



Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren für das Erst- und Rezidivthromboserisiko

PD Dr. med. Rainer B. Zotz, PD Dr. med. Christoph Sucker, PD Dr. med. Andrea Gerhardt

Bedeutung der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakobschen-Erkrankung in der Transfusionsmedizin

Dr. med. Volkmar Schottstedt

Ethischer Kodex für Blutspende und Bluttransfusion

Dr. iur. Sascha Rolf Lüder

Gefriergetrocknetes Plasma – Renaissance eines Klassikers

Prof. Dr. med. Jürgen Bux, Dr. rer. nat. Albrecht Hoburg, Dieter Dickhörner, Dr. rer. nat. Edgar Scheel

Kommentar zum Kapitel 1 „Erythrozytenkonzentrate“ der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten

PD Dr. Thomas Zeiler

Der seltene Fall - Versorgung eines Patienten mit einem Anti-Kp(b)

Dr. med. Burkhard Just, Dr. med. Robert Deitenbeck

Die Buchbesprechung

Dr. iur. Sascha Rolf Lüder

Deutsches Rotes Kreuz 
DRK-Blutspendedienste



Impressum

Herausgeber:

Die DRK-Blutspendedienste:

DRK Blutspendedienst Nord,
Lütjensee

DRK-Blutspendedienst
Mecklenburg-Vorpommern,
Neubrandenburg

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

DRK-Blutspendedienst West,
Ratingen

DRK-Blutspendedienst Ost,
Dresden

DRK-Blutspendedienst
Baden-Württemberg – Hessen,
Mannheim

Blutspendedienst des Bayerischen
Roten Kreuzes, München

(gemeinnützige GmbHs)

Redaktion (verantwortlich):

Dr. Detlev Nagl, Augsburg
Friedrich-Ernst Dümpe, Hagen
Feithstraße 182, 58097 Hagen
Tel.: 0 23 31/8 07-0
Fax: 0 23 31/88 13 26
Email: f.dueppe@bsdwest.de

Redaktion:

Dr. Robert Deitenbeck, Hagen;
Dr. Jörgen Erler, Baden-Baden;
Dr. Andreas Karl, Chemnitz;
Jens Lichte, Lütjensee;
Dr. Markus M. Müller, Frankfurt/M.;
Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier, Ulm;
Prof. Dr. Axel Seltsam, Springe;
Dr. Wolfgang Stangenberg,
Neubrandenburg;
Dr. Thomas Zeiler, Breitscheid.

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 Fach-
informationen entbinden den behan-
delnden Arzt nicht, sich weiterführend
zu informieren.

Realisation:

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

Auflagen:

Gesamtauflage: 32.000 Ex.

ISSN-Angaben auf der Rückseite

Zitierweise:

hämotherapie, 13/2009, Seite ...



Inhalt

Editorial 13/2009

3

Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren

4-16

für das Erst- und Rezidivthromboserisiko

PD Dr. med. Rainer B. Zotz, PD Dr. med. Christoph Sucker, PD Dr. med. Andrea Gerhardt

- Einleitung
- Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren für das thromboembolische Erstereignis
- Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren für das thromboembolische Rezidivereignis
- Risiko einer schweren Blutungskomplikation unter oraler Antikoagulation
- Aktuelle Empfehlungen zur Dauer der oralen Antikoagulation
- Konzept zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung einer langfristigen oralen Antikoagulation
- Fazit für die Praxis

Bedeutung der neuen Variante der Creutzfeldt-

17-25

Jakobschen-Erkrankung in der Transfusionsmedizin

Dr. med. Volkmar Schottstedt

- Einleitung
- vCJK beim Menschen
- Übertragbarkeit von vCJK durch Blutprodukte
- Risikominimierende Maßnahmen in der Transfusionsmedizin
- Zusammenfassung

Ethischer Kodex für Blutspende und Bluttransfusion

26-32

Dr. iur. Sascha Rolf Lüder

- Einführung
- Zum Versorgungsauftrag im Blutspendewesen
- Zum Grundsatz der freiwilligen und unentgeltlichen Blutspende
- Zur Zukunft des Blutspendewesens

Gefriergetrocknetes Plasma – Renaissance eines Klassikers

33-37

Prof. Dr. med. Jürgen Bux, Dr. rer. nat. Albrecht Hoburg, Dieter Dickhörner, Dr. rer. nat. Edgar Scheel

- Einleitung
- Sicherheit und Verträglichkeit
- Herstellung
- Qualität und Stabilität
- Anwendung
- Klinische Erfahrungen

Kommentar zum Kapitel 1 „Erythrozytenkonzentrate“ der Quer-

38-45

schnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten

PD Dr. Thomas Zeiler

- Einführung
- 1.1 Herstellung
- 1.2 Wirksame Bestandteile
- 1.3 Physiologische Funktion, Lagerungsfolgen
- 1.4 Lagerung, Verwendbarkeit
- 1.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung
- 1.6 Unerwünschte Wirkungen
- 1.7 Dokumentation
- Fazit

Der seltene Fall - Versorgung eines Patienten mit einem Anti-Kp(b)

46-47

Dr. med. Burkhard Just, Dr. med. Robert Deitenbeck

Die Buchbesprechung

48-49

Dr. iur. Sascha Rolf Lüder

IV – Ethischer Kodex für Blutspenden und Blutübertransfusionen

50-51

Die Autoren

52

< Zum Titelbild

Blutspende



◀ Prof. Dr. med. Jürgen Bux

DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH,
Feithstraße 180-186, 58093 Hagen, j.bux@bsdwest.de

Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser,

von einer sicheren und gesicherten Versorgung spricht das Transfusionsgesetz in seiner Präambel. Damit ist neben dem ausreichenden Spendeaufkommen auch die Präparatesicherheit gemeint, der sich die DRK-Blutspendedienste seit Jahrzehnten verschrieben haben. Die richtige und nach den Leitlinien gesicherte Anwendung von Blut und Blutpräparaten bei der Patientenversorgung ist ebenfalls unter dieser Forderung des Gesetzes zu fassen. Die Beiträge des vorliegenden Heftes der von den DRK-Blutspendediensten herausgegebenen Zeitschrift *hämotherapie* – Beiträge zur Transfusionsmedizin berühren das vorgenannte Aufgabenspektrum in ihrer Thematik aus verschiedenen Blickwinkeln.

Mit seinem Beitrag zur „Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren“ liefert

PD Dr. Zotz für den behandelnden Arzt eine wichtige Orientierungshilfe in Ergänzung zu den verfügbaren offiziellen Leitlinien. PD Dr. Zeiler kommentiert in teils launiger Art das erste Kapitel der kürzlich erschienenen Leitlinien zur Hämotherapie.

Das Risiko der Übertragung einer vCJK durch Blutpräparate in Deutschland ist derzeit statistisch kaum fassbar. Trotzdem bleibt die Frage der Sicherheit aktuell. Dr. Schottstedt beschäftigt sich in dem Beitrag zur „Bedeutung der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakobschen Erkrankung in der Transfusionsmedizin“ mit aktuellen Erkenntnissen und Möglichkeiten zur Untersuchung.

