

# hämo**therapie**

Fachmagazin der Transfusionsmedizin

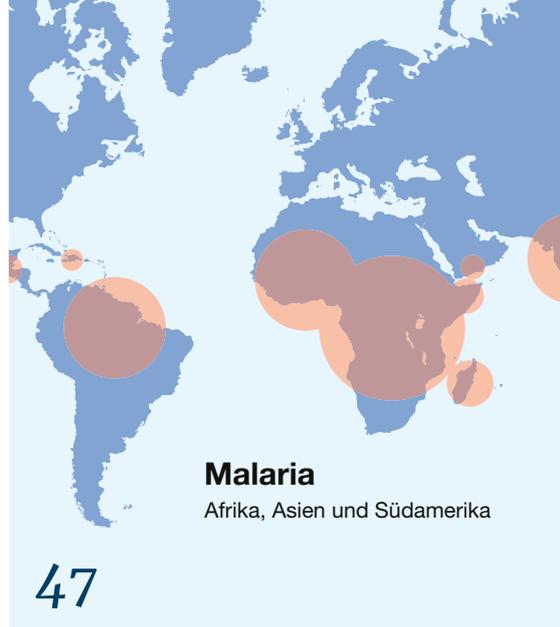
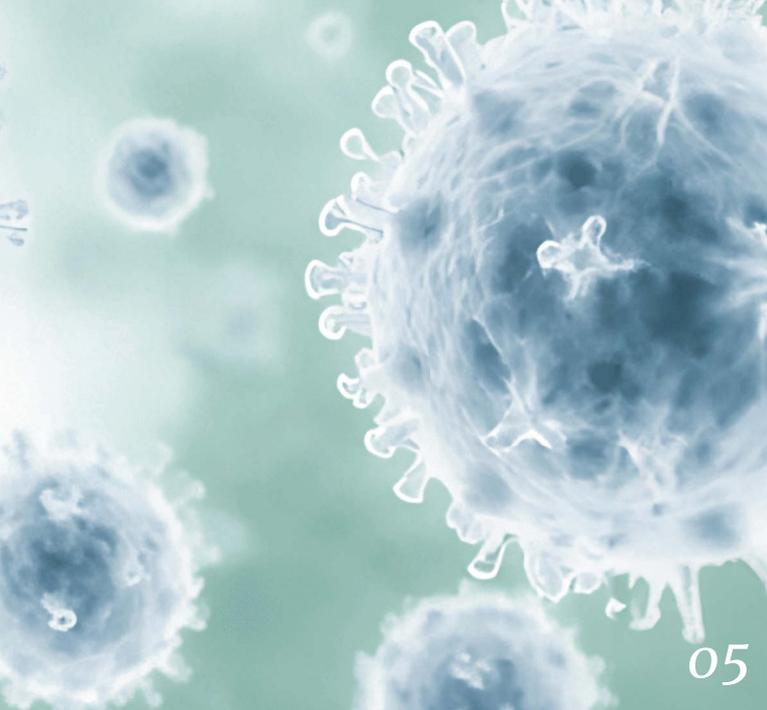
TITELTHEMA

## CAR-T-Zelltherapie

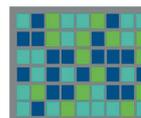
Die Leukapherese als immunologisches Ausgangsprodukt der CAR-T-Zelltherapie im Kontext zunehmender Indikationen und steigender Nachfrage

### WEITERE THEMEN IN DIESER AUSGABE:

- Immunthrombozytopenie (ITP) – Neue Therapieoptionen
- Quantifizierung von ATP in Erythrozytenkonzentraten
- Third-Generation-Sequencing: Chancen für die Transfusionsmedizin
- Malaria-Antikörperscreening im Blutspendedienst
- Gesucht: „Grüne“ Ideen – Der Nachhaltigkeitswettbewerb beim DRK-Blutspendedienst



Flusszelle  
(Flow Cell) mit  
vielen Poren



36

## In dieser Ausgabe

04 Editorial 45|2025

05 **TITELTHEMA**

**Die Leukapherese als immunologisches Ausgangsprodukt der CAR-T-Zelltherapie im Kontext zunehmender Indikationen und steigender Nachfrage**

Dr. med. Salim Oulghazi, Dr. med. Joachim Schwäble,  
Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn

19 **Immunthrombozytopenie (ITP) – Neue Therapieoptionen**

Dr. med. Thomas Stauch, Dr. med. Karolin Trautmann-Grill,  
PD Dr. med. Oliver Meyer, Prof. Dr. med. Axel Matzdorff

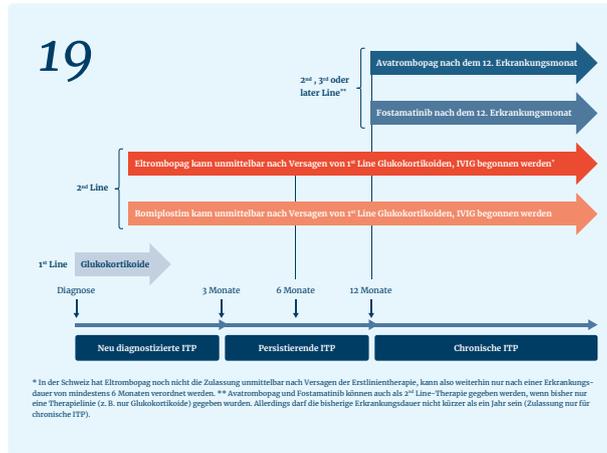
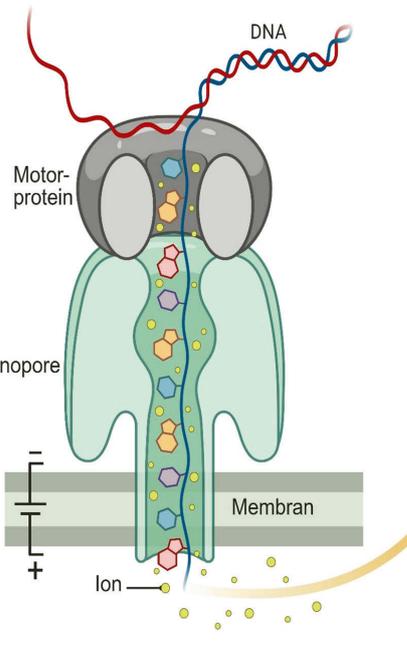
28 **Quantifizierung von ATP in Erythrozytenkonzentraten**

Dr. Marcel Grauer, Dr. Mario Majchrzak

36 **Third-Generation-Sequencing:  
Chancen für die Transfusionsmedizin**

Dr. rer. nat. Marita Führer; Dr. biol. hum. Rebekka Waldmann;  
Annika Vogt, M.Sc.; Vincent Kramer, M.Sc.; Timo Dinse, B.Sc.;  
Dr. med. Christof Weinstock; Prof. Dr. med. David Messerer, MME, MHBA

① Die DNA wird von dem Motorprotein entwunden und ein Strang wird durch die Pore auf die positive Seite der Membran transloziert.



## 47 Malaria-Antikörperscreening im Blutspendedienst – Ein neuer Ansatz zur Versorgung von Patienten mit seltenen Blutgruppen

Prof. Dr. med. Michael Schmidt, Dr. med. Markus M. Müller,  
Prof. Dr. med. Harald Klüter, Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

## 57 Gesucht: „Grüne“ Ideen – Der Nachhaltigkeitswettbewerb beim DRK-Blutspendedienst

Dipl.-Geogr. Martin Oesterer, Dipl.-Wirtschaftsing. Wolfgang Rüstig,  
Dipl.-Volkswirt Oliver Gebauer

## 62 Leserfrage

## 64 Impressum

## 65 Die Autorinnen und Autoren

**hämo**  
**APP**

Alle Ausgaben, Beiträge und Medien finden Sie auch in der hämo-App:  
[www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)

# ‘The Times They Are A-changin‘ – Transfusionsmedizin im Wandel der Zeit

## Liebe Leserinnen und Leser,

unter diesem Motto steht der diesjährige 58. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) vom 17. – 19. September 2025 in Mannheim. Auf dem Programm stehen Themen aus dem breiten Spektrum der Hämotherapie, Immunhämatologie, Versorgungsforschung, Zelltherapie und Transplantations-Immunologie. Die Beiträge spiegeln die wichtigen Erkenntnisse der letzten Jahre wider und bieten vielfältige Gelegenheit zum kollegialen wissenschaftlichen Austausch.

Gemeinsam mit den schwedischen Kollegen werden wir im Rahmen des Neighbour Day die Entwicklungen in der molekularen Immunhämatologie beleuchten. Neue Wege der Zell- und Immuntherapien werden unter anderem durch die Behandlung mit CAR-T-Zellen besprochen. Aufgrund der globalen Notlagen ist die Versorgung mit Blutkomponenten im Krisen- und Verteidigungsfall in den Fokus gerückt. Die damit verbundene Herausforderung wird ebenso einen Schwerpunkt des Kongresses darstellen, wie auch die Anpassungen, die sich aus der Verabschiedung der Substances of Human Origin (SoHO)-Verordnung der EU ergeben.

Auch die vor Ihnen liegende Ausgabe der *hämotherapie* spannt mit ihrer thematischen Vielfalt den Bogen im Fachgebiet Transfusionsmedizin.

Das Thema CAR-T-Zellen greifen Torsten Tonn, Salim Oulghazi und Joachim Schwäble mit einem Beitrag über die Leukapherese als immunologischen Ausgangsprodukt der CAR-T-Zelltherapie auf. Aktuelle Entwicklungen in Diagnostik und Behandlung der Immunthrombozytopenie beleuchtet Oliver Meyer aus Springe. Marcel Grauer steuert einen spannenden Beitrag zur Quantifizierung von ATP in Erythrozytenkonzentraten bei. Der Anwendung innovativer molekularbiologischer Methoden in der Transfusionsmedizin widmet sich David Messerer aus Ulm. Moderne Sequenziertechnologien erfordern neben einer speziellen Laborausstattung eine robuste und ausreichend groß dimensionierte Infrastruktur zur Datenanalyse. Abgerundet wird diese Ausgabe durch Beiträge zur Qualitätssicherung von Erythrozytenkonzentraten, über moderne Methoden zur Malaria-Testung und zu Überlegungen, wie Nachhaltigkeit unter den Bedingungen eines pharmazeutisch hochregulierten Spendeetriebs möglich sein wird.

*Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen dieser Ausgabe und freuen uns darauf, Sie auf dem DGTI-Kongress im September in Mannheim begrüßen zu dürfen.*



**Univ.-Prof. Dr. med.  
Harald Klüter**  
Kongress-Präsident



**Prof. Dr. med.  
Michael Müller-Steinhardt**  
Co-Präsident

Dr. med. Salim Oulghazi, Dr. med. Joachim Schwäble, Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn

# Die Leukapherese als immunologisches Ausgangsprodukt der CAR-T-Zelltherapie im Kontext zunehmender Indikationen und steigender Nachfrage

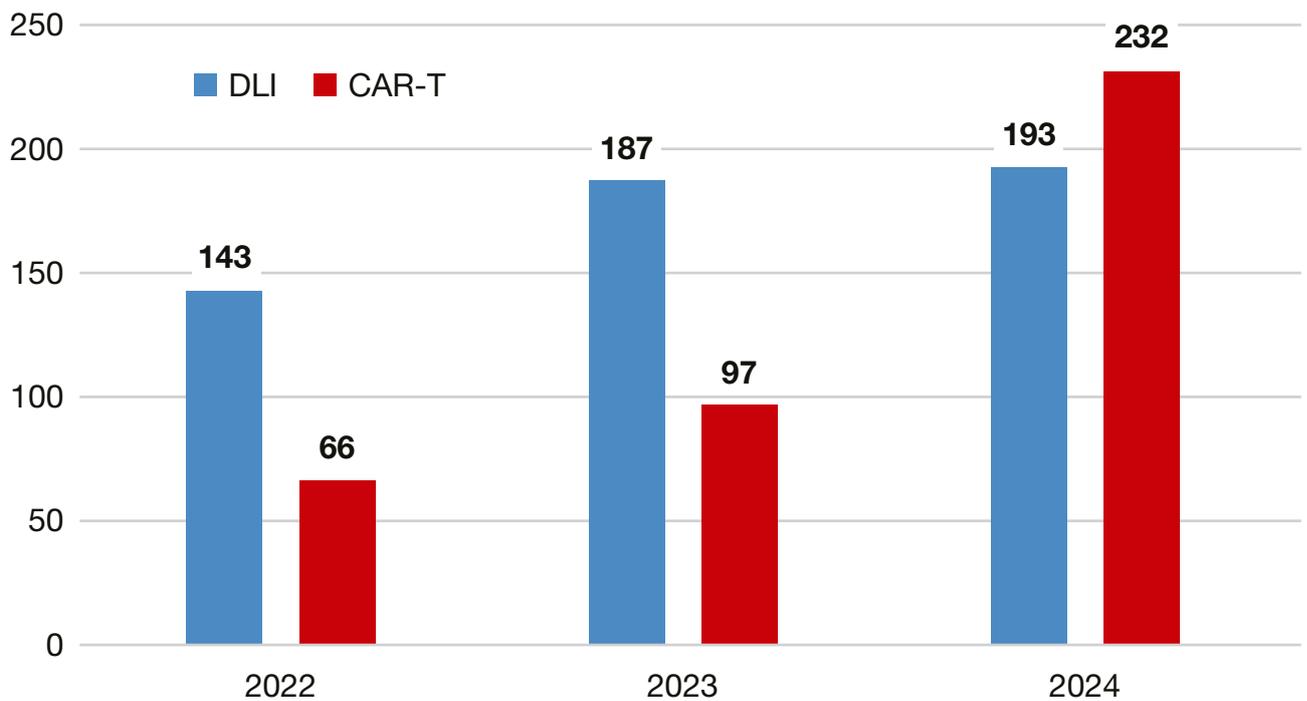
**ZUSAMMENFASSUNG** Die CAR-T-Zelltherapie wird zunehmend in unterschiedlichen Indikationsgebieten eingesetzt. Das Leukapherese material hat dabei nicht nur eine technische, sondern auch eine immunologische Relevanz für Wirksamkeit, Toxizität und Persistenz. Studien zeigen, dass Alter, Vortherapien und der Zeitpunkt der Zellgewinnung die Funktionalität der T-Zellen beeinflussen. Einzelzelltechnologien ermöglichen eine detaillierte Charakterisierung des Ausgangsmaterials. Klinisch etablierte Marker wie niedrige CD3<sup>+</sup>-Zellzahlen oder eine kürzliche Bendamustin-Exposition sind mit ungünstigeren Verläufen assoziiert. Die Apherese sollte daher auch unter diagnostischen Gesichtspunkten betrachtet werden. Akademische Zentren mit eigener CAR-T-Herstellung können hierbei strukturierte Beiträge leisten.

**SUMMARY** CAR-T cell therapy is being applied across an increasing range of indications. Leukapheresis material is relevant not only technically but also immunologically, influencing efficacy, toxicity, and persistence. Studies indicate that patient age, prior treatments, and collection timing affect T-cell function. Single-cell technologies allow detailed characterization of the starting material. Established clinical markers, such as low CD3<sup>+</sup> T-cell counts or recent bendamustine exposure, are associated with less favorable outcomes. Leukapheresis should therefore also be assessed diagnostically. Academic centers with in-house CAR-T manufacturing can contribute to structured implementation.

## Einleitung

CAR-T-Zelltherapien haben die Behandlungslandschaft von B-Zell-Neoplasien grundlegend verändert<sup>1</sup>. Seit der ersten Zulassung im Jahr 2018 für Patientinnen und Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie (B-ALL) wurde das therapeutische Portfolio kontinuierlich erweitert. Inzwischen stehen zugelas-

ne CAR-T-Zellprodukte auch für diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL), Mantelzelllymphome (MCL), folliculäre Lymphome (FL) sowie das Multiple Myelom (MM) zur Verfügung<sup>2-6</sup>. Der Erfolg dieser individualisierten Therapieansätze hat zu einer deutlichen Ausweitung der Kapazitäten an Entnahmezentren geführt. In der klinischen Praxis stellt sich zunehmend nicht mehr die Frage, ob Patienten mit B-Zell-Neoplasien für eine



**Abbildung 1:** Anzahl durchgeführter Apherese für DLI- und CAR-T-Zelltherapien im DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen (2022–2024). Zwischen 2022 und 2024 stieg die Zahl der CAR-T-Apherese im DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen um rund 252 % – von 66 auf 232 Eingriffe. 2024 übertraf sie erstmals die Zahl der DLI-Apherese. Diese Entwicklung verdeutlicht den raschen Bedeutungsgewinn zellulärer Immuntherapien und die wachsende Rolle der Transfusionsmedizin in der onkologischen Versorgung. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm (IKT Ulm gGmbH).

CAR-T-Zelltherapie infrage kommen, sondern wie und unter welchen Voraussetzungen eine erfolgreiche Umsetzung möglich ist. Darüber hinaus zeigen erste Studien eine vielversprechende Wirksamkeit von CAR-T-Zelltherapien bei Autoimmunerkrankungen, was die Relevanz dieser Therapeutika weiter erhöht<sup>7-9</sup>. Auch im Bereich solider Tumorerkrankungen wird intensiv und mit großem Aufwand an der klinischen Entwicklung von CAR-T-Zellprodukten geforscht<sup>10-13</sup>. Obwohl die Herausforderungen in diesem Feld erheblich sind, erscheint ihre Überwindung langfristig durchaus erreichbar. Ziel dieses Beitrags ist es, aktuelle Entwicklungen einzuordnen, praxisrelevante Herausforderungen zu beleuchten und Perspektiven für die zukünftige Rolle der Transfusionsmedizin in der Zelltherapie aufzuzeigen.

### **Indikationserweiterung von CAR-T-Zelltherapien: Von hämatologischen Neoplasien über Autoimmunerkrankungen bis zu soliden Tumoren**

Chimäre Antigenrezeptoren (CAR) sind synthetisch konstruierte Membranproteine, die aus einem Antikörper-abgeleiteten Erkennungsbereich (scFv) an der Zelloberfläche und intrazellulär aus Signaldomänen des T-Zell-Rezeptors (CD3 $\zeta$ ) sowie einer oder mehrerer co-stimulatorischer Strukturen (z. B. CD28 oder 4-1BB) bestehen<sup>14</sup>.

Die zugrundeliegenden Gensequenzen werden mithilfe viraler Vektoren in patienteneigene T-Zellen eingebracht, wo sie stabil ins Genom integriert und anschließend *ex vivo* expandiert werden. Nach einer lymphodepletierenden Vortherapie erhalten Patienten die modifizierten Zellen in einer einmaligen Infusion. Nach Antigenkontakt proliferieren die CAR-T-Zellen *in vivo* weiter, sezernieren aktivierende Zytokine, entfalten zytotoxische Effekte und können bei günstiger Immunumgebung eine langlebige Gedächtnisantwort etablieren (**Abbildung 2**). Ein zentraler limitierender Faktor besteht in der Zielstruktur selbst: CAR-T-Zellen erkennen ausschließlich membranständige Antigene, idealerweise tumorspezifisch exprimiert. Da solche Antigene selten sind, kommt es häufig zu einer sogenannten on-target/off-tumor-Reaktivität – also zur

Elimination auch gesunder, Antigen-tragender Zellen. Am Beispiel CD19 zeigt sich jedoch, dass dies klinisch tolerabel sein kann: Die persistente B-Zell-Aplasie ist therapeutisch beherrschbar und in vielen Fällen ein akzeptabler Preis für eine effektive Remission. Das Repertoire adressierbarer Zielstrukturen ist bislang dennoch eingeschränkt. Hinzu kommt die Problematik adaptiver Resistenzmechanismen: Sowohl genetische als auch epigenetische Veränderungen können zur Antigenmodulation oder gar zum vollständigen Verlust der Zielstruktur führen – ein Phänomen, das auch andere molekular zielgerichtete Therapien in der Onkologie limitiert<sup>16</sup>. Neben tumorbiologischen Faktoren spielt zudem die Qualität des patientenspezifischen Ausgangsmaterials eine entscheidende Rolle für den therapeutischen Erfolg – mit der Folge, dass für einen variablen Anteil der Patient\*innen bereits herstellungsseitig suboptimale CAR-T-Zellprodukte entstehen.

Seit der ersten Zulassung im Jahr 2018 hat sich die Zahl der verfügbaren CAR-T-Zellprodukte in Deutschland auf sechs erhöht – Diese Ausweitung geht einher mit einer

stetig wachsenden Evidenzbasis, die sowohl die Effektivität als auch das Potenzial zur früheren Anwendung im Krankheitsverlauf belegt (**Tabelle 1**).

Pionierstudien wie ZUMA-1 (Axicabtagene ciloleucel, Yescarta®) und JULIET (Tisagenlecleucel, Kymriah®) belegten bei Patient:innen mit refraktärem oder rezidiertem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) eindrucksvolle Ansprechraten<sup>2,3</sup>. In ZUMA-1 wurde eine Gesamtansprechraten (ORR) von 82 % und eine komplette Remission (CR) von 54 % erreicht, während JULIET eine ORR von 52 % und eine CR-Rate von 40 % dokumentierte. Beide Studien führten zur Zulassung der Produkte in der Drittlinie durch die EMA. Nachfolgestudien wie ZUMA-7 (Yescarta®) und TRANSFORM (Breyanzi®) konnten darüber hinaus zeigen, dass CAR-T-Zelltherapien auch in der Zweitlinie einer Standardbehandlung mit Salvage-Chemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (ASCT) klinisch überlegen sind<sup>4,17</sup>. In der TRANSFORM-Studie betrug das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) unter Breyanzi® 10,1 Monate gegenüber 2,3 Mona-

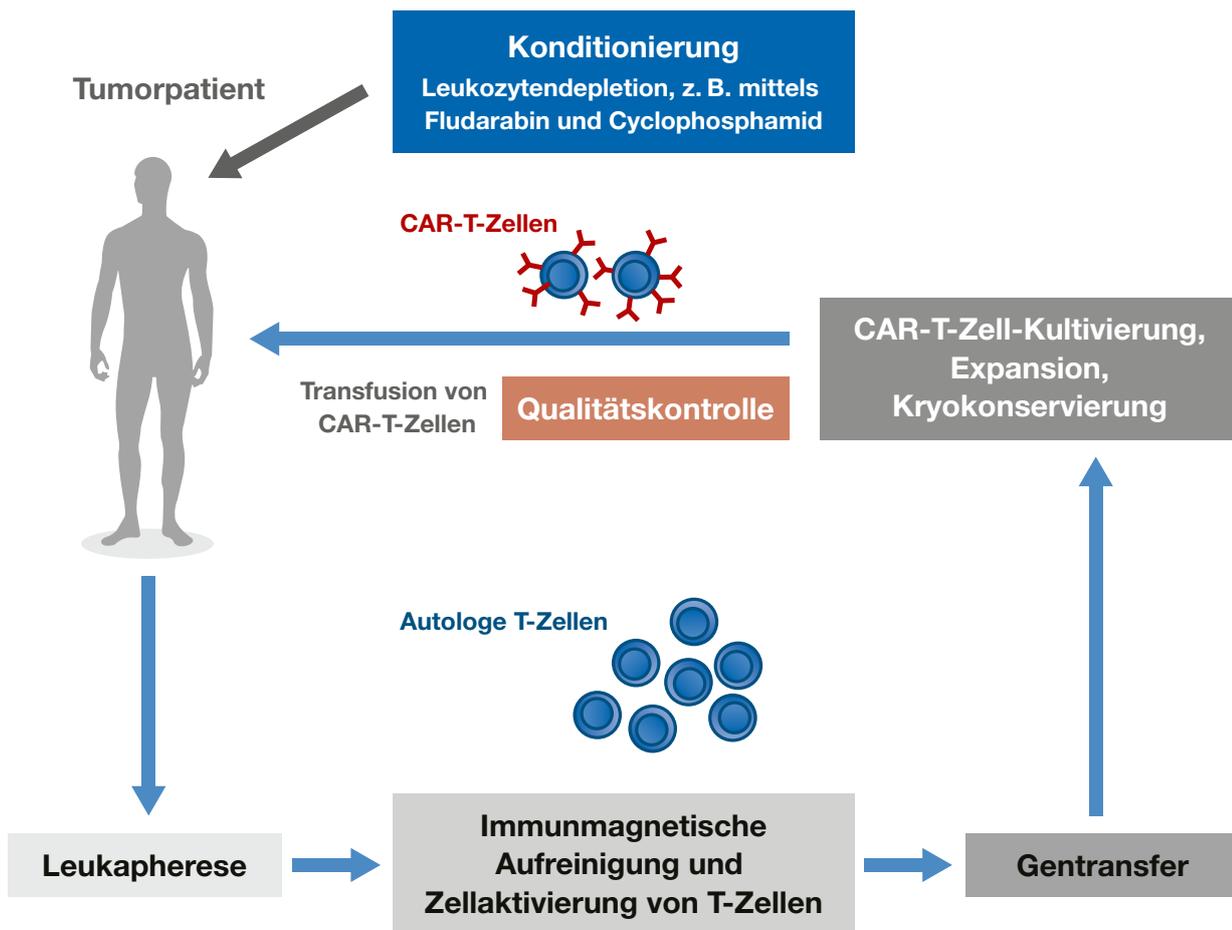


Abbildung 2: Herstellung und Therapie mit CAR-T-Zellen<sup>15</sup>

STUDIE	ZUMA-1	JULIET	TRANSFORM	ZUMA-2
Name	Yescarta®	Kymriah®	Breyanzi®	Tecartus®
Hersteller	Kite	Novartis	BMS	Kite
Indikation	Adulte Patienten mit r/r DLBCL- und PMBCL	Adulte Patienten mit r/r DLBCL	Adulte Patienten ≤ 75 Jahren mit primär r/r LBCL	Adulte Patienten mit r/r MCL und BTKi
Patientenanzahl	101	93	92	68
Wirksamkeitsstudie	Neelapu et al., 2017	Schuster et al., 2018	Kamdar et al., 2022	Wang et al., 2020
Best ORR (CR)	82 % (54 %)	52 % (40 %)	87 % (74 %)	93 % (67 %)
12-mon. PFS	42 %	66 %	63 %	61 %
12-mon. OS	59 %	49 %	83 %	83 %

**Tabelle 1:** Klinische Zulassungsstudien zu CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien

*PFS = progressionsfreies Überleben, OS = Gesamtüberleben, ORR = Ansprechrate, CR = komplette Remission, DLBCL, PMBCL, NHL, MCL = Subtypen.*

ten im Kontrollarm (Hazard Ratio 0,35;  $p < 0,0001$ ). Auch die Rate kompletter Remissionen fiel signifikant höher aus (66 % vs. 39 %). Ergänzend untersuchte die PILOT-Studie die Anwendung von Breyanzi® bei Patienten mit r/r DLBCL, die aufgrund von Alter oder Komorbiditäten nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie geeignet waren. In dieser schwer behandelbaren Population lag die ORR bei 80 %, mit einer CR-Rate von 54 %. Für das multiple Myelom wurde mit der KarMMa-Studie erstmals eine CAR-T-Zelltherapie auf BCMA-Basis untersucht: Idecabtagen vicleucel (Abecma®) zeigte eine ORR von 73 % bei Patienten mit stark vorbehandeltem Myelom (median fünf Vortherapien), davon 33 % komplette Remissionen, die allerdings alle transient waren mit einem mittleren progressionsfreien Überleben von weniger als einem Jahr<sup>5</sup>. In der CARTITUDE-Studie wurde ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®) geprüft – ein Produkt mit dualer BCMA-Bindung. Diese Studie erreichte bei im Grunde ähnlichen Ein- und Ausschlusskriterien sogar eine ORR von 98 %, mit 82 % vollständigen Remissionen<sup>6</sup>. Unter Carvykti® werden zum Teil sehr langjährige Remissionen beobachtet, die angesichts des oft höheren Lebensalters der Patienten mit Multiplem Myelom durchaus als kurativ bezeichnet werden dürfen<sup>18</sup>. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) unter CD19-gerichteten CAR-T-Zellen trotz innovativer Ansätze wie in der TRANSCEND-CLL-004-Studie bislang nur eine moderate

Ansprechrate, was auf krankheitsspezifische T-Zell-Dysfunktion und ein immunsuppressives Mikromilieu zurückgeführt wird<sup>19</sup>. Derzeit ist keine CAR-T-Zelltherapie für andere hämatologische Neoplasien wie NK- oder T-Zell-Lymphome sowie myeloische Erkrankungen zugelassen. Bei myeloischen Neoplasien wie der akuten myeloischen Leukämie (AML) oder dem myelodysplastischen Syndrom (MDS) fehlt bislang ein geeignetes Zielantigen, das eine ausreichende therapeutische Wirksamkeit bei gleichzeitig niedriger Off-Target-Toxizität gewährleistet. Für NK- und T-Zell-Lymphome sowie die T-ALL wurden zwar potenziell selektive Zielantigene wie CD5 oder CD7 identifiziert, klinische Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit entsprechender CAR-T-Zellprodukte befinden sich jedoch noch in der Durchführung<sup>20</sup>.

Jüngste klinische Studien zeigen, dass CD19-direktionierte CAR-T-Zellen auch bei therapierefraktären Autoimmunerkrankungen eine vielversprechende Wirkung entfalten können. Besonders hervorzuheben ist die Arbeit von Mackensen et al., die 2023 in einer Fallserie fünf Patienten mit refraktärem systemischem Lupus erythematoses (SLE) behandelten<sup>9</sup>. Alle zeigten eine vollständige und anhaltende Remission nach Infusion von CD19-CAR-T-Zellen, ohne dass eine weitere Immunsuppression erforderlich war. Der Therapieeffekt beruhte mutmaßlich auf einer tiefgreifenden, mehrere Monate andauernden

<b>KarMMA</b>	<b>CARTITUDE</b>
Abecma®	Carvykti®
BMS	Janssen
Adulte Patienten mit triple-class exponierten multiplen Myelom	Adulte Patienten mit Lenalidomid-refraktären multiplen Myelom
128	176
Munshi et al., 2021	San-Miguel et al., 2023
73 % (33 %)	85 % (73 %)
55 %	76 %
78 %	84 %

Depletion von B-Zellen einschließlich der pathogenetisch relevanten autoreaktiven B-Zellen mit nachfolgendem immunologischen, auch humoralen, Reset. Ergänzend berichteten Muller et al. über den Einsatz von CD19-CAR-T-Zellen bei Patienten mit refraktärer idiopathischer inflammatorischer Myopathie<sup>8</sup>. Auch hier kam es zu einem vollständigen Rückgang der entzündlichen Aktivität und zur Normalisierung der Creatinkinasewerte, begleitet von einem Rückgang autoantikörperproduzierender B-Zellen. In einer weiteren, vielbeachteten Arbeit demonstrierten Fischbach et al. die Wirksamkeit von CD19-CAR-T-Zellen bei Multipler Sklerose (MS), wobei sowohl klinische als auch bildgebende Stabilisierung erzielt werden konnte<sup>7</sup>. Parallel dazu werden bispezifische T-Zell-Engager (BiTEs) als immunmodulatorische Option untersucht. Diese binden gleichzeitig CD3 auf T-Zellen und CD19 auf B-Zellen, wodurch eine gezielte Elimination autoreaktiver B-Zellen ermöglicht wird. Klinische Pilotdaten zeigen eine rasche Wirkung, allerdings mit kürzerer Persistenz als bei CAR-T-Zellen<sup>21</sup>. Diese Studien unterstreichen, dass CD19 nicht nur ein onkologisches Zielantigen für CAR-T-Zellen ist, sondern auch als therapeutische Achse in der zellulären Immuntherapie von Autoimmunerkrankungen zunehmend relevant werden könnte. Dies eröffnet neue Perspektiven für eine breitere Anwendung von Zelltherapien und stellt sowohl die klinische Immunologie als auch die Transfusionsmedizin vor neue Aufgaben – insbeson-

dere bei der patientenspezifischen Planung, Apherese und Nachsorge.

Während die CAR-T-Zelltherapie im Bereich B-Zell-Neoplasien inzwischen klinisch etabliert ist, bleibt ihr Nutzen bei soliden Tumoren bislang begrenzt. Der therapeutische Transfer gestaltet sich herausfordernd: Immunologische Barrieren wie die eingeschränkte Infiltration von T-Zellen in solide Tumorverbände, eine hohe Antigenheterogenität sowie ein immunsuppressives Mikromilieu limitieren bislang die Wirksamkeit. Dennoch lässt sich ein stetiger Erkenntnisfortschritt verzeichnen und erste klinische Studien deuten auf ein potenzielles Wirkspektrum auch jenseits hämatologischer Entitäten hin. Derzeit sind über 2.000 klinische Studien mit CAR-T-Zellen weltweit auf clinicaltrials.gov registriert, davon etwa 170 für solide Tumoren. Besonders im Fokus stehen Zielantigene wie EGFRvIII beim Glioblastom, GD2 beim Neuroblastom sowie Mesothelin bei verschiedenen epithelialen Karzinomen. In einzelnen Studien konnten objektive Remissionen erzielt werden: So zeigte eine Phase-I/II-Studie bei Kindern mit rezidiviertem Neuroblastom unter Behandlung mit GD2-spezifischen CAR-T-Zellen in neun von 27 Fällen eine komplette Remission<sup>11</sup>. Ähnlich vielversprechend waren die Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie bei HER2-positiven Sarkomen. Hier konnte bei sieben von 13 Patienten ein klinisches Ansprechen beobachtet werden<sup>10</sup>. Besonders eindrucksvoll ist der Bericht über einen Patienten mit diffus metastasiertem Glioblastom, bei dem eine wiederholte intrathekale Gabe von IL13Rα2-spezifischen CAR-T-Zellen zu einer kompletten Remission führte<sup>12</sup>. Ein gemeinsamer Nenner dieser frühen Erfolge ist die Wahl alternativer Applikationswege. Die regionale, zumeist intratumorale oder intraventrikuläre Verabreichung erlaubt eine gezielte Anreicherung der Effektorzellen im Tumorareal und umgeht damit in Teilen die Homing-Problematik systemisch applizierter T-Zellen. Parallel dazu werden zunehmend CAR-Konstrukte der nächsten Generation entwickelt. Diese sogenannten „armored CARs“ sind genetisch erweitert und ermöglichen etwa die lokale Sekretion immunstimulatorischer Zytokine (z. B. IL-12 oder IL-18) oder die Koexpression von Checkpoint-Inhibitoren. Ziel ist die funktionelle Überwindung der suppressiven Tumorumgebung durch autarke Modulation direkt am Wirkort. Darüber hinaus fördern Hochdurchsatzverfahren wie Einzelzell-RNA-Sequenzierung und Neoantigenprofiling die Identifikation tumorspezifischer Zielstrukturen. Beispielsweise konnten so bei Nierenzellkarzinomen neoantigene Zielmoleküle identifiziert werden, welche nun in präklinischen Modellen zur Entwicklung neuartiger Konstrukte verwendet werden<sup>13</sup>. Diese „Neoantigen-gerichteten“ CARs versprechen eine tatsächlich tumorspe-

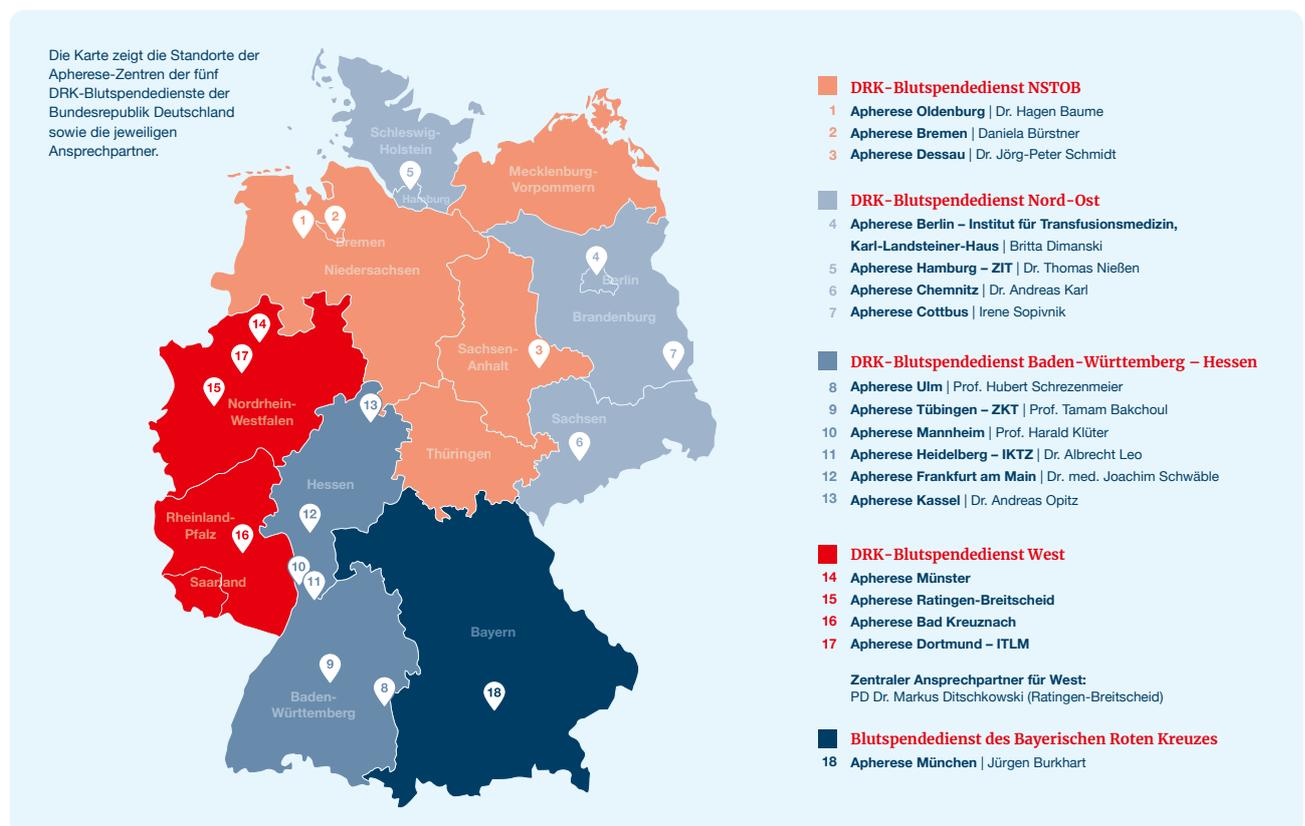
zifische Selektivität bei inhärent reduziertem Risiko für Off-Tumor-Toxizität. Obwohl eine breite klinische Anwendbarkeit noch aussteht, mehren sich die Hinweise, dass erste Zulassungsstudien insbesondere bei Tumoren mit stabiler Antigenexpression und klarer anatomischer Begrenzung realistisch sind.

