

R2 Datei freiwilliger Knochenmark- und Blutstammzellspender

der DRK-Blutspendedienst Berlin und Brandenburg gGmbH von 1992 bis 2003

Schulz, U., DRK-Blutspendedienst Berlin und Brandenburg gGmbH - Institut Cottbus

Jährlich erkranken in Deutschland mehrere tausend Menschen an bösartigen Bluterkrankungen, z. B. Leukämien. Für diese Patienten, darunter viele Kinder, bestehen bislang zwei Behandlungsmöglichkeiten: die Chemotherapie und die Transplantation von Blutstammzellen aus dem Knochenmark (Knochenmarktransplantation) oder aus dem peripheren Blut (Blutstammzelltransplantation). Heute ist die Transplantation von gesunden Knochenmark- bzw. Blutstammzellen für die Leukämiepatienten, die nicht mehr medikamentös geheilt werden können, die Behandlungsmethode mit Hoffnung auf Heilung und Leben. Darüber hinaus wird diese Therapieform zunehmend bei der Bekämpfung soliden Tumore angewandt.

Wichtig für den Erfolg der Blutstammzelltransplantation ist, dass die Gewebemerkmale, auch HLA-Merkmale genannt, vom Spender und Empfänger sehr genau übereinstimmen. Die Genauigkeit dieser Übereinstimmung hat wesentlichen Einfluss auf die Transplantatverträglichkeit, auf mögliche Abstoßungsreaktionen sowie auf mögliche Folgeerkrankungen nach Transplantation.

Als Spender kommen in erster Linie Familienmitglieder, meist Geschwister, in Frage, da die Merkmale von den Eltern auf die Kinder vererbt werden. Leider findet man für mehr als 70 % der Patienten kein gewebeverträgliches Familienmitglied. Die einzige Möglichkeit besteht dann in der Suche nach einem nicht verwandten, freiwilligen Knochenmark- bzw. Blutstammzellspender.

Ein großes Problem bei dieser Suche ist die enorme Vielfalt der Gewebemerkmale. Es gibt theoretisch mehr als 50 Millionen Kombinationsmöglichkeiten unter den HLA-Allelen der Genloci HLA-A,- B, -DRB1, -DQB1. Die Wahrscheinlichkeit, dass zwei nicht verwandte Personen übereinstimmende Gewebemerkmale besitzen, ist sehr gering.

So kann oft nur bei einer sehr großen Anzahl von Knochenmark- bzw. Blutstammzellspendern ein geeigneter Spender gefunden werden. Dies ist zum einen durch den Aufbau möglichst großer Spenderdateien in Deutschland und zum anderen durch die weltweite Zusammenarbeit der internationalen Spenderregister zu erreichen.

Die Bundesrepublik Deutschland verfügt heute über das zweitgrößte Kno-

chenmark- / Blutstammzellspenderregister und hat derzeit Zugang zu weltweit über 8,8 Millionen registrierten Spendern. Einen sehr bedeutenden Anteil an den in Deutschland bisher erfaßten 2,1 Millionen Knochenmark- und Blutstammzellspendern haben die Dateien der DRK-Blutspendedienste.

Die Knochenmark- und Blutstammzellspenderdatei der DRK-Blutspendedienst Berlin und Brandenburg gGmbH ist eine der ca. 40 Dateien in Deutschland und umfaßt bisher 11 400 Spender.

1992 begannen wir mit dem Aufbau unserer Knochenmarkspenderdatei in vier Instituten des Landes Brandenburg (Tabelle 1). Zahlreiche patientenbezogene Knochenmarkspendersuchaktionen in Brandenburg sowie eine kontinuierliche Werbung unter unseren zuverlässigen und ständig bereiten Blutspendern trugen dazu bei, dass die Zahl der Spender unserer bisher vier Dateien kontinuierlich wuchs.

Seit vier Jahren haben wir im DRK-Blutspendedienst in Brandenburg eine gemeinsame Knochenmark- und Blutstammzellspenderdatei, bestehend aus den Dateien der bisherigen vier Institute, mit dem Standort im Institut Cottbus (Abbildung 1).

Jahr	Cottbus	Potsdam	Frankfurt	Neuruppin
1992	299	148	0	0
1993	500	516	288	136
1994	1084	1113	497	254
1995	1226	1527	288	241
1996	3853	2039	506	505
1997	4309	2094	567	559
1998	4566	2204	670	558
1999	5533	2317	719	558
2000	9387			
2001	9592			
2002	10471			
2003	11428			

Tabelle 1

Das HLA-Labor, welches die serologischen und molekularbiologischen Untersuchungen für die Datei übernimmt, befindet sich ebenfalls im Blutspendeinstitut Cottbus und erstellt kurzfristig die angeforderten HLA-Typisierungsbefunde unserer Spender.