Fast dreißig Jahre alt ist der Ethische Kodex des Roten Kreuzes zur Blutspende und Bluttransfusion. Dr. Lüder stellt in seinem Beitrag die Bedeutung dieses Kodex heraus, der nicht nur von der internationalen Rotkreuz Bewegung, sondern auch der Staatengemeinschaft der Unterzeichnerstaaten der Genfer Abkommen verabschiedet wurde. Im Anhang veröffentlichen wir eine deutsche Übersetzung dieses Kodex, in dem Vorgaben für die Spendergewinnung ebenso enthalten sind, wie Empfehlungen für die Anwendung von Blutprodukten.

Mit dem gefriergetrockneten (lyophilisierten) Plasma stellen meine Koautoren und ich Ihnen einen Klassiker im neuen Gewand für die Plasmatransfusion vor. Einzelplasma, quarantänegelagert und gefriergetrocknet, bietet neben der heute üblichen Sicherheit den hohen Vorteil einer entbehrlichen Kühlkette bei der Lagerung und daraus resultierend eine einfache Handhabung und schnelle Bereitstellung zur Transfusion.

Mit einer beispielhaften Falldarstellung aus dem Alltag einer großen transfusionsmedizinischen Einrichtung und der Besprechung einer interessanten Neuerscheinung zu dem derzeit aktuellen Thema „Daseinsvorsorge“ in der europäischen Union runden wir das vorliegende Heft ab.

Wir freuen uns, Ihnen mit diesen Themen wieder aktuelle Beiträge zur Transfusionsmedizin bieten zu können, die wir Ihrer Aufmerksamkeit empfehlen. Über Anmerkungen und Vorschläge zu diesem und späteren Heften freut sich die Redaktion.

^
Ihr

Prof. Dr. med. Jürgen Bux



Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren für das Erst- und Rezidivthromboserisiko

PD Dr. med. Rainer B. Zotz

Praxis für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, Düsseldorf

PD Dr. med. Christoph Sucker

LaboMed Gerinnungszentrum Berlin

PD Dr. med. Andrea Gerhardt

Blutgerinnung Ulm

Zusammenfassung

Die vorliegende Übersicht zeigt die klinische Relevanz thrombophiler Risikofaktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf das absolute Risiko für die Entstehung einer Erst- oder Rezidivthrombose. Im Gegensatz zu den in Publikationen üblicherweise angegebenen relativen Risiken erlauben Informationen über das absolute Thromboserisiko dem behandelnden Arzt eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung gegenüber dem absoluten Blutungsrisiko unter Antikoagulation. Aufgrund von schweren Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation resultiert für Erstthrombosen unter Risikoexposition (z.B. Operation, hormonelle Kontrazeptiva) in der Regel keine langfristige orale Antikoagulation.

Aus hämostaseologischer Sicht besteht eine zeitlich unbegrenzte, jedoch regelmäßig zu prüfende Indikation zur oralen Antikoagulation bei niedrigem und mittlerem Blutungsrisiko (1-3% pro Jahr) bei spontaner proximaler Erstthrombose und kombinierten oder schweren thrombophilen Defekten (z.B. homozygoter Faktor V-Leiden, Antithrombin-Mangel), die das Rezidivrisiko mehr als verdoppeln (d.h. von 4% ohne thrombophile Risikofaktoren auf $\geq 8\%$ pro Jahr).

Summary

This review presents a risk-adapted treatment concept based on absolute risks of thrombosis and bleeding. Hereditary and acquired thrombophilic risk determinants increase the risk of first and recurrent venous thromboembolism (VTE) and absolute risks associated with thrombophilic risk factors in comparison with absolute risks of severe bleeding allow an individual risk-benefit. In case the VTE was provoked by a reversible risk factor such as surgery or oral contraceptives, the risk of recurrence is low and three months of oral anticoagulation appears to be adequate. Indications for an indefinite oral anticoagulation are less well defined in international guidelines. In favor of an indefinite oral anticoagulation (1-3% bleeding risk per year) are two or more idiopathic events, antiphospholipid syndrome, malignancy, and combined or severe thrombophilic defects like antithrombin deficiency or homozygous factor V Leiden in patients with a first idiopathic VTE (risk factors increase thrombosis risk from 4% to $\geq 8\%$ per year).

Einleitung

Venöse Thrombosen tragen bei einer jährlichen Inzidenz von 1 pro 1.000 Einwohner wesentlich zur Morbidität und Letalität in unserer Bevölkerung bei. Zur Reduktion bzw. Prävention thromboembolischer Ereignisse sind Strategien zur Risikominimierung für Erst- und Rezidivthrombosen auf der Grundlage einer individuellen Risikostratifizierung in Abhängigkeit expositioneller und hereditärer Thromboserisikofaktoren notwendig. Da das Rezidivrisiko nach Erstereignis maßgeblich davon bestimmt wird, ob es sich bei dem Primäreignis um eine spontane oder eine in Risikosituation (z.B. Operation) aufgetretene Thromboembolie handelte, wird in dieser Übersicht die Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren für die Primärprophylaxe ohne stattgehabtes Thromboseereignis und für die Rezidivprophylaxe nach abgelaufener Thromboembolie unterschieden.

Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren für das thromboembolische Erstereignis

Berechnung des absoluten

Thromboserisikos am Beispiel

der Einnahme oraler Kontrazeptiva bzw. Hormonersatzpräparate

Grundlage jeder Risikoberechnung ist das altersabhängige Basisthromboserisiko. Es beträgt pro Jahr bei einem jungen Menschen von 20 Jahren etwa 1:10.000, beim 60-jährigen etwa 1:1.000 und beim 90-jährigen etwa 1:100. Das relative Risiko für einen thrombophilen Risikofaktor steht in direkter Beziehung zum absoluten Thromboserisiko. Wenn eine junge Frau mit einem Basisrisiko für ein thromboembolisches Ereignis von 1:10.000 eine Risikokonstellation (z.B. heterozygoten Faktor V-Leiden und orale Kontrazeption, ca. 7-faches x 4-faches Risiko) mit einem relativen Risiko von ~ 30 hat, so ergibt sich aus der Multiplikation des Basisrisikos mit dem erhöhten relativen Risiko ein Absolutrisiko von 30/10.000 pro Jahr (**Abbildung 1**). Um 3 Thrombosen von 1.000 Frauen in der genannten Risikokonstellation zu vermeiden, müssten in dieser Konstellation 997 Frauen die Einnahme oraler Kontrazeptiva versagt werden, obwohl diese kein thromboembolisches Ereignis erleiden würden. Das absolute Thromboserisiko ist die klinisch entscheidende Determinante. Es bedarf für diese potentielle Risikogruppe also einer individuellen Nutzen-Risikoabwägung. Eine generelle Kontraindikation für die Einnahme oraler Kontrazeptiva ist aus dem geringen Absolutrisiko in der genannten Konstellation nicht ableitbar. Neben einer ausführlichen