## Qualitätsanforderungen und Standardisierung der Apherese in der CAR-T-Zelltherapie

Die unstimulierte Leukapherese stellt einen essenziellen Baustein der CAR-T-Zelltherapie dar und markiert den Übergang vom klinischen Management zur biotechnologischen Zellproduktion. Die Qualität dieses Prozessschritts beeinflusst maßgeblich sowohl die Herstellbarkeit als auch potenziell die therapeutische Wirksamkeit. Transfusionsmedizinische Einrichtungen übernehmen hierbei nicht nur die technische Durchführung der Zellgewinnung, sondern fungieren zugleich als zentrale Schnittstelle zwischen behandelnder Klinik, pharma-

zeutischem Hersteller und regulatorischen Instanzen. Im Kontext zunehmender Produktkomplexität, wachsender Herstellervorgaben sowie steigender Therapienachfrage und Studienaktivität gewinnt eine strukturierte Standardisierung der Aphereseprozesse zunehmend an Bedeutung (**Abbildung 3**).

Die strukturellen Anforderungen an Einrichtungen zur Zellgewinnung sind in der aktuellen Richtlinie Hämotherapie sowie in den internationalen Empfehlungen von EBMT und JACIE klar definiert<sup>22,23</sup>. Erforderlich sind ein umfassendes Qualitätsmanagementsystem (QMS), validierte Standardarbeitsanweisungen (SOPs), dokumentierte Auditierungsverfahren, qualifiziertes und regelmäßig geschultes Fachpersonal sowie etablierte Systeme zur vollständigen Rückverfolgbarkeit. Die ärztliche Überwachung des gesamten Apheresevorgangs ist verpflichtend; sämtliche durchgeführten Maßnahmen – einschließlich Antikoagulation, Flüssigkeitsgabe oder Komplikationsmanagement – sind vollständig zu dokumentieren. Das Management potenzieller Komplikationen, insbesondere durch strukturierte Überwachung während der Zellge-



**Abbildung 3:** Standorte der Apherese-Zentren der DRK-Blutspendedienste in Deutschland. Mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Lambros Kordelas, Ärztlicher Geschäftsführer DRK-Blutspendedienst West gGmbH.

winnung, ist ein zentraler Bestandteil der Prozessqualität. Ergänzend wird – insbesondere im Rahmen klinischer Studien oder herstellerspezifischer Vorgaben – die Implementierung qualitätsgesicherter Nachsorgeprotokolle empfohlen. Eine reibungslose Schnittstellenkommunikation zwischen Klinik, Aphereseteam und Hersteller ist essenziell, um zeitkritische Abläufe zu koordinieren und Prozessunterbrechungen zu vermeiden.

Die Entscheidung zur CAR-T-Zell-Apherese erfolgt interdisziplinär, idealerweise im Rahmen eines Tumorboards oder CAR-T-Boards, und berücksichtigt neben hämatologischen und immunologischen Gesichtspunkten auch infektiologische Risiken, Vorbehandlungen sowie logistische Rahmenbedingungen der Therapieplanung. Relative Kontraindikationen umfassen unter anderem einen ECOG-Performance-Status >2, eine aktive systemische Immunsuppression, manifeste Autoimmunerkrankungen oder akute Infektionen. Vor Durchführung der Zellgewinnung sind eine ärztliche Aufklärung sowie die schriftliche Einwilligung der Patientin bzw. des Patienten zwingend erforderlich.

Vor der Apherese sind spezifische medizinische Voraussetzungen zu prüfen, wobei diese als Empfehlung betrachtet werden und in Einzelfällen nicht zu umgehen sind. Dazu zählen neben den bereits erwähnten relativen Kontraindikationen, ein stabiler Allgemeinzustand, geeignete periphere Venenverhältnisse oder ein rechtzeitig geplanter zentralvenöser Zugang sowie ein peripheres Blutbild mit ANC  $>1 \times 10^9/l$ , ALC  $>0,2 \times 10^9/l$  und Thrombozyten  $>30 \times 10^9/l$ . Ein aktiver Kortikosteroidgebrauch gilt ebenso wie eine akute Infektion als vermeidbar und relative Kontraindikation. Zudem ist ein aktuelles Infektionsscreening gemäß Hämotherapie-Richtlinie durchzuführen und zu dokumentieren, einschließlich HIV, HBV, HCV, HEV, HTLV I/II, Treponema pallidum sowie – produktspezifisch – auch CMV, EBV und WNV. Hierbei ist zu beachten, dass trotz der signifikant erhöhten Inzidenz an einem B-Zell-Lymphom zu erkranken, Menschen mit HIV derzeit von der CAR-T-Zell-Therapie ausgeschlossen sind.

Die Zellgewinnung erfolgt mittels Leukapherese im steady state unter Verwendung konventioneller, validierter Zellseparatoren wie etwa dem Spectra Optia (Terumo BCT, Lakewood, CO) oder dem Amicus (Fresenius, Bad Homburg, Deutschland). Die verarbeiteten Blutmengen betragen produktspezifisch etwa 7 bis 15 Liter, wobei individuelle Anpassungen unter Berücksichtigung der T-Zell-Konzentration erforderlich sind. Die Zielzellzahlen und weitere prozessrelevante Parameter unterscheiden sich je nach

Hersteller und Produkt: Für Kymriah<sup>®</sup> und Carvykti<sup>®</sup> ist eine Mindestanzahl von  $\geq 1 \times 10^9$  CD3<sup>+</sup>-T-Zellen erforderlich, im Falle von Kymriah<sup>®</sup> ergänzt durch die Gabe von 100–200 ml autologem Plasma. Für Yescarta<sup>®</sup> und Tecartus<sup>®</sup> liegt der Zielwert bei  $5\text{--}10 \times 10^9$  mononukleären Zellen, während Breyanzi<sup>®</sup> definierte Durchlaufvolumina von 7 bzw. 12 Litern vorsieht. Für diese drei Präparate werden keine Ziel-T-Zell-Dosen angegeben – was sich in der Praxis als wenig hilfreich erweist. Im Interesse der Patienten erscheint es empfehlenswert, die Mindestdosen für Kymriah<sup>®</sup> und Carvykti<sup>®</sup> grundsätzlich nicht zu unterschreiten. Die Anforderungen der kommerziellen und experimentellen Hersteller sind bedauerlicherweise nicht nur in Bezug auf die T-Zell-Dosis, sondern auch hinsichtlich der geforderten Qualitätskontrollen uneinheitlich: Vereinzelt verlangen Hersteller Viabilitätsmessungen oder durchflusszytometrische Bestimmungen des T-Zell-Anteils. Wir empfehlen jedoch eine standardisierte durchflusszytometrische Bestimmung von CD3-, CD4- und CD8-Expression. In Ermangelung einheitlicher Spezifikationen richtet sich die Produktqualität daher primär nach dem tagesaktuellen jeweiligen Patientenmaterial. Zu den minimal zu dokumentierenden – in Deutschland gemäß GDocP – Aphereseparametern gehören neben eindeutiger Spenderidentität (i.d.R. über Vor- und Nachnamen und Geburtsdatum) unter anderem Start- und Endzeitpunkt, Vitalparameter im Verlauf, eventuelle Unterbrechungen, Angaben zur Gerätekonfiguration inklusive Separator-Modell, Kalibrierstatus, verwendeter Reagenzien sowie das Produktvolumen. Die unmittelbare produktbezogene Qualitätskontrolle umfasst die Zellzählung, Viabilitätsbestimmung, Volumenmessung und eine Sterilkultur.

Abweichungen vom Standardprotokoll sollten dokumentiert werden, ebenso wie die ärztliche Freigabeentscheidung. Rückstellproben sind gemäß Richtlinie Hämotherapie bei jeder Spende anzulegen, eindeutig zuzuordnen und unter validierten Bedingungen aufzubewahren. Für jede Zellspende sollte zudem eine chargenspezifische Rückverfolgbarkeit sichergestellt werden – einschließlich der Transport- und Verpackungskette. Interne und externe Qualitätskontrollen, etwa im Rahmen von Ringversuchen, gelten als obligatorischer Bestandteil der Qualitätssicherung. Im deutschen Regelwerk sieht die Richtlinie Hämotherapie vor, dass im Rahmen der GMP-konformen Prozessdokumentation eine sachkundige Person gemäß § 14 AMG die Einhaltung aller regulatorisch relevanten Anforderungen bestätigt. Die Vorgaben der Richtlinie Hämotherapie bezieht sich auf den nationalen Geltungsbereich; international bestehen hiervon abweichende Regelungen.

Nach Abschluss der Apherese ist zeitnah eine Rückmeldung an den Hersteller zu übermitteln, inklusive Entnahmedatum, Separator-Typ, Infektionsscreening und produktspezifischer Angaben. Hierzu nutzen die Hersteller eigene Online-Portale, über die die Entnahmезentren standardisierte Informationen einpflegen. Die Transportbedingungen richten sich nach produktspezifischen Vorgaben: Während Kymriah® kryokonserviert innerhalb von 24 Stunden in einem Flüssigstickstofftank versendet wird, erfolgen die Transporte von Yescarta®, Tecartus®, Breynanzi® und Carvykti® gekühlt bei 2–8 °C am Entnahmetag. In allen Fällen kommen validierte Verpackungssysteme mit kontinuierlicher Temperaturüberwachung zum Einsatz. Die lückenlose Dokumentation von Übergabe- und

Empfangsprotokollen ist verpflichtend und Bestandteil des Qualitätsmanagements.

Während die erhobenen Parameter primär der Herstellungssicherheit dienen, birgt die systematische Erfassung zusätzlicher Zell- und Patientenmerkmale das Potenzial, prädiktive Marker für den Therapieerfolg zu identifizieren. Langfristig könnten solche Marker zur Risikostratifizierung und Entscheidungsfindung beitragen – insbesondere bei Patienten mit intensiver Vortherapie und erhöhtem Risiko für Herstellungsversagen, wie es etwa beim Multiplen Myelom häufig beobachtet wird<sup>24</sup>.

<b>STUDIE</b>	<b>Hämatologische Vorerkrankungen</b>	<b>Klinische Studie</b>	<b>CAR-T-Zellpräparat</b>	<b>Untersuchte Patienten</b>
<b>Wilson et al., 2022</b>	r/r B-ALL	NCT03573700	SJCAR19 (anti-CD19-TCRζ-41BB)	16
<b>Wang et al., 2023</b>	r/r DLBCL	NCT03097770	TanCAR7 (anti-CD19/CD20-TCRζ-41BB)	58
<b>Bai et al., 2022</b>	r/r B-ALL	NCT01626495	Kymriah (anti-CD19;TCRζ:41BB)	12
<b>Bai et al., 2024</b>	r/r B-ALL	NCT01626495	Kymriah (anti-CD19;TCRζ:41BB)	82
<b>Chen et al., 2021</b>	r/r B-ALL	NCT01626495	Kymriah (anti-CD19;TCRζ:41BB)	71
<b>Rade et al., 2024</b>	r/r MM	n/a	Abecma, Carvykti (anti-BCMA;TCRζ:41BB)	10
<b>Haradhvala et al., 2022</b>	r/r B-ALL	n/a	Kymriah (anti-CD19;TCRζ:41BB), Yescarta (anti-CD19-CD28-CD3ζ)	32

**Tabelle 2:** Einzelzellanalysen autologer CAR-T-Zelltherapien bei hämatologischen Neoplasien: Übersicht aktueller Studien

## Die prognostische Bedeutung der Qualität des Aphereseprodukts: Einflussfaktoren und Immunprofile

Mit den Erfahrungen der vergangenen Jahre zeichnet sich zunehmend die Erkenntnis ab, dass nicht allein die tumorbiologische Ausgangslage oder das Design des CAR-Produkts über den Therapieerfolg entscheidet, sondern maßgeblich auch die Qualität des Aphereseprodukts. Diese wird in hohem Maße durch vorangegangene Therapien und den Zeitpunkt der Zellgewinnung beeinflusst. Besonders eindrücklich belegt ist der negative Einfluss einer Vortherapie mit Bendamustin: In einer multizentrischen Kohorte von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem

DLBCL zeigte sich, dass eine Exposition gegenüber Bendamustin innerhalb von neun Monaten vor der Apherese mit signifikant schlechteren klinischen Ergebnissen der CAR-T-Zell-Therapie einhergeht<sup>25</sup>. Die Ansprechrate war deutlich reduziert (53 % vs. 72 %), ebenso das progressionsfreie Überleben (3,1 vs. 6,2 Monate) sowie die Expansion der CAR-T-Zellen. Dabei erwies sich nicht nur die kumulierte Dosis, sondern vor allem der enge zeitliche Abstand zur Zellgewinnung als prognostisch ungünstig.

Auch die Gesamtzahl vorheriger Therapielinien stellt einen unabhängigen Risikofaktor dar<sup>26</sup>. Mit zunehmender Therapielast sinkt die Frequenz naiver und zentraler Gedächtnis-T-Zellen, während dysfunktionale Effektor-

Untersuchte Proben	Methode	Beobachtungen
Infusionsprodukt sowie Blutproben nach Infusion	Einzelzell-Genexpressionsanalyse mit T-Zell-Rezeptor-Sequenzierung	Cytotoxische CAR-T-Zellen mit TIGIT+, CD62Llo, CD27- Expression assoziieren mit Therapieansprechen
Infusionsprodukt sowie Blutproben vor Leukapherese	Bulk- und Einzelzell-RNA-Sequenzierung, gepaarter T-Zell-Rezeptoranalyse	Verlust der CCR7-Expression in CD8+ -naiven T-Zellen assoziiert mit Therapieversagen
Infusionsprodukt	Einzelzell-RNA-Sequenzierung mit Oberflächenprotein-Profilierung (CITE-Seq)	Starke Typ-2-Funktionalität in CAR-T-Zellprodukten assoziieren mit Therapieansprechen
Infusionsprodukt	Einzelzell-RNA-Sequenzierung mit Oberflächenprotein-Profilierung (CITE-Seq)	Starke Typ-2-Funktionalität in CAR-T-Zellprodukten assoziieren mit langanhaltenden Remissionen
Leukapherese	Einzelzelltranskriptomik und chromatinzugänglichkeitsanalyse (CITE- und ATAC-Seq)	Chronische Interferon-Signatur (IRF7-Hochregulation) assoziiert mit einer reduzierten Persistenz und Therapieversagen.
Infusionsprodukt sowie Blutproben nach Infusion	Einzelzell-RNA-Sequenzierung mit Oberflächenprotein-Profilierung (CITE-Seq)	Ein immunsuppressives Mikromilieu auf (Monozyten mit CD39-Expression) assoziiert mit Therapieversagen
Infusionsprodukt sowie Blutproben nach Infusion	Einzelzell-RNA-Sequenzierung (scRNA-Seq)	Erhöhter Anteil an CAR-T-Zellen mit Treg-Phänotyp assoziieren mit Therapieversagen von Yescarta®.

zellen überwiegen<sup>27,28</sup>. Zusätzlich ist auch das Alter der Patienten mit altersassoziierten Veränderungen der T-Zell-Biologie verknüpft, was die Qualität des Aphereseprodukts und damit potenziell die Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapie beeinflussen kann<sup>29</sup>. Des Weiteren ist die Diagnose des Multiplen Myeloms mit einer reduzierten Proliferationskapazität und Effektorfunktion von T-Zellen assoziiert<sup>30</sup>. Im Falle der AML, auch wenn hier CAR-T-Zellen nur innerhalb von Studien verfügbar sind, zeigen sich bereits zum Diagnosezeitpunkt das Vorliegen funktionell geschwächter T-Zellen und eine Häufung regulatorischer T-Zellen<sup>31,32</sup>. Dies hat negative Konsequenzen für Persistenz und Effektivität resultierender CAR-T-Produkte. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Patienten, die vor Infusion eine Bridging-Therapie benötigen, signifikant schlechtere Remissionsraten und kürzere Überlebenszeiten aufweisen<sup>33</sup>. Ursächlich hierfür sind sowohl die erhöhte Krankheitsaktivität als auch die zusätzliche T-Zell-Belastung durch zytotoxische Substanzen.

Interessanterweise besitzen entsprechend einfache, klinisch verfügbare Marker prognostische Aussagekraft. So ist ein niedriger CD3<sup>+</sup>-T-Zellwert im peripheren Blut vor Apherese signifikant mit schlechterem Ansprechen, reduziertem progressionsfreiem Überleben und limitierter Expansion der CAR-T-Zellen assoziiert<sup>34</sup>. Solche Parameter könnten künftig die Auswahl des optimalen Apheresezeitpunkts und die Einschätzung des Herstellungsrisikos erleichtern.

Neben klinischen und zellulären Prädiktoren liefern zunehmend auch hochdimensionale Einzelzelltechnologien wie scRNA-seq, CITE-seq und ATAC-Seq wertvolle Einblicke in die molekularen Eigenschaften von CAR-T-Zellen, aber auch von T-Zellen im Allgemeinen oder von T-Zellen als Ausgangsmaterial für CAR-T-Zellprodukte. Diese Analysen wurden in verschiedenen Studien sowohl am unbehandelten Apheresematerial, an fertigen CAR-T-Produkten als auch an postinfusionellen Zellpopulationen, die im Patientenblut wiedergefunden werden konnten, durchgeführt. Eine wiederkehrende Beobachtung über mehrere Studien hinweg ist, dass bestimmte immunologische Signaturen – insbesondere eine hohe Expression von Inhibitions- und Erschöpfungsmarkern

wie LAG-3, PD-1, TIGIT und IFN $\gamma$  – mit einem unzureichenden Ansprechen sowie einer erhöhten Rückfallwahrscheinlichkeit assoziiert sind.

Chen et al. analysierten das Apheresematerial von 71 Patienten mit r/r B-ALL, für die Daten zum Therapieansprechen verfügbar waren, mittels CITE- und ATAC-seq<sup>35</sup>. Die Studie identifizierte bei Non-Respondern eine Vorprägung durch chronische IFN $\gamma$ -Signaturen, dominiert durch IRF7. TCF7 Transkriptionsprogramme hingegen waren assoziiert mit einer verbesserten Effektor- und Persistenzfunktion der späteren CAR-T-Zellen.

Wilson et al. untersuchten im Rahmen der SJCAR19-Studie CAR-T-Zellen aus dem Infusionsprodukt sowie aus postinfusionellen Proben von 16 Patienten und verfolgten deren klonale Dynamik mittels scRNA- und TCR-Sequenzierung<sup>36</sup>. Eine hochproliferative Subpopulation mit TIGIT<sup>+</sup>, CD62Llow, CD27<sup>-</sup> Phänotyp erwies sich als funktionell zytotoxisch – und zeigte bei Respondern eine reduzierte Expression

von TOX im Verlauf, was auf eine verzögerte Erschöpfung hindeutet. Funktionelle Validierungsexperimente bestätigten diesen Zusammenhang. Somit erlaubt die Kombination aus Transkriptom und TCR-Klonverfolgung eine präzise Vorhersage, welche Teilpopulationen langfristig zur Effektorzellfraktion beitragen.

Wang et al. analysierten T-Zellen aus dem Ausgangsmaterial von 58 DLBCL-Patienten vor CAR-T-Herstellung sowie nach Transduktion mit TanCAR7<sup>37</sup>. Die Studie zeigte, dass ein früher Verlust der CCR7-Expression auf CD8<sup>+</sup> naiven T-Zellen mit Non-Response assoziiert war. Responder wiesen vermehrt CCR7<sup>+</sup> LEF1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T-Zellen mit einem TSCM-ähnlichen Phänotyp auf, die die Expansion nach Infusion dominierten.

Zwei umfassende Einzelzellanalysen von Bai et al. lieferten ergänzende Erkenntnisse zum Einfluss differenzierter Gedächtnissubtypen<sup>38,39</sup>. Beide Studien untersuchten CAR-T-Zellen bei r/r B-ALL im Infusionsprodukt mittels CITE-seq. Responder zeigten eine deutliche Anreicherung fröhendifferenzierter CD8<sup>+</sup> CCR7<sup>+</sup> LEF1<sup>+</sup>-Gedächtniszellen mit klonaler Expansion postinfusionell. Non-Responder hingegen wiesen häufiger funktionell eingeschränkte



### *Interessanterweise besitzen entsprechend einfache, klinisch verfügbare Marker prognostische Aussagekraft.*

CD4<sup>+</sup> Typ-2-T-Zellen auf – charakterisiert durch reduzierte IFN $\gamma$ - und TNF $\alpha$ -Produktion sowie gesteigerte IL-4-Sekretion. *In vivo*-Modelle stützen die Hypothese, dass eine TH2-Dominanz der Effektorzellantwort mit verminderter antileukämischer Aktivität einhergeht.

Haradhvala et al. führten eine vergleichende Einzelzelltranskriptomanalyse von CAR-T-Zellen aus Infusionsprodukten sowie postinfusionellen Proben bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r LBCL) durch<sup>40</sup>. Untersucht wurden zwei zugelassene anti-CD19 CAR-T-Zellprodukte – Kymriah<sup>®</sup> und Yescarta<sup>®</sup> – die sich hinsichtlich ihrer kostimulatorischen Domäne (4-1BB vs. CD28) sowie ihrer Herstellungs- und Lagerungsmodalitäten (kryokonserviert vs. frisch) unterscheiden. Die Studie offenbarte deutliche Unterschiede in der Immunzellkomposition und klonalen Dynamik beider Produkte: Unter Kymriah<sup>®</sup> zeigten Responder eine konsistente Expansion zentraler CD8<sup>+</sup>-Gedächtniszellen mit proliferativem Profil. Unter Yescarta<sup>®</sup> dominierten dagegen zytotoxische CD4<sup>+</sup>-T-Zellen. Bemerkenswert war zudem die ausschließliche Präsenz von FOXP3<sup>+</sup> CAR-regulatorischen T-Zellen (CAR-Tregs) im Yescarta-Produkt. Diese Zellen waren mit einem Therapieversagen assoziiert und fanden sich in höherer Frequenz bei Non-Respondern. In präklinischen Modellen konnte gezeigt werden, dass bereits geringe Anteile an CAR-Tregs ausreichen, um die Expansion konventioneller CAR-T-Zellen zu hemmen und Spätrezidive zu begünstigen. Die Autoren vermuten, dass der Frischzellcharakter von Yescarta<sup>®</sup> – im Gegensatz zur Kryokonservierung bei Kymriah<sup>®</sup> – zur Anreicherung Treg-sensitiver Subsets beiträgt. Die Studie unterstreicht nicht nur die Bedeutung der extrinsischen Immunumgebung für den Therapieerfolg, sondern auch den potenziellen Einfluss produktspezifischer Herstellungsprozesse auf das funktionelle Zellprofil. Obwohl Kymriah<sup>®</sup> in präklinischen Modellen Vorteile in der Persistenz zeigte, hat sich Yescarta<sup>®</sup> in der klinischen Praxis bei erwachsenen Patienten als bevorzugtes Produkt etabliert, während Kymriah<sup>®</sup> heute überwiegend pädiatrischen Indikationen vorbehalten bleibt.

Auch in der Therapie des Multiplen Myeloms rücken immunologische Prädiktoren des Aphereseprodukts in den Fokus. Rade et al. analysierten CAR-T-Zellen aus Blut und Knochenmark vor und nach Infusion im Rahmen einer BCMA-CAR-T-Studie<sup>41</sup>. Sie konnten zeigen, dass bereits das Ausgangsmaterial bei Non-Respondern durch eine suppressive Immunumgebung geprägt war – mit erhöhter Frequenz CD39<sup>+</sup> Monozyten und erschöpften CD8<sup>+</sup>- und NK-Zellen.

Obwohl diese molekularen Signaturen wertvolle Hinweise liefern, ist ihre direkte Übertragung auf andere CAR-Konstrukte oder klinische Kontexte aufgrund methodischer Heterogenität nur eingeschränkt möglich. Unterschiede im untersuchten Probenmaterial, den Zeitpunkten der Entnahme sowie der CAR-Architektur erschweren eine Generalisierung. Zudem beruhen viele der beschriebenen Signaturen auf explorativen Auswertungen mit begrenzter Fallzahl und bedürfen einer prospektiven Validierung. Trotz dieser Limitationen verdeutlichen Einzelzellanalysen grundsätzlich das Potenzial multimodaler Einzelzellcharakterisierung. Zusammengefasst unterstreichen diese Daten die hohe prognostische Relevanz der Qualität des Aphereseprodukts – nicht nur als technisches Ausgangsmaterial, sondern als biologischer Prädiktor für die spätere Wirksamkeit der personalisierten Immuntherapie. Eine frühzeitige, Biomarker-basierte Risikostratifizierung unter Berücksichtigung von Vortherapie, Immunstatus und Zellfunktionalität könnte klinische Entscheidungsprozesse nachhaltig verbessern.

## Frühe und späte Komplikationen nach CAR-T-Zelltherapie

Neben der Wirksamkeit rücken zunehmend auch akute und langfristige Nebenwirkungen von CAR-T-Zelltherapien in den Fokus. Zu den häufigsten akuten Komplikationen zählt das Zytokinfreisetzungssyndrom, das durch eine massive Expansion der CAR-T-Zellen und eine überschießende Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren wie IFN $\gamma$  und IL-6, die zunächst von aktivierten CAR-T-Zellen, in weiterer Folge aber vor allem durch Monozyten und Makrophagen sezerniert werden. Klinisch äußert sich das Syndrom typischerweise durch Fieber, Hypotonie und Koagulopathie. Die Gabe des IL-6-Rezeptorblockers Tocilizumab stellt hierbei die Therapie der ersten Wahl dar. In refraktären Fällen kommen Glukokortikoide wie Dexamethason zum Einsatz, wobei hohe kumulative Dosen von über 1000 mg Dexamethason-Äquivalent potenziell die Funktionalität der CAR-T-Zellen beeinträchtigen können. Aufgrund der nunmehr mehr als zehnjährigen Erfahrung mit CAR-T-Zell-Therapien hat sich das initial oft tödlich verlaufende CRS zu einer meist beherrschbaren Komplikation gewandelt, wenn auch für die Mehrzahl der Betroffenen eine vorübergehende intensivmedizinische Betreuung erforderlich wird<sup>22–24, 42</sup>.

Eine weitere relevante Nebenwirkung ist das Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), das ebenfalls durch inflammatorische Mediatoren vermittelt wird und ein Spektrum neurologischer Symptome

## Die Autoren



### Dr. med. Salim Oulghazi

Assistenzarzt

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie  
Frankfurt, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –  
Hessen gemeinnützige GmbH

[s.oulghazi@blutspende.de](mailto:s.oulghazi@blutspende.de)



### Dr. med. Joachim Schwäble

Facharzt für Innere Medizin

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie  
Frankfurt, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –  
Hessen gemeinnützige GmbH

[j.schwaeble@blutspende.de](mailto:j.schwaeble@blutspende.de)



### Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn

Medizinischer Geschäftsführer

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen  
gemeinnützige GmbH

[t.tonn@blutspende.de](mailto:t.tonn@blutspende.de)

## Weitere Informationen zu den Autoren finden Sie unter

[www.drk-haemotherapie.de/autoren](http://www.drk-haemotherapie.de/autoren)

von milder Enzephalopathie bis hin zu Krampfanfällen und Hirnödemen umfassen kann. Auch hier gilt die Gabe von Glukokortikoiden als therapeutischer Standard. Die Komplexität dieser Komplikationen und ihre potenzielle Lebensbedrohlichkeit begründen die Notwendigkeit einer Durchführung von CAR-T-Zelltherapien an spezialisierten Einheiten.

Ein einfacher, in der klinischen Praxis gut einsetzbarer Biomarker zur Abschätzung des individuellen Risikos für schwere Verläufe von Cytokine-Release-Syndrom (CRS) und ICANS ist der sogenannte Endothelial Activation and Stress Index (EASIX)<sup>42-44</sup>. Dieser ergibt sich aus der Kombination von Laktatdehydrogenase, Kreatinin und Thrombozytenzahl. Ein erhöhter EASIX-Wert vor Infusion korreliert signifikant mit einem erhöhten Risiko für schwere Nebenwirkungen. Trotz der zugrundeliegenden molekularen Komplexität ermöglicht dieser Parameter eine klinisch praktikable risikoadaptierte Stratifikation, während spezifische molekulare Marker derzeit noch nicht hinreichend definiert sind. Langfristig sind insbesondere prolongierte Zytopenien, Immunsuppression und das Auftreten von Sekundärneoplasien von Bedeutung. Der sogenannte CAR-HEMATOTOX Score, der sechs hämatologische und inflammatorische Parameter umfasst, erlaubt eine Abschätzung des individuellen Risikos für prolongierte Zytopenien und assoziierte Infektionskomplikationen<sup>45,46</sup>. Im Verlauf kann es darüber hinaus infolge der CD19-gerichteten B-Zelldepletion zu einer B-Zell-Aplasie kommen, die klinisch meist inapparent bleibt, jedoch mit einem erhöhten Risiko für sekundäre Hypogammaglobulinämie, bakterielle, virale und invasive Pilzinfektionen assoziiert ist. Letztere treten bevorzugt innerhalb der ersten drei Monate nach Therapie auf. Ein weiteres potenzielles Langzeitrisiko stellt die Entwicklung sekundärer myeloischer Neoplasien dar. In bis zu zehn Prozent der Fälle wurden innerhalb von fünf Jahren nach CAR-T-Zellinfusion ein MDS oder eine AML diagnostiziert<sup>47</sup>. Obwohl eine kausale Beziehung zur CAR-T-Zelltherapie bislang nicht eindeutig belegt ist, da betroffene Patienten häufig einer intensiven Vorbehandlung mit mutagenem Potenzial ausgesetzt waren, führten diese Beobachtungen zu einer Anpassung regulatorischer Hinweise. Sekundäre T-Zell-Lymphome nach CAR-T-Zelltherapie sind äußerst selten, aber klinisch relevant. In großen Kohortenstudien aus Stanford (n=724) und dem französischen DESCAR T-Register (n=3 066) wurde jeweils nur ein Fall dokumentiert, wobei nur im letzteren eine CAR-Integration nachgewiesen wurde<sup>48,49</sup>. Eine Analyse der FDA-Datenbank schätzt den Anteil T-Zell-Lymphome an allen sekundären Malignomen auf etwa 3 %<sup>50</sup>. Hochauflösende molekulare Einzelfallanalysen aus

den Jahren 2024 und 2025 dokumentierten die Entwicklung aggressiver, CAR-positiver T-Zell-Lymphome bei Patienten nach anti-CD19- bzw. anti-BCMA CAR-T-Zelltherapie. Beide Fälle zeigten eine klonale Expansion von T-Zellen mit somatischen CHIP-assoziierten Mutationen (z. B. TET2, DNMT3A) und retroviraler CAR-Integration, was auf eine Transformation präexistenter, klonal expandierter T-Zell-Vorläufer hindeutet<sup>51,52</sup>.

## Diagnostische Aufwertung der Apherese: Perspektiven für eine strategisch geplante Zelltherapie

Die Qualität des Apheresematerials ist längst nicht mehr als rein technischer Parameter zu verstehen, sondern stellt einen zentralen biologischen Prädiktor für das Ansprechen, die Toxizität und die Persistenz von CAR-T-Zellen dar. Zunehmende Evidenz aus klinischen Studien zeigt, dass spezifische immunologische Signaturen in enger Korrelation zu therapeutischen Outcomes stehen. Damit rückt die Leukapherese über ihre logistische Funktion hinaus zunehmend in den Fokus als diagnostisches Fenster für Erfolgsaussichten und potenzielle Komplikationen der Zelltherapie. Technologisch ist dieser Paradigmenwechsel bereits eingeläutet: Einzelzellverfahren wie scRNA-seq, CITE-seq oder hochdimensionale Markerpanels gelten heute als validiert, ökonomisch zugänglicher und klinisch erprobt. Sie ermöglichen eine hochauflösende immunologische und onkologische Charakterisierung, die künftig nicht nur retrospektiv, sondern zunehmend prospektiv zur patientenindividuellen Therapiestrategie beitragen kann.

Vor diesem Hintergrund wird eine zentrale Forderung deutlich: Apheresate als Ausgangsmaterial hochkomplexer und kostenintensiver Zellprodukte sollten systematisch als diagnostisch verwertbare Rückstellproben etabliert werden – nicht nur zur produktbezogenen Qualitätssicherung, sondern als Grundlage für immunologische Tiefenanalysen mit klinisch-translationalem Potenzial. Dies bedarf keiner grundlegenden Neustrukturierung, wohl aber einer gezielten Anpassung bestehender Prozesse an moderne diagnostische Standards. Im nächsten Schritt ist die Integration bioinformatischer Analysepfade in klinische Entscheidungsstrukturen unabdingbar – etwa durch die standardisierte Auswertung multimodaler Einzelzelldaten innerhalb multizentrischer Kohorten. Erst die Verbindung klassischer onkologischer Diagnostik mit funktionellen Immunprofilen erlaubt eine wirklich individualisierte Therapieplanung – einschließlich der begründeten Auswahl postinfusioneller Konsolidierungs-

therapien (z. B. Ibrutinib, Lenalidomid, Checkpoint-Inhibitoren), sofern ihr Nutzen immunologisch begründbar und therapeutisch validierbar ist.

Parallel dazu eröffnen sich neue, bislang wenig erforschte Fragestellungen in der systemischen Immunologie: In welchem Ausmaß unterscheiden sich die Apheresate von Patienten mit Multiplen Myelom, Mantelzelllymphom, follikulärem Lymphom, DLBCL oder ALL nicht nur hinsichtlich ihrer zellulären Subset-Zusammensetzung, sondern auch in ihrer multimodalen Einzelzellarchitektur, wie sie etwa durch CITE-seq oder kombinierte Transkriptom- und Oberflächenanalysen erfasst werden können? Sind diese Unterschiede primär durch die immunbiologischen Charakteristika der Grunderkrankung geprägt, durch tumorvermittelte Immuninterferenzen oder durch immunmodulierende Effekte vorangegangener Therapielinien bedingt? Wenn Letzteres zutrifft, stellt sich die strategische Frage, ob bei bestimmten Hochrisikokonstellationen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine präemptive Leukapherese erwogen werden sollte – mit dem Ziel, ein qualitativ hochwertiges, funktionell „junges“ Zellprodukt für eine potenzielle spätere CAR-T-Zelltherapie sicherzustellen.