Es ist insbesondere nach einem erfolgreichen Akkreditierungsverfahren durch die „European Federation for Immunogenetics“ im Jahr 2000 zum kompetenten Partner der KM- und Blutstammzellspenderdatei geworden.

Für die Aufnahme in die Datei wird aus Kostengründen zunächst nur ein Teil der Gewebemerkmale, die Merkmale der Genloci HLA-A,-B bestimmt. Diese Daten werden anonym zum Zentralen Knochenmarkspenderregister Deutschland (Standort Ulm) geschickt,

Merkmale des jeweiligen Spenders, analysieren zu lassen.

Bei Übereinstimmung der HLA-A, -B und DRB1- Merkmale wird erneut Kontakt mit dem Spender aufgenommen, um nochmals Blut (20-50 ml) für einen sogenannten Bestätigungstest (CT: confirmatory typing - Test) abzunehmen.

Dieser CT-Test gibt dann letztendlich Aufschluss über eine völlige oder teilweise Identität der Gewebemerkmale auf der Stufe einer sehr hohen Auflösung und ist ausschlaggebend für die Auswahl des Spenders. Wie selten man eine Identität zwischen Spender und Empfänger auf den einzelnen Stufen der Gewebetestungen feststellt, zeigt die **Abbildung 2**.

Es gibt zwei grundlegende Methoden der Blutstammzellspende: die herkömmliche Methode, die Knochenmarkspende und die periphere Blutstammzellentnahme, wobei letztgenannte Methode in letzter Zeit immer

Anzahl der Knochenmark- und Blutstammzellspender

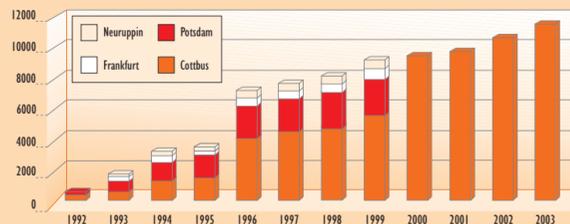


Abbildung 1

R3

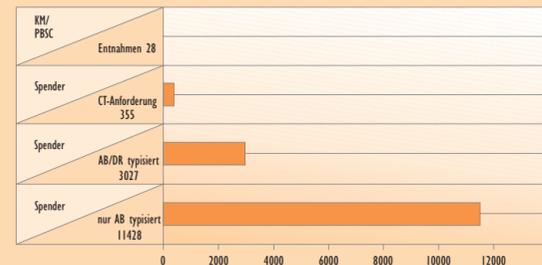


Abbildung 2 Übersicht über die Anzahl der Anforderungen auf Grund einer Identität der Merkmale auf den verschiedenen Untersuchungsebenen

Knochenmark (KM), Blutstammzell (PBSC)- und Lymphozytenentnahmen (L)

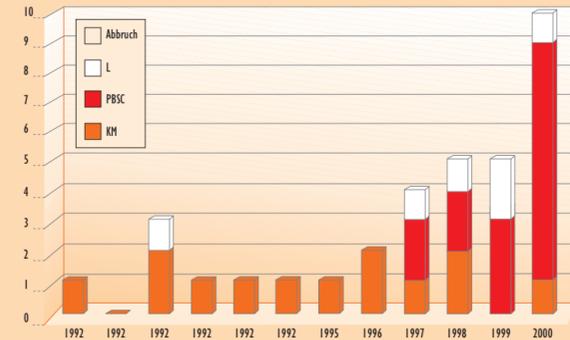


Abbildung 3

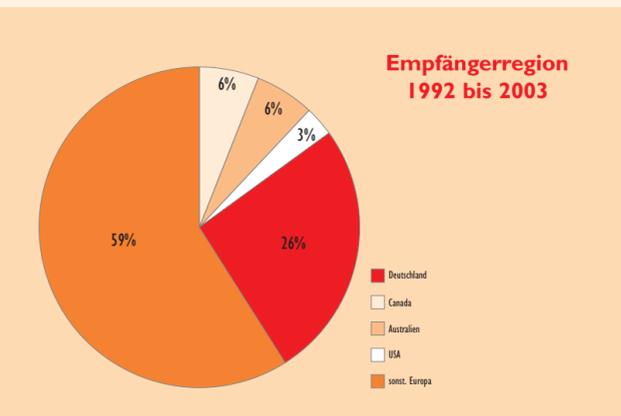


Abbildung 4

mehr an Bedeutung gewinnt (Abbildung 3). 86 % aller Blutstammzellanforderungen in Deutschland sind heute periphere Blutstammzellentnahmen.

Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden aus unserer Knochenmark- und Blutstammzellspenderdatei 28 Spender ausgewählt, die auf Grund einer Übereinstimmung der Gewebemerkmale mit einem Patienten einen Teil ihrer Blutstammzellen spendeten (Abbildung 4).

12 von Ihnen spendeten ihre Blutstammzellen für einen Patienten aus dem Ausland. Im Rahmen einer Festveranstaltung werden diese Spender vom DRK - BSD Berlin und Brandenburg gewürdigt und geehrt.

Durch das Wachstum der regionalen Spenderdateien und damit der Gesamtanzahl der rekrutierten Spender in Deutschland und weltweit hat sich die Chance für eine erfolgreiche Spendersuche für deutsche Patienten von etwa 30 % im Jahre 1992 auf nahezu 90 % im Jahre 2003 erhöht. Die durchschnittliche Suchdauer halbierte sich auf rund drei Monate.

R4

sen gCmbH insgesamt 18.734 Sterilkontrollen an Präparaten zu Qualitätssicherungszwecken durchgeführt. Ein bestätigtes positives Ergebnis fand sich in 13 Fällen (0,07%). Betroffen waren 0,063% der untersuchten 7864 EK sowie 0,3% der 2681 TBK. Die Untersuchungen von Sonderpräparationen und Plasmapräparaten waren durchweg negativ. Weiterhin wurden 931 Präparate aus Transfusionsstörungen auf bakterielle Kontamination untersucht, wobei 0,86% (7 EK und 1 TBK) positiv waren. Dabei wurden auch Präparate geprüft, die mit offenen Transfusionsystemen zur Einsendung gelangten. Im selben Zeitraum wurden Proben aus 337 Wareneingängen (Additivlösungen der Blutbeutel, NaCl und ACD-A für Apherese) gezogen, die erwartungsgemäß alle negativ waren.

Diskussion:

Aufgrund der Spenderselektion, der Desinfektionsmaßnahmen bei der Entnahme und der Verarbeitung in geschlossenen Systemen ist eine insgesamt geringe Rate an bakteriellen Kontaminationen von Blutpräparaten zu beobachten. Die sächsischen Daten mit einer durchschnittlichen Kontaminationsrate von 0,07% decken sich da-



Einbringen der beimpften Flaschen in den BactAlert 3D

bei weitestgehend mit bisher nur in Vorträgen veröffentlichten Angaben der nationalen Auswertung 1998 (0,17%) und 2001 (0,13%). Als Kontaminanten waren bei allen 3 Auswertungen koagulase-negative Staphylokokken am häufigsten vertreten, gefolgt von Propionobacterium species, Micrococcus species und Bacillus species.

Gleichwohl ist nicht jede beobachtete Kontamination mit einem Transfusionszwischenfall bei der Gabe der Präparate verknüpft. Aufgrund der hohen Sensitivität der Kulturautomaten mit 1 CFU/ml werden auch Kontaminationen erfasst, die bei immunkompetenten Empfängern keine Reaktionen verursachen. Dafür sprechen die an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldeten Zahlen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Im Zeitraum von 1995 bis 2000 wurden insgesamt 30 Fälle bakteriologischer Kontaminationen mit einem Kausalzusammenhang zu dem Zwischenfall gemeldet. 6 der 8 erfassten Todesfälle sind dabei auf eine unsachgemäße Probenahme in einer transfusionsmedizinischen Einrichtung zurückzuführen. Auch international liegen vergleichbare Zahlen vor. So sind aus den USA für den Zeitraum von

Da bisherige Ansätze zur Pathogeninaktivierung derzeit ebenfalls noch eine Reihe von Fragen offen lassen, hat sich die Forschungsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste entschlossen, eine Studie zum Nutzen der generellen Testung von Thrombozytenkonzentraten zu initiieren, an der sich auch der DRK-BSD Sachsen beteiligen wird.

