber:

Die DRK-Blutspendedienste:

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen,
Mannheim

Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes,
München

Blutspendedienst der Landesverbände des
DRK Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen,
Oldenburg und Bremen, Springe

DRK-Blutspendedienst Nord-Ost, Dresden

DRK-Blutspendedienst West, Ratingen

(gemeinnützige GmbHs)

Realisation:

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

Auflagen:

Gesamtauflage: 15.500 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 44/2025, Seite ...

Hinweise:

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.

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. med. Dr. phil. Lambros Kordelas, Ratingen

Priv.-Doz. Dr. Oliver Meyer, Springe

Claudia Müller, Münster

Dr. med. Markus M. Müller, Frankfurt am Main

Martin Oesterer, Mannheim

Dr. med. Andreas Opitz, Kassel

Dr. med. Ernst-Markus Quenzel, München

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

Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn, Frankfurt am Main

Priv.-Doz. Dr. med. Franz Wagner, Springe

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 gewählten männlichen Formulierungen gelten deshalb selbstverständlich und uneingeschränkt auch für die weiteren Geschlechter.



Die Autorinnen und Autoren



PD Dr. rer. nat. Konstanze Aurich

Universitätsmedizin Greifswald

Konstanze Aurich ist seit 2010 am Institut für Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald als Sachkundige Person, Leiterin der Qualitätskontrolle und Studienplanbeauftragte für die Blut- und Stammzellproduktion verantwortlich. Sie studierte Pharmazie in Greifswald und Berlin und promovierte 2007 im Rahmen eines DFG-Programmes im Fach Pharmazeutische Technologie. Von 2016 bis 2019 erweiterte Frau Dr. Aurich ihre regulatorischen Kenntnisse mit einer Weiterbildung zur Fachapothekerin für Arzneimittelinformation und habilitierte 2023 im Fach Transfusionsmedizin. Ihre Forschungsschwerpunkte liegen auf der Entwicklung neuartiger Blutprodukte, innovativen Herstellungs- und Qualitätskontrollmethoden sowie nachhaltigen Strategien zur Weiterverwendung und alternativen Lagerkonzepten.

E-Mail: konstanze.aurich@med.uni-greifswald.de



Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Universitätsklinikum Tübingen

Herr Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul leitet das Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin gemeinnützige GmbH (ZKT) in Tübingen als Ärztlicher Direktor und Geschäftsführer seit Februar 2016. Im Jahr 2007 promovierte Dr. Bakchoul zum Doktor der Humanmedizin am Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Zuvor war er als Assistenzarzt im Bereich der Plastischen Chirurgie, der Klinischen Hämostaseologie sowie Klinischen Immunologie und Transfusionsmedizin von 2004 bis 2007 in Damaskus, im Saarland und in Gießen tätig. Nach einem einjährigen Auslandsforschungsaufenthalt in Milwaukee/USA übernahm Dr. Bakchoul von 2009 bis 2011 die Leitung des Thrombozytenlabors am Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikum in Gießen und Marburg. Der Abschluss zum „Facharzt für Transfusionsmedizin“ folgte. 2012 wurde Dr. Bakchoul nach Greifswald auf eine W1-Professur berufen. Am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin in Greifswald leitete Dr. Bakchoul von 2012 bis 2016 auch das HLA- und Thrombozytenlabor. Ende 2015 habilitierte Dr. Bakchoul sich im Fach Transfusionsmedizin und absolvierte die Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Seit 2017 hat er eine Professur an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen. Mehrfache Preise und Auszeichnungen kennzeichnen seinen Weg ebenso wie verschiedene Positionen und Mitgliedschaften in namhaften Verbänden und Gesellschaften seines Fachbereiches. Herr Dr. Tamam Bakchoul ist Jahrgang 1978, verheiratet und hat drei Kinder. Er wohnt mit seiner Familie in Tübingen.