Diese Fragestellungen sind keineswegs akademischer Natur, sondern berühren zentrale Produktions- und Wirkprinzipien zellulärer Immuntherapien. Noch ist unklar, ob eine frühzeitige Apherese mit nachfolgender Kryokonservierung funktionell intakter Immunzellen langfristig überlegen ist gegenüber einem „frischen“ Produkt nach mehrfacher zytotoxischer Vortherapie. Präklinische und erste klinische Daten legen nahe, dass wiederholte Chemotherapien die Differenzierung, Erschöpfung und funktionelle Fitness von T-Zellen substanziell beeinträchtigen können – mit potenziell relevanten Folgen für Expansion, Persistenz und Wirksamkeit von CAR-T-Zellen<sup>22,25,27,28</sup>. Diese Hypothese hat unmittelbare Konsequenzen für zukünftige Herstellungsstrategien: Die Qualität des Ausgangsmaterials könnte zu einem limitierenden Faktor für Therapieerfolg und Sicherheit werden. Hier sind transfusionsmedizinische Fachvertreter in der Verantwortung, prospektive Studienstrukturen zu initiieren und die immunologische Eignung von Apheresematerialien systematisch zu erfassen und zu bewerten.

Diese Entwicklung erfordert ein neues Selbstverständnis klinischer Verantwortungsträger: Transfusionsmediziner sollten die diagnostischen und immunologischen Potenziale des Ausgangsmaterials aktiv nutzen – in enger Abstimmung mit Immunologie-Laboren, Herstellern und bioinformatischen Plattformen. Eine solche Integration

ist nicht nur wissenschaftlich geboten, sondern klinisch entscheidend: Nur durch die Kombination klassischer hämatologischer Diagnostik mit funktioneller Immunanalyse lassen sich zelluläre Therapien künftig individualisieren – und strategisch an Krankheitsentität, Therapieverlauf und Immunstatus anpassen.

## Ausblick

Die prognostische Bewertung des Apheresematerials wird künftig eine zentrale Rolle in der strategischen Planung von Zelltherapien einnehmen. Einzelzelltechnologien und immunologische Tiefenanalysen erlauben bereits heute eine zunehmend präzise Einschätzung der funktionellen Eignung des Ausgangsmaterials – mit unmittelbaren Implikationen für den optimalen Apheresezeitpunkt, die Patientenauswahl sowie potenzielle Kombinationstherapien im postinfusionellen Verlauf. Parallel dazu vollzieht sich ein struktureller Wandel im Innovationszyklus der CAR-

T-Zelltherapie: Technologielieferanten agieren längst nicht mehr nur als Plattformanbieter, sondern entwickeln sich zu vollintegrierten Herstellern neuartiger Zellprodukte. In diesem dynamischen Umfeld gewinnt die akademische CAR-T-Zellversorgung zunehmend an Bedeutung – nicht nur als Ort wissenschaftlicher Generierung, sondern auch als klinische Versorgungsstruktur für Patienten mit seltenen Indikationen oder besonderer Risikokonstellation, die von industriellen Standardprodukten bislang nicht erfasst werden. Einrichtungen mit GMP-Erlaubnis und eigener CAR-T-Herstellung – wie etwa die Universitätsklinika Köln, Essen, Tübingen, Rom, Erlangen oder Barcelona – demonstrieren, wie zelluläre Immuntherapien patientennah, schnell und indikationsübergreifend umgesetzt werden können. Für die Transfusionsmedizin ergibt sich daraus eine doppelte Verantwortung: zum einen als Bindeglied zwischen Klinik, Labor und Hersteller; zum anderen als aktiver Treiber diagnostischer und therapeutischer Innovation im Zeitalter personalisierter Zelltherapien. ■



**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/45-cart](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/45-cart)

Dr. med. Thomas Stauch, Dr. med. Karolin Trautmann-Grill, PD Dr. med. Oliver Meyer, Prof. Dr. med. Axel Matzdorff

# Immunthrombozytopenie (ITP) – Neue Therapieoptionen

**ZUSAMMENFASSUNG** Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist mit 2–4 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner und Jahr eine seltene Erkrankung. Da es keinen ITP-beweisenden Labortest gibt, beruht die Diagnose der Erkrankung vornehmlich auf dem Ausschluss anderer Ursachen für die Thrombozytopenie. Die Entscheidung für eine Therapie sollte nicht allein auf der verminderten Thrombozytenzahl beruhen, sondern auch das individuelle Blutungsrisiko der Patientinnen und Patienten berücksichtigen. Die Standard-Erstlinientherapie ist immer noch die Gabe von Kortikosteroiden. In diesem Beitrag behandeln wir die Pathophysiologie und Diagnose der ITP und geben Hinweise zur Behandlung der ITP, die sich an der aktuellen Onkopedia-Leitlinie orientieren.

**SUMMARY** Immune thrombocytopenia (ITP) is a rare disease with 2–4 new cases per 100,000 inhabitants per year. As there is no laboratory test to prove ITP, the diagnosis of the disease is primarily based on the exclusion of other causes of thrombocytopenia. The decision for treatment should not be based solely on the reduced platelet count, but should also take into account the patient's individual risk of bleeding. The standard first-line therapy is still the administration of corticosteroids. In this article, we discuss the pathophysiology and diagnosis of ITP and provide information on the treatment of ITP based on the current Onkopedia guideline.

## Einleitung

Die Immunthrombozytopenie (ITP) stellt Ärzte und Ärztinnen noch immer vor vielfältige diagnostische und vor allem therapeutische Herausforderungen. Als Ausschlussdiagnose vergeht häufig viel Zeit bis zur Diagnosestellung und Rezidive nach zunächst gut wirksamer, steroidhaltiger Erstlinientherapie sind häufig. In den Rezidivsituationen werden aktuell noch zu oft Steroidtherapien eingesetzt. Neue Medikamente mit vielfältigen, v. a. immunologischen Wirkmechanismen können hier eine Lücke schließen und die Versorgung der Betroffenen verbessern.

Seit kurzem liegt die neue Onkopedia-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der ITP vor<sup>1</sup>.

## Pathophysiologie und Diagnose der ITP

ITP-Betroffene haben häufig einen langen Weg hinter sich: Petechien, Schleimhautblutungen oder rezidivierende Epistaxis sind meist der erste Grund für einen Arztkontakt. Die Diagnose einer Immunthrombozytopenie beruht auf zwei Säulen: Eine mehrfach nachgewiesene Thrombozytopenie <100 Gpt/l sowie dem Ausschluss anderer möglicher Ursachen einer Thrombozytopenie. Pro 100.000 Einwohner und Jahr treten ca. 2–4 neue Erkrankungsfälle auf, die Prävalenz liegt zwischen 16–20/100.000 Einwohnern. Ein Altersgipfel ist (neben dem Kindesalter) das sechste bis siebte Lebensjahrzehnt. Während im jüngeren Alter eher Frauen betroffen sind, erkranken im höheren Alter häufiger Männer.

Leider gibt es keinen Labortest und keine Untersuchung, die eine ITP beweisen können. Demzufolge ist die ITP eine Ausschlussdiagnose. Klassischerweise zeigt sich eine isolierte Thrombozytopenie bei sonst unauffälligem Blutbild. Andere Erkrankungen, die häufig mit einer Verminderung der Thrombozytenzahl assoziiert sind, müssen ausgeschlossen werden; hierzu zählen z. B. Infektionen, Myelodysplasien und andere hämatologische Grunderkrankungen.

Bei der ITP unterscheidet man primäre von sekundären Formen. 80 % aller Immunthrombozytopenien treten primär auf, das heißt es lässt sich keine zugrundliegende Ursache identifizieren; bei den übrigen 20 % ist sie mit einer anderen Grunderkrankung assoziiert. Besonders häufig treten sekundäre Immunthrombozytopenien im Rahmen von Autoimmunerkrankungen und Lymphomen auf.

Ein wichtiger Mechanismus für die Entstehung der ITP ist die Bildung von Autoantikörpern gegen thrombozytäre Oberflächen-Glykoproteine. Diese so „markierten“ Thrombozyten werden anschließend in Leber und Milz phagozytiert oder im Rahmen einer Komplementaktivierung lysiert. Neuere Forschungsergebnisse haben auch die wichtige Rolle einer generellen Immundysregulation aufgezeigt. Insbesondere die Verschiebungen der Th1- und -2-Balance sowie eine verminderte Anzahl von regulatorischen T-Zellen konnte mit einer ITP assoziiert werden. Auch konnte ein relativer Mangel an Thrombopoetin im Rahmen der Immunthrombozytopenie nachgewiesen werden, was wiederum eine verminderte Produktion von Thrombozyten zu Folge hat.

Als ersten Schritt in der Diagnostik sollte eine Abnahme der Thrombozyten im Citratblut zum Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie erfolgen. Anschließend ist ein

Diagnostik	Anmerkungen
Anamnese	Aktuelle und frühere Blutungen, Vorerkrankungen insbes. Infektionen (COVID-19), Medikamente (Gerinnungshemmer!), Impfungen, Alkohol, Schwangerschaft, frühere Thrombosen, Familienanamnese, Berufsanamnese
Körperliche Untersuchung	Blutungszeichen insbes. auch der Schleimhäute, Lymphknoten-, Leber-, Milzgröße (eine vergrößerte Milz schließt eine ITP nicht aus, ist aber auch nicht typisch und sollte eher den Verdacht auf eine andere Grunderkrankung richten), Exantheme (Petechien sind nicht tastbar, eine palpable Purpura ist nicht typisch für die ITP), bei Thrombosezeichen an Antiphospholipid-Syndrom denken etc.
Blutbild	EDTA und Citrat zum Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie; bei Aggregaten im Citratblut Verwendung von Spezialmonovetten (ThromboExact™) Sehr hilfreich sind auch ältere Blutbilder, ob die Thrombozytopenie schon vorbestand und ggf. wie lange
Blutausstrich (immer!)	Begutachtung durch einer in der Diagnostik von hämatologischen Erkrankungen erfahrene Ärzt*in
Gerinnungsparameter	Thromboplastinzeit (Quick-Wert), INR, aPTT, Fibrinogen
Knochenmarkdiagnostik	Immer bei atypischen Befunden (siehe dazu Kapitel 5.2 und Tabelle 6)
Weiteres	Bei gleichzeitiger Anämie an Blutungsanämie (Eisenparameter) und Evans-Syndrom (Hämolyseparameter) denken Blutzucker / Urinzucker insbesondere bei therapiepflichtiger Thrombozytopenie vor Glukokortikoidgabe zum Ausschluss eines subklinischen Diabetes mellitus Urinuntersuchung auf Blut, Stuhltest auf Blut

**Tabelle 1:** Basisdiagnostik, zitiert nach Matzdorff A. et al.<sup>3</sup>

## Diagnostik

## Begründung, Konsequenz

Blutgruppentestung	Für Notfall-Pass, vor operativen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko
Knochenmarkpunktion	siehe Tabelle 9
Blutzucker / Urinzucker	Ausschluss eines subklinischen Diabetes vor erneuter / fortgesetzter Steroid-Therapie
Serum-Elektrophorese und/oder Serum-Immunglobuline	Ausschluss von Immundefekt-Syndromen (z. B. common variable immunodeficiency), eines Myeloms
Autoimmundiagnostik (CCP-Antikörper, ANA, ANCA, Anti-DS-DNA, Antiphospholipid-Antikörper, Lupus Antikoagulans)	Ausschluss einer sekundären ITP im Rahmen anderer Immunerkrankungen
Thrombozytenglykoprotein-spezifische Autoantikörper	Bei Patienten mit persistierender Thrombozytopenie, wenn Zweifel an der Diagnose ITP bestehen (nur hilfreich, wenn positiv). Gebundene Antikörper haben die höhere Sensitivität.
Von-Willebrand-Faktor-Analyse	Bei Von-Willebrand-Syndrom Typ 2b können mäßige bis schwere Thrombozytopenien auftreten.
Schilddrüsendiagnostik	Bis zu 10 % der ITP-Patienten haben Hinweise auf eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse und bedürfen gegebenenfalls einer Therapie.
Helicobacter-pylori-Testung	siehe Kapitel «Helicobacter pylori»
Hepatitis B, C, HIV-Serologie	Falls positiv, Erkrankungs- bzw. Reaktivierungsrisiko im Falle einer immunsuppressiven Therapie oder vor Splenektomie
Sonographie, Röntgen, CT erwägen	Ausschluss solider Tumor, Lymphom und anderer hämatologischer Erkrankung. Bei vergrößerter Milz an Morbus Gaucher denken.

**Tabelle 2:** Weiterführende Diagnostik, zitiert nach Wei Y. et al. <sup>4</sup>

manuelles Differentialblutbild zur Diagnose von hereditären Thrombozytopathien sowie akuten Leukämien obligat. Eine Beckenkamm-punktion ist für Patienten unter 60 Jahren mit isolierter Thrombozytopenie nicht regelhaft notwendig.

Insbesondere bei atypischen Befunden (zusätzliche Veränderungen der Leukozyten oder Erythrozyten) oder Nichtansprechen auf eine Therapie mit Steroiden oder Immunglobulinen sollten Erkrankungen des hämatopoetischen Systems wie z. B. eine Myelofibrose, ein myelodysplastisches Syndrom oder auch eine maligne Erkrankung als Ursache der Thrombozytopenie durch eine Knochenmarkdiagnostik ausgeschlossen werden.

Doch auch andere Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen

des rheumatologischen Formenkreis oder ein Antiphospholipidsyndrom können eine Thrombozytopenie bedingen. Somit ist ein laborchemisches Screening auf Autoimmunerkrankungen ratsam. Darüber hinaus ist der Nachweis von Lupus- oder APL-AK aufgrund einer erhöhten Thromboseneigung auch von prognostischer Relevanz<sup>2</sup>.

Nach viralen Infekten z. B. der oberen Atemwege oder gastrointestinal kann eine ITP ausgelöst werden. Aber auch für andere Virusentitäten wie HIV, EBV, CMV oder Sars-CoV-2 sind ITP-Verläufe beschrieben. Ebenso wird über ITP-Erkrankungen nach vorherigen Impfungen diskutiert. Insbesondere Lebendvakzine z. B. gegen Masern, Mumps und Röteln scheinen hier in seltenen Fällen mit der Ausbildung einer ITP assoziiert zu sein.

Nach der Einnahme einer Vielzahl von Medikamenten ist ebenso eine Immunthrombozytopenie beschrieben, so z. B. für die Gruppe der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika. Auch NSAR oder Antiepileptika sind mit einer Historie von ITP-Kasuistiken verbunden.

Die Durchführung von Helicobacter-pylori-Diagnostik als möglichen Auslöser und therapeutischen Ansatz der ITP wird bei allen ITP-Patienten empfohlen.

Autoantikörper gegen Glykoproteinrezeptor-Antigene können die Diagnose einer ITP bei atypischem Verlauf unterstützen.

## Therapie der Immunthrombozytopenie

Der Beginn einer ITP-Therapie sollte nicht von einem Thrombozytenschwellenwert abhängig gemacht werden. Vielmehr sind eine Vielzahl von Faktoren für die Therapieentscheidung von Bedeutung:

- Blutungsanamnese: Liegen eher klein- oder großflächige Hämatome vor? Kommt es zu mukosalen Blutungen oder Epistaxis? Sind diese selbstlimitierend oder prolongiert, ist sogar ein ärztliches Eingreifen erforderlich?

- Kommt es zu größeren inneren Einblutungen oder ZNS-Blutungen?
- Akutes oder chronisches Geschehen?
- Bisherige Therapie, deren (Miss-)Erfolge und mögliche Nebenwirkungen?
- Patientenpräferenzen
- Einschränkungen in Beruf oder Alltagsleben / Hobbies
- Zugang zu fachärztlicher Versorgung
- Therapiephasen (akut, persistierend, chronisch) mit verschiedenen Therapiezielen

Allgemein gilt eine Thrombozytenzahl von  $< 20-30$  Gpt/l als Situation, in der eine Therapieeinleitung großzügiger gehandhabt werden sollte. Bei derart niedrigen Thrombozytenwerten kommt es häufiger zu Blutungsereignissen. Auch machen akute Organblutungen, z. B. intrakraniell, einen sofortigen Therapiestart notwendig.

### Erstlinientherapie

#### a. Kortikosteroide

Die Einleitung einer Therapie mit Steroiden ist weiterhin die Erstlinientherapie der Wahl. Bisherige Therapieemp-

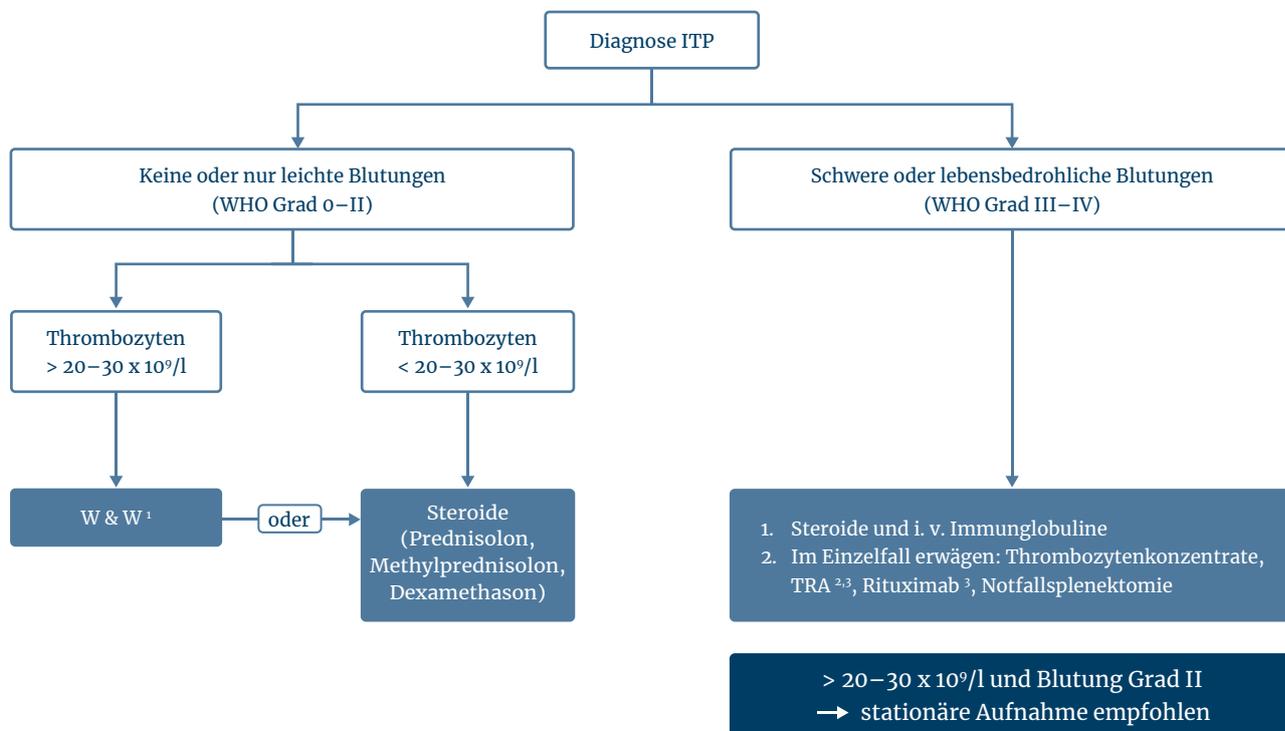


Abbildung 1: Erstlinientherapie gem. Onkopedia-Leitlinie Immunthrombozytopenie<sup>1</sup>

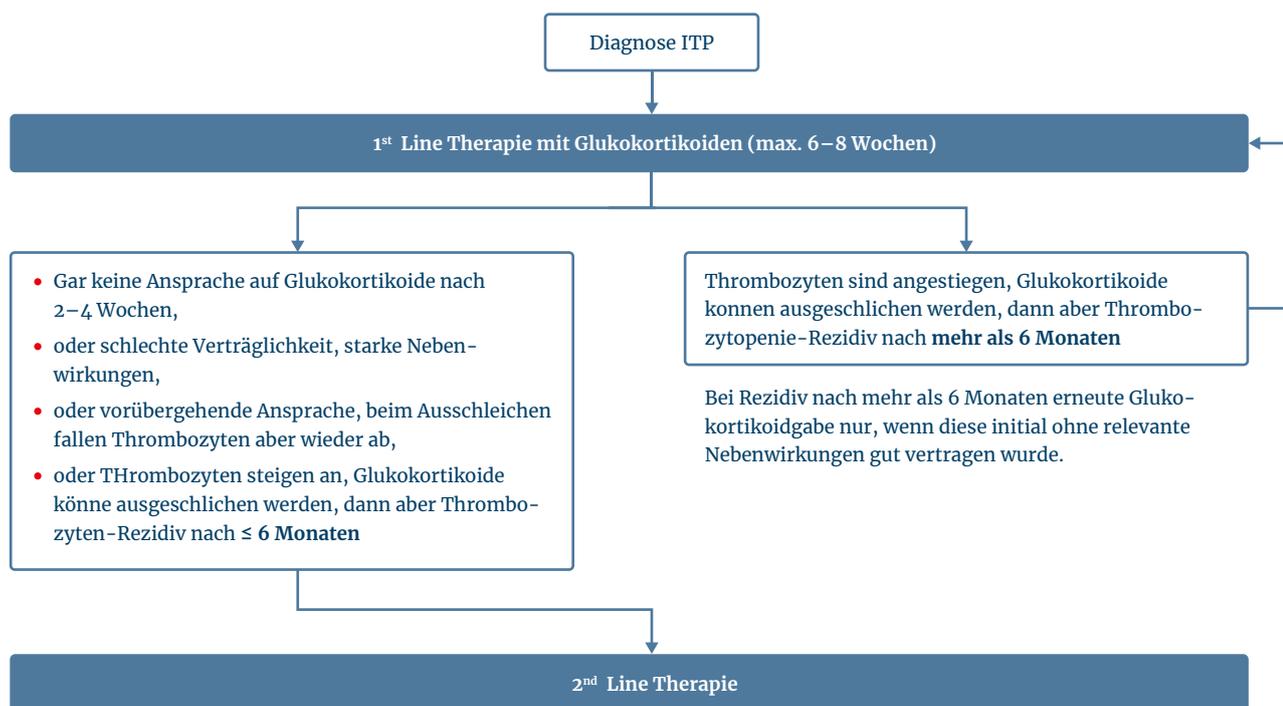


Abbildung 2: Weg zur Zweitlinientherapie, zitiert nach Matzdorff A. et al.<sup>3</sup>

fehlungen beruhen häufig auf dem McMillan-Schema mit Prednisolon 1 mg/kg KG und einer monatelangen Ausschleichphase oder auf einer Dexamethasonstoßtherapie von 40mg an vier Tagen. Die initialen Ansprechraten sind für beide Schemata mit etwa 80 % gleich hoch wobei die lang anhaltenden Ansprechraten über zwölf Monate bei nur 30 % und langanhaltende komplette Remission bei nur etwa 20 % angegeben werden<sup>4</sup>.

Allseits bekannt sind die typischen Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, cushingoider Habitus, Diabetes mellitus, Osteoporose. Darüber hinaus besteht ein kumulatives Dosis-Risiko für Infektionen, Herzinfarkte, Herzerkrankungen oder Gefäßerkrankungen, sodass inzwischen eine Therapiedauer von > 6–8 Wochen nicht zu empfehlen ist<sup>5</sup>. Weiterhin besteht in den nationalen wie auch internationalen Leitlinien ein klarer Konsens zur Vermeidung von Kortison-Erhaltungstherapien sowie zum unmittelbaren Einsatz von Zweitlinienmedikamenten bei einem Abfall der Thrombozyten im Ausschleichprozess der Steroide.

### b. Intravenöse Immunglobuline (IVIg)

IVIg sind eine schon lange bekannte, meist schnelle, aber oft nicht nachhaltig wirksame Therapieoption für ITP-Patienten. Empfohlen ist der Einsatz im Rahmen von akuten Blutungsereignissen oder wenn die Thrombozytenzahlen

innerhalb eines kurzen Zeitfensters angehoben werden müssen, z. B. vor einer Geburt oder Operation. Empfohlen ist eine Dosis von 0.8–1 g/kg KG an ein (bis zwei) aufeinander folgenden Tagen. Dies bewirkt in > 90 % aller Patienten einen raschen Anstieg der Thrombozyten.

## Zweitlinientherapie

### a. Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TPO-RA)

Mit der Entwicklung und Markteinführung der TPO-RA verschob sich der Fokus der Therapie von der Modulierung der Immunreaktion hin zu einer gesteigerten Thrombopoese. Verglichen mit anderen Erkrankungen, die durch einen Thrombozytenmangel gekennzeichnet sind, fanden sich in der ITP nur leichte erhöhte Thrombopoetinspiegel. Eine Stimulation der Thrombopoese durch synthetische Rezeptoragonisten resultierte daher in erhöhten Thrombozytenzahlen. Seit über zehn Jahren sind Romiplostim bzw. Eltrombopag in der EU zugelassen. Eine Vielzahl von Studien belegt den Nutzen von TPO-RA als Zweitlinientherapie nach dem Versagen von Steroiden und IVIg. Nach der Einführung von Avatrombopag Anfang 2021 steht eine weiterer oraler TPO-RA zur Verfügung, welcher auch mit der Nahrung zusammen eingenommen werden kann und sich somit auch für eine Versorgung von Patienten mit Nahrungssonde oder Compliance-Problemen anbietet.

Allen TPO-RA gemein ist ein erhöhtes Thromboserisiko sowohl arteriell als auch venös, insbesondere wenn weitere klassische Risikofaktoren wie Rauchen, orale Antikontrazeptiva, Bluthochdruck etc. oder Serummarker wie z. B. ein positives Lupus-Antikoagulant vorliegen. In einer Metaanalyse wurde das thrombembolische Risiko unter einer TPO-RA-Therapie mit einer Hazard Ratio von 1,82 angegeben<sup>6</sup>. Im Vergleich dazu werden allerdings auch für Glukokortikoide eine erhöhte Thromboserate mit einer Hazard Ratio von 2-3 sowie für die Splenektomie von 1,5-2,5 angegeben.

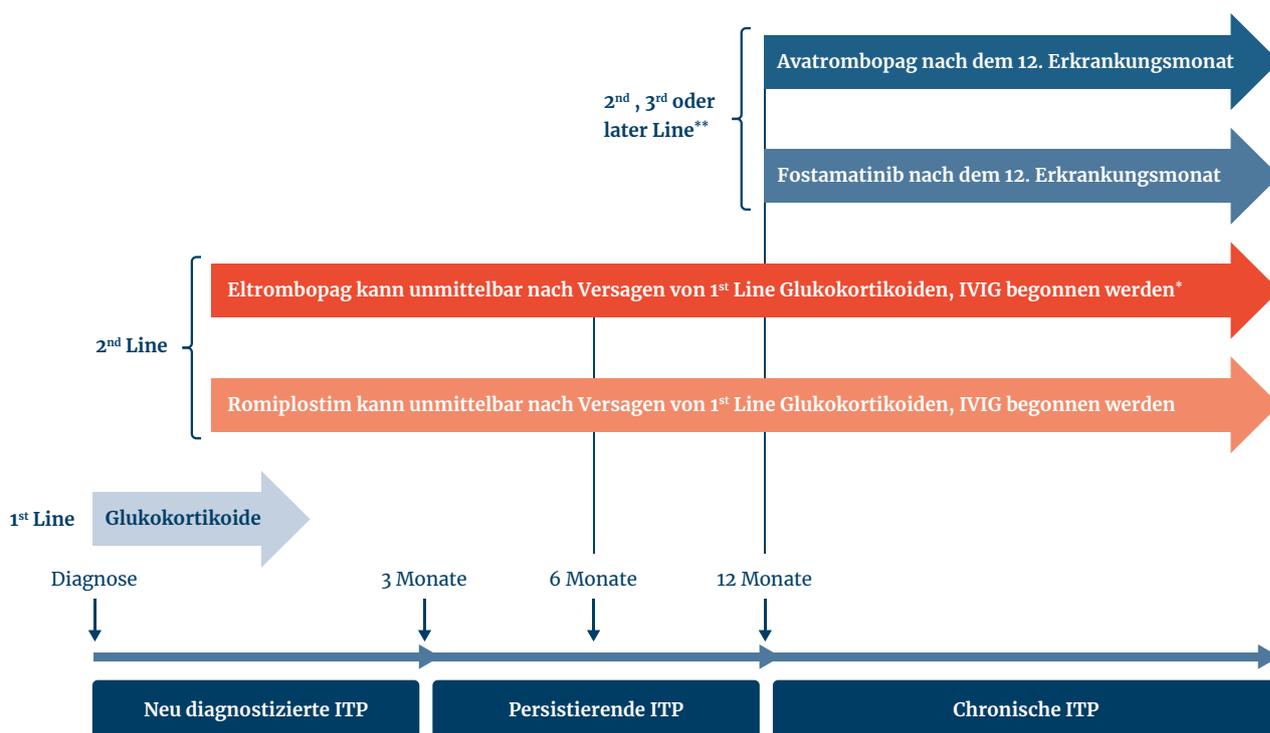
Weitere Nebenwirkungen von TPO-RA sind häufig unspezifische gastrointestinale Symptome wie Übelkeit oder Diarrhoen, Leberwerterhöhung, Bluthochdruck und Kopfschmerzen. Die initial befürchtete Ausbildung einer Knochenmarkfibrose wurde in histopathologischen Untersuchungen nur gelegentlich und in leichter Ausprägung nachgewiesen und ist reversibel.

Aktuell können Romiplostim und Eltrombopag bereits unmittelbar nach dem Versagen der Erstlinientherapie eingesetzt werden.

## b. Fostamatinib

Fostamatinib ist ein seit 2020 nach dem Versagen einer Erstlinientherapie, allerdings erst in der chronischen Phase (> zwölf Monate nach Erstdiagnose) zugelassener Inhibitor der splenischen Tyrosin Kinase (SYK). Das Molekül SYK spielt eine zentrale Rolle in der Signaltransduktion in den B-Zellen, Makrophagen und Monozyten. Eine Aktivierung des Rezeptors führt zu einer Phagozytose Antikörper-beladener Thrombozyten. Die Ansprechraten (Thrombozyten > 50 Gpt/l) betragen in der Zweitlinientherapie bis zu 80 %, während in späteren Therapielinien das Ansprechen nur noch 40 % betrug. Seit 2020 besteht eine EMA-Zulassung für Fostamatinib.

Fostamatinib wies in den Zulassungsstudien eine auffällig geringe Rate an thromboembolischen Ereignissen auf und scheint daher insbesondere für thrombophile Risikopatienten geeignet zu sein. Neben gastrointestinalen Symptomen wie Durchfall und Übelkeit ist die Ausbildung oder Verstärkung einer arteriellen Hypertonie eine häufige Nebenwirkung. Insbesondere in den ersten Therapiewochen sollte auf das gastrointestinale Nebenwirkungsmanagement geachtet werden.



\* In der Schweiz hat Eltrombopag noch nicht die Zulassung unmittelbar nach Versagen der Erstlinientherapie, kann also weiterhin nur nach einer Erkrankungsdauer von mindestens 6 Monaten verordnet werden. \*\* Avatrombopag und Fostamatinib können auch als 2<sup>nd</sup> Line-Therapie gegeben werden, wenn bisher nur eine Therapielinie (z. B. nur Glukokortikoide) gegeben wurden. Allerdings darf die bisherige Erkrankungsdauer nicht kürzer als ein Jahr sein (Zulassung nur für chronische ITP).

Abbildung 3: Krankheitsphasen der ITP und Zulassungsstatus der verschiedenen Wirkstoffe nach Matzdorff et al.<sup>3</sup>

### c. Splenektomie

Eine Entfernung der Milz führt bei 2/3 aller ITP-Patienten zu einer Remission. Allerdings besteht vor allem eine postoperative Morbidität von ca. 10 %, welche vor allem durch Pneumonien oder Wundinfektionen hervorgerufen wird. Eine gefürchtete Nachwirkung der Splenektomie ist das Krankheitsbild der *overwhelming post-splenectomy infection* (OPSI-Syndrom), eine Sepsis durch häufig *Streptococcus pneumoniae* mit hohen Mortalitätsraten. Daher sind präoperative Impfungen gegen Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* Typ B und Meningokokken obligat. Auch eine regelmäßige Gripeschutzimpfung ist, unabhängig vom Patientenalter, bei splenektomierten Patienten anzustreben. Auch wenn die Splenektomie die Chance auf Therapiefreiheit bietet, wird sie aktuell in Deutschland zur Therapie der ITP kaum noch durchgeführt

### d. Rituximab

Rituximab ist ein seit vielen Jahren in der Behandlung von hämatologischen oder rheumatologischen Erkrankungen eingesetzter CD20-Antikörper, welcher durch B-Zell-Depletion eine Abnahme der zirkulierenden Auto-Antikörper bewirkt. Verschiedene Therapieregime mit unterschiedlichen Dosierungen konnten keine Überlegenheit einer bestimmten Dosierungsstrategie feststellen. Über die Hälfte der Patienten erreicht, insbesondere bei bisher kürzerer Krankheitsdauer, eine Remission. Die längerfristigen Remissionsraten betragen jedoch nur 20–30 %. Die Verträglichkeit ist im Allgemeinen gut, lediglich Infusionsreaktionen wie Übelkeit, Fieber oder Kopfschmerzen treten gelegentlich auf. Beachtung verdient die erhöhte Infektionsrate. Formal ist Rituximab nicht zur Therapie der ITP zugelassen, wird jedoch von diversen Leitlinien als Therapieoption empfohlen.

### e. Weitere historische Therapieansätze

Für eine Vielzahl weiterer Medikamente ist in der Vergangenheit eine Wirkung bei ITP-Patienten gezeigt worden, häufig als Kombinationstherapie mit Steroiden und im *Off-Label*-Einsatz. Überwiegend handelt es sich um Immunsuppressiva wie Ciclosporin A, Mycophenolat-Mofetil oder Tacrolimus. Auch Azathioprin oder Cyclophosphamid konnten mit Erfolg in der ITP-Therapie eingesetzt werden. Aufgrund des häufig erst nach einigen Wochen bis Monaten einsetzenden Therapieeffektes und des weiten Nebenwirkungspektrums (u. a. Neutropenien, vermehrte Infektionsraten, Leber- oder Niereninsuffizienz) ist ein Einsatz dieser Substanzen jedoch sorgfältig abzuwägen. Heutzutage werden, auch aufgrund der besseren Studien-

lage, diese Substanzen nur noch nach Therapieversagen etablierter Therapien wie TPO-RA und Syk-Inhibitoren empfohlen.

## Neue Therapieansätze – Laufende Studien

### a. Bruton-Kinase-Inhibitoren

Die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) hat eine zentrale Rolle in der Reifung von B-Zellen sowie der Aktivierung von Makrophagen inklusive der Steuerung der Phagozytose. BTK-Inhibition ist Gegenstand vieler Therapiestudien bei hämatologischen und Autoimmun-Erkrankungen. Auch für die ITP liegen mehrere positive Studienergebnisse für den BTK-Inhibitoren Rilzabrutinib vor<sup>8</sup>. Eine Phase-III-Studie (LUNA 3) mit Rilzabrutinib bei ITP erreichte ihren primären Endpunkt. Die Zulassung der Substanz für die ITP wird daher 2025 erwartet.

### b. Inhibition des neonatalen Fc-Rezeptors

Durch Bindung an den sogenannten neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) werden IgG-Antikörper vor intrazellulärem Abbau geschützt und die Halbwertszeit dieser Antikörper verlängert. Eine Blockade des FcRn führt daher zu einer vermehrten Degradation von (Auto-)Antikörpern.