Thromboseschwelle

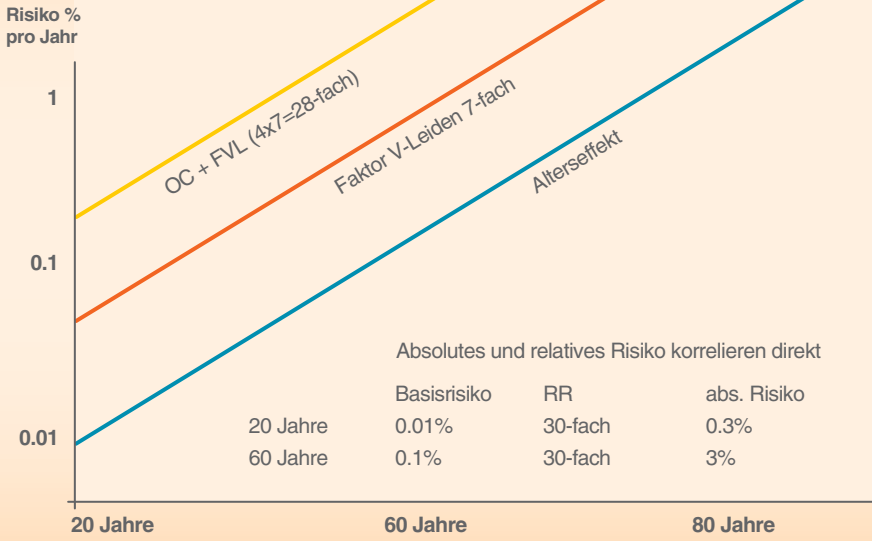


Abbildung 1

Ermittlung des absoluten Thromboserisikos aus dem altersabhängigen Basisrisiko multipliziert mit dem relativen Risiko aus Faktor V-Leiden heterozygot (7-fach) und oraler Kontrazeption (OC)(4-fach).

Auftreten einer tiefen Venenthrombose bei Trägern des Faktor V-Leiden bei 6 bis 7 (3).

Im Gegensatz zum heterozygoten Faktor V-Leiden ist die Datenlage für das mit einem homozygoten Faktor V-Leiden assoziierte Thromboserisiko widersprüchlich. Ursache hierfür ist die seltene Prävalenz des homozygoten Defekts und damit deutliche Schwankungen der Angaben in den Kontrollkollektiven. Selbst eine Metaanalyse aus 8 Einzelstudien konnte das relative Risiko mangels einer betroffenen Kontrollperson nicht ermitteln. Trotzdem wurde das relative Risiko mit einem Wert von 10 „abgeschätzt“, da das Statistikprogramm einen „Dummy-Wert“ eingefügt hatte (4). Nach eigenen Berechnungen ergibt sich ein relatives Thromboserisiko für den homozygoten Faktor V-Leiden von 26 (95% CI 16-42). Dieses Resultat dürfte zutreffender sein, da auf der Basis des Hardy-Weinberg-Äquilibrium ein Schätzwert für die Genfrequenz des homozygoten Faktor V-Leiden in der Allgemeinbevölkerung als Voraussetzung für die Risikoberechnung verwendet wurde. Auf der Grundlage des derart ermittelten relativen Risikos errechnet sich für ein 60-jähriges Individuum ausgehend von einem Basisrisiko von 1:1.000 pro

Aufklärung ist aus medicolegalen Gründen allerdings eine Kontrazeption mit einem reinen Gestagen-Präparat (Minipille) zu favorisieren.

Im Alter von 60 Jahren bedingt ein 20-faches Thromboserisiko (z.B. heterozygoter Faktor V-Leiden und Hormonersatztherapie, ca. 7-faches x 3-faches Risiko) bereits ein jährliches Thromboserisiko von 2% (20/1.000). Die Einnahme eines Hormonersatzpräparats im Alter von 60 Jahren bei heterozygotem Faktor V-Leiden stellt damit in Absolutzahlen eine weit höhere Risikosteigerung dar als die Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums bei einer jungen Frau. Die Hormonersatztherapie ist daher bei Vorliegen eines thrombophilen Risikofaktors als kritisch anzusehen.

Relatives und absolutes Thromboserisiko der wichtigsten thrombophilen Risikofaktoren für ein thrombotisches Erstereignis

Anhand der in **Tabelle 1** angegebenen relativen Risiken der einzelnen thrombophilen Risikofaktoren ist eine individuelle Abschätzung des altersabhängigen absoluten Thromboserisikos möglich. Expositionelle Risiken wie hormonelle Kontrazeptiva oder Schwangerschaft bedingen eine zusätzliche multiplikative Steigerung des Thromboserisikos.

Faktor V-Leiden und Prothrombin-Mutation G20210A

Die Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APCR) aufgrund einer genetischen Veränderung im Gerinnungsfaktor V (Faktor V-Leiden) ist der häufigste hereditäre Risikofaktor der venösen Thrombophilie. Der molekulare Defekt wird durch eine Punktmutation erzeugt und als Faktor V:Q (506), Faktor V G1691A oder Faktor V-Leiden bezeichnet (1,2). In populationsbasierten Studien liegt das relative Risiko für das



Jahr für ein thromboembolisches Ereignis ein jährliches absolutes Thromboserisiko für Träger eines homozygoten Faktor V-Leiden von 2-3% (**Tabelle 1**). Für einen jungen Menschen im Alter von 20-30 Jahren und einem Basisrisiko von nur 1:10.000 pro Jahr ergibt sich in gleicher Konstellation ein jährliches Thromboserisiko von nur 0,2-0,3%.

Die Prothrombin-Mutation an Position 20210 der 3' nicht kodierenden Sequenz des Prothrombin-Gens ist

mit einer erhöhten Prothrombin-Aktivität assoziiert. Das Thromboserisiko ist bei heterozygoten Trägern des Defekts etwa 3-fach gesteigert (**5-12**). Aussagekräftige Risikoabschätzungen für Träger einer homozygoten Prothrombin-Mutation (20210A-Mutation) liegen unseres Wissens bisher nicht vor. Eigene Berechnungen ergeben ein relatives Thromboserisiko von ca. 30.

Für kombinierte Defekte aus heterozygotem Faktor V-Leiden und

G20210A-Mutation des Prothrombin-Gens ergibt sich ein ca. 30-fach erhöhtes Thromboserisiko. Dieser Befund als auch die Risikoabschätzung für den homozygoten Faktor V-Leiden sind aus epidemiologischer Sicht von Relevanz, da diese genetisch definierten Risikokonstellationen zusammengenommen mit einer Prävalenz von 1:300 bis 1:500 in der Allgemeinbevölkerung nachweisbar sind.