E-Mail: Tamam.Bakchoul@med.uni-tuebingen.de



Dr. med. Thomas Burkhardt

DRK-Blutspendedienste Baden-Württemberg – Hessen
und Nord-Ost

Dr. med. Thomas Burkhardt ist Facharzt für Transfusionsmedizin und seit 1990 am Institut für Transfusionsmedizin Plauen des DRK-Blutspendedienstes Nord-Ost gemeinnützige GmbH tätig. Seit 1997 ist dort als Leiter der Entnahme, Leiter der Herstellung und seit 2005 als Sachkundige Person tätig. Er ist Fachkoordinator Apherese der DRK-Blutspendedienste Baden-Württemberg – Hessen und Nord-Ost und verantwortlich für den Fachbereich Plasmaspende im DRK-Blutspendedienst Nord-Ost.

E-Mail: t.burkhardt@blutspende.de



Dr. med. Jessica Busse

DRK-Blutspendedienst NSTOB

Dr. med. Jessica Busse ist Weiterbildungsassistentin für Transfusionsmedizin im DRK-Blutspendedienst NSTOB am Standort Springe. Nachdem sie den klinischen Teil der Facharztweiterbildung in der Neurologie absolviert hat, ist sie seit 2022 beim DRK-Blutspendedienst NSTOB tätig, wo sie neben ihrer Tätigkeit in der Immunhämatologie außerdem von Seiten des Fachbereichs an der Weiterentwicklung des Laborinformationssystems inkl. der Implementierung des IT-gestützten papierärmeren Arbeitens mitwirkt.

E-Mail: jessica.busse@bsd-nstob.de



Janina Hahnloser

Bundesministeriums für Gesundheit

Janina Hahnloser ist Referentin im Referat 113 „Blut, Blutprodukte, Sera, Impfstoffe und Gewebe“ des Bundesministeriums für Gesundheit. Der Fokus ihrer Arbeit liegt seit Beginn ihrer Tätigkeit im Jahr 2019 auf der Gesetzgebung für Blut, Gewebe und Zellen. Dabei war ihre Arbeit in den letzten drei Jahren aufgrund der Teilnahme an den Verhandlungen zur EU-SoHO-Verordnung im Rat der Europäischen Union stark europäisch geprägt. In dem Zuge vertritt sie Deutschland auch in dem neu gegründeten EU-SoHO-Koordinierungsgremium, das die Mitgliedstaaten bei der Umsetzung der SoHO-Verordnung unterstützen soll. Im Rahmen ihres Studiums der Rechtswissenschaften an der Georg-August-Universität Göttingen spezialisierte sie sich im Medizinrecht. Während ihres Referendariats am Oberlandesgericht Düsseldorf und in den Folgejahren sammelte sie weitere Erfahrungen sowohl in der Pharmaindustrie als auch in Rechtsanwaltskanzleien im Bereich des Medizin- und Pharmarechts.

E-Mail: Janina.Hahnloser@bmg.bund.de



Prof. Dr. med. Harald Klüter

Universität Heidelberg

Herr Prof. Dr. med. Harald Klüter ist Professor für Transfusionsmedizin und Immunologie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunologie des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen gGmbH. Nach dem Studium der Pharmazie und der Medizin in Mainz und Lübeck folgten die Promotion an der Universität Hamburg und die Habilitation an der Medizinischen Universität zu Lübeck. Herr Prof. Dr. Klüter ist Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer und 1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI).

E-Mail: h.klueter@blutspende.de



Dr. med. Stefanie Nowak-Harnau

Universitätsklinikum Tübingen

Dr. med. Stefanie Nowak-Harnau ist Fachärztin für Transfusionsmedizin (2002). Nach dem Humanmedizinstudium in Ulm (1990–1997) arbeitete Frau Nowak-Harnau in der Transfusionsmedizin in Ulm (1997–2002) und vervollständigte zwischenzeitlich ihre Facharztweiterbildung durch ihre Ausbildung in der Hämatologie-Onkologie 1999–2001 im Franziskus Hospital in Bielefeld (Prof. Weh). Von 2003–2014 war Frau Nowak-Harnau als Fachärztin im Katharinenhospital in Stuttgart tätig. Frau Nowak-Harnau ist seit 2015 als Oberärztin und Leiterin der Entnahme und Herstellung am Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gGmbH tätig.