Efgartigimod als FcRn-Blocker konnte in der ADVANCE-IV-Studie gegen Placebo bei stark vortherafierten Patienten eine signifikante Verbesserung der Thrombozytenzahl vorweisen. Ca. 20 % der Patienten wiesen eine anhaltende PLT > 50 Gpt/l auf, die Nebenwirkungen scheinen moderat zu sein<sup>9</sup>. Efgartigimod hat eine Zulassung zur Behandlung der Myasthenia gravis, eine Zulassung zur Therapie der ITP ist bisher noch nicht erfolgt.

### c. BAFF-Rezeptor-Antikörper

Das Zytokin BAFF (B-Zell-aktivierender Faktor) spielt für die Aktivierung, Differenzierung und Überleben von B- und Plasmazellen eine Schlüsselrolle. Belimumab als BAFF-Rezeptor-Antikörper wurde in Kombination mit Rituximab bei ITP-Patienten in einer Phase-II-Studie mit anhaltenden Ansprechraten von bis zu 80 % und 67 % kompletten Remissionen erfolgreich eingesetzt<sup>10</sup>. Zum Vergleich dienen die historischen anhaltenden Ansprechraten von ca. 30 % unter einer Rituximab-Therapie<sup>11</sup>.

Aktuell wird die Wirksamkeit des BAFF-Inhibitors Ianalumab bei ITP in mehreren Phase-III-Studien auch in Kombination mit etablierten Therapiestrategien wie Steroiden und TPO-RA überprüft.

## Therapie der multipel refraktären Patienten – Kombinationen

Sprechen Patienten auf mehrere Therapielinien nicht oder nur unzureichend an, muss die Diagnose einer primären ITP in jedem Falle reevaluiert werden. Mögliche andere Ursachen wie ein MDS, Autoimmunerkrankungen oder ein Lymphom zeigen sich mitunter erst verzögert.

Ist weiterhin eine spezifische ITP-Therapie notwendig, wird zumeist eine Kombination aus TPO-RA und immunsuppressiven Substanzen wie Steroiden, Ciclosporin, Azathioprin oder auch Fostamatinib empfohlen. Studien mit Kombination mehrerer Wirkstoffe weisen Ansprechraten von bis zu 40 % bei teils multipel vorbehandelten Patienten auf.

## Absetzstrategien

Nach dem Erreichen eines stabilen Thrombozytenniveaus  $> 50$  Gpt/l kann einen Versuch unternommen werden, die vorher ausgewählte Medikation abzusetzen bzw. auszuschleichen. Für die TPO-RAs besteht die Empfehlung einer langsamen Dosisreduktion. Ein unmittelbares Absetzen kann zu einem starken Abfall der Thrombozyten führen – „Rebound“. Ein aktuell empfohlenes Protokoll reduziert, nach einer Phase von mind. sechs Monaten mit ausreichendem Therapieansprechen, alle zwei Wochen die Dosis bis schließlich die Medikation ganz abgesetzt werden kann. Bis zu 30 % der Patienten können durch das genannte Prozedere ohne Therapie eine stabile Remission erhalten<sup>12</sup>.

## Spezielle Situationen

### ITP und Schwangerschaft

Milde Thrombozytopenien von  $100-150 \times 10^9/L$  sind in der Schwangerschaft nicht selten. Meist handelt es sich um Gestationsthrombozytopenien, die keiner weiteren Behandlung bedürfen<sup>13</sup>. Die ITP ist in der Schwangerschaft – zum Glück – selten mit 1:1.000 bis 1:10.000. In 70–90 % der Fälle ist die ITP vorbekannt, bei 10–30 % wird sie erst in der Schwangerschaft neu entdeckt. Die Hälfte der schwangeren ITP-Patientinnen bedarf einer Therapie, z.B. bei Blutungen oder wenn die Werte unter  $20-30 \times 10^9/L$  fallen. Zum Ende der Schwangerschaft sollten die Werte höher liegen. Für die vaginale Entbindung werden Werte über  $50 \times 10^9/L$  gefordert, für eine Sectio oder eine Leitungsanästhesie bei der Entbindung  $70-80 \times 10^9/L$ . Therapie:

- Steroide [Predniso(lo)n]: meist reichen  $10-20$  mg/d, Dexamethason ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.
- Wenn Steroide nicht vertragen werden, kann man alternativ oder ergänzend i.v. Immunglobuline anwenden. Immunglobuline können wiederholt und besonders zum Ende der Schwangerschaft zur weiteren Anhebung der Thrombozytenzahl vor Entbindung (und evtl. PDA) gegeben werden.
- Bei Schwangeren wird Rituximab aufgrund des *Off-Label*-Status nur sehr zurückhaltend empfohlen. Für TPO-Rezeptor-Agonisten gibt es kleine Fallserien oder Einzelfallberichte<sup>14</sup>. Wenn der Entbindungstermin naht, keine Therapie bisher ausreichend angesprochen hat und das Behandlungsteam mit dem „Rücken zur Wand steht“ wäre die Gabe eines TPO-Rezeptor-Agonisten allerdings kein Behandlungsfehler.

Eine aktuelle Studie findet bei  $1/4$  der Neugeborenen von ITP-Patientinnen eine zumindest vorübergehende Thrombozytopenie<sup>15</sup>. Bei Blutungszeichen wird ein Schädelsonographie und eine Thrombozytenzahlbestimmung aus der Skalpvene empfohlen. Für weitere Informationen zu Schwangerschaft und ITP sei auf die aktuelle Onkopaedia-Leitlinie Immunthrombozytopenie<sup>1</sup> und entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen<sup>16-18</sup>.

## Ausblick

Die Therapie der ITP hat sich in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte müssen mit den neuen Wirkstoffen und ihren Zulassungen vertraut sein. Zahlreiche weitere Substanzen sind aktuell „in der Pipeline“ und für unsere Patienten, auch für diejenigen mit refraktärer oder häufig rezidivierender ITP, gibt es jetzt zahlreiche helle Lichter am Ende des Tunnels. ■

## Die Autoren



### Dr. med. Thomas Stauch

Facharzt für Innere Medizin mit Hämatologie und Onkologie.  
Praxis für Hämatologie und Onkologie Jena  
[Thomas.Stauch@med.uni-jena.de](mailto:Thomas.Stauch@med.uni-jena.de)



### Dr. med. Karolin Trautmann-Grill

Fachärztin für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie mit Zusatzbezeichnung Hämostaseologie.  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik und Poliklinik I, TU Dresden  
[Karolin.Trautmann@ukdd.de](mailto:Karolin.Trautmann@ukdd.de)



### PD Dr. med. Oliver Meyer

Facharzt für Transfusionsmedizin  
Medizinischer Geschäftsführer des Blutspendedienst der Landesverbände des DRK in Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Oldenburg und Bremen gGmbH  
[oliver.meyer@bsd-nstob.de](mailto:oliver.meyer@bsd-nstob.de)



### Prof. Dr. med. Axel Matzdorff

Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie und der Zusatzweiterbildung Hämostaseologie  
Leiter der hämatologisch-onkologischen Ambulanz des Werner Forßmann Krankenhauses in Eberswalde  
[axel.matzdorff@klinikum-barnim.de](mailto:axel.matzdorff@klinikum-barnim.de)

Weitere Informationen zu den Autoren finden Sie unter

[www.drk-haemotherapie.de/autoren](http://www.drk-haemotherapie.de/autoren)



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/45-itp](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/45-itp)

Dr. Marcel Grauer, Dr. Mario Majchrzak

# Quantifizierung von ATP in Erythrozytenkonzentraten

**ZUSAMMENFASSUNG** Die Qualitätssicherung von Erythrozytenkonzentraten (EK) über ihre Haltbarkeit von bis zu 42 Tagen ist essenziell für die klinische Versorgung. Ein zentraler Funktionsparameter ist der intrazelluläre Adenosintriphosphat-(ATP)-Gehalt als Marker für metabolische Aktivität und strukturelle Integrität. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) fordert ATP als verpflichtenden Vitalitätsparameter bei Zulassungsuntersuchungen. Der Wegfall des etablierten ATP-Hexokinase-Kits von DiaSys erfordert einen geeigneten Ersatz – besonders im Hinblick auf DEHP-freie Beutelsysteme. In Kooperation mit Promega wurde ein luminometrischer ATP-Assay erfolgreich implementiert. Dieser Artikel beleuchtet die regulatorischen Anforderungen, die klinische Relevanz und praktische Aspekte bei der Einführung des neuen Verfahrens zur ATP-Bestimmung.

**SUMMARY** The quality assurance of erythrocyte concentrates (EC) over their shelf life of up to 42 days is essential for clinical care. A key functional parameter is the intracellular adenosine triphosphate (ATP) content as a marker for metabolic activity and structural integrity. The Paul Ehrlich Institute (PEI) requires ATP as a mandatory vitality parameter in approval tests. The discontinuation of the established ATP hexokinase kit from Diasys requires a suitable replacement – especially with regard to DEHP-free bag systems. In cooperation with Promega, a luminometric ATP assay was successfully validated and implemented. This article highlights the regulatory requirements, clinical relevance, and practical aspects of introducing the new ATP determination method.

## Hintergrund zur Umstellung auf DEHP-freie Systeme

Die EU-Verordnung (REACH) sieht vor, dass Medizinprodukte mit dem Weichmacher DEHP (Di(2-ethylhexyl)-phthalat) ab dem 30.06.2030 nicht mehr hergestellt oder in Verkehr gebracht werden dürfen<sup>1</sup>. Dies betrifft insbesondere Blutbeutel- und Apheresesysteme, die bei der Herstellung und Lagerung von Blutkomponenten wie Erythrozytenkonzentraten (EK) oder Stammzellpräparaten verwendet werden.

## Auswirkungen auf die Herstellung und Zulassung von EK

Die Umstellung auf DEHP-freie Systeme hat direkte Auswirkungen auf die Herstellungsprozesse und damit auch

auf die Zulassungsanforderungen für Erythrozytenkonzentrate (EK) als Arzneimittel:

- Validierungspflicht: Jede Änderung am verwendeten System (z. B. neuer Beuteltyp) erfordert eine Validierung durch die herstellende Einrichtung. Dies betrifft sowohl die Kompatibilität mit dem Herstellungsprozess als auch die Auswirkungen auf die Produktqualität.
- Zulassungsrelevanz: Da EK in Deutschland als Arzneimittel gelten, unterliegen sie der Zulassungspflicht durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Änderungen am Herstellungsprozess – wie der Wechsel auf DEHP-freie Systeme – machen Änderungsanzeigen oder Neuzulassungen erforderlich.

Für die antragstellenden Blutspendedienste oder herstellenden transfusionsmedizinischen Einrichtungen er-

Weichmacherwechsel bei	Benötigte Daten aus Validierung und/oder Qualitätskontrolle (QK)	Risikobewertung durch Antragsteller
Entnahme- und Prozessierungssets (Apheresesets, Vollblut-Entnahmesets) mit Änderung des Lagerbeutels, WM-Wechsel bei Babybeuteln	Komplette QK- und Haltbarkeitsdaten inkl. Funktionsdaten (mit ATP-, K+-, Hämolyserate) zusätzlich Sechs-Monats-Daten	erforderlich

**Tabelle 1:** Spezifische Anforderungen bei Erythrozytenkonzentraten (auch bestrahlt, kryokonserviert)

geben sich im Zuge des Wechsels des Weichmachers in Blutbeutelssystemen – wie auch bei der Herstellung von Erythrozytenkonzentraten – spezifische regulatorische und qualitätsbezogene Anforderungen, die im Rahmen der Zulassung und Validierung zwingend zu erfüllen sind und bedürfen einer zustimmungspflichtigen Änderungsanzeige (**Tabelle 1**)<sup>2</sup>.

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), als zuständige Bundesoberbehörde bewertet und überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Blutpräparate<sup>3</sup>. Im Rahmen von Zulassungsverfahren von Erythrozytenkonzentraten sind daher Daten zur Qualität und Haltbarkeit vorzulegen. Die umfassenden Stabilitätsdaten sind unter anderem erforderlich, die Vitalität der Erythrozyten über den gesamten vorgesehenen Lagerzeitraum zu belegen. Neben den Standard-Qualitätskontrollparametern bei EK sind ein zentraler Bestandteil dieser Haltbarkeitsstudien die Quantifizierung von Kalium und des intrazellulären Adenosintriphosphats (ATP)<sup>4</sup>. ATP ist ein essenzieller Marker, da es als Indikator für die metabolische Aktivität und Integrität der Zellmembran dient. Ein signifikanter Abfall des ATP-Gehalts während der Lagerung kann auf eine eingeschränkte Funktionalität der Erythrozyten hinweisen, was die Transfusionseffektivität beeinträchtigen könnte. Im Rahmen der Einreichung von Zulassungs- oder Änderungsanträgen sind ATP-Daten in standardisierten Tabellenformaten zu dokumentieren. Diese umfassen typischerweise Messzeitpunkte zu Beginn, in der Mitte und am Ende der Lagerzeit (z. B. Tag 1, 21, 35, 42). Zusätzlich sind die vollständige Methodenbeschreibung, Validierungsberichte sowie ggf. Vergleichsdaten mit der bisherigen Methode beizufügen.

## ATP als Vitalitätsparameter – Klinische Relevanz

Adenosintriphosphat (ATP) ist für Erythrozyten von zentraler Bedeutung, da es als primäre Energiequelle nahezu alle energieabhängigen zellulären Prozesse ermöglicht.

Die Energiegewinnung in Erythrozyten erfolgt hauptsächlich über die anaerobe Glykolyse, in der Glukose bis Laktat abgebaut wird und insgesamt zwei Moleküle ATP pro Glukose-Einheit liefert. Über die Rolle als Energielieferant hinaus übernimmt ATP in Erythrozyten eine Vielzahl essenzieller Funktionen, die deren strukturelle Integrität und physiologische Leistungsfähigkeit maßgeblich beeinflussen. Diese Aspekte gewinnen insbesondere im transfusionsmedizinischen Kontext an Bedeutung, da der ATP-Gehalt zu einem wichtigen Qualitätsindikator für

Messzeitpunkt	Parameter	Einheit
Messung direkt nach der Herstellung	Leukozyten	/µl x 10 <sup>6</sup> /Einheit
	Thrombozyten	/µl x 10 <sup>9</sup> /Einheit
	Volumen	ml
	Hämatokrit	l/l
Messung direkt nach Herstellung und im Abstand von max. zehn Tagen bis zum Ende der Haltbarkeit	Gesamt Hb	g/l g/Einheit
	freies Hb	mg/ml g/Einheit
	Hämolyserate	%
	ATP	µmol/l µmol/gHb
	freies Kalium	mmol/l

**Tabelle 2:** Validierungsparameter zu Qualität und Haltbarkeit von Erythrozytenkonzentraten (für Zulassung, Änderung im Herstellungsverfahren)

Aspekt	ATP-Funktion	Klinische Relevanz (bei EK)
Zellfunktion & Homöostase	ATP ist essenziell für die Aufrechterhaltung des ionischen Gradienten ( $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , sowie $\text{Mg}^{2+}$ , $\text{Ca}^{2+}$ ), der Zellmorphologie und der Membranstabilität durch Bereitstellung metabolischer Energie für Ionenpumpen	Ein erhöhter ATP-Gehalt reduziert lagerungsinduzierte Zellschäden und minimiert das Risiko der Hämolyse
Membranintegrität	Unterstützt die strukturelle Integrität der Erythrozytenmembran und inhibiert die Bildung von Mikrovesikeln	Stabilität der Zellmembran begünstigt die posttransfusionelle Überlebensdauer und reduziert inflammatorische Reaktionen
Verformbarkeit & Mikrozirkulation	ATP ermöglicht die zytoskelettabhängige Deformierbarkeit, wodurch die Passage durch enge Kapillaren erleichtert wird	Optimierte Gewebeoxygenierung nach Transfusion durch erhöhte zirkulatorische Effektivität transfundierter Erythrozyten
Seneszenzprozesse	ATP trägt zur Vermeidung vorzeitiger eryptotischer Prozesse bei und verlängert die Lebensspanne zirkulierender Erythrozyten	Verlängerte Persistenz der transfundierten Erythrozyten im Empfängerkreislauf, was die Effektivität der Transfusion erhöht

Tabelle 3: ATP-Gehalt in Erythrozyten, Funktion und klinische Relevanz

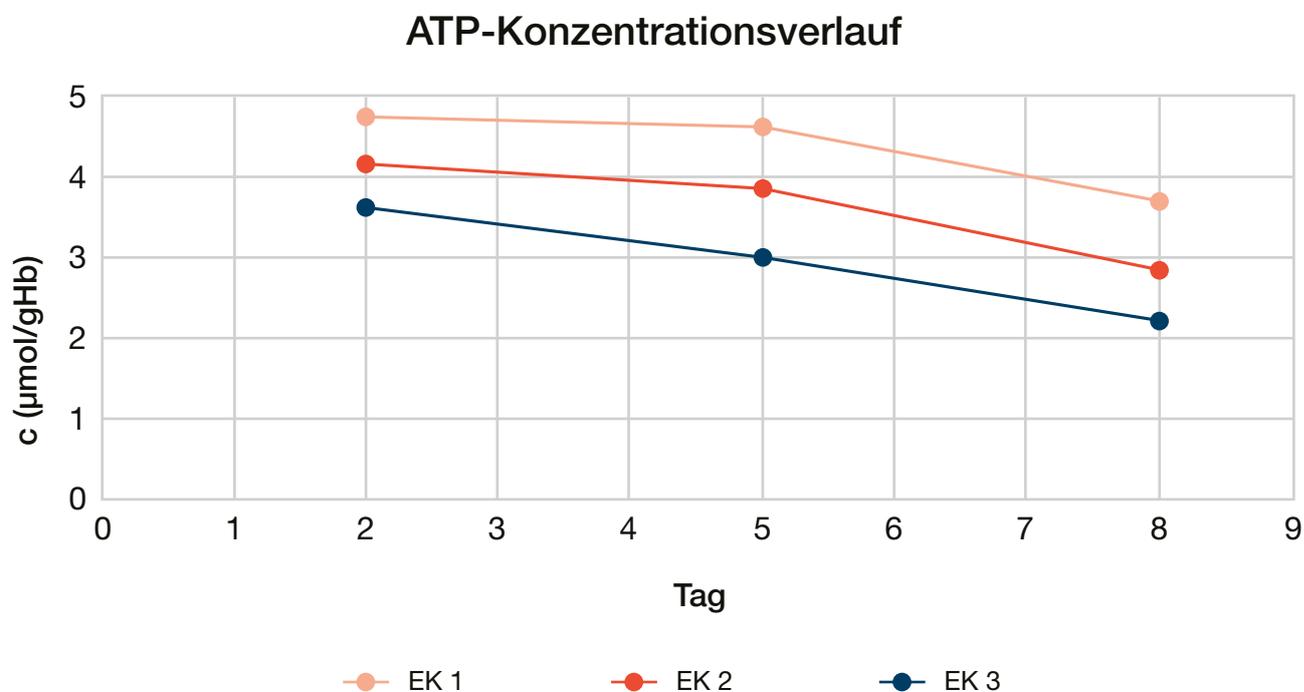
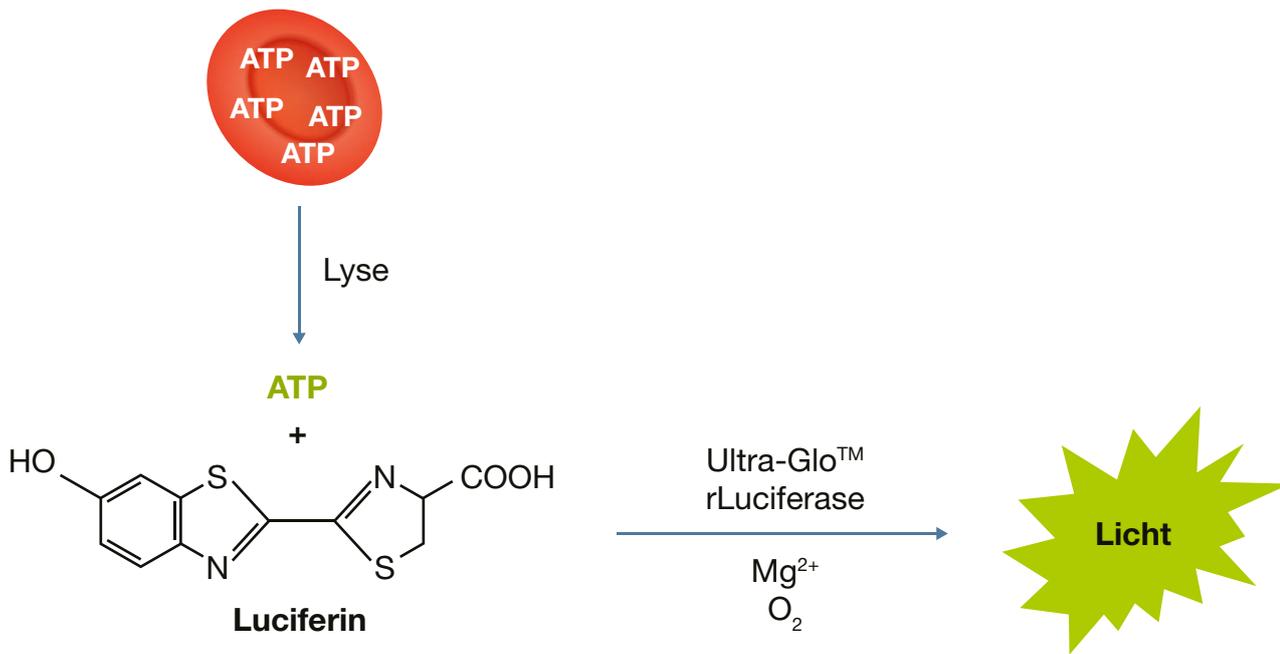


Abbildung 1: ATP-Konzentrationsverlauf von drei kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten über einen Zeitraum von acht Tagen



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der luciferasebasierten Biolumineszenzreaktion<sup>9</sup>

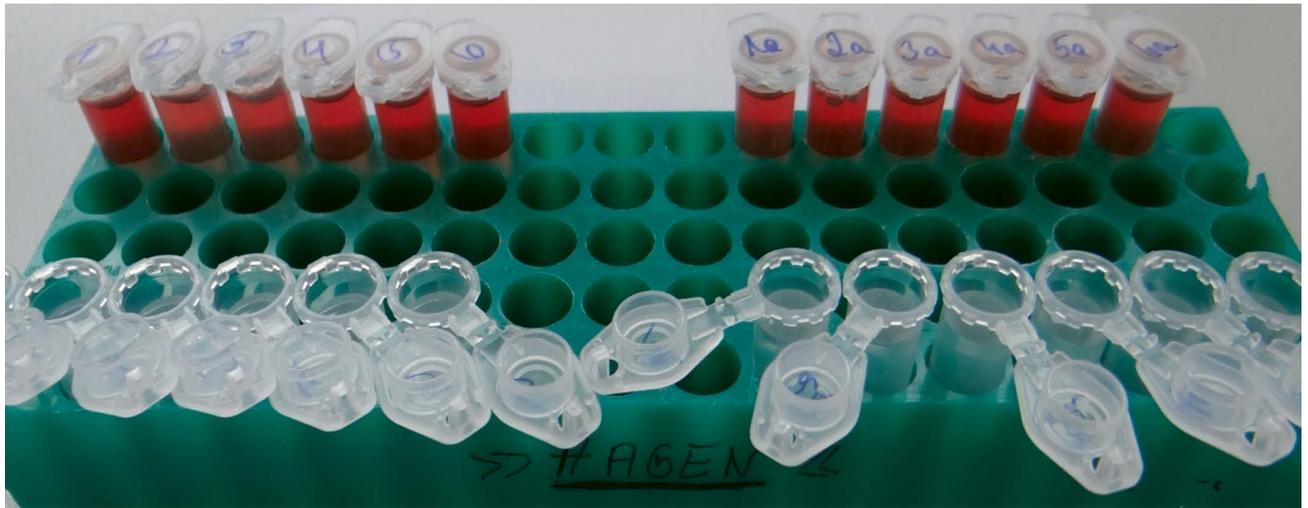
gelagerte Erythrozytenkonzentrate gilt. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen dem intrazellulären ATP-Gehalt und der posttransfusionellen Überlebensfähigkeit der Erythrozyten (**Tabelle 3**)<sup>5-7</sup>.

Insgesamt zeigt sich, dass ATP nicht nur als Energiespeicher, sondern auch als funktioneller Marker für die Qualität und Überlebensfähigkeit von Erythrozyten dient. Sein Erhalt ist eine entscheidende Voraussetzung für die Effektivität von Blutkonserven in der klinischen Anwendung. In Kombination mit anderen Parametern wie Hämolyse, 2,3-Bisphosphoglycerat (2,3-BPG) und extrazellulärem Kalium kann ATP helfen, die Lagerqualität von Erythrozytenkonzentraten umfassend zu beurteilen und gegebenenfalls Lagerzeiten anzupassen. Der ATP-Gehalt sinkt mit zunehmender Lagerungszeit, laut Literatur enthalten frische Zellen eine ATP-Konzentration von 3 bis 5  $\mu\text{mol ATP/gHb}$ <sup>8</sup>. Konzentrationen unterhalb von 1,5  $\mu\text{mol/gHb}$  gelten als kritisch, da sie mit einer deutlich reduzierten Überlebensfähigkeit der Erythrozyten assoziiert sind. Diese Anfangswerte der ATP-Konzentration spiegeln sich auch in aktuellen Studien wider, wie am Beispiel von drei kryokonservierten Erythrozytenkonzentraten demonstriert wird (**Abbildung 1**). Die Daten wurden an drei Zeitpunkten (Tag 2, 5 und 8) nach dem Auftauen der EK erhoben. Die ATP-Konzentration wurde mit einem alternativen bioluminometrischen Assay ermittelt.

## Anwendung eines bioluminometrischen Assays zur Bestimmung des ATP-Gehalts

### Hintergrund

Die Einstellung der Produktion des bislang von vielen Blutspendediensten etablierten Hexokinase-basierten ATP-Testkits „ATP Hexokinase FS“ durch den Hersteller DiaSys stellt aktuell viele transfusionsmedizinische Einrichtungen vor die Herausforderung, eine gleichwertige und regulatorisch akzeptierte Alternative zu etablieren. Parallel werden unterschiedliche Konzepte der Blutspendedienste verfolgt. Der DRK-Blutspendedienst West hat den Fokus auf einen biolumineszenzbasierten Ansatz zur Quantifizierung von ATP in Erythrozytenkonzentraten gelegt. In Zusammenarbeit mit der Firma Promega wurde auf Basis des bestehenden CellTiter-Glo<sup>®</sup> 2.0 Cell Viability-Assays eine Methode zur Untersuchung von Erythrozytenkonzentraten etabliert. Seit der erfolgreichen Validierung findet die Methode Anwendung in der Qualitätskontrolle. Das Verfahren zur ATP-Quantifizierung sowie dessen praktische Umsetzung werden im Folgenden vorgestellt. Ergänzend werden Vergleichsdaten zum Hexokinase-ATP-Assay von DiaSys präsentiert, um das Potenzial der Methode als leistungsfähige und praxistaugliche Alternative für den Einsatz in weiteren Blutspendediensten aufzuzeigen.



**Abbildung 3:** EK-Proben nach dem ersten Verdünnungsschritt 1:100 (oben) und nach dem zweiten Verdünnungsschritt 1:100 (unten)

### Messprinzip

Der eingesetzte Assay basiert auf einer luciferasebasierten Biolumineszenzreaktion zur sensitiven und quantitativen Erfassung von intrazellulärem ATP. Die eigens von der Firma Promega thermostabile Ultra-Glo™-rLuciferase reagiert mit dem nach der Zellyse freigesetztem ATP (**Abbildung 2**)<sup>9</sup>. Die Monooxygenierung von Luciferin in Gegenwart von Mg<sup>2+</sup>, Sauerstoff und ATP resultiert in Emission von Licht in einer Wellenlänge im Bereich von 560–570 nm, dessen Intensität direkt proportional zur Menge an vorhandenem ATP ist.

Die vom Luminometer erfasste Lichtemission wird in relativen Lichteinheiten (RLU) gemessen. Durch die Auftra-

gung der RLU gegen bekannte ATP-Konzentrationen von Standards lässt sich der ATP-Gehalt in unbekanntem Proben zuverlässig quantifizieren.

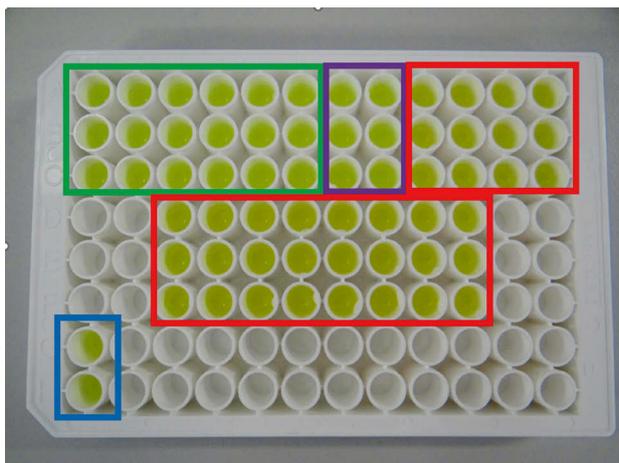
### Probenvorbereitung

Aufgrund der hohen Empfindlichkeit von Luminometern ist eine Verdünnung essenziell, um im linearen Bereich des Detektors aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Optimale Resultate werden mit einem Verdünnungsfaktor von 10.000 erzielt (**Abbildung 3**). Dieser wird durch zwei aufeinanderfolgende 1:100-Verdünnungsschritte der zu analysierenden Erythrozytenkonzentrat-Proben mit destilliertem Wasser erreicht, wobei gleichzeitig eine vollständige Lyse der Erythrozyten erfolgt.

### Durchführung der Messung und Auswertung

Für die Bestimmung des ATP-Gehalts der EK-Proben werden eigens verdünnte Standards und Kontrollen aus kommerziell erhältlichen ATP-Standards von Lonza und Merck verwendet. Insgesamt werden sechs Standards, zwei Kontrollen, die Anzahl der EK-Proben in Triplikaten und der Blank als Duplikat in die jeweiligen vorgesehenen Kavitäten einer weißen 96er Well-Mikrotiterplatte pipettiert. Pro Kavität werden 100 µl benötigt, im Anschluss erfolgt die Zugabe von jeweils 100 µl CellTiter-Glo® 2.0-Lösung (**Abbildung 4**).

Aufgrund des stabilen, „Glow-type“-Lumineszenzsignals können nach einer Wartezeit von zehn Minuten bis drei Stunden mit einem Mikroplatten-Luminometer die RLU der jeweiligen Kavitäten ermittelt und mithilfe eines Datenauswertungstools die ATP-Konzentrationen be-



**Abbildung 4:** Darstellung des 96er Well-Mikroplattenlayouts für eine Messung von zwölf EK-Proben  
(grün=Standards; lila=Kontrollen; rot=EK-Proben; blau=Blank)

## ATP-Standardreihe

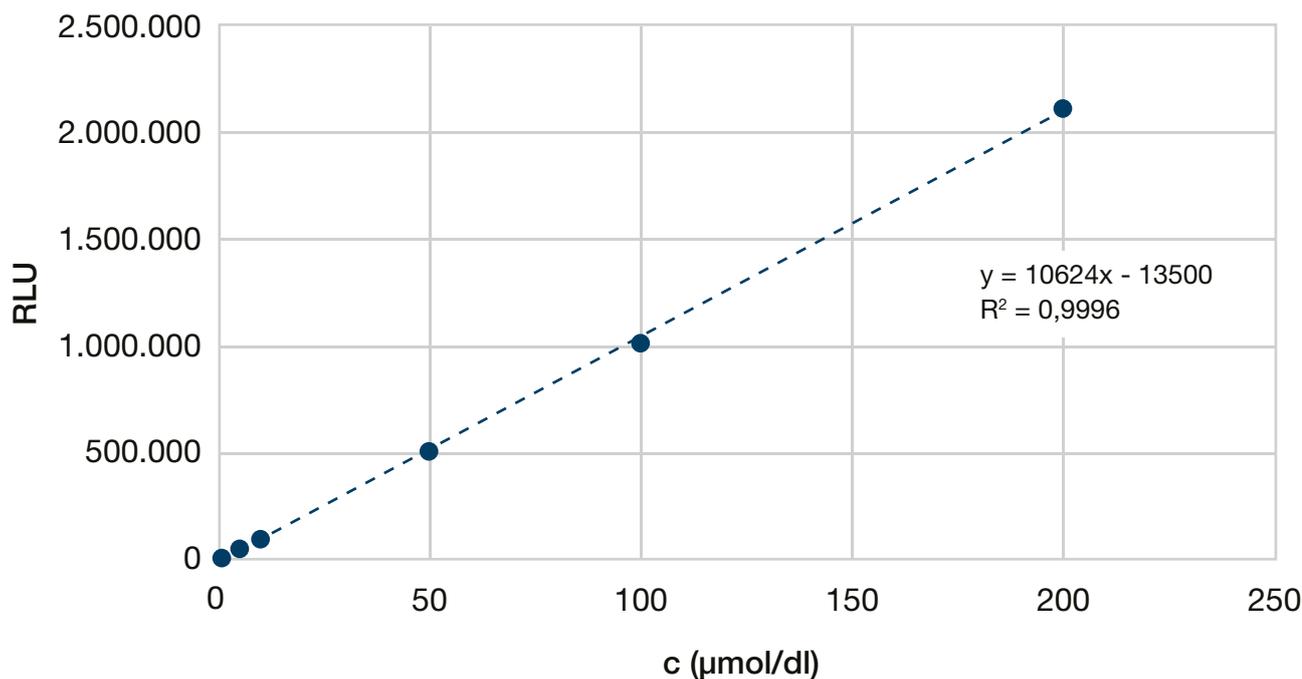


Abbildung 5: Standardkurve: Ermittelte RLU am Luminometer in Abhängigkeit von der ATP-Konzentration

## Vergleich ATP-Konzentration Hexokinase FS vs. CellTiter-Glo® 2.0

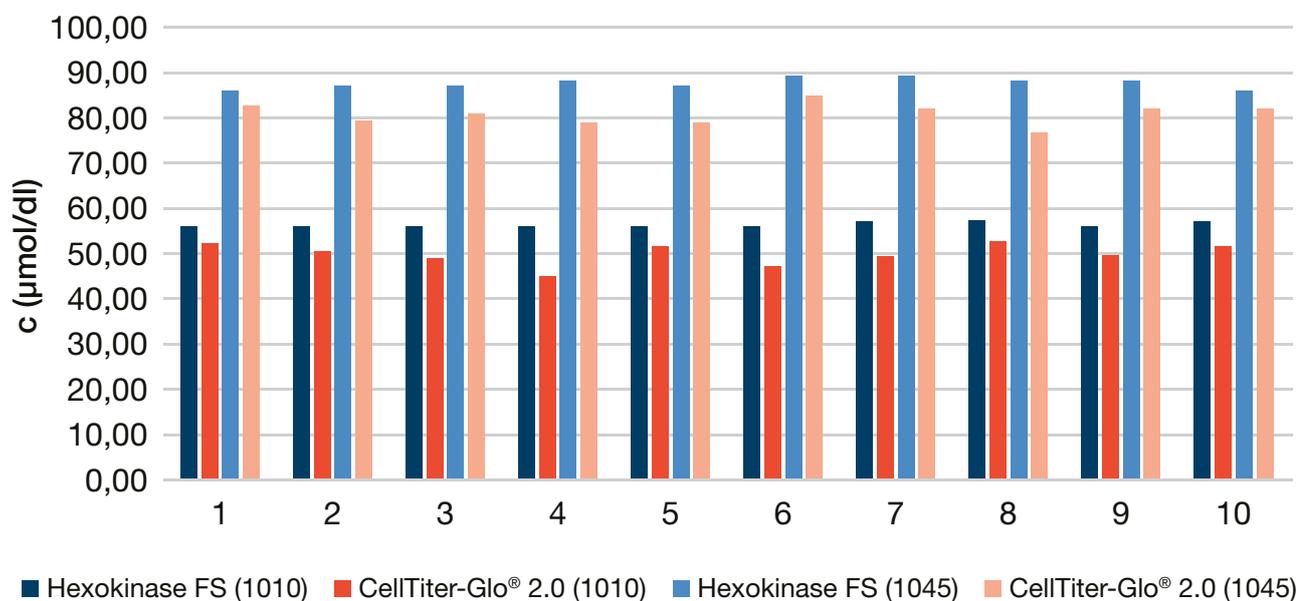


Abbildung 6: Gegenüberstellung der ermittelten ATP-Konzentrationen mit dem ATP Hexokinase FS-Assay (DiaSys) und CellTiter-Glo® 2.0 Cell Viability-Assay (Promega)

rechnet werden. Die bekannten ATP-Konzentrationen der ATP-Standards und die daraus resultierende lineare Regression (**Abbildung 5**) dienen als Grundlage für die Quantifizierung von ATP. In den bisherigen Untersuchungen wurden stets Korrelationskoeffizienten von >0.99 erzielt.