Prävalenz, relatives und altersabhängiges absolutes Thromboserisiko bei thrombophilen Risikofaktoren§

	Prävalenz thrombophiler Risikofaktoren		Relatives Risiko	Absolutes Risiko*	
	Gesunde	Patienten		Basisrisiko/Jahr	
				Alter 20 Jahre 1:10.000	Alter 60 Jahre 1:1.000
	%	%	%	%	
Faktor V-Leiden heterozygot	4,8	18,8-40	7	0,07	0,7
Faktor V-Leiden homozygot	0,153**	3,8	26,0	0,26	2,6
Prothr. G20210A heterozygot	2,7	7,1-16	3	0,03	0,3
Prothr. G20210A homozygot	0,008**	0,2	28	0,28	2,8
Faktor V Leiden und Prothrombin G20210A (beide heterozygot)	0,136**	4,6	36	0,36	3,6
Antithrombin-Mangel Typ I	0,02	1,9-4,3	50 (10-100)	0,5	5
Protein C - Mangel	0,3	3,7-4,8	10-20	0,1-0,2	1-2
Protein S - Mangel	-	2,3-4,3	2-20	0,02-0,2	0,2-2
Faktor VIII-Erhöhung persistierend >150%	19,7	34,7	4,8	0,05	0,5
Hyperhomocysteinämie >15µmol/l	33	40	1,48	0,015	0,15
Antiphospholipid-Antikörper					
Antikardiolipin-Antikörper	11,4	18,2	3,2	0,03	0,3
Lupusantikoagulanz	0,8	8,2	11,1	0,11	1,1

Tabelle 1

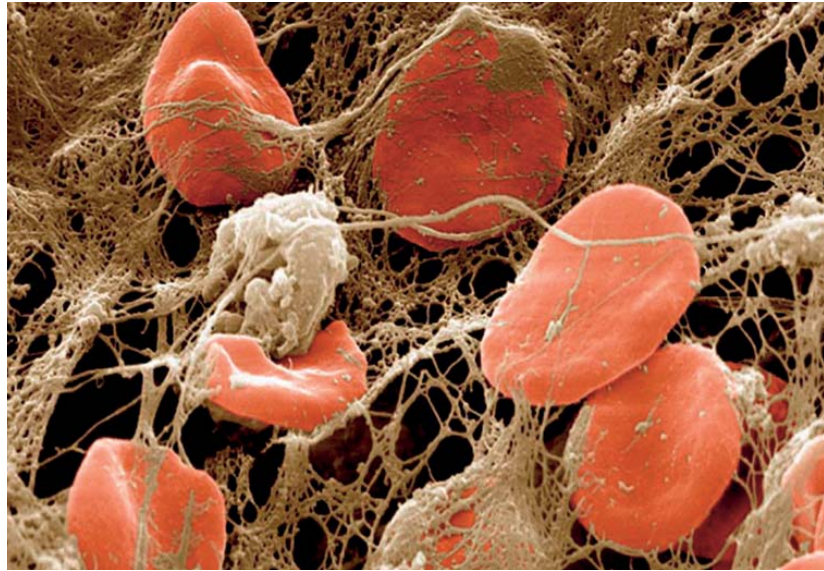
* Das absolute Risiko entspricht nicht genau der Summe aus relativem Risiko und Basisrisiko, da die in Studien ermittelte Odds Ratio nur eine Annäherung für das relative Risiko ist. Das tatsächliche absolute Risiko ist mit ca. 10-20% tiefer zu veranschlagen.

** Aus Sicht der Autoren sind die bisher publizierten Studienergebnisse zu homozygoten Defektvarianten fraglich (s. Text). Deswegen werden hier eigene unveröffentlichte Berechnungen gelistet, die auf der Basis des Hardy-Weinberg-Äquilibrium einen Schätzwert für die Genfrequenz der seltenen Genotypen in der Allgemeinbevölkerung ermittelt haben (729 Patienten, 675 Kontrollpersonen).

§ Die absoluten Risiken wurden aus publizierten Prävalenzen (**21,81-84**) bzw. aus eigenen Daten abgeleitet.

Antithrombin, Protein C und Protein S

Die Bedeutung von Mangelzuständen an Antithrombin, Protein C und Protein S wird kontrovers diskutiert. Ursachen hierfür liegen in unterschiedlichen Phänotypen und einer fehlenden Differenzierung zwischen milden und schweren Mangelzuständen; zudem sind bis heute keine verbindlichen Grenzwerte definiert, die zur Diagnose eines klinisch relevanten Inhibitoren Mangels herangezogen werden können. Eine Überrepräsentation eines milden Inhibitoren Mangels in einer Studie resultiert in einem niedrigen relativen Thromboserisiko. Außerdem haben Daten aus Familienstudien zu einer Überschätzung des Thromboserisikos geführt. In Familienuntersuchungen, die vor Entdeckung des Faktor V-Leiden durchgeführt wurden, ergab sich für das Vorliegen eines Protein C-Mangels ein hohes Thromboserisiko. Spätere Nachuntersuchungen der gleichen Familien führten zu dem Ergebnis, dass es in der Regel Patienten mit Doppeldefekt, d.h. gleichzeitigem Vorliegen eines Faktor V-Leiden und eines Protein C-Mangels, waren, die mit hoher Rate ein thromboembolisches Ereignis erlitten hatten (13,14). In Unkenntnis des Doppeldefekts wurde das Thromboserisiko für den Protein C-Mangel daher überschätzt. Die Quantifizie-



rung des relativen Risikos eines hereditären thrombophilen Risikofaktors wird durch Selektion von Patienten mit Mehrfachdefekten und durch Interaktion der hereditären Risikofaktoren untereinander erschwert.

Auf der Basis einer Prävalenz des Antithrombin-Mangels vom Typ I in der Normalbevölkerung von 0,02 % (Typ II-Mangelzustände 0,17 %) (15) ergibt sich für den schweren Typ I-Mangel ein ca. 50-fach erhöhtes Thromboserisiko (Tabelle 1). Eigene Auswertungen ergaben für den ausgeprägten Antithrombin-Mangel (< 60% Antithrombin-Aktivität) ein ca. 30-fach erhöhtes Thromboserisiko und für den ausgeprägten Protein C-Mangel (< 50-60% Protein C-Aktivität) ein 9-fach erhöhtes Thromboserisiko. Bei milden Mangel-

zuständen sind niedrigere relative Risiken berichtet worden (16).

Die Bedeutung des Protein S-Mangels ist heute mehr als früher umstritten. Hierzu hat die Erkenntnis beigetragen, dass bei Trägern eines Faktor V-Leiden je nach Methode analytisch bedingt zu niedrige Protein S-Aktivitäten bestimmt werden. In populationsbasierten Fall-Kontroll-Studien ergab sich für den Protein S-Mangel nur eine geringe Erhöhung des relativen Risikos (ca. 2-fach) (17). Eine verlässliche Bewertung des durch einen Protein S-Mangel bedingten Risikos ist aufgrund der Tatsache erschwert, dass der Referenzbereich für Protein S eine starke Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Hormoneinnahme zeigt. Während bei jungen Frauen unter oraler Kontrazeption eine Pro-



tein S-Aktivität von 45% noch als normal eingestuft werden kann, ist ein solcher Befund bei postmenopausalen Frauen oder Männern als eindeutig pathologisch anzusehen. Ein durch einen heterozygoten Gendefekt bedingten Protein S-Mangel führt dementsprechend bei jungen Frauen zu Protein S-Werten von ca. 20% und bei Frauen nach der Menopause zu Werten von 40-50%. Ohne Berücksichtigung dieser Zusammenhänge resultiert eine Unterschätzung des Thromboserisikos für Träger eines Protein S-Mangels. Daneben sind auch beim Protein S-Mangel unterschiedliche Phänotypen mit schweren bzw. milden Mangelzuständen zu differenzieren. Hierzu liegen keine publizierten Daten vor. Eigene Auswertungen ergeben in Abhängigkeit vom Grad des Protein S-Mangels ein 3 bis 20-faches Thromboserisiko (**Tabelle 1**).