E-Mail: Stefanie.Nowak-Harnau@med.uni-tuebingen.de



Sergio Origel Romero

Universitätsklinikum Tübingen

Sergio Origel Romero ist seit 2024 Assistenzarzt in der Transfusionsmedizin. Nach seinem Studium der Humanmedizin (2006–2014) an der Universidad Autónoma de Baja California (UABC), Mexiko, arbeitete er bis 2018 als Hausarzt in Tijuana. Im Jahr 2022 erhielt er die medizinische Approbation in Deutschland und war 2023 in der Abteilung für Onkologie und Hämatologie am RMK Winnenden tätig. Derzeit absolviert er seine Weiterbildung in Transfusionsmedizin am Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen gemeinnützige GmbH.

E-Mail: Sergio.Origel-Romero@med.uni-tuebingen.de



Prof. Dr. med. Hans-Hartmut Peter

Ehem. Uniklinikum Freiburg

Prof Dr. med. Hans-Hartmut Peter, geboren 1942 in Darmstadt, war von 1984 bis 2010 Leiter der Abteilung für Rheumatologie & Klinische Immunologie am Universitätsklinikum Freiburg. Er promovierte (1967) in experimenteller Pathologie an der Universität Heidelberg und habilitierte sich in Immunologie und Innerer Medizin an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) (1976). Im Jahr 1968 war er Post-Doc am Institut de Recherches Scientifiques sur le Cancer in Villejuif, Frankreich (Direktor Prof. P. Grabar) und von 1970 bis 1972 an der Scripps Clinic & Research Foundation, La Jolla, Kalifornien (Direktor Prof. J.D. Feldman). Im Jahr 1974 nahm er ein sechs-monatiges Sabbatical am Hôpital Saint Louis, Paris (Direktor Prof. F. Kourilsky), wo er zur Entdeckung der menschlichen NK-Zellen beitrug. Von 1973 bis 1980 absolvierte er eine Ausbildung in Innerer Medizin an der Medizinischen Hochschule Hannover (Lehrstuhlinhaber H. Deicher) und wurde Assistenzprofessor für Innere Medizin und Klinische Immunologie (1980). 1984 wurde er zum ordentlichen Professor für Rheumatologie und Klinische Immunologie an das Universitätsklinikum Freiburg berufen. Er war beteiligt an der Entwicklung von Forschungsprogrammen in den Bereichen Rheumatologie, Vaskulitis und Immundefizienz. Von 2001 bis 2009 war er Sprecher eines neu gegründeten Sonderforschungsbereichs (SFB620) zum Thema „Immundefizienz“. 2008 war er Mitbegründer und Erster Ärztlicher Direktor des Zentrums für Chronische Immundefizienz (CCI) in Freiburg. Von 2000 bis 2002 diente er als Präsident der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI). Seit seiner Pensionierung 2010 ist er gewählter Berater der Arzneimittelkommission der Bundesärztekammer, (AkDÄ), des Paul-Ehrlich-Instituts und berufenes Mitglied der Arbeitsgruppe „Blut“ des Robert Koch-Instituts. Er ist Herausgeber eines deutschen Lehrbuchs zur „Klinischen Immunologie“ (3. Auflage 2012, Elsevier). Im Jahr 2015 wurde er mit der Carol-Nachman Medaille der Stadt Wiesbaden und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) für sein Lebenswerk in der klinischen Immunologie ausgezeichnet. Er ist (Co)-Autor von 420 in pubmed zitierten wissenschaftlichen Arbeiten.