Zusammenfassung:

Infektionsübertragungen durch Blutpräparate sind heute ein sehr seltene Nebenwirkung bei der Gabe von Blutpräparaten. Dabei ist heute häufiger mit einer bakteriellen Kontamination der Produkte zu rechnen, als mit einer Infektionsübertragung von HBV, HCV oder HIV. Im Vergleich zu anderen Präparaten sind dabei besonders Thrombozytenpräparate betroffen, so dass zur Zeit über weitere Maßnahmen zur Senkung des Risikos für die Empfänger diskutiert wird.

Bestrahlung von Blutkomponenten

Fey, U.-J., Institut für Transfusionsmedizin Chemnitz

Einleitung

Seit 1999 werden im Institut für Transfusionsmedizin Chemnitz des DRK-Blutspendedienstes Sachsen Blutkomponenten (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate) bestrahlt. In diesem Zeitraum wurden ca. 11000 Blutkomponenten bestrahlt (siehe Abbildung 1). Die Bestrahlung der Blutkomponenten erfolgt mit einem Bestrahlungsgerät BIOBEAM 8000 der Firma STS, Steuerungstechnik und Strahlenschutz GmbH, Braunschweig (siehe Abbildung 2). Für das Betreiben eines solchen Bestrahlungsgerätes ist eine Genehmigung der zuständigen Landesbehörde erforderlich. In Sachsen ist dies das Landesamt für Umwelt und Geologie mit Sitz in Dresden. Die Bestrahlung von Blutkomponenten ist ein Herstellungsschritt, der die Eigenschaften des ursprünglichen Arzneimittels verändert und in der Folge das Anwendungsgebiet erweitert. Durch die Bestrahlung ist somit ein neues Arzneimittel entstanden. Bestrahlte Arzneimittel dürfen nicht in den Verkehr gebracht werden (§ 7 AMG), es sei denn, diese sind nach § 25 AMG im Hinblick auf die Behandlung mit ionisierenden Strahlen zugelassen worden (Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel - AMRadV vom 28.01.1987). Dabei liegt ein in den Verkehr bringen vor, wenn die Person, die das Arzneimittel herstellt, eine andere ist als die, die es anwendet. Das bestrahlte Arzneimittel erfordert demzufolge eine Zulassung. Der DRK-Blutspendedienst Sachsen ist im Besitz einer Zulassung für das Erythrozytenkonzentrat leukozytendepletiert (SN) bestrahlt.

Indikation zur Bestrahlung von Blutkomponenten

Bei Patienten, deren zellvermittelte Immunität schwer beeinträchtigt ist kann es nach der Gabe von zellulären Blutprodukten zum Auftreten der seltenen aber schwerwiegenden transfusi-

onsassozierten Graft versus Host Disease kommen.

Patienten mit einer transfusionsassozierten Graft versus Host Disease entwickeln im Zeitraum von 2 bis 30 Tagen nach erfolgter Transfusion die klassischen Zeichen wie: Fieber, erythematö-



Abbildung 2

ses makulopapulöses Exanthem, Diarrhoe und Anstieg der Leberenzyme mit Hepatomegalie. Patienten mit einer transfusionsassozierten Graft versus Host Disease zeigen häufig Lymphknotenschwellungen und eine auffallende Panzytopenie. Das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie ist gering und die Letalität liegt bei über 90%.

Es wird davon ausgegangen, dass die transfusionsassozierte Graft versus Host Disease durch Spenderlymphozyten vermittelt wird. Die in Blutkomponenten enthaltenen Spenderleukozyten können nach einer Transfusion, selbst bei gesunden Individuen, vorübergehend persistieren bzw. sich ausbreiten. Für die Entwicklung einer transfusionsassozierten Graft versus Host Disease muss zusätzlich zu den immunkompetenten Zellen in den transfundierten Blutkomponenten ein Unterschied zwischen den Major- oder Minor-Histokompatibilitätsantigenen des Empfängers und Spenders vorliegen. Außerdem vermag der Empfänger nicht die

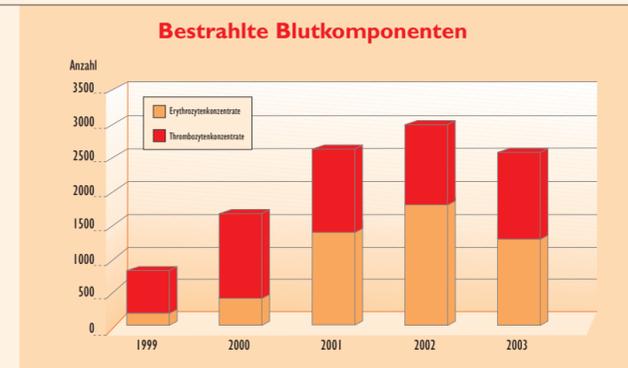


Abbildung 1

transfundierten Spenderlymphozyten zu eliminieren.