Antiphospholipid-Antikörper

Antiphospholipid-Antikörper sind Autoantikörper gegen phospholipidbindende Proteine. Der Nachweis persistierend positiver Antiphospholipid-Antikörper zusammen mit venösen oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen oder Schwangerschaftskomplikationen definiert das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (**18**). Bei einem primären Antiphospholipid-Syn-

drom liegt keine weitere Autoimmunerkrankung vor, bei einem sekundären Antiphospholipidsyndrom ist die Erkrankung Ausdruck eines Lupus erythematoses oder eines anderen Autoimmunprozesses.

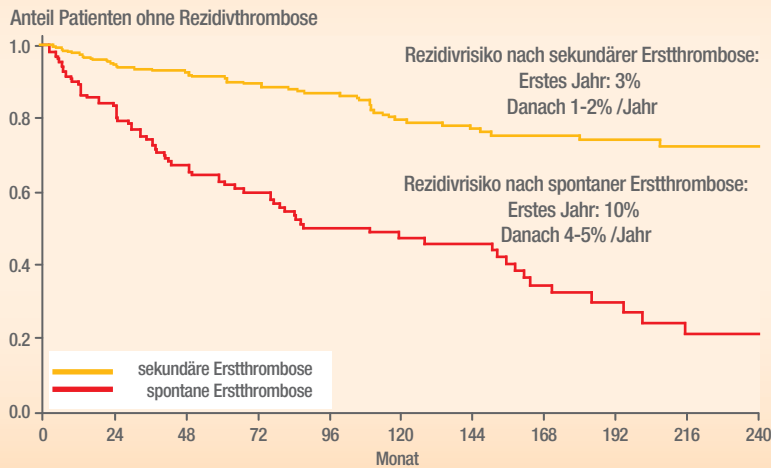
Diagnostisch relevante Antiphospholipid-Antikörper sind Antikardiolipin-Antikörper, Anti- β_2 -Glykoprotein I-Antikörper und das Lupusantikoagulans. Antiphospholipid-Antikörper sind heterogen und können gegen zahlreiche verschiedene Antigene gerichtet sein (**19**). Das Lupusantikoagulans ist ein Antikörper, der Phospholipidoberflächen blockiert und eine Verlängerung von Phospholipid-abhängigen Gerinnungszeiten, insbesondere der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) bewirkt. Trotz der verlängerten aPTT zeigen Patienten mit Antiphospholipid-Antikörpern ein erhöhtes Thromboserisiko und weisen keine Blutungsneigung auf. Der Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern ist ein Risikofaktor sowohl für venöse als auch arterielle Thrombosen (**20**).

In einer Metaanalyse konnte ein 11-fach erhöhtes Thromboserisiko für Patienten mit positivem Lupusantikoagulans und ein 1,6-fach erhöhtes Risiko für Patienten mit Antikardiolipin-Antikörper nachgewiesen werden (**21**). Asymptomatische

Individuen mit transient erhöhten Antiphospholipid-Antikörpern, z.B. postinfektiös, zeigen ein niedriges Thromboserisiko (**22**). Aufgrund der geringen Spezifität und fraglichen Relevanz niedrigtitriger Antikörper werden eindeutig erhöhte Cardiolipin/ β_2 -Glykoprotein I-Antikörper vom IgG oder IgM-Typ (>99% Perzentile bzw. >40GPL / MPL) zur Diagnose eines Antiphospholipidsyndroms gefordert. Die klinischen Manifestationen und das immunologische Muster des Antiphospholipidsyndroms wurde in einer Kohorte von 1.000 Patienten der Euro-Phospholipid Project Group prospektiv erfasst (**23**). Ein primäres Antiphospholipid-Syndrom war bei 53% der Patienten nachweisbar, eine Assoziation mit einem Lupus erythematoses in 36%, eine Assoziation mit einer „lupus-like-disease“ in 6% und eine Assoziation mit anderen Erkrankungen in 6%. Die tiefe Venenthrombose war mit 32% die häufigste thrombotische Manifestation, gefolgt vom Hirninfarkt (13%) und Myokardinfarkt (3%). Weitere zerebrovaskuläre ischämische Ereignisse wie transitorisch-ischämische Attacke (7%) oder Amaurosis fugax (3%) traten auf. Thromboembolische Ereignisse gehören zu den häufigsten Todesursachen bei Patienten mit Lupus erythematoses (**24**).



Rezidivrisiko für spontane Zweitthrombosen in Abhängigkeit von der Art der Erstthrombose (idiopathisch vs. sekundär ausgelöst) (28)



Die Abschätzung des individuellen Thromboserisikos für Patienten mit Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern ist bei dem heterogenen Antikörperprofil und der wechselnden klinischen Relevanz des Antikörpernachweises im Einzelfall problematisch. Aufgrund der hohen Prävalenz der Antikörper von 1 bis 5% bei gesunden Individuen (25) ist deren Wertigkeit ohne vorausgegangenem thromboembolisches Ereignis fraglich. Erst mit Auftreten eines thrombotischen Ereignisses ergibt sich aus dem Antikörpernachweis eine klinische Relevanz mit therapeutischer Konsequenz. Für die venöse Thromboembolie ist bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom ein hohes Rezidivrisiko von 10% bis 30% pro Jahr in verschiedenen Studien belegt.

Merke: Therapeutische Konsequenzen im Sinne einer Primärprophylaxe (ohne anamnestische Thrombose) mit oralen Antikoagulantien sind für keinen heute

bekanntem thrombophilen Risikofaktor indiziert und leiten sich auch nicht aus den absoluten Thromboserisiken ab (Tabelle 1). Für schwere oder kombinierte Risikofaktoren mit einem absoluten Thromboserisiko >1% im Alter von ≥60 Jahren wäre allerdings eine vorübergehende Heparinprophylaxe in zusätzlichen Risikosituationen (z.B. fieberhafter Infekt, Langstreckenflug) zu diskutieren. Für diese Risikofaktoren ist in der Regel auch eine Heparinprophylaxe über die gesamte Schwangerschaft bis 6 Wochen postpartal (z.B. LMW-Heparin 4000-5000IE/die s.c.) empfehlenswert (26,27).

Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren für das thromboembolische Rezidivereignis

Prädiktoren eines thromboem-

Abbildung 2

Patienten mit idiopathisch (spontan) auftretender Erstthrombose haben ein jährliches langfristiges Rezidivrisiko von ca. 4-5%, Patienten mit Erstthrombose unter einem transienten Risikofaktor (z.B. Operation) zeigen ein langfristiges Rezidivrisiko von ca. 2% pro Jahr. Dieses Rezidivrisiko muss im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Abwägung einem jährlichen spontanen Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation von 1-3% und letalen Blutungen in 0,1-0,3% gegenübergestellt werden.

bolischen Rezidivereignisses nach Beendigung der antikoagulatorischen Therapie

Eine wesentliche Bedeutung in der Beurteilung des individuellen Rezidivrisikos nach Beendigung der antikoagulatorischen Therapie kommt der zugrunde liegenden Risikosituation (idiopathisch vs. reversible Risikokonstellation) bei Erstereignis der Thrombose zu (Abbildung 2) (28). Patienten mit idiopathischer Erstthrombose haben ein jährliches Rezidivrisiko von ca. 4-5% (28-43). Hingegen weisen Patienten mit einer Erstthrombose unter einer reversiblen Risikoexposition wie oraler Kontrazeption oder Operation ein jährliches Rezidivrisiko für eine Spontanthrombose von ca. 1-2% auf. Je schwerwiegender der zur Thrombose führende expositionelle Auslöser, umso geringer ist das spontane Thromboserezidivrisiko. Beispielsweise zeigt sich bei Patienten mit Erstereignis unter einer großen Operation ein Rezidivrisiko von 0-1% pro Jahr (29-40) und bei Patienten mit mildem temporärem Risikofaktor wie hormoneller Kontrazeption oder Langstreckenflug ein



jährliches spontanes Rezidivrisiko von ca. 2% (36,44,45). Im Vergleich zum Basisrisiko eines 60-jährigen Individuums von 1:1.000 pro Jahr ist das absolute Thromboserisiko bei vorausgegangenem Ereignis deutlich höher (ca. 50-fach höher bei spontaner Erstthrombose, bis zu 20-fach höher bei Thrombose unter temporärem Risikofaktor).

Bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, hier insbesondere bei Patienten mit progredienter oder metastasierter Erkrankung, liegt das Rezidivrisiko nach Beendigung der Antikoagulation bei ca. 10-20% im ersten Jahr (40,46,47). Patienten, die an einer metastasierten Tumorerkrankung leiden, haben gegenüber Patienten mit isoliertem Tumornachweis ein ca. 3-fach höheres Rezidivrisiko (48).

Hereditäre Risikofaktoren der venösen Thrombophilie wie Mangelzustände an Antithrombin, Protein C und S, die G1691A-Mutation des Faktor V-Gens (Faktor V-Leiden) und die G20210A-Mutation des Faktor II (Prothrombin)-Gens ebenso wie erhöhte Aktivitäten und/oder Konzentrationen von Einzelfaktoren der plasmatischen Hämostase wie des Gerinnungsfaktors VIII:C als auch der persistierende Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern sind mit einem erhöhten Risiko für das

Auftreten von rezidivierenden thromboembolischen Ereignissen assoziiert (Tabelle 2) (49-57).

Auch eine persistierende Aktivierung der plasmatischen Hämostase in Form erhöhter D-Dimer-Antigen-Spiegel nach Beendigung der Antikoagulation geht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Rezidivereignisses einher (37). Demgegenüber sind niedrige oder normalisierte D-Dimer-Antigen-Spiegel nach Beendigung der Antikoagulation mit einem niedrigeren Rezidivrisiko assoziiert (37,56).

Es ist bislang unklar, inwieweit verbliebene Residuen vorausgegangener Thrombosen einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivereignisses darstellen. Die Studienergebnisse weisen daraufhin, dass Residuen einer vorausgegangenen Thrombose nur milde Prädiktoren eines künftigen Rezidivereignisses sind (30,32,35,37,55, 55,58-60).

Merke: Eine individuelle Risikoabschätzung (in Prozent pro Jahr) für ein Thromboserezidivereignis wird durch Hinzunahme patientenspezifischer relativer Risiken innerhalb der Patientengruppe ermittelt. Das relative Risiko wird mit dem Basisrezidivrisiko multipliziert. Wie in Tabelle 2 darge-

stellt, führt z.B. ein erhöhter D-Dimer-Wert (>500 ng/ml) (37) zu einem 2,5-fachen Rezidivrisiko mit einer Steigerung von 4% (Basisrisiko) auf 10% pro Jahr. Analog zu den für Erstthrombosen berechneten absoluten Risiken können auf der Grundlage relativer Risiken und der Kenntnis des Basisrezidivrisikos auch für Rezidivthrombosen individuelle Absolutrisiken angegeben werden (Tabelle 2), die die Grundlage für eine individuelle Therapieentscheidung bezüglich einer langfristigen oralen Antikoagulation darstellen.

Risiko einer schweren Blutungskomplikation unter oraler Antikoagulation

Die entscheidenden Determinanten einer durch Vitamin K-Antagonisten induzierten Blutungskomplikation sind Dauer und Intensität der Antikoagulation, Patientencharakteristika und eine ggf. bestehende Begleitmedikation, die mit der Hämostase interferiert.

Speziell in den ersten drei Monaten unter oraler Antikoagulation besteht ein hohes Blutungsrisiko, welches bei langfristiger und in der Regel stabilerer INR-Einstellung abfällt. In einer

Langfristiges Risiko für Rezidivthrombose in Abhängigkeit von der Art des Erstereignisses und der thromphilen Risikodeterminanten: Individuelle Empfehlung zur langfristigen oralen Antikoagulation (OAK)*



Risikofaktor **	Spontanes (idiopathisches) thromboembolisches Erstereignis		Indikation zur oralen Antikoagulation (nach Blutungsrisiko)			Thromboembolisches Erstereignis in sekundär ausgelöster Risikokonstellation (z.B. Operation, orale Kontrazeptiva etc.)*		Indikation zur oralen Antikoagulation (nach Blutungsrisiko)		
	Rezidivrisiko / Jahr		Blutungsrisiko			Rezidivrisiko / Jahr		Blutungsrisiko		
	Relatives Risiko II	Absolutes Risiko Im Mittel ca. 4% ~10% (1. Jahr) ~5% (ab 2. Jahr) ggf. 3-4 % (ab 3.-4. Jahr)	Niedrig 1%	Mittel 3%	Hoch 10%	Absolutes Risiko Im Mittel ca. 2% ~5% (1. Jahr) ~2% (ab 2. Jahr) ~0-1% (OP als Trigger)	Niedrig 1%	Mittel 3%	Hoch 10%	
Distale TVT (29)	0,5	2%	Keine OAK	Keine OAK	Keine OAK	1%	Keine OAK	Keine OAK	Keine OAK	
Basisrisiko	1	4%	Eher OAK (insb. nach LE)			2%				
Faktor V-Leiden heterozygot (vergleichbar bei Prothrombin G20210A-Mutation oder Protein S-Mangel?) (36,51,57,85-89)	~1,3	5,2%				2,6%				
Männliches Geschlecht (90)	1,6	6,4%				3,2%				
Protein C-Mangel (36,88,91)	~2	8%	OAK	Eher OAK (insb. nach LE)		3,6%				
Faktor IX-Aktivität >138% (92)	2,2	8,8%				4,4%				
D-Dimere erhöht (>500ng/ml) # (37,56,93)	~2,5	~10%				5%				
Postthrombot. Syndrom (94)	2,6	10,4%				5,2%				
Heterozygot für Faktor V-Leiden und G20210A (57)	2,6	10,4%				5,2%				
Faktor V-Leiden homozygot	~3 ##	12%		OAK	Eher OAK (insb. nach LE)	6%			Indikation zur OAK nicht gesichert. Ggf. bei geringgradigem Auslöser (z.B. Flug) *	
Antithrombin-Mangel (36,88)	~3	~12%				~6%				
Maligner Prozess (95)	~3	~12%				~6%				
Antiphospholipid-Syndrom (32,53)	~3	~12%				~6%				
Faktor VIII >234IU/dl (52)	~6	24%				12%				

Tabelle 2

LE = Lungenarterienembolie

* Die angegebenen absoluten Rezidivraten pro Jahr sind abgeleitet aus dem relativen Risiko der thrombophilen Risikodeterminante und dem Basisrisiko (bestimmt aufgrund der Zeit nach Erstereignis (> 1 Jahr) und Art des Erstereignisses (idiopathisch vs. sekundär ausgelöst)). Es handelt sich damit nur um Schätzwerte, die jeweils einer kritischen individuellen Bewertung bedürfen. Bei Patienten mit Erstereignis unter sekundärer transienter Risikokonstellation ist die Wertigkeit der abgeleiteten absoluten Rezidivraten fraglich, da die relativen Risiken in der Regel bei Patienten mit spontanem Erstereignis ermittelt wurden. Eine Indikation zur langfristigen oralen Antikoagulation kann dementsprechend daraus nicht abgeleitet werden.