E-Mail: hans-hartmut.peter@uniklinik-freiburg.de



Prof. Dr. med. Catharina Schütz

TU Dresden

Catharina Schütz studierte Humanmedizin und Sinologie und promovierte an der Humboldt Universität zu Berlin. Am London Institute of Hygiene and Tropical Medicine absolvierte sie einen Master of Science in Immunology of Infectious Diseases. 2005 und 2006 lernte sie am Hôpital Necker in Paris die Kinderrheumatologie, 2014 war sie Fellow in der pädiatrischen Rheumatologie an der University of British Columbia, Vancouver, Kanada. Am Universitätsklinikum Ulm war sie viele Jahre in der Abteilung für Stammzelltransplantation mit dem Schwerpunkt Immundefekte tätig, wo sie sich 2015 zum Thema Monogenic immunodeficiencies: a spectrum from severe immunodeficiency to mild immune dysregulation habilitierte. Sie hat neben ihrem Schwerpunkt der klinischen Immunologie, auch die Zusatzbezeichnungen Kinderreumatologie und pädiatrische Hämatonkologie erworben. Catharina Schütz wurde 2018 an die TU Dresden berufen, um den Bereich der Pädiatrischen Immunologie dort aufzubauen.

E-Mail: catharina.schuetz@ukdd.de



Dr. med. Günalp Uzun

Universitätsklinikum Tübingen

Günalp Uzun absolviert derzeit seine Weiterbildung zum Facharzt für Transfusionsmedizin am Zentrum für klinische Transfusionsmedizin Tübingen. Zwischen 1995 und 2001 studierte er Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Militärmedizinischen Akademie Gülhane in Ankara, Türkei, und erwarb 2004 den Facharzt für Tauch- und Überdruckmedizin. Von 2010 bis 2011 war er als Postdoktorand an der renommierten University of Pennsylvania in Philadelphia, USA, tätig, wo er die Rolle mesenchymaler Stammzellen bei der Gefäßneubildung untersuchte. Seine aktuellen Forschungsinteressen liegen in der Thrombozytenimmunologie und der Durchführung klinischer Forschungsprojekte im Bereich der Transfusionsmedizin.

E-Mail: guenalp.uzun@med.uni-tuebingen.de



Prof. (apl.) Dr. med. Patrick Wuchter

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

Herr Prof. (apl.) Dr. med. Patrick Wuchter ist Facharzt für Innere Medizin mit Anerkennung im Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie. Nach dem Medizinstudium und Promotion an der Universität Tübingen war er von 2002 bis 2016 in der Abteilung Innere Medizin V (Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie) des Universitätsklinikums Heidelberg tätig, zuletzt als Funktionsoberarzt für den Bereich Hämapherese und ambulante Zelltherapie. Seit Oktober 2016 ist er Oberarzt am Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH. Er leitet das Stammzelllabor, die Apherese-Einheit und das GMP-Labor sowie die Arbeitsgruppe Stammzellforschung, die sich mit der Optimierung der Stammzellmobilisierung und der Interaktion hämatopoetischer Stammzellen mit der Nische befasst. Im Mai 2020 wurde ihm die Bezeichnung „Außerplanmäßiger Professor“ durch die Universität Heidelberg verliehen. Er ist Mitglied in mehreren Fachgesellschaften und Zweiter Vorsitzender des DGHO-Arbeitskreises „Stammzellbiologie und -therapie“.

E-Mail: p.wuchter@blutspende.de

AUS DER PRAXIS FÜR DIE PRAXIS

Werden Sie Autorin oder Autor für die hämotherapie!

Ob aktuelle Fallbeispiele, neueste Forschungsergebnisse oder Fachbeiträge aus den unterschiedlichsten Bereichen der Transfusionsmedizin – die hämotherapie ist Deutschlands führendes Fachmagazin rund um aktuelle Themen der Transfusionsmedizin.

Mit bereits über 210 Autorinnen und Autoren, die uns Ausgabe für Ausgabe mit ihrer Expertise unterstützen, bieten wir fundierte und praxisrelevante Inhalte für Fachkreise.

Sie möchten selbst einen Beitrag in der hämotherapie veröffentlichen?

Alle Informationen finden Sie hier:

www.drk-haemotherapie.de/autor-werden



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

hämotherapie
Fachmagazin der Transfusionsmedizin

Alle Ausgaben sind auch digital erhältlich unter
www.drk-haemotherapie.de/ausgaben