Die transfusionsassozierte Graft versus Host Disease wurde aber auch bei immunkompetenten Empfängern von Transfusionen beobachtet. Man fand, dass fehlende Unterschiede in den HLA-Merkmalen zwischen Empfänger und Spender, bei Empfängern von gerichteten Spenden, mit einem Anstieg von der transfusionsassozierten Graft versus Host Disease verbunden war.

Zur Vermeidung einer transfusionsassozierten Graft versus Host Disease ist eine adäquate Bestrahlung von Blutkomponenten mit ionisierenden Strahlen mit einer Dosis von 30 Gy, insbesondere bei immunkompromittierten Empfängern, unerlässlich.

Die Indikationen für die Anwendung von bestrahlten Blutkomponenten sind auch in der „Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten“ sowie in den „Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ (beide erschienen im „Deutschen Ärzte-Verlag, Köln“) dargestellt.

Wirkung der Bestrahlung

Ziel der Bestrahlung von Blutkomponenten ist es, die kernhaltigen Zellen, die Lymphozyten, letal zu schädigen bzw. deren Proliferationsfähigkeit einzuschränken, aber dabei die anderen Blutbestandteile weitgehend unbeeinträchtigt zu lassen. Die Inaktivierung der Lymphozyten erfolgt logarithmisch. Das heißt, auch bei jeder noch so hohen Strahlendosis verbleibt eine Restaktivität, die um so höher ist, je höher der Lymphozytengehalt im Blutprodukt war. Die Strahlen verursachen die Bildung von Radikalen und DNA-Strangbrüchen und schädigen die DNA der Lymphozyten, die dadurch nicht mehr immunologisch aktiviert werden können.

Bei Thrombozytenkonzentraten verursacht die Bestrahlung keinen nachweisbaren zusätzlichen Effekt auf Morphologie, Überlebenszeit nach Transfusion, Aggregation oder Inkrement der Thrombozyten.

Erythrozyten weisen eine hohe Resistenz gegenüber strahlenbedingten Schäden auf. Bestrahlte Erythrozytenkonzentrate zeigten im Vergleich zu nichtbestrahlten Erythrozytenkonzentraten gleichbleibende Werte für Erythrozytenzahl, Hämatokrit und Hämoglobin.

In Abhängigkeit von der Lagerungsdauer findet sich jedoch eine Zunahme des freien Hämoglobins. Für die angegebene Laufzeit nach Bestrahlung sind für die ATP- und pH-Werte und das 2,3-DPG kein zusätzlicher Strahleneffekt nachweisbar. Gegenüber den nichtbestrahlten Konserven sind die Kaliumwerte um das Doppelte erhöht. Die Kaliumwerte der bestrahlten Konserven weisen aber auch am Ende der Lagerungszeit keine klinisch bedenklichen Werte auf.

Es ist trotzdem empfehlenswert bestrahlte Erythrozyten möglichst kurz zu lagern. Das Paul-Ehrlich-Institut genehmigt die Bestrahlung von Erythrozyten bis zum Tag 14 nach Herstellung und eine weitere Lagerung für 14 Tage. Es empfiehlt für die Bestrahlung am Herstellungstag eine Lagerung von 2 Wochen nicht zu überschreiten. Thrombozyten können zu jeder Zeit der 5-Tage-Lagerung bestrahlt werden, wobei aber eine unverzügliche Transfusion nach Bestrahlung zu empfehlen ist.

Zusammenfassung

Die Blutbestrahlung ist ein wichtiger Bestandteil der Hämotherapie bei immunsupprimierten Patienten der Hämatologie und Onkologie sowie der Transplantationsmedizin. Gegebenenfalls sollte man die Indikation für die Anwendung von bestrahlten Blutkomponenten erweitern. Die Bestrahlung von Blutkomponenten stellt eine schnelle, sichere und effiziente sowie kostengünstige Methode für die Prophylaxe der transfusionsassozierten Graft versus Host Disease dar, vorausgesetzt die Bestrahlung erfolgt standardisiert und unterliegt einer ständigen Qualitätskontrolle. Mit der Verwendung spezieller und moderner Bestrahlungsgeräte ist dies gewährleistet.

Beimpfen von Untersuchungsflaschen über eine mittels TSCD-Schweißgerät steril an den Blutbeutel konnektierten Nadel