D-Dimere mit verschiedenen Methoden gemessen und reproduzierbar erhöht nach Beendigung der oralen Antikoagulation.

|| Die relativen Risiken des Risikofaktors beziehen sich auf das Thrombosereizidivrisiko und nicht auf das relative Risiko des Risikofaktors für Erstthrombosen, welches deutlich höher liegt.

** Neuere und große Studien wurden stärker bei der Festlegung des relativen Risikos für eine Rezidivthrombose gewichtet.

Nach eigenen Daten. In einer Publikation von Lindmarker et al. (86) wurde ein relatives Risiko von 4,1 ermittelt. Nach Ansicht der Autoren dürfte das wahre relative Risiko eher unter 3 liegen und damit besser vereinbar mit dem deutlich niedrigeren relativen Risiko für den heterozygoten Faktor V-Leiden (~1,3) und anderen relevanten thrombophilen Risikofaktoren (z.B. Antithrombin-Mangel).

Metaanalyse von Linkins et al. (61) war das Blutungsrisiko in den ersten 3 Monaten unter oraler Antikoagulation fast so hoch wie im weiteren Verlauf während eines ganzen Jahres. In einem Subkollektiv von 2.422 Patienten, die länger als 3 Monate im Verlauf beobachtet wurden, konnte eine Blutungsrate von 2,74% pro Jahr

bei einer Letalitätsrate von 9,1% nachgewiesen werden. Das entspricht einem jährlichen Risiko für eine letale Blutungskomplikation unter oraler Antikoagulation von ca. 0,2-0,3%. Das jährliche intrakranielle Blutungsrisiko lag bei 0,65% mit einer Letalitätsrate von ca. 45% in diesem Patientenkollektiv (ebenfalls ca. 0,3% letale Verläufe). Diese Ergebnisse

dürften valide sein, da sie im Rahmen klinischer Studien erhoben wurden, in denen ein Endpunkt die schwere Blutungskomplikation unter oraler Antikoagulation war.

Patientencharakteristika mit erhöhtem Blutungsrisiko sind Alter (>75 Jahre), positive Blutungsanamnese, Ulkusanamnese, Hypertonie,



ischämischer Hirninfarkt, Niereninsuffizienz, Alkoholismus und Leberinsuffizienz, schwere Anämie, Diabetes mellitus, maligne Erkrankung sowie insbesondere das Vorliegen spezifischer pathologisch-anatomischer Läsionen (z.B. im Urogenitaltrakt), die in hohem Maße mit Blutungskomplikationen assoziiert sind (62). Der Einfluss potentieller Blutungsrisiken unter einer oralen Antikoagulation wurde über 4 Jahre evaluiert. Unter Berücksichtigung der Risikodeterminanten Alter >65 Jahre (rel. Risiko 2,7), gastrointestinale Blutung in Anamnese (rel. Risiko 2,5), abgelaufene zerebrale Ischämie (rel. Risiko 2,6) und Vorliegen eines bzw. mehrerer Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz, Myokardinfarkt, schwere Anämie (HKT <0,30%), Diabetes mellitus; rel. Risiko 2,2) konnte

eine jährliche Blutungsinzidenz von 13% bei 3-4 Risikodeterminanten, von 3% bei 1-2 Risikodeterminanten und von 0,75% ohne Vorliegen von Risikodeterminanten ermittelt werden (63). Diese Ergebnisse stimmen gut mit den relativ niedrigen jährlichen Blutungsrisiken (ca. 1%) in selektierten und gut kontrollierten Patientenkollektiven überein (43,59).

Die Rate schwerer hämorrhagischer Komplikationen ist in randomisierten kontrollierten Studien bei einer INR >3,0 doppelt so hoch wie bei einem INR-Zielbereich von 2,0 bis 3,0 (64,67). Speziell das Risiko für intrakranielle Blutungen steigt mit zunehmender INR an und verdoppelt sich jeweils bei einem INR-Anstieg um 1,0 (68,70). Neben dem INR-Zielbereich ist die Qualität der INR-Einstellung

von Bedeutung, da Schwankungen in der Einstellung mit einem gesteigerten Blutungsrisiko einhergehen (71,72). Durch Patientenselbstmessung konnte die Rate der im Zielbereich liegenden INR-Werte verbessert werden (73).

Die gleichzeitige Gabe einer Plättchenfunktion-hemmenden Medikation steigert das Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation. Die Zusatztherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) verdoppelt das Gesamtrisiko und vervierfacht das Risiko für Hirnblutungen (71,74-76). Unter nicht-steroidaler antiinflammatorischer Medikation (NSAIDs) konnte eine ca. 2 bis 5-fache Risikosteigerung für Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation nachgewiesen werden (77-79). Diese Ergebnisse sind allerdings nicht ausreichend multivariat auf potentielle Einflussfaktoren kontrolliert worden.

Merke: Zusammenfassend ist die langfristige orale Antikoagulation mit einem relevanten Risiko schwerer bzw. letaler Blutungskomplikationen assoziiert, welches durch individuelle Risikodeterminanten bzw. Begleitmedikation weiter ansteigt. Das jährliche Blutungsrisiko liegt bei ca. 3% in durchschnittlichen Patientenkollektiven mit 1-2 Risikofaktoren (davon z.B. Alter >65 Jahre, abge-

laufene gastrointestinale Blutung, abgelaufene zerebrale Ischämie, Vorliegen von einer oder mehrerer Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz (Kreatinin >1,5mg/dl), Myokardinfarkt, schwere Anämie (HKT <0,30%), Diabetes mellitus). In gut kontrollierten Kollektiven ohne Risikofaktoren ist von einer jährlichen Rate an Blutungskomplikationen von 1% und bei Patienten mit >3 Risikofaktoren von ca. 10% auszugehen. Die Letalität der Blutungen liegt bei 10%, somit liegt die jährliche Rate letaler Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation beim durchschnittlichen Patienten mit 1-2 Risikofaktoren bei 0,3%. Bei der Entscheidung zur langfristigen oralen Antikoagulation ist deshalb das individuelle Blutungsrisiko des Patienten unter Nutzen-Risiko-Abwägung zu berücksichtigen. Neben der initialen Bewertung des Blutungsrisikos ist im weiteren Verlauf in regelmäßigen, z.B. jährlichen Abständen das Blutungsrisiko in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsverlauf, dem Neuaufreten von Risikofaktoren einer Blutung und der Qualität der Einstellung einer oralen Antikoagulation zu reevaluieren.