### **Vergleichsmessungen zum ATP Hexokinase FS-Assay von DiaSys**

Im Zuge der Validierung wurden zur Überprüfung der Richtigkeit von einem leukozytendepletierten (1010) und einem zusätzlich bestrahltem EK (1045) jeweils von zehn Proben der ATP-Gehalt bestimmt. Die Messung mit dem Hexokinase FS vom Hersteller DiaSys erfolgte nach Fällung mit Trichloressigsäure photometrisch am Klinisch-chemischen Analyzer Indiko von Thermo Fisher Scientific. Nach Probenverdünnung und Herstellung der Standardreihe wurde der ATP-Gehalt nach Verwendung des CellTiter-Glo® 2.0 Cell Viability-Assays am Luminometer-Modus des GloMax Explorer von Promega bestimmt und die Daten verglichen (**Abbildung 6**).



## ***Insgesamt bietet der CellTiter-Glo® 2.0-Assay eine leistungsstarke, zeiteffiziente und hochsensitive Methode zur ATP-Quantifizierung [...]***

Die Ergebnisse zeigen, dass mit dem Hexokinase-Assay durchgängig geringfügig höhere ATP-Konzentrationen ermittelt wurden, die als Referenzwerte (100 %) herangezogen wurden. Der CellTiter-Glo® 2.0-Assay lieferte im Vergleich dazu leicht niedrigere, jedoch auch konsistente Werte. Die Wiederfindungsraten lagen bei 88,36 % für EK (1010) und 92,15 % für EK (1045), was auf eine gute Wiederfindung der Methode hinweist. Die zehnfachen Einzelmessungen pro Probe zeigten eine hohe Reproduzierbarkeit, was die Zuverlässigkeit beider Verfahren unterstreicht. Die Ergebnisse belegen, dass der CellTiter-Glo® 2.0-Assay trotz geringfügig niedrigerer Absolutwerte eine valide Alternative zur vormals etablierten Hexokinase-Methode darstellen kann – insbesondere im Hinblick auf Routineanwendungen oder methodische Umstellungen.

### **Fazit und Ausblick**

Der CellTiter-Glo® 2.0-Assay überzeugte bisher durch eine Reihe praktischer Vorteile, die ihn besonders für den Einsatz in der Qualitätskontrolle attraktiv machen:

- Hohe Sensitivität, Messungen bis in den Nanomolarbereich möglich
- Einfaches Ein-Schritt-Protokoll ohne komplexe Reagenzienhandhabung
- „Add-Mix-Measure“: Simultane Zellyse und Signalentwicklung
- Messungen von bis zu 22 Proben (Triplikate) gleichzeitig möglich (96 Well-Mikrotiterplatte)
- Bis zu drei Stunden stabiles „Glow-type“-Lumineszenzsignal
- Verdünnte ATP-Standards sind eingefroren langzeitstabil (ca. fünf Monate)
- Keine Zellyse durch Proteinfällung mit TCA notwendig
- Kostengünstiges Reagenz mit einer Haltbarkeit von bis zu drei Jahren

Insgesamt bietet der CellTiter-Glo® 2.0-Assay eine leistungsstarke, zeiteffiziente und hochsensitive Methode zur ATP-Quantifizierung, die sich insbesondere für standardisierte Anwendungen in der Qualitätskontrolle hervorragend eignet.

Die Umstellung auf DEHP-freie Blutbeutelssysteme sowie der Wegfall des bislang eingesetzten Hexokinase-Tests – infolge der Produktionseinstellung durch den Hersteller – stellen Blutspendedienste vor neuen Herausforderungen. Der betreffende Funktionsparameter bleibt weiterhin verpflichtend im Rahmen der Zulassungsuntersuchungen, sodass valide Alternativen dringend erforderlich sind.

In diesem Zusammenhang hat sich der biolumineszenzmetrische ATP-Test von Promega aus Sicht des Blutspendedienstes West als praktikable und zuverlässige Methode erwiesen. Die vergleichbaren Ergebnisse zum bisherigen Verfahren, die einfache Handhabung und die gute Reproduzierbarkeit sprechen für seinen Einsatz im Rahmen von Validierungen und Routineuntersuchungen. Die Implementierung im Qualitätskontrolllabor ist mit überschaubarem Aufwand möglich.

Ein kooperativer Austausch zwischen den Blutspendediensten gewinnt angesichts dieser Entwicklungen zunehmend an Bedeutung. Sollte der ATP-Test oder eine alternative Methode bereits in anderen Einrichtungen Anwendung finden, wäre die Durchführung eines Ringversuchs zur Qualitätssicherung ein sinnvoller nächster Schritt. Ein solcher Vergleich könnte die Richtigkeit und Vergleichbarkeit der Messergebnisse absichern und zur Standardisierung der Methodik beitragen – ein wichtiger Aspekt für die zukünftige Anerkennung solcher Verfahren im Rahmen von Zulassungsuntersuchungen.

Zur weiteren Optimierung des ATP-Tests sind zusätzliche Untersuchungen geplant, insbesondere weitergehende Stabilitätsuntersuchungen zu den EK-Proben und den ATP-Standards. Diese Weiterentwicklungen sollen die Anwendungssicherheit weiter erhöhen, die Handhabung vereinfachen und die Grundlage für eine breitere Nutzung im transfusionsmedizinischen Umfeld schaffen. ■

## Die Autoren



### Dr. rer. nat. Marcel Grauer

Stellvertretender Abteilungsleiter der Qualitätskontrolle,  
Zentrallabor Hagen, DRK-Blutspendedienst West  
gemeinnützige GmbH  
[m.grauer@bsdwest.de](mailto:m.grauer@bsdwest.de)



### Dr. Mario Majchrzak

Stufenplanbeauftragter und Leiter der Qualitätskontrolle,  
Zentrallabor Hagen, DRK-Blutspendedienst West  
gemeinnützige GmbH  
[m.majchrzak@bsdwest.de](mailto:m.majchrzak@bsdwest.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/45-atp](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/45-atp)

Dr. rer. nat. Marita Führer; Dr. biol. hum. Rebekka Waldmann; Annika Vogt, M.Sc.; Vincent Kramer, M.Sc.;  
Timo Dinse, B.Sc.; Dr. med. Christof Weinstock; Prof. Dr. med. David Messerer, MME, MHBA

# Third-Generation-Sequencing: Chancen für die Transfusionsmedizin

**ZUSAMMENFASSUNG** Third-Generation-Sequencing (TGS) eröffnet neue Perspektiven für die molekulargenetische Diagnostik in der Transfusionsmedizin. Im Vergleich zu klassischen serologischen und molekulargenetischen Technologien ermöglicht TGS eine genauere Blutgruppen- und HLA-Typisierung sowie die Identifizierung komplexer Haplotypen und struktureller Varianten. In der Pathogendetektion erlaubt TGS perspektivisch eine umfassende, weitgehend biasfreie Analyse mikrobieller Genome und die verbesserte Rückverfolgung transfusionsassoziiierter Infektionen mit spannenden Anwendungsfällen im Bereich der Resilienz gegenüber Pandemien und Bioterrorismus. Dieser Beitrag skizziert TGS als zukunftsweisende Plattformtechnologie, erläutert Funktionsweise, Vorteile, Limitationen und zentrale Herausforderungen.

**SUMMARY** Third-generation-sequencing (TGS) opens new perspectives for molecular genetic diagnostics in transfusion medicine. Compared to classical serological and molecular genetic technologies, TGS enables more accurate blood group and HLA typing as well as the identification of complex haplotypes and structural variants. In pathogen detection, TGS offers the potential for comprehensive, mostly bias-free analysis of microbial genomes and improved tracing of transfusion-associated infections, with exciting applications in the context of resilience to pandemics and bioterrorism. This article outlines TGS as a forward-looking platform technology, highlighting its mechanisms, advantages, limitations, and key challenges.

## Abkürzungen:

*ATMPs* Advanced Therapy Medicinal Products

*bp* Basenpaare

*DNA* Desoxyribonukleinsäure

*FGS* Sequenziertechnologien der ersten Generation,  
First-Generation Sequencing, auch Sangersequenzierung

*kb* Kilobase

*NGS* Next-Generation Sequencing

*ONT* Oxford Nanopore Technologies

*PCR* Polymerasekettenreaktion

*RNA* Ribonukleinsäure

*SGS* Sequenziertechnologien der zweiten Generation,  
Second-Generation Sequencing, auch Next-Generation  
Sequencing (NGS)

*SNP* Einzelnukleotid-Polymorphismus  
(Single-nucleotide polymorphism)

*T2T* Telomer zu Telomer

*TGS* Sequenziertechnologien der dritten Generation,  
Third-Generation Sequencing

# 1. Third-Generation-Sequencing – neue Möglichkeiten durch Adaptive Sampling und Long-Read-Sequencing

## 1.1. Einleitung und Begrifflichkeiten

Bereits 1977 legten Sanger und Kollegen<sup>1</sup> mit der Einführung der Didesoxy-Kettenabbruchmethode den Grundstein für die Sequenzierung von DNA (Sequenzier-technologien der ersten Generation, First-Generation-Sequencing, nachfolgend FGS). Mit hoher Genauigkeit, aber vergleichsweise geringer Geschwindigkeit und hohem Arbeitsaufwand war diese Methode lange der Goldstandard und ermöglichte etwa das Human Genome Project<sup>2,3</sup>. Die darauffolgenden Entwicklungen, dargestellt in **Abbildung 1**, führten im frühen 21. Jahrhundert zu Sequenzier-technologien der zweiten Generation (Second-Generation-Sequencing, nachfolgend SGS, auch Next-Generation-Sequencing, NGS), mit Plattformen von Illumina, Thermo Fisher (Ion Torrent) und Weiteren<sup>4,5</sup>. SGS führte durch drastisch reduzierte Kosten pro Base und hohen Durchsatzraten zu einem Durchbruch in vielen Anwendungsfeldern. Jedoch blieben manche Fragestellungen, etwa die Identifikation struktureller Varianten oder vollständiger Haplotypen, schwierig umzusetzen<sup>5,6</sup>. Genau hier setzen Sequenzier-technologien der dritten Generation (Third-Generation-Sequencing, nachfolgend TGS)

an. Während FGS und SGS mittlerweile etablierte Methoden darstellen, eröffnet TGS völlig neue Perspektiven – sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Anwendung, beispielsweise in der Transfusionsmedizin<sup>6-8</sup>.

In dieser Übersicht geben die Autoren einen Einblick in die Möglichkeiten von TGS für den Blutspendedienst. Im Folgenden werden die Funktionsweise von TGS und die aktuell verfügbaren Plattformen vorgestellt. Anschließend wird der Nutzen von TGS für die Blutgruppendiagnostik und die Pathogendetektion erläutert, bevor abschließend zukünftige Potenziale und Herausforderungen diskutiert werden.

## 1.2. Funktionsweise der TGS-Plattformen

Nachfolgend stellen wir kurz die Funktionsprinzipien der wichtigsten TGS-Plattformen vor. Weiterführende Informationen zur zeitlichen Entwicklung, zu aktuellen Geräteplattformen mit quantitativen und ökonomischen Kennzahlen können beispielsweise aus<sup>9</sup> entnommen werden.

Die Plattformen der amerikanischen Firma PacBio nutzen das Single-Molecule-Real-Time-Sequencing-Verfahren, bei dem eine Silizium-Scheibe – die SMRT-Zelle – Millionen sogenannter Zero-Mode-Waveguides (ZMWs) enthält<sup>9,10</sup>. Jede ZMW ist ein nanometergroßes Reaktionsgefäß, in dem eine einzelne zirkularisierte DNA immo-

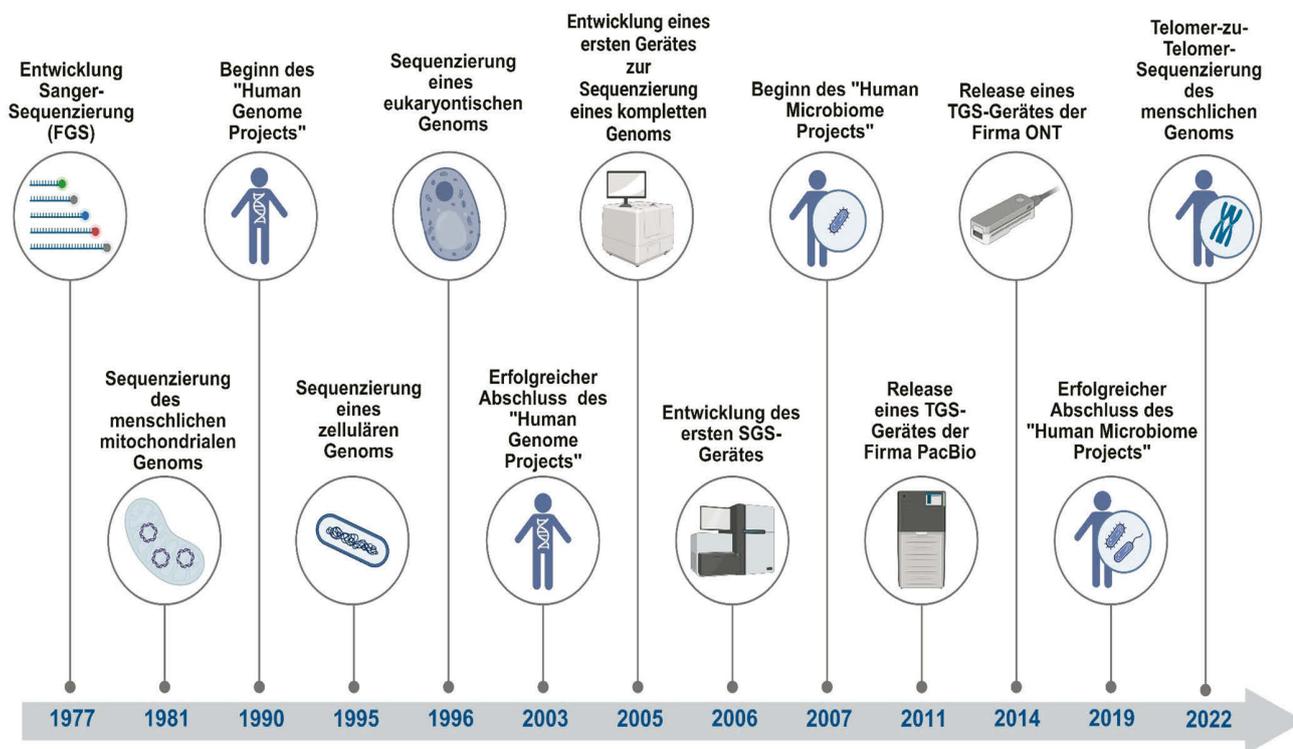


Abbildung 1: Meilensteine und Entwicklung der Sequenzier-technologien, modifiziert nach<sup>4</sup>.

## Funktionsprinzip der Nanoporesequenzierung

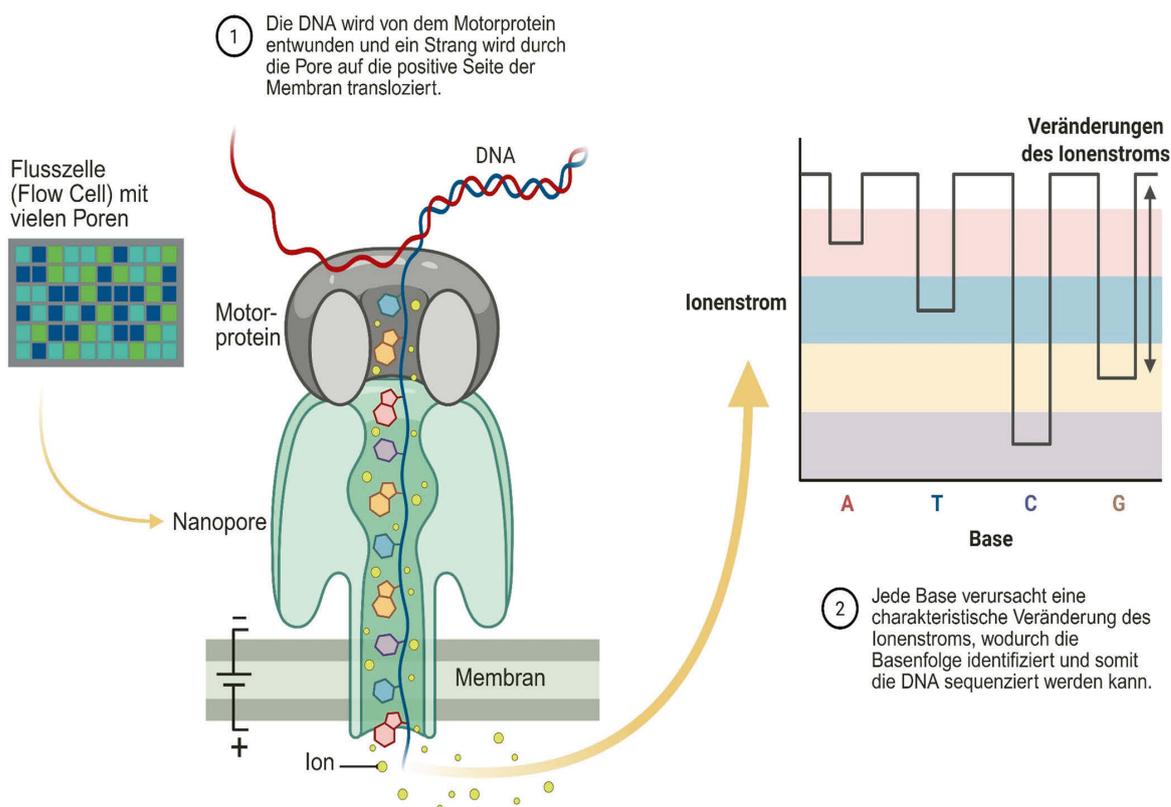


Abbildung 2: Funktionsprinzip der TGS-Plattform von ONT.

bilisiert wird. Während der Sequenzierung injiziert man fluoreszenzmarkierte Nukleotide; eine DNA-Polymerase repliziert das Template und baut bei jedem Schritt ein Nukleotid ein. Die während der Inkorporation freiwerdenden Fluoreszenzsignale werden in Echtzeit detektiert und den vier Basen zugeordnet.

Das in Großbritannien ansässige Unternehmen ONT verfolgt einen anderen Ansatz. DNA- oder RNA-Moleküle werden durch einen kleinen Kanal, die sogenannte Nanopore, gezogen, gemessen und analysiert (Abbildung 2). Die derzeit verwendeten Poren sind synthetische Proteine bakteriellen Ursprungs<sup>9,11</sup> und sind in eine elektrische Membran eingebettet. Durch Anlegen einer elektrischen Spannung entsteht ein konstanter Ionenstrom. Wenn ein Nukleotid die Nanopore passiert, wird der Stromfluss auf charakteristische Weise verändert. Diese Stromschwankungen werden aufgezeichnet und mithilfe von Maschinenlernalgorithmen in die zugrundeliegenden Basenfolgen übersetzt.

Wenn wir nachfolgend Aspekte von TGS beschreiben, so ist zu beachten, dass TGS sich allgemein meist durch die

Verwendung von langen Lesesequenzen (Reads) definiert. Aus der oben dargestellten, unterschiedlichen Funktionsweise der Plattformen von PacBio und ONT ergeben sich jedoch je nach Anwendungsszenario ein unterschiedliches Fähigkeitenprofil. Nachfolgend wird – basierend auf den persönlichen Erfahrungen der Autoren und ohne jede Wertung oder Empfehlung, wie in den Transparenzhinweisen erläutert – für TGS der Fokus auf Sequenzierplattformen der Firma Oxford Nanopore Technologies (ONT) gelegt.

### 1.3. Abgrenzung der Funktionsweise von TGS und SGS

TGS und SGS unterscheiden sich hinsichtlich mehrerer Aspekte, welche in Tabelle 1 zusammengefasst sind<sup>6, 9, 12–16</sup>. TGS zeichnet sich durch vier vorteilhafte Prinzipien aus, die es von FGS- und NGS-Technologien unterscheidet. Erstens kann die Sequenzierung einzelner Moleküle ohne vorherige Amplifikation erfolgen. Nichtsdestotrotz ist eine vorherige Amplifikation je nach Einsatzszenario weiterhin möglich, beispielsweise zur Erhöhung der Sensitivität oder geringer Ausgangs-DNA-Konzentration. Die

<b>Aspekt</b>	<b>SGS</b>	<b>(ONT-basiertes) TGS</b>
<b>Technologie</b>	Short-Read-Sequencing by Synthesis	Long-Read-Nanopore-Sequencing
<b>Read-Länge</b>	75–600 bp	>10.000 bp, teils >1.000 kb möglich Kürzere Reads auch lesbar
<b>Fehlerrate</b>	Sehr niedrig	Niedrig, aber Korrektur durch hohe Coverage möglich
<b>Technik</b>	Sequencing by Synthesis, Daten nach Lauf verfügbar	Echtzeitanalyse während des Laufs möglich
<b>Amplifikation</b>	Amplifikation zwingend nötig → zusätzliche Geräte, Arbeitsschritte, Bias durch mögliches PCR-Versagen, z. B. bei un- bekannten Mutationen in Viren etc.	Vorherige Amplifikation möglich (z. B. zur Erhöhung der Sensitivität), aber nicht zwingend nötig (zur Vermeidung von Bias, beispielsweise zur Identifikation unbekannter Gene / Erreger per Adaptive Sampling)
<b>Laufzeit (Zeit bis Ergebnis)</b>	Stunden bis Tage	Minuten bis Stunden bis Tage, je nach Anwendungsfall
<b>Analyse von epigenetischen Veränderungen</b>	Nur indirekt möglich, daher potenziell fehlerbehaftet	Direkt möglich
<b>Kosten pro Lauf</b>	Günstig bei hohem Probendurchsatz	Höher, aber sinkend Vorteil: kein Batching nötig
<b>Kosten pro Probe</b>	Niedrig (bei hoher Probenzahl durch Multiplexing)	Etwas höher, hoher Kostenvorteil bei dringenden Einzelproben, falls kein Batching möglich
<b>Bioinformatik- Infrastruktur</b>	Weitgehend standardisiert, breitere Softwareunterstützung	Erfordert spezialisierte Pipelines und bioinformatische Kompetenz im Labor
<b>Pathogendetektion</b>	Gut für bekannte Keime, limitierte Metagenom-Assembly	Exzellent für komplexe Proben (z. B. polymikrobiell)
<b>Genomassemblierung</b>	Fragmentiert, viele Lücken	Nahezu vollständige Genome (Telomer zu Telomer möglich)
<b>Blutgruppendiagnostik</b>	Geeignet für SNP- und short-read-basierte Genotypisierung	Deckt komplexe Haplotypen und strukturelle Varianten ab
<b>Pathogendetektion im Blut</b>	Gut bei gezielten Panels	Weitgehend Bias-freie Detektion auch seltener Erreger, Vorteile bei Abgleich von Erregern, z. B. bei Rückverfolgungsverfahren
<b>Mobilität</b>	Stationäre Laborsysteme	Mobil und stationär möglich (z. B. in Krisenszenarien)

**Tabelle 1:** Übersicht über verschiedene Aspekte von Second- und Third-Generation-Sequencing (SGS bzw. TGS).

Möglichkeit zur amplifikationsfreien DNA-Analytik erlaubt die direkte Analyse aus Ausgangsmaterial, beispielsweise aus Blut, Blutbestandteilen oder anderen Probenmatrizen, ohne dass Amplifikationsartefakte (z. B. auch ein möglicher Bias durch Fehler bei der Amplifikation) auftreten. Zweitens entstehen deutlich längere Reads (Lesefragmente), welche die Grundlage für die Zusammensetzung der kompletten gesuchten genetischen Sequenz bilden. TGS kann Sequenzen über 10 kb messen und analysieren, auch Leselängen im Mega- bis Gigabasenbereich sind möglich<sup>17</sup>. Drittens ermöglichen die Technologien ein "Real-Time-Sequencing", bei dem Daten während des Laufes generiert und sofort ausgewertet werden können. Viertens lassen sich epigenetische Modifikationen und weitere chemische Veränderungen der DNA direkt detektieren, da weder PCR-Schritte noch chemische Konvertierungen, wie etwa beim Bisulfit-Sequenzieren, notwendig werden.

Für die praktische Anwendung in Forschung und Routinediagnostik sei auf einige strategische Aspekte hingewiesen, welche in **Tabelle 1** dargestellt sind und nachfolgend sowohl allgemein als auch bei den Anwendungsbeispielen im Speziellen besprochen werden. Dabei ist zu beachten, dass sich deren Relevanz je nach Anwendungsgebiet deutlich unterscheiden kann:

I) Bei SGS, der derzeit vorherrschenden Sequenzier-technologie, besteht ein (Quasi-)Monopol<sup>18,19</sup> einer US-amerikanischen Firma mit Implikationen für Verhandlungsmöglichkeiten auf Kundenseite, Datenschutz und Lieferkettensicherheit.

II) Überdies ist zu bedenken, dass viele Analyselösungen (Hardware, Software) im Bereich TGS nur für Forschungszwecke freigegeben sind, was für Labore u. a. erhebliche Anstrengungen im Hinblick auf Akkreditierung und Zertifizierung, beispielsweise auch in der Umsetzung der IVDR-Verordnung, erfordert.

III) Damit ist eng verbunden, dass geeignetes Personal, Ringversuche und weitere Aspekte (z. B. standardisierte Softwarelösungen zur Interpretierung der Daten, Qualitätskriterien) dieser neuen Technologie in der Routinediagnostik noch nicht breit verfügbar sind verglichen mit FGS/SGS.

IV) Die Kostenstruktur von TGS ist, auch aus den hier genannten Gründen, oft deutlich komplexer darzustellen als bei SGS. Bei der Wahl der Anwendungsgebiete bietet TGS jedoch einige Vorteile. Das ist darauf zurückzuführen, dass die Geräte in deutlich unterschiedlichen Kapazitätsstufen verfügbar sind und bereits ab einem niedrigen vierstelligen Eurobetrag, je nach Kapazitätsanforderungen, erhältlich sind. Zu beachten ist jedoch die dazugehörige mitzubeschaffende bioinformatische Infrastruktur sowie

die erwähnten regulatorischen Aspekte, welche diesen Kostenvorteil oft relativ erscheinen lassen.

V) In diesem Zusammenhang ist auch zu bedenken, dass viele der Vorteile durch TGS bisher in der Routinediagnostik wenig oder keine Vergütungsmöglichkeit bieten.

VI) TGS bietet spürbare Geschwindigkeitsvorteile durch mehrere Faktoren: Die Analyse ist parallel zum Sequenzierlauf möglich (Echtzeitmodus), in vielen Fällen entfällt die PCR-basierte DNA-Amplifikation, und Einzelproben lassen sich problemlos – sogar während laufender Sequenzierungen – nachladen, was insbesondere bei zeitkritischen Fällen hilfreich ist. Allerdings bringt dies auch methodische Unsicherheiten mit sich: Für Anwendungen wie Pathogendetektion oder die Diagnostik von minimalen Resterkrankungen existieren derzeit oftmals keine standardisierten Schwellenwerte (z. B. Anzahl der Reads), ab denen eine Probe zuverlässig als negativ klassifiziert werden kann.

Dies, in Verbindung mit der Möglichkeit des PCR-freien-Sequenzierens, ermöglicht eine hohe potenzielle Mobilität der molekulargenetischen Analytik und eröffnet neue Anwendungsmöglichkeiten, beispielsweise in Krisenszenarien.

#### **1.4. Epigenetische Analysen, T2T-Sequenzierung, strukturelle Varianten und Adaptive Sampling**

Basierend auf der Funktionsweise von TGS eröffnen sich einige neue Analysemöglichkeiten, von denen die wichtigsten nachfolgend aus Perspektive der Transfusionsmedizin erläutert werden. Epigenetische Modifikationen steuern die Genexpression, beispielsweise auch im Bereich des Immunsystems, der Erythropoese und der Hämostase. Im Gegensatz zu SGS, das epigenetische Markierungen meist nur indirekt erfasst, erlaubt TGS die direkte Detektion von DNA-Modifikationen wie 5-Methylcytosin oder 6-Methyladenin, ohne dass eine chemische Vorbehandlung (z. B. Bisulfitkonversion, potenziell fehleranfälliger Zusatzschritt) notwendig ist<sup>14,15</sup>. Grundlage ist ebenfalls die Analyse der elektrischen Signale, die während des Durchtritts von Nukleotidsträngen durch die Nanopore entstehen (**Abbildung 2**). Modifizierte und unmodifizierte Basen unterscheiden sich hinsichtlich des Ionenstroms, sodass Algorithmen wie Guppy oder Dorado diese Signaturen erkennen und präzise zuordnen können. Die Durchführung epigenetischer Analysen mit ONT folgt einem Workflow, der dem herkömmlichen Long-Read-Sequencing ähnelt, aber durch spezielle Basecalling-Modelle ergänzt wird<sup>20</sup>. Nach der DNA-Extraktion und Library-Vorbereitung wird das native DNA-Molekül ohne Amplifikation sequenziert, wodurch epigeneti-

sche Informationen unverändert erhalten bleiben. Für die Transfusionsmedizin und darüber hinaus bieten epigenetische Analysen neue Perspektiven, beispielsweise im Hinblick auf die Charakterisierung von Alterungsprozessen DNA-haltiger Blutzellen<sup>8</sup>. Darüber hinaus könnte die Untersuchung des Methyloms bei Stammzellpräparaten helfen, das Potenzial und die Differenzierungsfähigkeit von Zellprodukten für die allogene Transplantation zu bewerten. Auch bei der Charakterisierung von Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) könnte die direkte Erfassung von epigenetischen Veränderungen dazu beitragen, die genomische Stabilität und Sicherheit von Zelltherapien zu gewährleisten.

Eine weitere Besonderheit von TGS ist außerdem die Möglichkeit zur Sequenzierung des kompletten Genoms, von Telomer zu Telomer (T2T)<sup>3</sup>. TGS ermöglichte dabei auch die Analyse schwer zugänglicher Genombereiche, beispielsweise aller Zentromerbereiche, Segmentduplikationen und die kurzen Arme der fünf akrozentrischen Chromosomen<sup>3</sup>.

Damit eng verbunden sind die erweiterten Möglichkeiten zur Erkennung von strukturellen Varianten mittels TGS. Strukturelle Varianten umfassen Deletionen, Duplikationen, Inversionen, Translokationen und Tandemwiederholungen mit einer Länge von >50 bp. Aufgrund ihrer Größe sind strukturelle Varianten nur schwer zugänglich mittels SGS mit typischen Leselängen von 75–600 bp<sup>21–23</sup>. Strukturelle Varianten stellen eine relevante Quelle genetischer Variabilität im menschlichen Genom dar und haben einen ausgeprägten Einfluss auf Phänotypen. Die bisher angewandten Verfahren, darunter Microarray-basierte Methoden und PCR-basierte Techniken, konnten viele strukturelle Varianten nicht erfassen, insbesondere wenn sie in repetitiven Regionen liegen. Mit TGS-basierter Sequenzierung von langen Reads können strukturelle Varianten nun analysiert werden, wenn die Reads diese vollständig überspannen. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass rund zwei von drei strukturellen Varianten per NGS-basierter Sequenzierung übersehen werden, was in TGS-basierter Long-Read-Sequenzierung nicht der Fall ist<sup>21,22</sup>. Das Erstellen von langen Reads mittels TGS bietet daher bei strukturellen Varianten sowie auch bei der Auflösung von Haplotypen entscheidende Vorteile, was transfusionsmedizinisch beispielsweise bei der HLA-Typisierung oder im Rhesus-Blutgruppensystem vorteilhaft ist.

Ein weiterer interessanter technischer Aspekt von (ONT-basiertem) TGS ist das sogenannte Adaptive Sampling, welches eine Software-gesteuerte Zielanreicherung er-

möglicht<sup>24</sup>. Dabei werden die ersten Basen eines DNA-Moleküls beim Eintritt in die Pore sequenziert und in Echtzeit analysiert. Diese Echtzeitanalyse umfasst unter anderem den direkten Abgleich mit einer Referenzdatenbank oder zuvor definierten Zielsequenzen, um relevante von irrelevanten Fragmenten zu unterscheiden. Die Software entscheidet, ob das Molekül zum Sequenzieren behalten oder durch Umkehrung der Stromrichtung aus der Pore ausgeworfen wird. Auf diese Weise lassen sich Zielregionen selektiv anreichern oder unerwünschte Sequenzen depletieren, ohne dass eine aufwändige Anreicherung nötig ist. Die Möglichkeit, während des Laufes zu entscheiden, welche Sequenzen weitergelesen werden, ermöglicht auch, de-novo-Genome effizienter zu erzeugen, da Bereiche mit bereits ausreichender Sequenziertiefe übersprungen werden können. Adaptive Sampling ist ein Beispiel für die Echtzeit-Interaktivität von TGS, welche FGS und SGS nicht bieten.

## 2. Anwendungsfälle Blutgruppen-diagnostik und Pathogendetektion

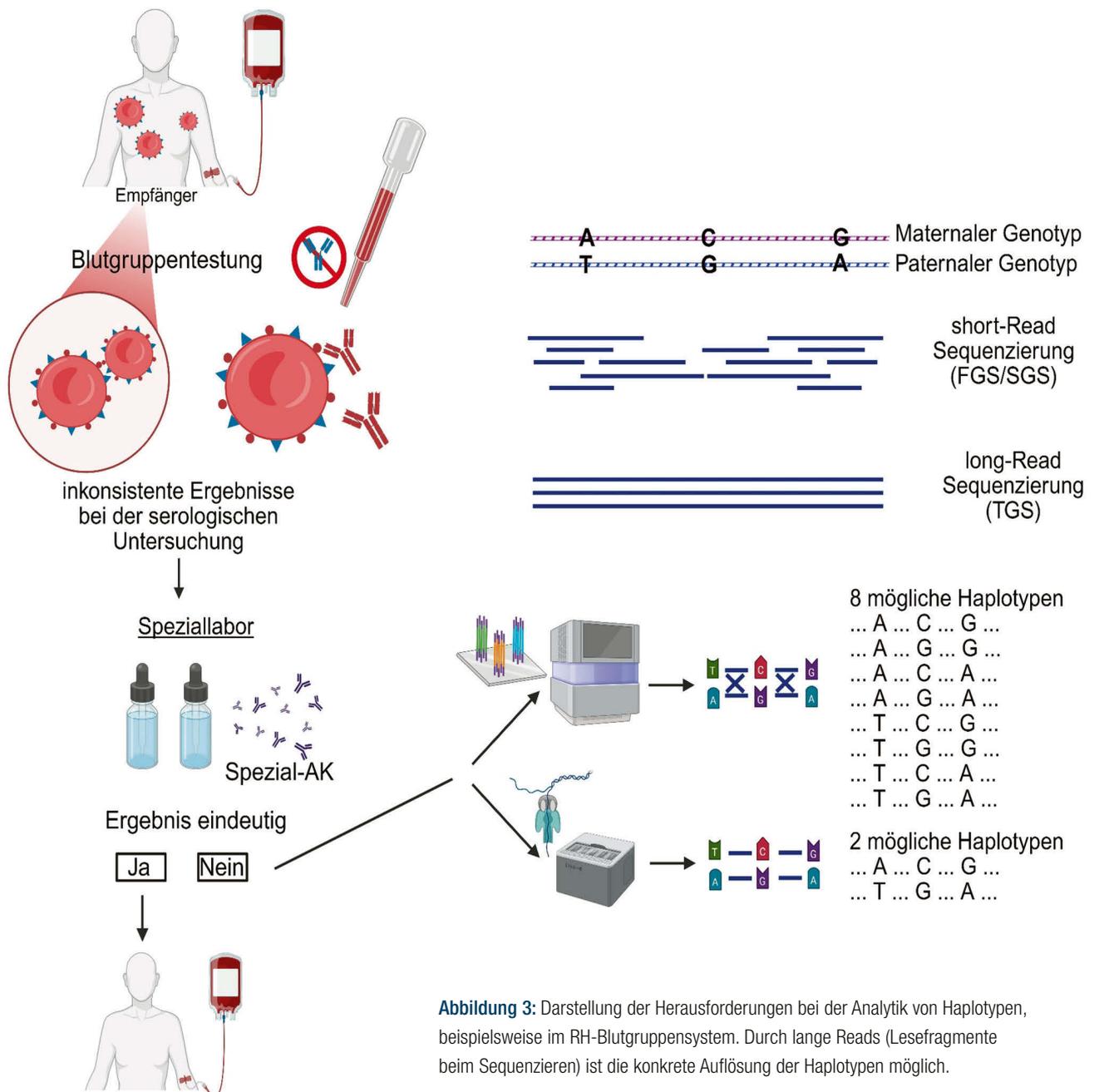
Aufgrund der beschriebenen technischen Vorteile und strategischen Aspekte erweist sich TGS als zunehmend attraktiv für transfusionsmedizinische Fragestellungen<sup>25</sup>. Die klinische Implementierung ist, wie oben erläutert, jedoch komplex: Regulatorische Anforderungen, Validierungen und Erstattungsstrukturen stellen erhebliche Hürden dar. Erfahrungen zeigen, dass neue Sequenziermethoden meist zunächst in spezialisierten Anwendungsfeldern eingesetzt werden, bevor sie breit in die Routinediagnostik integriert werden. Zudem bestehen gegenwärtig nur teilweise konkurrenzfähige Alternativen zu SGS für viele Routineaufgaben. Folglich erwarten wir eine stufenweise Translation von TGS in die Routinediagnostik. Nachfolgend skizzieren wir aus unserer Sicht wichtige Aspekte der Translation von TGS, technische Vorteile und Herausforderungen anhand der transfusionsmedizinisch relevanten Beispiele Blutgruppendiagnostik und Pathogendetektion. Die hier dargestellten Vorteile von TGS treffen über die beiden nachfolgenden Beispiele hinaus selbstverständlich auch auf weitere humangenetische Fragestellungen zu, beispielsweise bei der Aufklärung von genetischen Varianten des Immunsystems und des blutbildenden Systems, welche teilweise durch Stammzelltransplantation behandelt werden und somit direkt die Transfusionsmedizin und daran angrenzende Fachgebiete betrifft.

## 2.1. Blutgruppendiagnostik

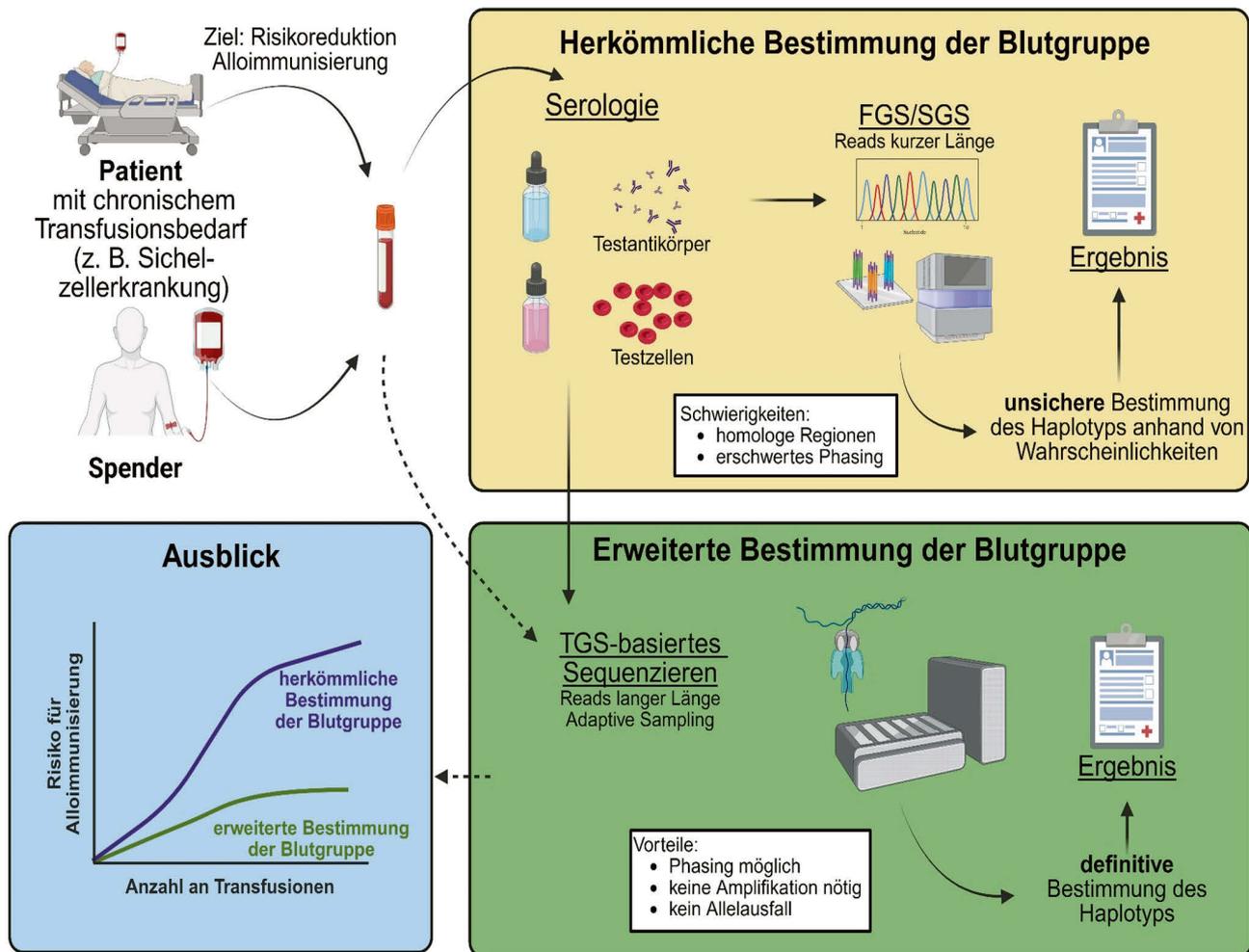
Die zuverlässige Bestimmung der Blutgruppen von Spendern und Empfängern ist eine der wichtigsten Sicherheitsmaßnahmen bei der Durchführung von Bluttransfusionen. Die Bestimmung von Blutgruppen basiert bislang schwerpunktmäßig auf der serologischen Testung. Diese immunphänotypische Untersuchung kann jedoch nicht immer eindeutige, klinisch relevante Antworten liefern<sup>25-27</sup>. Ergänzend hierzu ist die molekulargenetische Blutgruppenbestimmung ein zentrales Element der modernen Transfusionsmedizin<sup>7,25,28</sup>. Sie erweitert die Grundlage für die gezielte Auswahl von Spenderblut und reduziert

das Risiko immunologischer Komplikationen. Neben dem ABO- und dem RH-System sind inzwischen über 45 Blutgruppensysteme mit mehr als 350 Antigenen bekannt. Molekulargenetische Typisierungsmethoden gewinnen daher zunehmend an Bedeutung und sind insbesondere dann wichtig, wenn serologische Tests unklare Ergebnisse liefern oder aufgrund von Bluttransfusionen, Schwangerschaften oder Autoimmunkrankheiten nicht durchführbar sind<sup>7,28</sup>.

Nachdem die genetischen Polymorphismen für fast alle Blutgruppenantigene bekannt sind, lassen sich viele diagnostische Fragestellungen auf molekulargenetischer



**Abbildung 3:** Darstellung der Herausforderungen bei der Analytik von Haplotypen, beispielsweise im RH-Blutgruppensystem. Durch lange Reads (Lesefragmente beim Sequenzieren) ist die konkrete Auflösung der Haplotypen möglich.



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung der Anwendung von TGS als Ergänzung zu herkömmlichen Methoden der Blutgruppenbestimmung mit dem Ziel, die klinische Versorgung von Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf zu verbessern.

Ebene lösen<sup>7,28</sup>. Für viele Blutgruppensysteme genügt eine SNV-basierte Genotypisierung. Systeme mit paralogenen Genen (z. B. RH, MNS, FY) können jedoch komplexe strukturelle Variationen aufweisen, die sich nur durch lange Reads sicher erfassen und auswerten lassen. SGS wird für die Blutgruppendiagnostik bereits eingesetzt, bietet jedoch aufgrund der kurzen Leselängen entsprechende Einschränkungen. Komplexe Fragestellungen wie die Allelzuordnung entfernter Polymorphismen oder die Unterscheidung hoch homologer Gene, beispielsweise im RH-Blutgruppensystem. RHD und RHCE stellen Paradebeispiele für komplexe Blutgruppengene dar. Sie liegen in einer Tail-to-Tail-Konfiguration auf Chromosom 1 und weisen eine hohe Sequenzhomologie auf. Rekombinationsereignisse zwischen beiden Genen erzeugen Hybridallele und strukturelle Varianten, die für serologische Besonderheiten verantwortlich sind. Die definitive Analytik von RHD und RHCE sowie die Auflösung der dazu-

gehörigen Haplotypen ist mit kurzen Reads schwierig oder unmöglich (**Abbildung 3**). Darüber hinaus können strukturelle Varianten, wie Translokationen, Inversionen oder Deletionen, nur eingeschränkt erfasst werden<sup>7,29</sup>.

Der klinische Mehrwert soll anhand eines Beispiels aus der Perspektive des chronisch transfusionsbedürftigen Patienten, beispielsweise mit Sichelzellerkrankung, verdeutlicht werden. Chronisch transfusionsbedürftige Patienten haben ein erhöhtes Risiko zur Alloimmunisierung. Wie oben dargestellt, ist die Auflösung der RHD und RHCE-Gene mit serologischen oder SGS-Methoden nicht vollständig möglich. TGS bietet durch lange Reads und Adaptive Sampling-Technologien eine präzise Haplotyp-Bestimmung ohne langwierige Amplifikationsschritte. Dadurch lassen sich klinisch relevante Varianten zuverlässig identifizieren, was langfristig das Risiko der Alloimmunisierung reduzieren und die Transfusionsicherheit für chro-

nisch transfusionsbedürftige Patienten verbessern kann (Abbildung 4).

## 2.2. Pathogendetektion

TGS bietet Vorteile sowohl aus der Perspektive der Blutspender und der Versorgungssicherheit als auch der Transfusionsempfänger. Die Bereitstellung von sicheren Blutprodukten erfordert eine zuverlässige Erkennung transfusionsrelevanter Erreger. Klassische Methoden wie serologische Tests und PCR-basierte Nachweise stoßen dabei an Grenzen<sup>30-32</sup>, da sie in der Regel auf bekannte Zielsequenzen ausgelegt sind und nur eine begrenzte Breite potenzieller Erreger erfassen. TGS ermöglicht hingegen die Analyse des gesamten Spektrums der Sequenzinformationen einer Probe ohne Vorwissen über mögliche Zielorganismen und eröffnet somit eine weitgehend biasfreie mikrobielle Diagnostik<sup>31,33</sup>. Neben einer hohen Geschwindigkeit bietet TGS die umfassende Charakterisierung mikrobieller Genome und Metagenome. Ein entscheidender Vorteil liegt in der Fähigkeit, vollständige Genome mikrobieller Pathogene zu sequenzieren. Dieser Aspekt ist für die Resilienz des Blutspendedienstes gegenüber Pandemien und Bioterrorismus von zentraler Bedeutung. Während konventionelle PCR-Systeme bei Varianten in den Primerbindungsstellen potenziell für jede neue Variante angepasst werden müssen, erfasst TGS neu auftretende Pathogene ohne Anpassung des Workflows<sup>9,16,24,33,34</sup>. Spezielle technische Aspekte, beispielsweise die Kombination von TGS mit vorhergehender Amplifikation, der Einsatz von Adaptive Sampling und / oder Detektionsgrenzen sind Gegenstand derzeitiger Forschungsvorhaben.

Auch aus Sicht der Transfusionsempfänger bietet TGS wertvolle Anwendungsmöglichkeiten. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Funktion des Immunsystems, z. B. bei hämatologischen Erkrankungen und / oder Patienten mit Stammzelltransplantation, ist eine rasche und präzise Identifizierung von Infektionserregern essenziell. Hieraus ergeben sich potenziell folgende Herausforderungen: a) klassische Kulturmethoden sind oft zu langsam oder gar erfolglos, b) durch vorherige antimikrobielle Therapie ist die Aussagekraft wachstumsbasierter Methoden eingeschränkt und / oder c) es liegen atypische Erreger vor<sup>32,35</sup>. Über TGS-basierte amplifikationsfreie Sequenzierung lassen sich diese klinisch komplexen Situationen lösen. Ein weiterer Vorteil der TGS-basierten Infektionsdiagnostik ist die gleichzeitige Detektion von Resistenz- und Virulenzgenen, was die gezielte Anpassung antimikrobieller Therapien bei immunsupprimierten Patienten deutlich beschleunigen kann<sup>13,33,35-37</sup>.

Darüber hinaus eröffnet TGS neue Möglichkeiten zur Rückverfolgung transfusionsassoziiierter Infektionen. Durch die Sequenzierung vollständiger mikrobieller Genome lassen sich Übertragungswege rekonstruieren und epidemiologische Zusammenhänge zwischen Spender- und Empfängerproben aufklären<sup>38</sup>. Darüber hinaus wäre die systematische Überwachung von molekulargenetischen Sequenzen blutübertragener Viren ein entscheidendes Mittel zur Verbesserung der Transfusionsicherheit<sup>39</sup>. Daher bietet sich perspektivisch der Einsatz von TGS nicht nur zur Diagnostik, sondern auch zur epidemiologischen Überwachung, zur Verbesserung der Versorgungssicherheit und zur Rückverfolgung transfusionsassoziiierter Infektionsketten an<sup>38,39</sup>.

## 3. Ausblick

Angelehnt an die TGS-Technologie von ONT sei als Kurzausblick die Nanopore-gestützte Proteinsequenzierung genannt, welche das Nanopore-Prinzip auf die Analytik von Proteinen überträgt. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass einzelne Aminosäuren anhand spezifischer Signalprofile unterschieden und sogar posttranslationale Modifikationen wie Phosphorylierungen oder Glykosylierungen detektiert werden können<sup>40,41</sup>. Für die Transfusionsmedizin eröffnet diese Technologie langfristig neue Perspektiven, beispielsweise bei der detaillierten Analyse von Blutproteinstrukturen, der Qualitätskontrolle von Blutprodukten oder der Identifizierung von Proteom-Biomarkern bei frühen Entzündungsreaktionen.

Wir antizipieren, dass TGS sich zunehmend als integraler Bestandteil einer umfassenden molekularen Diagnostik in der Transfusionsmedizin und darüber hinaus etabliert. TGS umfasst hierbei Anwendungsgebiete, die von der Blutgruppen- und Pathogendiagnostik bis hin zur Qualitätsbewertung von Blutprodukten reichen. Darüber hinaus bieten sich zusätzliche Anwendungen wie die umfassende HLA-Typisierung, die Charakterisierung komplexer Haplotypen im RH-System, die Erkennung seltener genetischer Varianten bei chronisch transfusionsbedürftigen Patienten oder die molekulargenetische Validierung von ATMPs an. Auch die Überwachung von Transfusionsketten sowie die Detektion neuer oder resistenter Pathogene kann mit TGS effizienter gestaltet werden. Der Weg dorthin setzt eine enge Verzahnung von Forschung, klinischer Validierung und regulatorischer Harmonisierung voraus. Entscheidend wird sein, die Kosten pro Analyse zu senken, die Automatisierung voranzutreiben und anwenderfreundliche Lösungen zu entwickeln. ■

### Transparenzhinweise

Abbildung 1 ist modifiziert nach<sup>4</sup>. Abbildung 2 ist modifiziert nach<sup>42</sup> sowie dem Template von Flo Glencross und Daid Ahmad. Abbildungen 1–4 sind erstellt in [www.biorender.com](http://www.biorender.com). Bei der Erstellung dieses Artikels kam neben der orthografischen Kontrolle der Microsoft Office Suite künstliche Intelligenz (ChatGPT-4o, OpenAI) zum Einsatz. Ein beispielhafter Prompt: Kürze nachfolgenden Text auf xx Wörter. Achte darauf, dass kein inhaltlicher Aspekt verloren geht. Alle genannten Aspekte der Sequenzieretechnologien spiegeln nach bestem Wissen den Stand der Technik vom 28.07.2025 wider. In diesem Text wird aus Gründen des Leseflusses das generische Maskulinum verwendet, womit alle Menschen gemeint und angesprochen sind. Dieser Beitrag dient ausschließlich der wissenschaftlichen Information und stellt keine Werbung für bestimmte Produkte oder Hersteller dar. Die Auswahl und Darstellung von Technologien erfolgt rein beispielhaft und erhebt weder Anspruch auf Vollständigkeit noch auf abschließende Richtigkeit. Alle Angaben wurden sorgfältig recherchiert, können jedoch Irrtümern unterliegen. Die Nennung von Markennamen (z. B. Illumina, Oxford Nanopore Technologies) erfolgt ohne kommerzielle Interessen und ausschließlich zur technischen Differenzierung.

### Interessenskonflikte

Alle Autoren sind Mitarbeiter des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen und des Universitätsklinikums Ulm bzw. deren Tochtergesellschaften. Im Rahmen dessen erbringen sie in Patientenversorgung, Forschung und Lehre diagnostische Leistungen, welche die hier vorgestellten Techniken berühren.

## Die Autoren (I)



### Dr. rer. nat. Marita Führer

Wissenschaftliche Mitarbeiterin

Abteilung für Molekulare Diagnostik, Molekulare Therapie und Experimentelle Transplantation, Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik (IKT) Ulm

[Molekulare-Diagnostik@blutspende.de](mailto:Molekulare-Diagnostik@blutspende.de)



### Dr. biol. hum. Rebekka Waldmann

Wissenschaftliche Mitarbeiterin

Abteilung für Molekulare Diagnostik, Molekulare Therapie und Experimentelle Transplantation, Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik (IKT) Ulm

[Molekulare-Diagnostik@blutspende.de](mailto:Molekulare-Diagnostik@blutspende.de)



### Annika Vogt, M.Sc.

Wissenschaftliche Mitarbeiterin

Abteilung für Molekulare Diagnostik, Molekulare Therapie und Experimentelle Transplantation, Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik (IKT) Ulm

[Molekulare-Diagnostik@blutspende.de](mailto:Molekulare-Diagnostik@blutspende.de)



### Vincent Kramer, M.Sc.

Biotechnologe

Abteilung für Molekulare Diagnostik, Molekulare Therapie und Experimentelle Transplantation, Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik (IKT) Ulm

[Molekulare-Diagnostik@blutspende.de](mailto:Molekulare-Diagnostik@blutspende.de)

## Die Autoren (II)



### Timo Dinse, B.Sc.

Biotechnologe  
Institut für Transfusionsmedizin,  
Universitätsklinikum Ulm  
[Molekulare-Diagnostik@blutspende.de](mailto:Molekulare-Diagnostik@blutspende.de)



### Dr. med. Christof Weinstock

Abteilungsleiter  
Abteilung für Immunhämatologie und Blutgruppen-  
serologie, Institut für Klinische Transfusionsmedizin  
und Immungenetik (IKT) Ulm  
[c.weinstock@blutspende.de](mailto:c.weinstock@blutspende.de)



### Prof. Dr. med. David Messerer, MME, MHBA

Abteilungsleiter  
Abteilung für Molekulare Diagnostik, Molekulare Therapie  
und Experimentelle Transplantation, Institut für Klinische  
Transfusionsmedizin und Immungenetik (IKT) Ulm  
[sekretariat.messerer@blutspende.de](mailto:sekretariat.messerer@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/45-tgs](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/45-tgs)

Prof. Dr. med. Michael Schmidt, Dr. med. Markus M. Müller, Prof. Dr. med. Harald Klüter,  
Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

# Malaria-Antikörperscreening im Blutspendedienst – Ein neuer Ansatz zur Versorgung von Patienten mit seltenen Blutgruppen

**ZUSAMMENFASSUNG** Seit September 2024 wird im DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen und im DRK-Blutspendedienst Nord-Ost neben anamnestischen Methoden auch ein Screening auf Malariaplasmodien-spezifische Antikörper durchgeführt. Das Verfahren steht in Übereinstimmung mit der aktuellen Hämotherapie-Richtlinie. Im ersten Jahr konnten insgesamt 13.200 Spender auf eine zurückliegende Malariainfektion untersucht werden. Die Positivrate (initial reaktive Proben) lag bei 1,62 % und hat dazu beigetragen, dass zum einen die Versorgung der Krankenhäuser mit Blutprodukten verbessert werden konnte, zum anderen auch Erythrozytenkonzentrate mit seltenen Blutgruppenmerkmalen charakterisiert und bereitgestellt werden konnten. Damit sind der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen und der DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gut vorbereitet auf sich ändernde klinische Anforderungen, die durch nicht europäischstämmige Patienten bestehen. Die Sicherheit der Blutprodukte hat dabei weiterhin höchste Priorität.

**SUMMARY** Since September 2024, the German Red Cross Blood Donation Service in Baden-Württemberg and Hessen and the German Red Cross Blood Donation Service in North-East Germany have been screening for malaria plasmodium-specific antibodies in addition to using anamnestic methods. The procedure complies with the current hemotherapy guidelines. In the first year, a total of 13,200 donors were tested for past malaria infection. The positive rate (initially reactive samples) was 1.62 %, which helped to improve the supply of blood products to hospitals and also enabled erythrocyte concentrates with rare blood group characteristics to be characterized and made available. This means that the German Red Cross Blood Donation Service Baden-Württemberg – Hessen and the German Red Cross Blood Donation Service North-East Germany are well prepared for changing clinical requirements arising from patients of non-European origin. The safety of blood products remains the top priority.

## Einführung

Infektionen mit *Plasmodien* gehören neben Infektionen mit HIV-1, Tuberkulose und Influenza-Infektionen zu den häufigsten Infektionen weltweit mit über 200 Millionen Neuinfektionen pro Jahr vor allem in den tropischen und subtropischen Regionen der Erde. Damit stellen die Infektionen mit den *Plasmodien subspecies* die häufigste parasitäre Erkrankung weltweit dar<sup>1</sup>. In Deutschland gilt Malaria seit Jahrzehnten als nicht-endemisch. Infektionen treten fast ausschließlich als importierte Fälle nach Auslandsreisen in Endemiegebiete auf. Die Anzahl der jährlich gemeldeten Malariafälle in Deutschland liegt seit 2015 relativ konstant bei etwa 400 bis 600 Fällen. Im Juli 2023 wurde die nichtnamentliche Meldepflicht von Malaria-infizierten Personen an das RKI (§7 Abs. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG)) in eine namentliche Meldepflicht an das zuständige Gesundheitsamt (§7 Abs. 1 IfSG) geändert<sup>2</sup>. Die aktuellen Ergebnisse können online beim RKI eingesehen werden. Nahezu alle Fälle wurden durch Reisen in Endemiegebiete verursacht – insbesondere nach Aufenthalten in Ländern Subsahara-Afrikas und Südasiens. Die dominierende Erregerart ist dabei *Plasmodium falciparum*, gefolgt von *P. vivax*, *P. ovale* und *P. malariae*. Eine autochthone Übertragung – also die Übertragung durch einheimische Anopheles-Mücken in Deutschland – ist bislang nicht dokumentiert. Zwar wurden in Deutschland mehrere potenzielle Vektorspezies wie *Anopheles messeae*, *An. maculipennis* und *An. plumbeus* nachgewiesen, die aufgrund zunehmender Durchschnittstemperaturen aufgrund des Klimawandels die milden Winter überstehen können, dennoch gelten lokale Übertragungen derzeit als äußerst unwahrscheinlich<sup>3</sup>. Mit Blick auf Blutspenden stellt sich die Frage nach dem potenziellen Risiko einer Übertragung durch kontaminierte Blutprodukte<sup>4</sup>. In Deutschland wird dieses Risiko durch strenge Richtlinien (Richtlinie Hämotherapie<sup>5</sup>) minimiert. Blutspender, die in einem Malaria-Endemiegebiet geboren oder aufgewachsen sind oder sich kontinuierlich über mehr als sechs Monate in einem Malaria-Endemiegebiet aufgehalten haben, können nach drei Jahren als Blutspender zugelassen werden, wenn durch eine gezielte Anamnese, klinische Untersuchung und durch eine validierte und qualitätsgesicherte Labor Diagnostik kein Anhalt für Kontagiosität oder Exposition gegenüber Malaria besteht<sup>5</sup>. In der Praxis zeigt sich, dass das Risiko einer transfusionsassoziierten Malaria extrem gering ist. In den letzten zehn Jahren wurde in Deutschland kein bestätigter Fall einer Malariaübertragung durch Bluttransfusion registriert. Corbacho-Loarte et al.<sup>6</sup>, bestätigen diese Einschätzung. In einer Untersuchung von 2015 bis 2020 wurde bei über 100 potenziell exponierten Blutspendern trotz serologischer Auffälligkeiten keine

## Malaria

(*Plasmodium spp.*)

Weltweit ca. 200 Millionen Neuerkrankte und über 500.000 Tote pro Jahr!

→ häufigste Infektionskrankheit der Erde

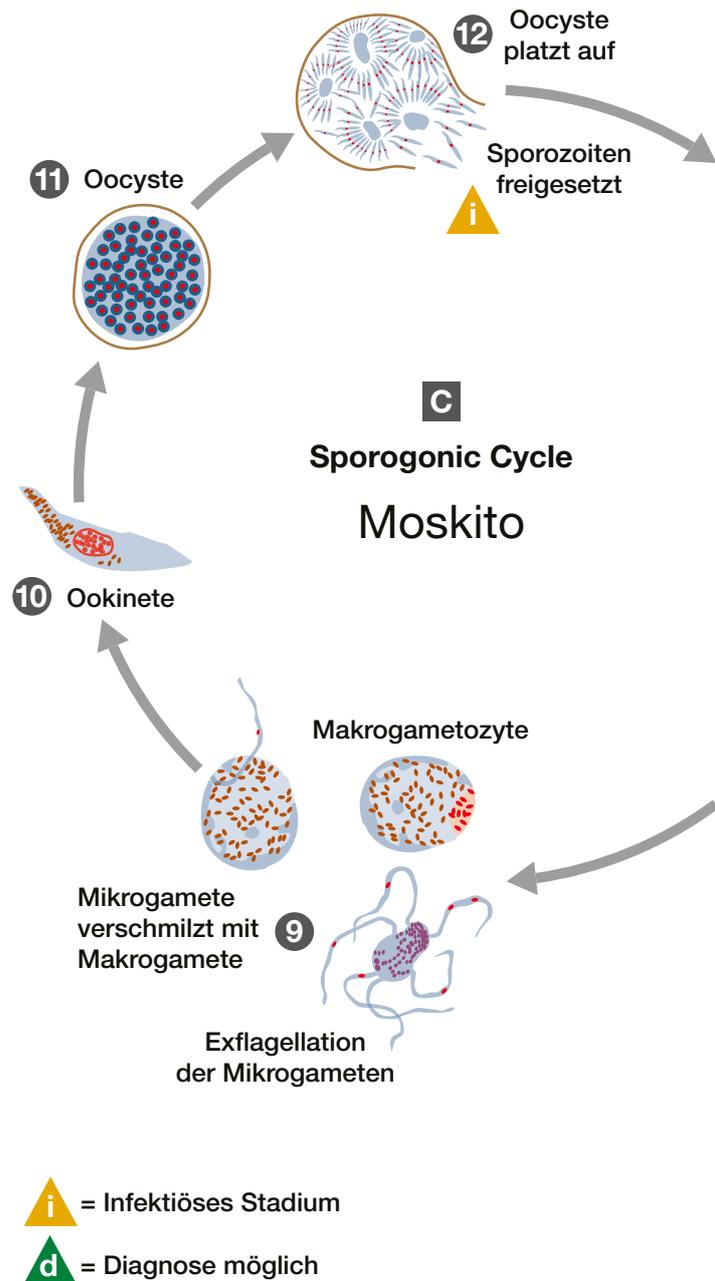
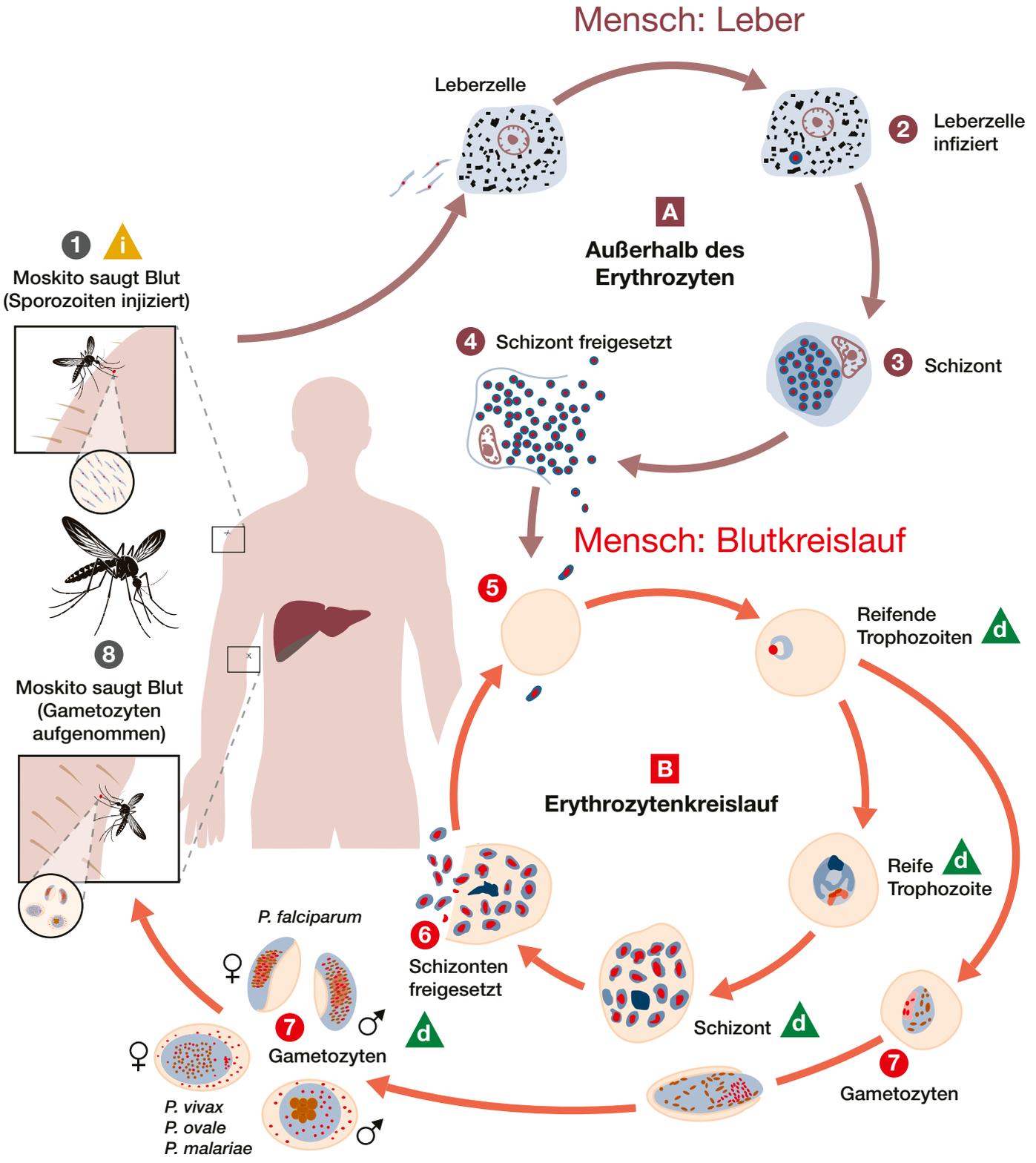


Abbildung 1: Schaubild Malaria, mod. nach Wikipedia 2023



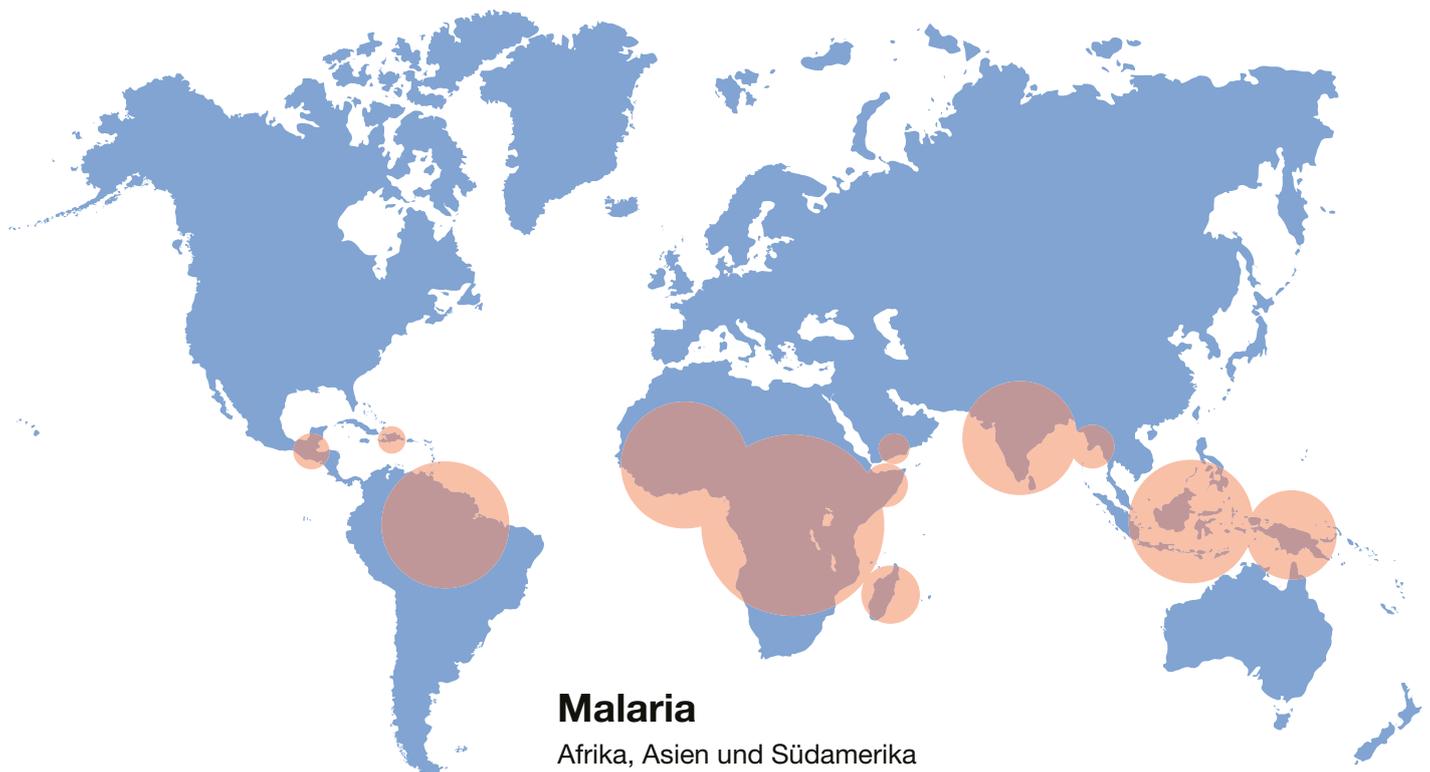


Abbildung 2: Geografische Verbreitung von Malaria. Mod. nach: envivas.puls

*Plasmodium*-DNA durch PCR nachgewiesen. Um auf mögliche Veränderungen im Infektionsgeschehen frühzeitig reagieren zu können, sind jedoch ein kontinuierliches Monitoring von Vektoren, eine fortlaufende Analyse der Meldedaten sowie gegebenenfalls angepasste diagnostische Verfahren bei Blutspendern zu empfehlen.

Aufgrund zunehmender Immigration nach Europa und speziell nach Deutschland von Menschen nicht-kaukasischen Ursprungs steht die Transfusionsmedizin vor neuen Aufgaben und Herausforderungen. Dabei sind genetische und immunhämatologische Unterschiede zwischen Menschen afrikanischer und kaukasischer Abstammung bekannt<sup>7</sup>. Ein zentrales Beispiel ist das Duffy-Blutgruppensystem (Fy). In der kaukasischen Bevölkerung sind die Antigene Fya und Fyb weit verbreitet (Fy(a+b-) 17 %, Fy(a-b+) 34 %, Fy(a+b+) 49 %). Bei Menschen mit west- oder zentralafrikanischer Abstammung hingegen ist der sogenannte Fy(a-b-)-Phänotyp (Duffy-Null-Phänotyp) sehr häufig – in einigen Regionen beträgt die Häufigkeit über 90 %<sup>8</sup>. Dieser Phänotyp bedeutet, dass weder Fya noch Fyb auf den Erythrozyten exprimiert werden. Diese genetische Konstellation bietet Schutz gegen bestimmte Malariaparasiten (*Plasmodium vivax*), hat aber auch trans-

fusionsmedizinische Konsequenzen. Bildet ein Patient mit Fy(a-b-)-Phänotyp nach einer Transfusion einen Anti-Fya- und einen Anti-Fyb-Antikörper, ist es nahezu unmöglich, in der überwiegend kaukasischen Spenderpopulation kompatible Erythrozytenpräparate zu finden.

Ein ähnliches Problem besteht beim U-Antigen, das Teil des MNS-Systems ist. Während das U-Antigen bei fast allen Menschen vorhanden ist, fehlt es bei ca. 1 bis 2 % der Personen mit afrikanischer Abstammung<sup>9</sup>. Diese seltenen U-negativen Individuen können nach Transfusionen Anti-U-Antikörper entwickeln. Auch hier ist die Versorgung mit passenden Erythrozytenkonzentraten aus der kaukasischen Mehrheitsbevölkerung praktisch ausgeschlossen. Daher wurde im letzten Jahr im DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen zusammen mit dem DRK-Blutspendedienst Nord-Ost ein Spenderscreening-Programm eingeführt, um auf der einen Seite Spender, die nach der Hämotherapie-Richtlinie zu einer Blutspende zugelassen werden könnten, eine Blutspende zu ermöglichen und auf der anderen Seite ein mögliches Infektionsrisiko zu reduzieren. Der vorliegende Bericht zeigt die Ergebnisse nach einem Jahr Spenderscreening auf Malaria-spezifische Antikörper für ausgewählte Spender.

## Material und Methoden

### Malaria-Screening im DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen und Nord-Ost

Spender mit einem relevanten Aufenthalt (oder bei Geburt) in einem Malaria-Endemiegebiet für mehr als sechs Monate, der mindestens drei Jahre zurückliegt, ohne anamnestische oder klinische Anzeichen für eine Malariainfektion werden mit dem Dia.Pro Malaria Ab-Test untersucht. Bei einem wiederholt reaktiven Ergebnis im Dia.Pro Malaria Ab-Test werden zur Bestätigung des reaktiven Befunds Untersuchungen mit dem Bio-Rad Malaria EIA-Test und dem Euroimmun Anti-Plasmaodium ELISA durchgeführt. Spender mit einem validen negativen Ergebnis im Dia.Pro Malaria Ab-Test werden als Spender qualifiziert und zur Spende zugelassen. Spender mit einem weiteren reaktiven Ergebnis im Bio-Rad Malaria EIA oder im Euroimmun Anti-Plasmodium ELISA werden über einen spezifischen Nachweis von Malaria-Antikörpern informiert. Spender mit negativen Ergebnisse in zwei weiteren Malaria-Antikörpertests werden über den unspezifischen Befund informiert, jedoch trotzdem dauerhaft von zellulären Blutspenden ausgeschlossen.

### Malaria-Antikörper-Assays

#### Dia.Pro Malaria Ab

Zur serologischen Untersuchung auf *Plasmodium*-spezifische Antikörper wird der **Dia.Pro Malaria Ab ELISA** (Diagnostic Bioprobes Srl, Mailand, Italien) eingesetzt. Dieser Enzymimmunoassay dient dem qualitativen Nachweis von IgG-Antikörpern gegen verschiedene *Plasmodium*-Arten (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* und *P. malariae*) in humanem Serum oder Plasma.

Der Test basiert auf einer indirekten ELISA-Technik. Mikrotiterplatten sind mit einem Gemisch aus rekombinanten und nativen *Plasmodium*-Antigenen beschichtet, die eine breite Erkennung von Spezies-spezifischen sowie kreuzreaktiven Antikörpern ermöglichen.

Die Durchführung erfolgte gemäß den Herstellerangaben. 100 µl verdünntes Patientenserum (1:100 in Probenverdünner) werden in die beschichteten Wells pipettiert, für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert, anschließend dreimal gewaschen, danach mit 100 µl Enzymkonjugat (anti-human-IgG-Peroxidase) erneut 30 Minuten inkubiert, erneut gewaschen und mit 100 µl Substratlösung (TMB) für 15 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln entwickelt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 µl

Stopplösung beendet, und die optische Dichte (OD) bei 450 nm (Referenzwellenlänge 620 nm) photometrisch gemessen. Die Auswertung erfolgt anhand der im Kit enthaltenen Positiv-, Negativ- und Cut-Off-Kontrollen. Ergebnisse werden entsprechend der OD-Werte wie folgt interpretiert:

OD < 0,9 × Cut-Off:	negativ
OD ≥ 0,9 × Cut-Off und < 1,1 × Cut-Off:	grenzwertig
OD ≥ 1,1 × Cut-Off:	positiv

Die diagnostische Sensitivität beträgt ca. 86 % und die diagnostische Spezifität 98 %.

### Serologischer Nachweis von *Plasmodium*-Antikörpern mittels Bio-Rad Malaria EIA

Zur serologischen Detektion *Plasmodium*-spezifischer Antikörper wird auch der kommerziell erhältliche Malaria-EIA-Test der Firma Bio-Rad Laboratories (Bio-Rad Malaria EIA IgG, Marnes-la-Coquette, Frankreich) verwendet. Der Test dient dem qualitativen Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Antigene mehrerer *Plasmodium*-Spezies (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* und *P. ovale*) in humanem Serum oder Plasma.

Der Enzymimmunoassay basiert auf einer indirekten ELISA-Technologie. Die Mikrotiterplatten sind mit einem antigenen Gemisch aus *Plasmodium*-Extrakten beschichtet, das die serologische Erkennung einer früheren oder chronischen Exposition ermöglicht.

Die Durchführung erfolgt gemäß den Herstellerangaben. Proben werden 1:100 in Verdünnungspuffer verdünnt und in die beschichteten Wells pipettiert. Nach einer Inkubation bei Raumtemperatur werden ungebundene Bestandteile durch Waschschriffe entfernt. Anschließend erfolgte die Inkubation mit einem enzymmarkierten anti-human-IgG-Konjugat, die Farbentwicklung mit TMB-Substrat und die Absorptionsmessung bei 450 nm (Referenz 620 nm).

Die Auswertung der OD-Werte erfolgt anhand der mitgelieferten Positiv-, Negativ- und Cut-off-Kontrollen. Die Interpretation der Ergebnisse richtet sich nach dem vom Hersteller definierten Grenzwertsystem (Verhältnis OD/OD\Cutoff). Die diagnostische Sensitivität wird mit 97,3 % und die diagnostische Spezifität mit 99,3 % angegeben<sup>10</sup>.

## Serologischer Nachweis von *Plasmodium*-spezifischen IgG-Antikörpern mittels EUROIMMUN Anti-Plasmodium ELISA

Zur serologischen Bestimmung von Antikörpern gegen *Plasmodium*-Spezies wird der kommerziell erhältliche EUROIMMUN Anti-Plasmodium ELISA (IgG) (EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, Deutschland) verwendet. Der Test ist ein CE-gekennzeichneter, qualitativer Enzymimmunoassay zum Nachweis von IgG-Antikörpern gegen verschiedene humanpathogene *Plasmodium*-Arten, insbesondere *P. falciparum* und *P. vivax*. Die Testdurchführung erfolgt gemäß den Herstellerangaben. Serumproben werden in einem Verhältnis von 1:101 mit Probenverdünnungspuffer gemischt und jeweils 100 µl in die antigenbeschichteten Wells pipettiert. Nach einer Inkubationszeit von 30 Minuten bei 37 °C, gefolgt von drei Waschzyklen, wird ein Peroxidase-markiertes anti-human-IgG-Konjugat hinzugegeben. Die anschließende Inkubation erfolgt für weitere 30 Minuten bei 37 °C. Nach erneutem Waschen wird die Farbreaktion durch Zugabe von TMB-Substratlösung für 15 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln entwickelt. Die Reaktion wird durch eine Stopplösung beendet, und die optische Dichte (OD) bei 450 nm (Referenz 620–650 nm) gemessen. Die Auswertung erfolgt automatisiert über einen ELISA-Reader mit Hilfe der mitgelieferten Cut-Off und Kontrollen. Ergebnisse werden gemäß Hersteller wie folgt interpretiert:

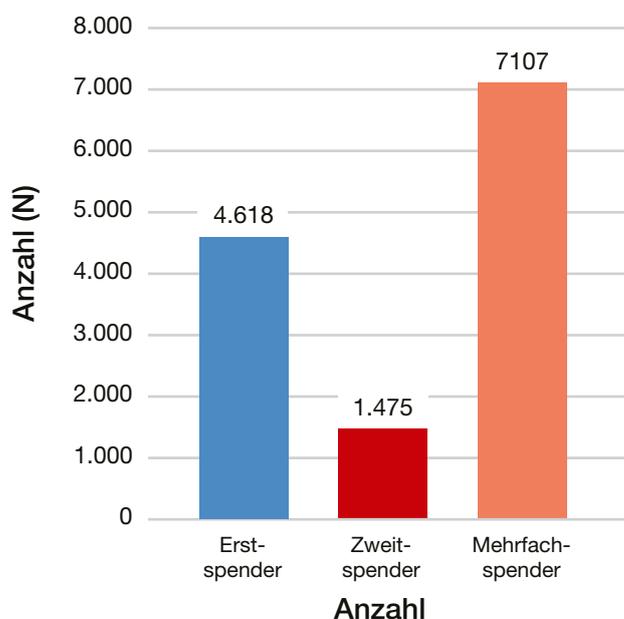
Ratio < 0,8	negativ
Ratio 0,8 – <1,1	grenzwertig
Ratio ≥ 1,1	positiv

Die diagnostische Sensitivität beträgt ca. 93 % und die diagnostische Spezifität 98,5 %.

## Ergebnisse

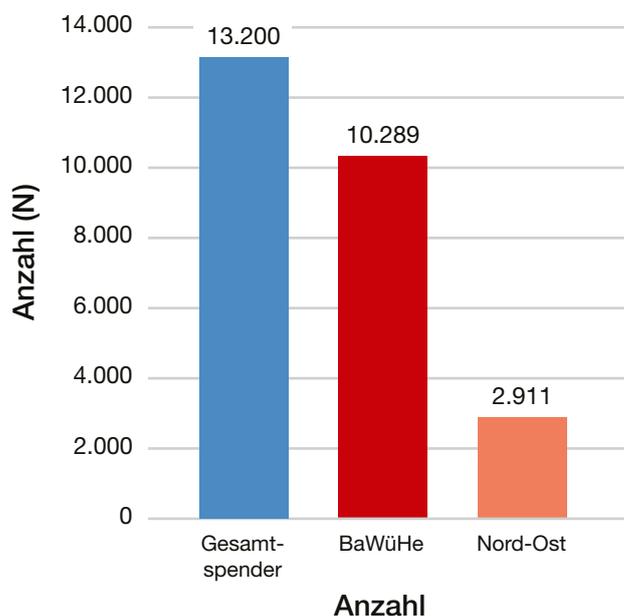
Der DRK-Blutspendedienst hat in der Zeit vom 01.09.2024 bis zum 30.06.2025 13.200 Spender auf Malaria-Antikörper untersucht.

Die **Abbildung 3** zeigt die Verteilung auf Erstspender, Zweitspender und Mehrfachspender.



**Abbildung 3:** Spender mit Untersuchungen auf Malaria-Antikörper

Die **Abbildung 4** zeigt die Verteilung der Spender auf den DRK-Blutspendedienst BaWüHe und den DRK-Blutspendedienst Nord-Ost.

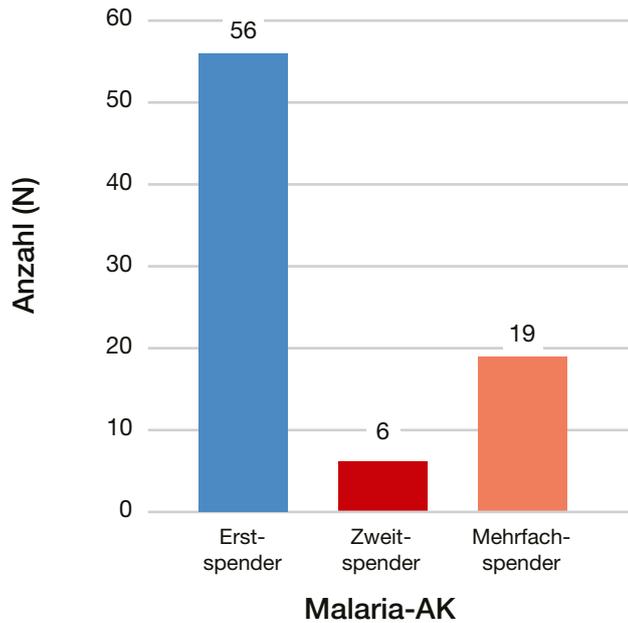


**Abbildung 4:** Verteilung der Spender auf die DRK-Blutspendedienste Baden-Württemberg – Hessen und Nord-Ost

Von den 13.200 untersuchten Spenden zeigten 214 ein reaktives Ergebnis im Dia.Pro Malaria-Antikörpertest. Die doppelte Wiederholung im gleichen Testsystem konnte das initial reaktive Ergebnis bestätigen. Alle Proben wur-

den zur weiteren Bestätigung zunächst mit dem Bio-Rad Anti-Malaria-Test und danach mit dem Euroimmun Anti-Malaria-Test untersucht. Bei 81 Proben ergab sich in mindestens einem weiteren Test ebenfalls ein reaktives Ergebnis. Bei 133 Spenden war das Untersuchungsergebnis sowohl im Bio-Rad-Test als auch im Euroimmun-Test negativ. Diese Spenden hatten somit einen unspezifischen Untersuchungsbefund.

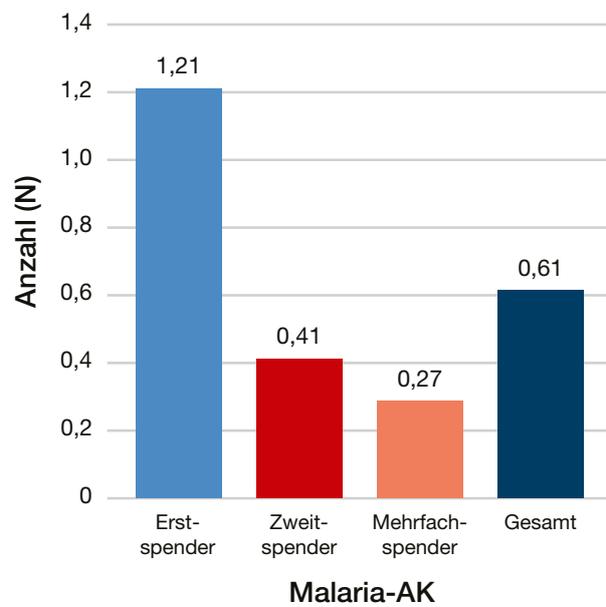
Die **Abbildung 5** zeigt die Verteilung der Spenden mit einem bestätigt reaktiven Befund auf Erstspender, Zweitspender und Mehrfachspender.



**Abbildung 5:** Verteilung der Spenden mit einem bestätigt reaktiven Befund auf Erstspender, Zweitspender und Mehrfachspender

Hier zeigt sich die Positivrate vor allem bei den Erstspendern. In der **Abbildung 6** wird die Positivrate in Prozent angegeben.

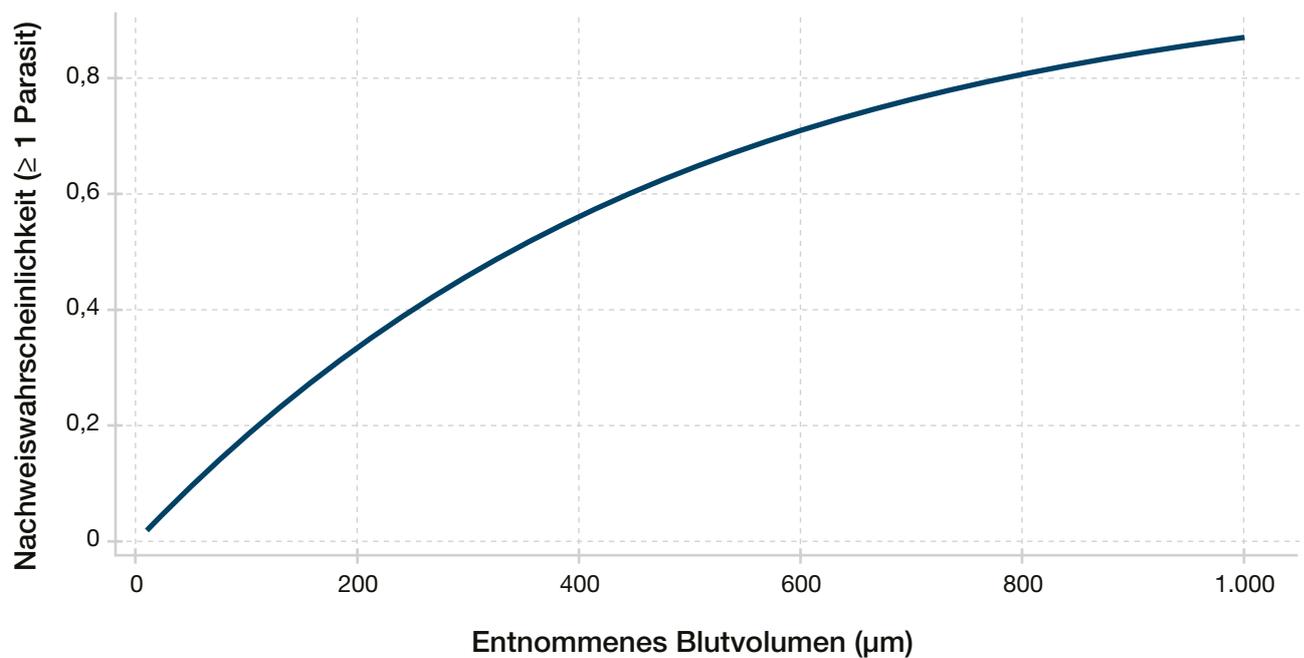
Durch die Einführung der Untersuchungen auf Malaria-Antikörper hatten 214 Spenden von 13.200 Spenden ein initial reaktives Ergebnis (1,62 %). Aus 12.986 Spenden konnten Blutprodukte hergestellt werden. Gegenwärtig wird bei einem Teil der Spender eine erweiterte Phänotypisierung der erythrozytären Antigene durchgeführt, damit nicht nur die aktuelle Spende die Versorgung der Krankenhäuser mit Blutprodukten verbessert, sondern mittelfristig Erythrozytenkonzentrate von Spendern mit nicht-kaukasischen Merkmalen für alle Patienten zur Verfügung stehen und somit Patienten mit seltenen Blutgruppenmerkmalen aus außer-europäischen Herkunftsregionen gut versorgt werden können.



**Abbildung 6:** Positivrate in Prozent

## Diskussion

Die Beschäftigung mit Spendern aus Malaria-Endemiegebieten ist in vielerlei Hinsicht interessant und stellt die Transfusionsmedizin vor Herausforderungen. Die minimale Dosis an *Plasmodien*, die eine Malariainfektion beim Menschen verursachen kann, hängt von mehreren Faktoren ab (z. B. Immunstatus von Spender und vor allem Empfänger, *Plasmodium*-Spezies, Infektionsweg). Trotzdem gibt es Richtwerte aus Experimenten und Beobachtungen. Bereits einer bis zehn Sporoziten, die von einer infizierten Anopheles-Mücke injiziert werden, können eine Infektion auslösen. In der Regel überträgt eine mit *Plasmodien* infizierte Mücke zwischen zehn bis 100 Sporoziten bei einem Stich. Somit reicht ein Mückenstich aus, um sich mit einer Malaria zu infizieren<sup>11</sup>. Bei Erythrozytenkonzentraten genügen sehr wenige Erythrozyten (<10) mit Parasiten, um beim Empfänger eine Malariainfektion zu verursachen<sup>12</sup>. Dies stellt an diagnostische Methoden wie die Realtime-PCR extrem hohe Anforderungen. Zum einen muss eine Analyse aus Vollblut erfolgen. Dazu werden ca. 250 µl Vollblut entnommen und extrahiert. Eine Vollblutkonserve (500 ml) enthält in Abhängigkeit vom Hämatokrit, Geschlecht und Alter  $2,25-3,0 \times 10^{12}$  Erythrozyten (2,25–3,0 Billionen Erythrozyten). Die **Abbildung 7** zeigt dazu eine Modellrechnung, aus der die Wahrscheinlichkeit deutlich wird, mit der eine sehr geringgradige Infektion mit *Plasmodien* mit einer PCR nachgewiesen werden könnte.



**Abbildung 7:** Modellrechnung für einen Nachweis von *Plasmodien* mit einer PCR in Abhängigkeit von Probenvolumen

Aus diesem Grund schreiben die aktuellen Hämotherapie-Richtlinien vor, dass Spender, die sich mindestens sechs Monate in einem Malaria-Endemiegebiet aufgehalten haben, zunächst für drei Jahre von Blutspenden ausgeschlossen werden und anschließend anamnestisch keine klinischen Hinweise auf eine Malariainfektion wie beispielsweise rezidivierendes Fieber aufweisen dürfen. Eine Testung auf malariaspezifische Antikörper und/oder auf *Plasmodien*-Genom mit einem PCR-Verfahren ist nachrangig aufgeführt.

Für den Nachweis einer durchgemachten Malariainfektion scheint ein Screening auf Malaria-Antikörper geeignet zu sein und hat sowohl im DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen als auch im DRK-Blutspendedienst Nord-Ost mit dazu beigetragen, weitere Spender auch mit seltenen Blutgruppenmerkmalen zu qualifizieren, um somit für die Zukunft die Versorgung von Patienten mit von der europäischen Bevölkerung abweichenden Blutgruppenmerkmalen sicher zu stellen. Durch die Einführung des Screenings konnten in Baden-Württemberg – Hessen, Schleswig-Holstein, Hamburg, Berlin, Brandenburg und Sachsen Spender mit seltenen Blutgruppenmerkmalen in den Spenderpool aufgenommen werden. Dies stellt einen bedeutenden Fortschritt in der individualisierten Transfusionsmedizin dar, insbesondere für Patientengruppen mit Migrationshintergrund. Zusätzlich konnten wir erfreulicherweise in einem Zeitraum von zehn Monaten über 4.600 Neuspender zur Blutspende zu-

lassen, die als Neubürger in unser Land gekommen sind und der Gemeinschaft durch ihre Blutspendebereitschaft etwas zurückgeben möchten für ihre Aufnahme hier. Neben den oben genannten immunhämatologischen Benefits ist dieser sozialpolitische Vorteil bei der insgesamt rückläufigen Spendenbereitschaft ein nicht zu vernachlässigender Vorteil.

Gegenwärtig wird vom Arbeitskreis Blut eine Anpassung des aktuellen Votums 48 geplant, um ggf. in naher Zukunft auch das Screening auf Malaria-Antikörper mit aufzunehmen. Nach der Corona-SARS-CoV-2-Pandemie hat die Reisetätigkeit der Menschen wieder das Level von vor der Pandemie erreicht. Damit steigt auch das Risiko, dass Viren, Bakterien oder Parasiten sich weiter ausbreiten können. Die Transfusionsmedizin der Zukunft muss somit zwischen der Notwendigkeit einer Zulassung von Spendern mit relevanten Blutgruppenmerkmalen und der Sicherheit der hergestellten Blutprodukte dauerhaft abwägen. Klar wird an dem hier dargestellten Beispiel, dass dafür die gesamte transfusionsmedizinische Kompetenz und die Kooperation aller Abteilungen gefordert ist. Das Screening spielt dabei eine Rolle, vermutlich jedoch nicht die wichtigste. Andere mögliche neue Infektionen stehen schon in Lauerstellung wie z. B. Chikungunyavirus-Infektionen, Denguevirus-Infektionen oder Japanische Enzephalitisvirus-Infektionen. Grundsätzlich sind die dazu notwendigen diagnostischen Tools (NAT-Methoden) vorhanden, sodass die Blutprodukte in Deutschland weiter-

hin auf dem höchsten Sicherheitslevel sind und Patienten die Angst vor Infektionen durch eine Bluttransfusion genommen werden kann. ■

## Die Autoren



### Prof. Dr. med. Michael Schmidt

Bereichsleiter Qualitätssicherung (Spenderscreening),  
Bereichsleiter Qualitätsmanagement, Leiter der Qualitäts-  
kontrolle 1, Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie Frankfurt, DRK-Blutspendedienst Baden-  
Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH

[m.schmidt@blutspende.de](mailto:m.schmidt@blutspende.de)



### Dr. med. Markus M. Müller

Facharzt für Transfusionsmedizin  
Abteilungsleiter am Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie Frankfurt, DRK-Blutspendedienst  
Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH

[m.mueller@blutspende.de](mailto:m.mueller@blutspende.de)



### Prof. Dr. med. Harald Klüter

Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie,  
Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg;  
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen  
gemeinnützige GmbH

[h.klueter@blutspende.de](mailto:h.klueter@blutspende.de)



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

Facharzt für Transfusionsmedizin und Facharzt Innere Medizin,  
Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie  
Ärztlicher Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin der  
Universität Ulm und Ärztlicher Leiter des Instituts für Klinische  
Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm gGmbH

[h.schrezenmeier@blutspende.de](mailto:h.schrezenmeier@blutspende.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/45-malaria](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/45-malaria)

# Die hämo-App

## – digital, praktisch, immer dabei.

Speichern Sie die Web-App direkt auf Ihrem Smartphone – für den schnellen Zugriff auf Fachwissen, Services und Tools rund um die Transfusionsmedizin.

- **Ihr digitales Fachwissen – immer griffbereit:**  
Alle relevanten Infos und Literaturrecherche mit nur einem Klick.
- **Digitale Services neu erleben:**  
How-to-Videos, Checklisten, Linksammlungen und Podcasts direkt zum Beitrag.
- **Mobil & intuitiv:**  
Keine Installation nötig – einfach als Web-App auf dem Startbildschirm speichern.



**hämo**  
APP

Jetzt entdecken und die Zukunft  
der hämotherapie digital erleben:  
[www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)

# Der Nachhaltigkeitswettbewerb 2024

der DRK-Blutspendedienste Baden-Württemberg – Hessen & Nord-Ost



Deutsches  
Rotes  
Kreuz

DRK-Blutspendedienst  
Nord-Ost  
gemeinnützige GmbH



Deutsches  
Rotes  
Kreuz

DRK-Blutspendedienst  
Baden-Württemberg – Hessen  
gemeinnützige GmbH

Dipl.-Geogr. Martin Oesterer, Dipl.-Wirtschaftsing. Wolfgang Rüstig, Dipl.-Volkswirt Oliver Gebauer

## Gesucht: „Grüne“ Ideen

### Der Nachhaltigkeitswettbewerb beim DRK-Blutspendedienst

#### Die Motivation zur Durchführung eines Nachhaltigkeitswettbewerbs

Die Gründe für nachhaltige Strategien für Organisationen und Unternehmen liegen auf der Hand. Neben den positiven Auswirkungen von ökologischen, ökonomischen und sozialen Maßnahmen und Strategien auf Organisationen und Gesellschaft fordern vielfältige Interessensgruppen schon seit geraumer Zeit

nachhaltige Anstrengungen von den Blutspendediensten ein: Kunden ebenso wie Spendewillige, Helferinnen und Helfer des Roten Kreuzes oder Bewerberinnen bzw. Bewerber. Darüber hinaus gehören die DRK-Blutspendedienste zu den Organisationen, die zukünftig einen Nachhaltigkeitsbericht verpflichtend anzufertigen haben<sup>1</sup> (auch wenn die Umsetzung der europäischen Richtlinie CSRD in Deutschland bislang – Stand Juli 2025 – noch nicht erfolgte).

Für den DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen ergeben sich daraus folgende Handlungsfelder:

1. Wahrnehmen der **wirtschaftlichen Verantwortung**: Nachhaltiger Einsatz von Ressourcen und Budgets in allen Bereichen der Wertschöpfungskette des Blutspendedienstes.
2. Wahrnehmen einer **gesellschaftlichen Verantwortung**: Formulierung und Umsetzung von Prozessen und Handlungsweisen, die von den oben aufgeführten Interessensgruppen als vorbildlich wahrgenommen werden.
3. Vorbereitungen für eine **Nachhaltigkeitsberichtserstattung** treffen, die alle relevanten Anforderungen an das erforderliche Berichtswesen abdeckt.

Vor diesem Hintergrund entschloss sich die DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH (inkl. ihrer Tochterorganisationen) im Sommer 2024, einen internen Nachhaltigkeitswettbewerb auszurichten. Im Rahmen dieser Aktion sollten – unter Beteiligung eines möglichst großen Teils der Belegschaft – Ideen identifiziert werden, die geeignet sind, als Nährboden für nachhaltige Handlungsfelder zu dienen. Der Eingang umsetzbarer Ideen war dabei ebenso bedeutsam wie das Partizipationsangebot an die Belegschaft. Außerdem sollte ein prinzipielles Bewusstsein für nachhaltige Verhaltensweisen geschaffen werden.

Der vorliegende Artikel soll beispielhaft skizzieren, wie eine Organisation in der Größe des DRK-Blutspendedienstes mittels eines Wettbewerbs nachhaltige Potenziale identifizieren kann.

## Die Organisation des Wettbewerbs

Zur effizienten Steuerung des Wettbewerbs (Definition, Umsetzung, Bewertung) wurde in enger Abstimmung mit der Geschäftsführung des DRK-Blutspendedienstes eine Nachhaltigkeits-Jury ins Leben gerufen. Dabei wurde Wert daraufgelegt, dass sowohl regional als auch in Bezug auf die Fachbereiche eine möglichst hohe Diversität abgedeckt wurde. So wurden einerseits Mitarbeitende aus den Bereichen Werbung, Materialwirtschaft, Personal, kaufmännische Leitung, Compliance und IT gebeten, in der Jury mitzuwirken. Andererseits wurden Kolleginnen und Kollegen aus beiden Verbundteilen (Baden-Württemberg – Hessen und Nord-Ost) berücksichtigt.

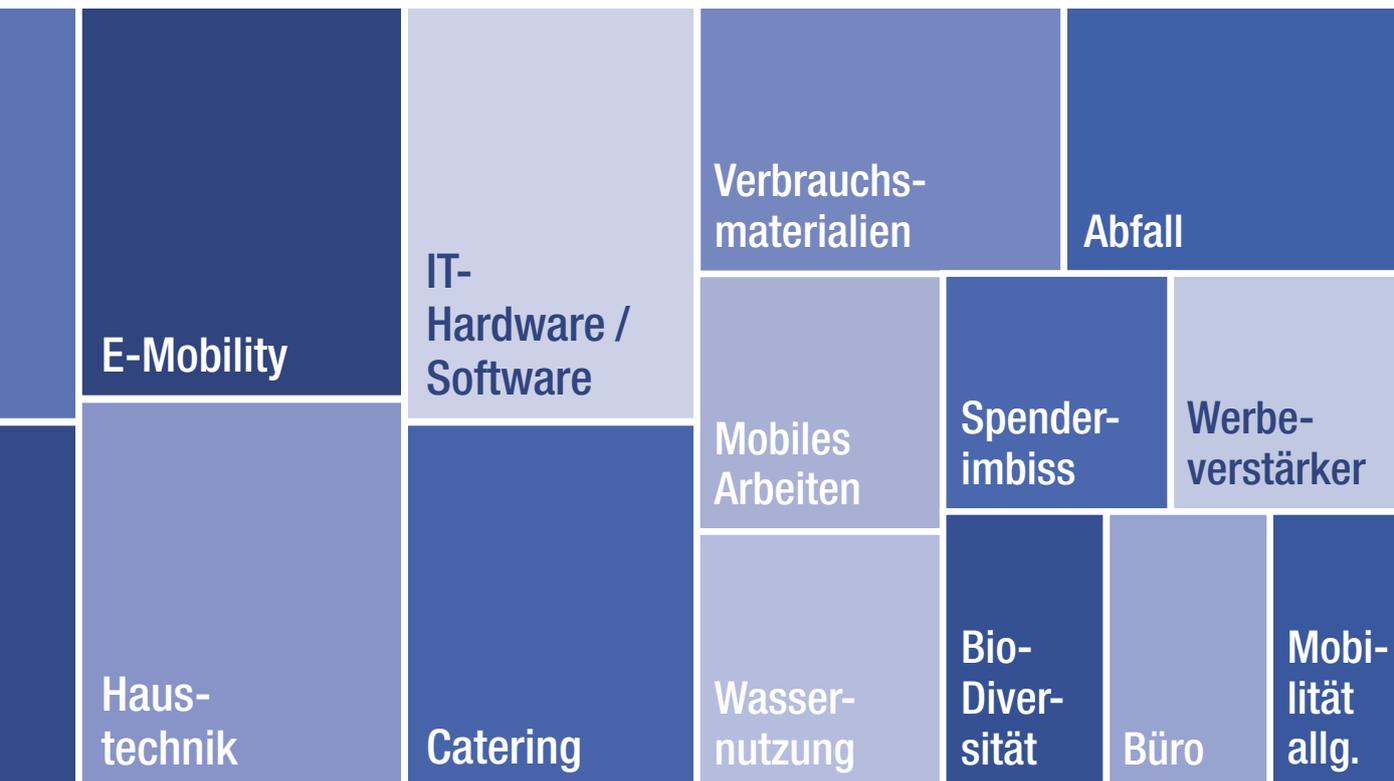


Abbildung 1: Die als nachhaltige Handlungsfelder identifizierten Themen des Wettbewerbs

### Die Jury legte folgende Eckpunkte fest:

- Zeitraum für die Einreichungen: Der Wettbewerb fand in den Monaten Juli und August 2024 statt – ein ausreichend großer Zeitraum, um auch bei mehrwöchigen Sommerurlauben genügend Zeit für die Ausarbeitung von Einreichungen zu ermöglichen.
- Format der Einreichungen: Die Teilnehmenden wurde darum gebeten, ihre Vorschläge (Titel, Kurzbeschreibung des Themas, Verbesserungspotenziale) niedrigschwellig per E-Mail an ein eigens für den Wettbewerb eingerichtetes Postfach zu senden.
- Motivationselemente: Um zusätzlich zur intrinsischen Motivation zu einer Teilnahme zu ermuntern, wurden Einkaufsgutscheine ökologisch agierender Versandhändler ausgelobt. Darüber hinaus wurde angekündigt, dass der Blutspendedienst (um auch bereits durch die Aktion selbst ein nachhaltiges Zeichen zu setzen) für jede teilnehmende Person eine Baumpflanzung über den Partner *PLANT-MY-TREE*® in Auftrag geben wird.

Über diverse interne Kommunikationswege (Intranet, E-Mail, Mitarbeiterzeitung, Aushänge an den schwarzen Brettern, Präsentationen in Abteilungssitzungen etc.)



wurde der Nachhaltigkeitswettbewerb angekündigt. Neben den logistischen Eckpunkten wurde darauf hingewiesen, dass bewusst ein Schwerpunkt auf den ökologischen Aspekt von Nachhaltigkeit gelegt wurde. Dass jede Idee, groß und klein, realitätsnah oder utopisch, willkommen ist. Und dass selbstverständlich keine Umsetzungsgarantie gegeben werden kann.

## Die gewonnenen Erkenntnisse

Mit Stichtag 1. September 2024 wurden 184 abgegebene Ideen gezählt. Der Großteil davon stammte von einzelnen Mitarbeitenden, allerdings bildeten sich an einzelnen Standorten auch Teams, die ihre erarbeiteten Ideen en bloc einreichten.

Wie oben skizziert, wurde dazu ermuntert, kreativ und ohne gedankliche Barrieren über Themen nachzudenken. Aber selbstverständlich wurden auch Ideen begrüßt und evaluiert, die augenscheinlich wenig innovativ wirkten. Folglich konnten die Rückläufer jeweils einer der vier Kategorien zugeordnet werden:

1. Selbstverständlichkeiten im individuellen Handeln (z. B. „Treppe statt Aufzug“)
2. Nachhaltige Potenziale, die bereits erkannt wurden und sich in Umsetzung befinden (z. B. Reduzierung der Printeinladungen im Bereich der Spenderwerbung oder die Einführung eines digitalen Spenderfragebogens)
3. Themenfelder, die als strategisches Thema bereits identifiziert wurden, zu denen jedoch bislang nicht bedachte Aspekte eingebracht wurden (z. B. „E-Lastenbikes bei städtischen Bluttransporten“ als Beitrag zu „E-Mobility“)
4. Innovative Denkanstöße (z. B. die Initiative „E-Mail Expiration Date“)

Bei der Konsolidierung der Vorschläge wurden von der Jury außerdem zwei Dimensionen beachtet:

Zum einen erfolgte eine Zuordnung auf hierarchischer Ebene: Welche Themen setzen strategische Unternehmensentscheidungen voraus, welche Aspekte liegen im Verantwortungsbereich der einzelnen Fachabteilungen und wo kann das einzelne Individuum einen nachhaltigen Beitrag leisten?

## Die Autoren



### Dipl.-Geogr. Martin Oesterer

Bereichsleiter Spenderbeziehungsmanagement  
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen  
gGmbH  
[m.oesterer@blutspende.de](mailto:m.oesterer@blutspende.de)



### Dipl.-Wirtschaftsing. Wolfgang Rüstig

Kaufmännischer Geschäftsführer  
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen  
gemeinnützige GmbH  
[w.ruestig@blutspende.de](mailto:w.ruestig@blutspende.de)



### Dipl.-Volkswirt Oliver Gebauer

Compliance-Beauftragter  
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen  
gemeinnützige GmbH  
[o.gebauer@blutspende.de](mailto:o.gebauer@blutspende.de)



Direkt zum Beitrag:  
[www.drk-haemotherapie.de/  
beitraege/45-nachhaltigkeit](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/45-nachhaltigkeit)

Zum anderen erfolgte eine Strukturierung nach Prozessen, die wiederum auf allen drei hierarchischen Ebenen Maßnahmen zur Folge haben können. Insgesamt konnten 16 Cluster identifiziert werden (siehe **Abbildung 1**), beispielhaft ein Auszug der Themen mitsamt einzelner Schlagworte:

1. **Weniger CO<sub>2</sub>-Äquivalente<sup>2</sup> durch Einsparung bzw. Wiederverwertung von Papier**  
Reduzierung der Printeinladungen<sup>3</sup>, Nutzung von Recycling-Umschlägen, Digitalisierung von internen Prozessen, Einführung des digitalen Blutspendefragebogens.
2. **Nachhaltigkeit in der Organisation verankern**  
Einführung von Nachhaltigkeitsbeauftragten an den Standorten, konzernweiter Nachhaltigkeitsrat, „grüne“ Teamevents, Partizipation am „Aktionstag Nachhaltigkeit“ (<https://gemeinschaftswerk-nachhaltigkeit.de/aktions-tage>).
3. **E-Mobility und nachhaltiges Reiseverhalten:**  
Schrittweise Umstellung des Fuhrparks auf Elektrofahrzeuge, innerstädtischer Transport von Blutprodukten per Lastenfahrrad, Zug statt Flug, Incentivierung von Fahrgemeinschaften.
4. **„Green IT“**  
nachhaltig agierende Suchmaschinen, Reduzierung von CO<sub>2</sub>e durch bedachte E-Mailverteiler, „Off“ statt „Stand-By“, E-Mail Expiration Date ([www.zeroarbon.email/de](http://www.zeroarbon.email/de)) in der Einladungskommunikation.

## Vielfalt ist Trumpf: Nachhaltige Potenziale allerorten

Ein Beitrag zur Biodiversität durch Insektenhotels, Nutzung von Windenergie an den Standorten, Vermeidung von Verpackungsmüll durch den Zukauf größerer Gebinde, Spenderimbiß bestehend aus lokalen Lebensmitteln, zurück zum Pflaster bei der Blutspende (anstelle eines Verbandes), Heftgeräte ohne Metallklammern, nachhaltige Werbegeschenke, Baumpflanzaktionen als zusätzliche Motivation in der Spenderakquise: Die durch den Wettbewerb zusammengetragenen Ideen waren inspirierend und in Summe durchaus geeignet, den ökologischen Fußabdruck des DRK-Blutspendedienstes deutlich zu reduzieren. Sei es durch persönliche Verhaltensänderungen der Mitarbeitenden, Prozessänderungen bzw. Maßnahmen in den Fachbereichen – oder durch strategische Kurskorrekturen der Geschäftsführung. Welche der Ansätze (mit welchem Einfluss) tatsächlich in die Praxis überführt werden, wird in regelmäßigen Abständen nachverfolgt und bewertet werden.

Als Erkenntnis aus der Planung und Durchführung eines Nachhaltigkeitswettbewerbs sollten schließlich folgende Aspekte festgehalten werden:

1. **Jede und jeder kann einen nachhaltigen Beitrag leisten.** Folglich muss bei Aktionen wie diesen die gesamte Belegschaft miteinbezogen werden – als Zeichen der Wertschätzung und als Chance für „Ideen-Diversität“.
2. **„Spinnen“ muss erlaubt sein.** Kreative Ansätze dürfen durch inhaltliche Einschränkungen, Barrieren oder Vorgaben nicht behindert werden. Dieses setzt voraus, dass den Teilnehmern Anonymität zugesagt wird.
3. Viermal am Tag die Treppe statt den Aufzug spart in einem Monat knapp 5 kg CO<sub>2</sub>e<sup>4</sup>. Der E-Mail-Footprint eines normalen Bürotags entspricht einer Autostrecke von 11 km<sup>5</sup>. 8 % mehr E-Mail-Empfänger (statt Brief) bei den Einladungen zur Blutspende<sup>6</sup> spart 7 t CO<sub>2</sub>e. **Zahlen wie diese können „grüne“ Potenziale transparent und greifbar machen.** Allerdings sollten parallel dazu Vergleichswerte herangezogen werden, wie bspw. die Treibhausgasemissionen pro Kopf oder ein Verweis auf die Ziele des Pariser Klimaabkommens).
4. Im Namen jedes Teilnehmers ließ der Blutspendedienst einen Baum pflanzen. Die zahlreichen, positiven Reaktionen auf die im Nachgang verschickten digitalen Baumpflanz-Zertifikate waren ein deutliches Zeichen, dass **Incentivierung nicht immer mit ausgelobten Preisen einhergehen muss.**
5. **Der Schwerpunkt** des beschriebenen Nachhaltigkeitswettbewerbs **lag auf der ökologischen Komponente** des Themenkomplexes. Das bedeutet nicht, dass soziale und ökonomische Komponenten (Chancengleichheit, Wahrung von Menschenrechten, Wertschöpfungskette, richtlinienkonformes Verhalten etc.) von nicht ebenso großer Bedeutung und selbstverständlich gleichberechtigte Teile einer umfassenden Nachhaltigkeitsberichtserstattung sein müssen. ■



Abbildung 2: Für jede Teilnehmerin und jeden Teilnehmer wurde ein Baum gepflanzt



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



*Sehr geehrte Damen und Herren,*

*für die immunhämatologische Diagnostik verwenden wir sowohl EDTA-Plasma als auch Serum. Nun wird in der Literatur öfter beschrieben, dass EDTA die Komplementaktivierung hemmt. Dadurch könnten komplementabhängige Antikörper (z. B. im Antikörpersuchtest) nicht nachweisbar sein. Einige Labore testen deshalb immer Serum und Plasma. In welchen Konstellationen müsste man hierauf achten? Theoretisch gibt es ja bei hohem Komplementverbrauch ein komplementverarmtes Serum. Würde hier der Nachweis auch gestört?*

*Vielen Dank und viele Grüße*

### **Antwort**

Sehr geehrter Herr Kollege,

vielen Dank für diese praxisrelevante und wichtige Frage! Auch wir bevorzugen für die immunhämatologische Diagnostik EDTA-Plasma. In manchen Labors ist Serum noch zulässig. Die Bedingungen für die Probenannahme Ihres immunhämatologischen Labors können Sie im Leistungsspektrums des Labors einsehen.

#### **Warum setzen wir vor allem auf EDTA-Plasma?**

##### **Dafür gibt es zwei gute Gründe:**

1. Probengefäße, in welchen die Patientenblutprobe durch EDTA ungerinnbar gemacht wurde, lassen sich mittels der modernen Pipettierroboter bearbeiten. Bei Serum muss ein händischer Pipettierschritt erfolgen. Händische Prozesse sind zeitaufwendig, potenziell mit einem Kontaminationsrisiko verbunden und ebenso mit einer Probenverwechslungsgefahr belastet. Es ist also aus Sicherheitsgründen empfehlenswert, kein Serum in größeren Laboren zu verarbeiten.
2. In Serumröhrchen können nach der Blutentnahme *ex vivo* Komplementaktivierungsvorgänge erfolgen, die bei den verwendeten hochsensitiven Untersuchungsmethoden wie der Standard-Gelkartenmethode zu falsch-positiven Reaktionen, wenn auch meist sehr schwach, führen können. Diese beeinträchtigen im Einzelfall die schnelle Ausgabe eines Blutproduktes, weil die unspezifischen Reaktionen, die vor allem bei längeren Transportzeiten und ungünstigen Transportbedingungen der Probenröhrchen vorkommen, eventuell weitere Untersuchungen und einen erhöhten Zeitaufwand bedingen.



**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

Durch die Verwendung von Coombs-Karten, die sowohl C3-Fragmente, als auch IgG auf den Patienten- bzw. den Testerythrozyten nachweisen können, ist eine Komplementaktivität außerhalb des Patientenkörpers nicht notwendig. Im Gegenteil: Bei ungünstigen Transportbedingungen stört uns die nachträgliche (= nach der Blutentnahme erfolgende) Komplementaktivierung im Röhrchen. Wenn früher in der „reinen Röhrchen-Ära“ eine schwache Komplementaktivierung nach Blutentnahme nicht weiter störte, so ist bei den heute verwendeten Gelkarten eine Komplementaktivierung in einer Serumprobe ggf. eher schädlich.

Nicht verarbeiten können wir im Allgemeinen Serumröhrchen mit Trenngelen. Diese akzeptieren die meisten Labore nicht.

Ein mangelnder Nachweis komplementabhängiger Antikörper im Antikörpersuchtest ist aufgrund des oben Gesagten und der Verwendung von Coombs-Seren, die sowohl C3d, als auch IgG nachweisen können, nicht zu befürchten. Sollten für Spezialuntersuchungen im Einzelfall hohe Komplement-Plasmaspiegel notwendig sein, muss Komplement ohnehin im Überschuss zugesetzt werden.

Ich hoffe, ich konnte Ihnen mit dieser Antwort weiterhelfen.

Mit den besten kollegialen Grüßen,  
Markus Müller



### **Dr. med. Markus M. Müller**

Facharzt für Transfusionsmedizin  
Abteilungsleiter am Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie Frankfurt, DRK-Blutspendedienst  
Baden-Württemberg – Hessen gemeinnützige GmbH  
[m.mueller@blutspende.de](mailto:m.mueller@blutspende.de)

Für den anregenden Austausch zur Beantwortung unserer  
Leserfrage bedanke ich mich herzlich bei Frau Dr. med.  
Susanne Bräuninger, Herrn Dr. med. Christof Weinstock,  
Herrn Dr. med. Alexander Carbol und Privatdozent Dr.  
med. Franz Wagner.



**Direkt zum Beitrag:**

[www.drk-haemotherapie.de/  
beitraege/45-edta](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/45-edta)

# 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: 16.100 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

### Zitierweise:

hämotherapie, 45/2025, 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](mailto: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



**Dr. med. Alexander Carbol**

DRK-Blutspendedienst West

**Dr. med. Alexander Carbol** ist Facharzt für Transfusionsmedizin und hat seine Weiterbildung an der Universitätsmedizin Mainz absolviert. Nach zwölf Jahren Tätigkeit in allen transfusionsmedizinischen Bereichen eines Maximalversorgers wechselte er 2020 als Leiter immunhämatologisches Labor zum DRK-Blutspendedienst Rheinland-Pfalz und Saarland nach Bad Kreuznach. Seit 2023 ist er ärztlicher Leiter des Zentrums für Transfusionsmedizin des DRK-Blutspendedienst West in Bad Kreuznach. Neben dem besonderen Interesse im Bereich HLA und Immungenetik nimmt er für Krankenhäuser im Versorgungsgebiet die Funktion Qualitätsbeauftragter Hämotherapie und Leitung immunhämatologisches Labor wahr. Zur Fortbildung und Weiterqualifikationen von MT in der Immunhämatologie veranstaltet er eine Kursreihe zusammen mit dem DVTA.

E-Mail: [a.carbol@bsdwest.de](mailto:a.carbol@bsdwest.de)



**Timo Dinse, B.Sc.**

Universitätsklinikum Ulm

**Timo Dinse, B.Sc.** ist industrieller Biotechnologe in der Abteilung für Molekulare Diagnostik, Molekulare Therapie und Experimentelle Transplantation am Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik (IKT) Ulm. Herr Dinses Tätigkeitsschwerpunkt liegt in der Entwicklung und Optimierung hochautomatisierter Workflows zur pathogenübergreifenden Detektion mittels Long-Read-basierter Metagenomik. Sein besonderes Interesse liegt in der Integration statistischer Modelle, der Nutzung synthetischer Validierungsdaten und der perspektivischen Anwendung künstlicher Intelligenz zur Mustererkennung und Entscheidungsunterstützung. Überdies studiert er berufsbegleitend Biomedizinische Informatik und Data Science an der Technischen Hochschule Mannheim. Ziel seiner Arbeit ist die Entwicklung skalierbarer, reproduzierbarer Analyseplattformen für die präzise Infektionsdiagnostik und translational-orientierte Forschung.

E-Mail: [Molekulare-Diagnostik@blutspende.de](mailto:Molekulare-Diagnostik@blutspende.de)



**Dr. rer. nat. Marita Führer**

Institut für Klinische Transfusionsmedizin  
und Immungenetik Ulm

**Dr. rer. nat. Marita Führer** ist promovierte Molekularmedizinerin und Abstammungsgutachterin (DGAB) in der Abteilung für Molekulare Diagnostik, Molekulare Therapie und Experimentelle Transplantation am Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik (IKT) Ulm. Zu ihren zentralen Tätigkeiten gehören die molekulargenetische Begleitung des Stammzelltransplantationsmonitorings, die Abstammungsbegutachtung sowie die Etablierung und Translation von Technologien des Third-Generation-Sequencing (z. B. Nanopore-Sequenzierung) in die Routinediagnostik. Im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie war sie maßgeblich an der Etablierung eines STR-basierten Ausfallsicherungsverfahrens für die qRT-PCR beteiligt und führte umfassende Virus-Whole-Genome-Analysen mittels Nanopore-Sequenzierung durch, die regelmäßig an das Robert Koch-Institut übermittelt wurden. Aktuell befasst sie sich mit der Validierung von NGS- und TGS-basierten Diagnostikverfahren insbesondere im Bereich des Whole-Exome- und Whole-Genome-Sequencing, der Chimärismusanalytik und der Anwendung genomischer Methoden in der Blutgruppendiagnostik.

E-Mail: [Molekulare-Diagnostik@blutspende.de](mailto:Molekulare-Diagnostik@blutspende.de)



## Dipl.-Volkswirt Oliver Gebauer

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

**Dipl.-Volkswirt Oliver Gebauer** ist seit 2023 Compliance-Beauftragter der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH und zudem für die Nachhaltigkeitsberichterstattung verantwortlich.

E-Mail: [o.gebauer@blutspende.de](mailto:o.gebauer@blutspende.de)



## Dr. Marcel Grauer

DRK-Blutspendedienste West

**Dr. Marcel Grauer** ist seit 2024 als stellvertretender Abteilungsleiter der Qualitätskontrolle beim DRK-Blutspendedienst West im Zentrallabor tätig. Nach seinem Chemiestudium promovierte er in Wuppertal und sammelte praktische Erfahrungen in der pharmazeutischen Produktion und Qualitätskontrolle. Zudem ist er in der Funktion als stellvertretender Stufenplanbeauftragter und als Beauftragter für Medizinproduktesicherheit für den Blutspendedienst tätig.

E-Mail: [m.grauer@bsdwest.de](mailto:m.grauer@bsdwest.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-Blutspendedienst 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 war von 2017 bis 2018 1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI).

E-Mail: [h.klueter@blutspende.de](mailto:h.klueter@blutspende.de)



## Vincent Kramer, M.Sc.

Institut für Klinische Transfusionsmedizin  
und Immungenetik Ulm

**Vincent Kramer, M.Sc. Biomedical Science**, ist Biotechnologe in der Abteilung für Molekulare Diagnostik, Molekulare Therapie und Experimentelle Transplantation am Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik (IKT) Ulm. Herr Kramers Tätigkeitsschwerpunkt liegt in der biologischen Etablierung eines Workflows zur molekulargenetischen Erregerdiagnostik mittels Third-Generation-Sequencing. Neben der experimentellen Umsetzung befasst er sich mit der Validierung und konzeptionellen Entwicklung über verschiedene Probenmatrices hinweg. Dabei begleitet er auch die anschließende bioinformatische Analyse, insbesondere in Hinblick auf Rückkopplung und Evaluierung der Ergebnisse. Sein besonderes Interesse gilt der Implementierung und Standardisierung molekularbiologischer Routinen zur Detektion bakterieller, viraler und mykotischer Erreger – mit dem Ziel, diagnostische Fragestellungen zu adressieren, die mit konventionellen Methoden bislang nicht beantwortbar sind. Er promoviert derzeit im Rahmen der International Graduate School in Molecular Medicine Ulm (IGradU).

E-Mail: [Molekulare-Diagnostik@blutspende.de](mailto:Molekulare-Diagnostik@blutspende.de)



### **Dr. Mario Majchrzak**

DRK-Blutspendedienst West

**Dr. Mario Majchrzak** ist seit 2019 als Stufenplanbeauftragter und Leiter der Qualitätskontrolle beim DRK-Blutspendedienst West tätig. Nach seinem Biochemiestudium in Bochum promovierte er an der Universität Zürich.

E-Mail: [m.majchrzak@bsdwest.de](mailto:m.majchrzak@bsdwest.de)



### **Prof. Dr. med. Axel Matzdorff**

GLG Werner Forßmann Klinikum Eberswalde

**Prof. Dr. med. Axel Matzdorff** ist Facharzt für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie (1998) und der Zusatzweiterbildung Hämostaseologie (2005). Seit Januar 2025 leitet er die hämatologisch-onkologische Ambulanz des Werner Forßmann Krankenhauses in Eberswalde. Nach dem Studium der Humanmedizin in Gießen (1980–1987) arbeitete er zunächst als Assistenzarzt an der Northwestern University in Chicago (1993 American Board of Internal Medicine Certification), später wieder an der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Von 2006 bis 2015 war er Chefarzt der Klinik für Hämatologie und Onkologie am Caritasklinikum in Saarbrücken, von 2015 bis 2024 Chefarzt der Klinik für Innere Medizin II am Asklepios Klinikum Uckermark in Schwedt. Seine Interessenschwerpunkte sind Thrombozytopenien und Gerinnungsstörungen bei Tumorpatienten.

E-Mail: [axel.matzdorff@klinikum-barnim.de](mailto:axel.matzdorff@klinikum-barnim.de)



### **Prof. Dr. med. David Messerer, MME, MHBA**

Institut für Klinische Transfusionsmedizin  
und Immungenetik Ulm

**Prof. Dr. med. David Alexander Christian Messerer, MME, MHBA** ist Facharzt für Transfusionsmedizin und leitet die Abteilung für Molekulare Diagnostik, Molekulare Therapie und Experimentelle Transplantation am Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik (IKT) Ulm. Er arbeitet überdies am Lehrstuhl für Transfusionsmedizin (Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. H. Schrezenmeier). Prof. Messerers Forschungsschwerpunkt liegt in der akuten Entzündungsreaktion bei Sepsis mit einem besonderen Interesse an neuartigen Methoden des Immunmonitorings sowie der Translation von Third-Generation-Sequencing und hochdimensionaler Imaging Cytometry.

E-Mail: [sekretariat.messerer@blutspende.de](mailto:sekretariat.messerer@blutspende.de)



### **PD Dr. med. Oliver Meyer**

DRK-Blutspendedienst NSTOB

**PD Dr. med. Oliver Meyer** ist Facharzt für Transfusionsmedizin. Bis Juni 2021 war er Oberarzt und stellv. Institutsdirektor sowie Lehrbeauftragter des Instituts für Transfusionsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Seine Tätigkeitsschwerpunkte waren neben der inhaltlichen Konzeption und der Organisation der Lehrveranstaltungen des Instituts die Thrombozyten- und Granulozytenimmunologie, die Thrombozytenfunktion. Darüber hinaus leitete er eine Ambulanz, in der vor allem Patient:innen mit Immunthrombozytopenie und Autoimmunhämolytischer Anämie, aber auch mit Gerinnungsstörungen behandelt wurden. Seit Juli 2021 ist er Medizinischer Geschäftsführer des Blutspendedienstes der Landesverbände des DRK in Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Oldenburg und Bremen gGmbH.

E-Mail: [oliver.meyer@bsd-nstob.de](mailto:oliver.meyer@bsd-nstob.de)



### **Dr. med. Markus M. Müller**

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

**Dr. med. Markus M. Müller** ist Facharzt für Transfusionsmedizin mit der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie und als Oberarzt und Abteilungsleiter am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt am Main beschäftigt. Nach dem Studium der Humanmedizin und Promotion an der Universität Ulm im Fachbereich Innere Medizin – Hämostaseologie / Hämatologie und internistische Onkologie begann er seine klinische Ausbildung in der Inneren Medizin mit den Schwerpunkten Hämostaseologie und Hämatologie an der Universitätsklinik Ulm unter Prof. Dr. med. Hermann Heimpel. Er wechselte dann als Projektleiter für klinische Forschung zu einem global tätigen forschenden Arzneimittelunternehmen und leitete dort zwei Forschungsbereiche. Von 2001 bis Ende 2019 war er am Institut in Frankfurt beschäftigt. Von 2011 bis 2020 leitete er als Oberarzt die Abteilung Blutentnahme am Institut Frankfurt. Das Fortbildungs- und Schulungsangebot „Transfusionsmedizin“ für externe Kliniken wurde von ihm aufgebaut und geleitet. Als leitender Arzt war er auch für die immunhämatologische Diagnostik und die Blutdepots an externen Kliniken verantwortlich sowie als Qualitätsbeauftragter Hämotherapie und externer Transfusionsverantwortlicher tätig. Er war Studienleiter einer Langzeitstudie zur Sicherheit freiwilliger gesunder Stammzellspender, beschäftigt sich wissenschaftlich mit Methoden zur Pathogeninaktivierung von Blutpräparaten und publiziert zusammen mit Kollegen Buchbeiträge und wissenschaftliche Übersichtsarbeiten auf den Gebieten der Hämostaseologie und der Transfusionsmedizin. In den letzten Jahren sind die klinische Transfusionsmedizin und das Patient Blood Management (PBM) Forschungsschwerpunkte von Dr. Müller. Von 2020 bis 2023 leitete Dr. Müller als Ärztlicher Direktor und Institutsdirektor das Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (ITM) in Kassel des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen. Seit 2023 ist er als Oberarzt und Abteilungsleiter Blutspende am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt am Main beschäftigt.

E-Mail: [m.mueller@blutspende.de](mailto:m.mueller@blutspende.de)



### **Dipl.-Geogr. Martin Oesterer**

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

**Dipl.-Geogr. Martin Oesterer** studierte von 1990 bis 1996 Wirtschafts- / Sozialgeographie und Politische Wissenschaften in Heidelberg, Erlangen und Loughborough (UK). Nach beruflichen Stationen im Direktmarketing, der Informationstechnologie, Telekommunikation und IT-Beratung ist er seit 2018 bei den DRK-Blutspendediensten Baden-Württemberg – Hessen und Nord-Ost für die Organisation der ca. 12.000 mobilen Blutspendetermine, für die analoge/digitale Spenderkommunikation und für die Pressearbeit verantwortlich. Kernthemen seiner Arbeit sind die Steigerung der Sichtbarkeit des Themas „Blutspende“ in der Bevölkerung, die Mobilisierung zur ersten Blutspende und die nachhaltige Bindung von Spenderinnen und Spendern.

E-Mail: [m.oesterer@blutspende.de](mailto:m.oesterer@blutspende.de)



### **Dr. med. Salim Oulghazi**

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

**Dr. med. Salim Oulghazi** ist Assistenzarzt für Transfusionsmedizin am DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt. Wissenschaftlich befasst er sich mit zellulären Immuntherapien, Einzelzellanalysen und molekularen Mechanismen therapierefraktärer Leukämien.

E-Mail: [s.oulghazi@blutspende.de](mailto:s.oulghazi@blutspende.de)



## Dipl.-Wirtschaftsing. Wolfgang Rüstig

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

**Dipl.-Wirtschaftsing. W. Rüstig** ist seit Dezember 2003 kaufmännischer Geschäftsführer des DRK-Blutspendedienstes Nord-Ost gGmbH sowie kaufmännischer Geschäftsführer in der Konzerngeschäftsführung des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen gGmbH. Zuvor durchlief Wolfgang Rüstig, nach seinem Studium als Wirtschaftsingenieur an der TU-Berlin, einige Industriestationen. Herr Wolfgang Rüstig ist im Jahre 1969 geboren, ist verheiratet und hat eine Tochter.

E-Mail: [w.ruestig@blutspende.de](mailto:w.ruestig@blutspende.de)



## Prof. Dr. med. Michael Schmidt

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

**PD Dr. med. Dr. med. habil. Michael Schmidt** ist Facharzt für Transfusionsmedizin und Arbeitsmedizin und arbeitet seit 2003 im Blutspendedienst im Institut Frankfurt, gegenwärtig als Bereichsleiter und Abteilungsleiter für das Spenderscreening. Für seine wissenschaftliche Tätigkeit im Bereich „Sicherheit der Blutprodukte“ wurde er 2004 mit dem Fritz-Schiff-Preis ausgezeichnet. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt stellt die Entwicklung und Optimierung von Methoden zum Nachweis von viralen und bakteriellen Pathogenen dar.

E-Mail: [m.schmidt@blutspende.de](mailto:m.schmidt@blutspende.de)



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

Universitätsklinikum Ulm

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

E-Mail: [h.schrezenmeier@blutspende.de](mailto:h.schrezenmeier@blutspende.de)



## Dr. med. Joachim Schwäble

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

**Dr. med. Joachim Schwäble** ist Facharzt für Innere Medizin und leitet die Abteilung Zellseparation am DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt. Sein wissenschaftlicher und klinischer Schwerpunkt liegt auf der Gentherapie bei Hämophilien.

E-Mail: [j.schwaeble@blutspende.de](mailto:j.schwaeble@blutspende.de)



### **Dr. med. Thomas Stauch**

Praxis für Hämatologie und Onkologie Jena

**Dr. med. Thomas Stauch** ist Facharzt für Innere Medizin mit Hämatologie und Onkologie. Er arbeitet als Oberarzt am Universitätsklinikum Jena, KIM II (Hämatologie und Onkologie). Daneben war er bis 9/2023 Chefarzt der Onkologie in der Adelsbergklinik Bad Berka. Seit 10/2023 betreibt er eine Praxis für Hämatologie und Onkologie in Jena.  
E-Mail: [Thomas.Stauch@med.uni-jena.de](mailto:Thomas.Stauch@med.uni-jena.de)



### **Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn**

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

**Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn** ist med. Geschäftsführer des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen gGmbH und verschiedener Tochtergesellschaften. Seit 2024 ist er zudem Lehrstuhlinhaber für Transfusionsmedizin und Molekulare Hämatologie an der Goethe-Universität Frankfurt. Zuvor war er ab 2009 Lehrstuhlinhaber für Transfusionsmedizin an der Technischen Universität in Dresden und leitete das dortige DRK-Institut für Transfusionsmedizin.  
E-Mail: [t.tonn@blutspende.de](mailto:t.tonn@blutspende.de)



### **Dr. med. Karolin Trautmann-Grill**

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

**Dr. med. Karolin Trautmann-Grill** ist Fachärztin für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie mit Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Sie arbeitet als Oberärztin in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Dresden und leitet dort die hämatoonkologische Ambulanz. Ihre Tätigkeitsschwerpunkte sind die klassische Hämatologie, das Multiple Myelom und die Behandlung hämorrhagischer Diathesen.  
E-Mail: [Karolin.Trautmann@ukdd.de](mailto:Karolin.Trautmann@ukdd.de)



### **Annika Vogt, M.Sc.**

Institut für Klinische Transfusionsmedizin  
und Immungenetik Ulm

**Annika Vogt, M.Sc.**, ist Bioinformatikerin in der Abteilung für Molekulare Diagnostik, Molekulare Therapie und Experimentelle Transplantation am Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik (IKT) Ulm. Frau Vogts Tätigkeitsschwerpunkt liegt auf der Entwicklung und Optimierung bioinformatischer Lösungen für die Datenanalyse von Second- und Third-Generation-Sequencing sowie auf der Automatisierung entsprechender Auswertungsprozesse. Dabei beschäftigt sie sich auch mit regulatorischen Anforderungen wie der Umsetzung der IVDR-Verordnung, insbesondere im Bereich zukünftiger Anwendungen wie Whole-Exome- und Whole-Genome-Sequencing. Frau Vogts besonderes Interesse gilt dem Lösen komplexer genetischer Fragestellungen, der Entwicklung bioinformatischer Ansätze und deren Anwendung in der molekulargenetischen Diagnostik hämatologischer Erkrankungen, um so die Diagnostik und Therapie für Patientinnen und Patienten zu verbessern.  
E-Mail: [Molekulare-Diagnostik@blutspende.de](mailto:Molekulare-Diagnostik@blutspende.de)



### **PD Dr. med. Franz Wagner**

DRK-Blutspendedienst NSTOB

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

E-Mail: [franz.wagner@bsd-nstob.de](mailto:franz.wagner@bsd-nstob.de)

---



### **Dr. biol. hum. Rebekka Waldmann**

Institut für Klinische Transfusionsmedizin  
und Immungenetik Ulm

**Dr. biol. hum. Rebekka Waldmann** ist promovierte Biologin in der Abteilung für Molekulare Diagnostik, Molekulare Therapie und Experimentelle Transplantation am Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik (IKT) Ulm. Dr. Waldmanns Schwerpunkt liegt in der Translation von Sequenzieretechnologien der dritten Generation in die Routinediagnostik. Hierbei arbeitet sie aktuell an der Sequenzierung von Blutgruppengenen und der Detektion von Pathogenen.

E-Mail: [Molekulare-Diagnostik@blutspende.de](mailto:Molekulare-Diagnostik@blutspende.de)

---



### **Dr. med. Christof Weinstock**

Institut für Klinische Transfusionsmedizin  
und Immungenetik Ulm

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

E-Mail: [c.weinstock@blutspende.de](mailto:c.weinstock@blutspende.de)

---

AUS DER PRAXIS FÜR DIE PRAXIS

# Werden Sie Autorin oder Autor für die hämotherapie!

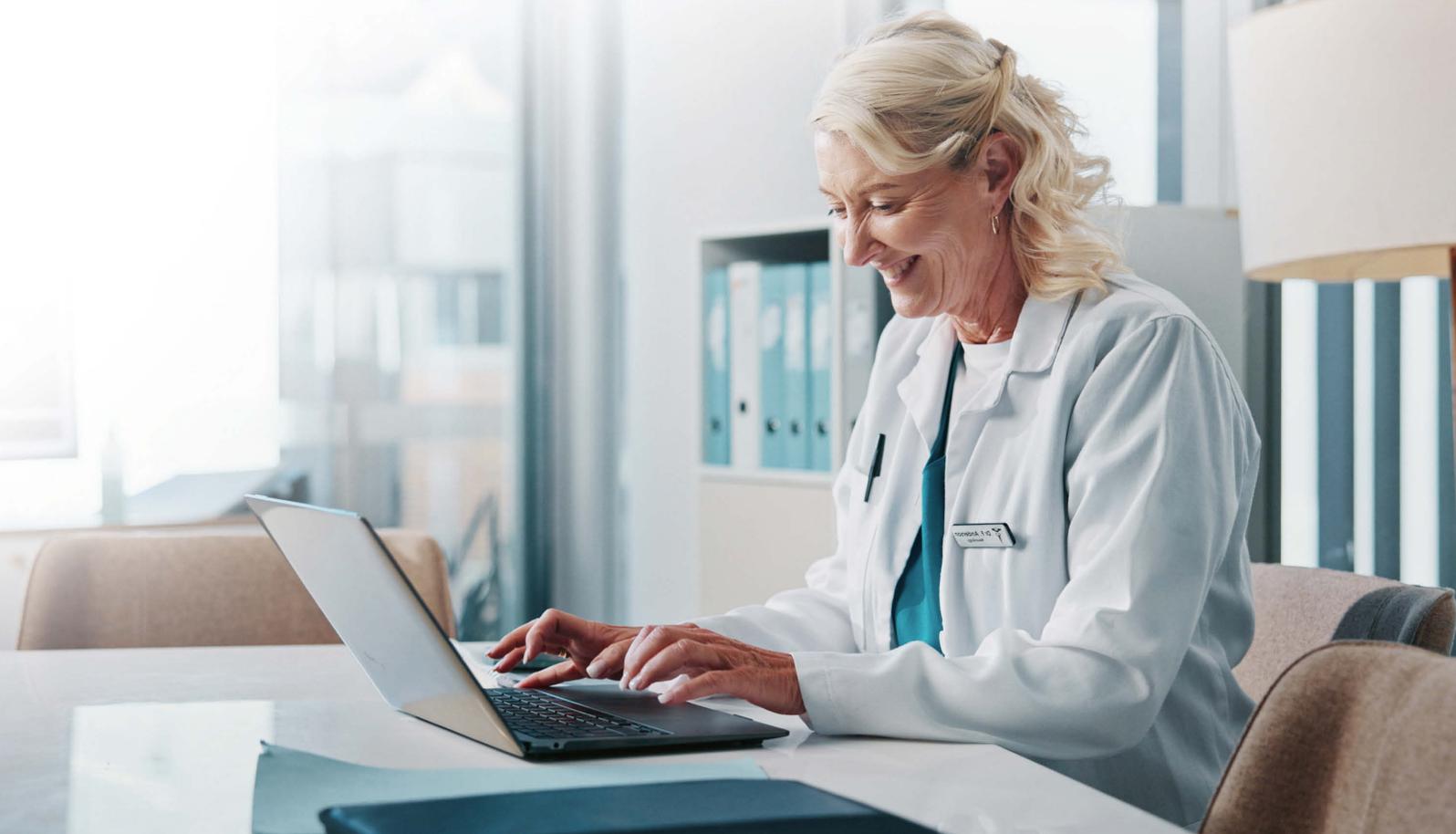
Ob aktuelle Fallbeispiele, neueste Forschungsergebnisse oder Fachbeiträge aus den unterschiedlichsten Bereichen der Transfusionsmedizin – die hämotherapie ist Deutschlands führendes Fachmagazin rund um aktuelle Themen der Transfusionsmedizin.

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](http://www.drk-haemotherapie.de/autor-werden)



ISSN 3057-2940

**hämotherapie**  
Fachmagazin der Transfusionsmedizin

Alle Ausgaben sind auch digital erhältlich unter  
[www.drk-haemotherapie.de/ausgaben](http://www.drk-haemotherapie.de/ausgaben)