Aktuelle Empfehlungen zur Dauer der oralen Antikoagulation

Die aktuellen Konsensus-Empfehlungen des American College of Chest Physicians (ACCP) zur Dauer einer Antikoagulation sind in **Tabelle 3** aufgeführt (**80**). Diese Empfehlungen beruhen maßgeblich auf der Art der Erstthrombose und der Lokalisation (distal vs. proximal) und sind damit die Konsequenz der oben ausführlich dargestellten Studienergebnisse. Aufgrund des höheren Rezidivrisikos nach spontaner Erstthrombose wird bereits nach dem ersten spontanen proximalen Thromboseereignis und geringem Blutungsrisiko und gutem Monitoring der oralen Antikoagulation eine langfristige Antikoagulation emp-

fohlen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass damit nicht der typische Patient über 65 Jahre mit einem jährlichen Blutungsrisiko von 3%, sondern ein Patient mit einem niedrigen Blutungsrisiko von 1% gemeint ist. Zur Rechtfertigung einer langfristigen oralen Antikoagulation ist aus Sicht der Autoren ein Thromboserisiko zu verlangen, dass deutlich höher ist als das Blutungsrisiko. Es wird in der Leitlinie eine Nutzen-Risiko-Abwägung gefordert, die dem individuellen Thromboserisiko und individuellen Blutungsrisiko des Patienten Rechnung trägt (**80**). Nähere Spezifikationen hierzu erfolgen leider nicht. Thrombophile Risikodeterminanten wurden nicht berücksichtigt, da diese für das Rezidivrisiko von untergeordneter Relevanz seien. Hierbei verweisen die Autoren auf die

Antikoagulation bei tiefer Venenthrombose (TVT) und/oder Lungenarterienembolie (LE) nach den Konsensusempfehlungen der achten ACCP-Konferenz (**80**)

Patientengruppen	Medikament	Therapiedauer (Monate)	Kommentar
Erstereignis einer TVT/ LE sekundär verbunden mit einer transienten (reversiblen) Risikoexposition.	VKA	3	
Erstereignis einer TVT/ LE ist idiopathisch und distal	VKA	3	
Erstereignis einer TVT/ LE ist idiopathisch und proximal	VKA	Mindestens 3	Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen. Langfristige OAK bei spontaner proximaler Thrombose und geringem Blutungsrisiko und gutem Monitoring der OAK.
Erstereignis einer TVT/ LE und maligne Erkrankung	LMWH	3-6	Nach LMWH langfristige orale Antikoagulation oder LMWH bis zur Remission des Malignoms
Erstereignis und Zweitereignis einer TVT/LE spontan	VKA	langfristig	

VKA: Vitamin K Antagonisten; LMWH: Low molecular weight heparin/Niedermolekulares Heparin.

Tabelle 3



Studien zum isolierten Einfluss von Faktor V-Leiden und Prothrombin G20210A-Mutation. Tatsächlich ist deren Einfluss auf das Rezidivrisiko mit einem relativen Risiko von ca. 1,3 (**Tabelle 2**) gering, so dass eine Therapieentscheidung aus dem Vorliegen dieser häufigen hereditären Risikofaktoren nicht abgeleitet werden kann. Andere thrombophile Risikofaktoren sind demgegenüber für Rezidivereignisse von deutlich größerer Relevanz. Hier sind insbesondere die Risikodeterminanten zu nennen, die mindestens eine Verdoppelung des Rezidivrisikos bewirken wie Mangel an Antithrombin und Protein C, kombinierte oder homozygote Defekte von Faktor V-Leiden und Prothrombin G20210A-Mutation, Antiphospholipid-Antikörper sowie D-Dimer-Erhöhung (**Tabelle 2**).

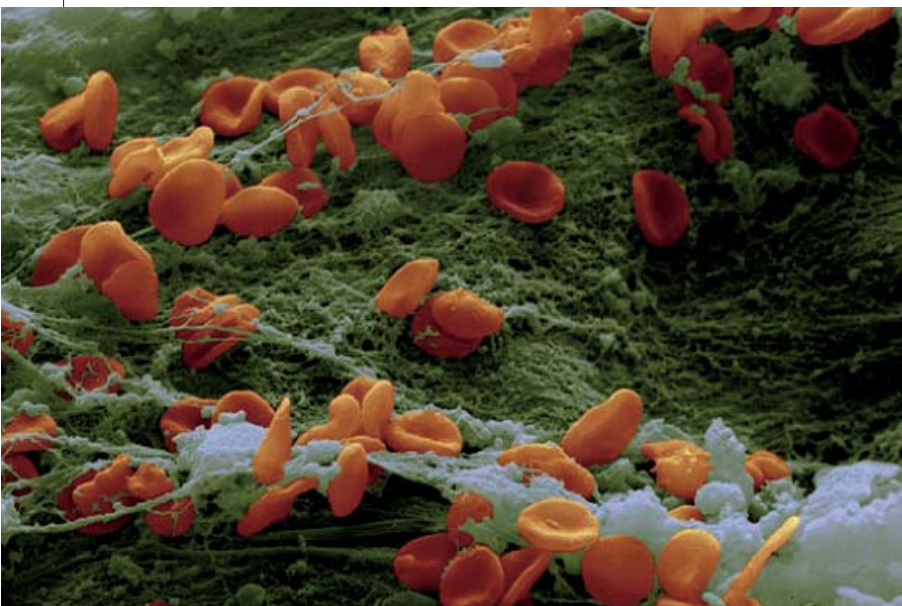
Konzept zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung einer langfristigen oralen Antikoagulation

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt unter Ermittlung des patientenspezifischen Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation im Vergleich mit der Abschätzung des thromboembolischen Rezidivrisikos anhand der Art der Erstthrombose (spontan vs. sekundär ausgelöst). In **Tabelle 2** wird das absolute jährliche Rezidivrisiko für Spontanthrombosen dem Blutungsrisiko gegenübergestellt und eine Indikation zur Antikoagulation dann empfohlen, wenn das individuelle Thromboserisiko das Blutungsrisiko deutlich übersteigt.

Für Patienten mit spontaner Erstthrombose ohne relevante thrombophile Risikofaktoren ist eine langfristige orale Antikoagulation bei einem jährlichen Rezidivrisiko von ca. 4% zu erwägen, wenn das Blutungsrisiko niedrig ist (1%/Jahr). Dies gilt insbesondere bei Patienten mit symptomatischer Lungenarterienembolie (LE), da das Risiko beim Zweitereignis erneut eine Lungenarterienembolie zu erleiden 4-fach erhöht ist. Bei Patienten mit einem mittleren Blutungsrisiko von 3% pro Jahr ist das Vorliegen relevanter thrombophiler Risikofaktoren (relatives Risiko >2) zu verlangen, um nach einem spontanen Erstereignis eine langfristige orale Antikoagulation zu rechtfertigen.

Bei Patienten mit Erstereignis unter sekundärer transientser Risikokonstellation ist die Wertigkeit der abgeleiteten absoluten Rezidivraten fraglich, da die relativen Risiken in der Regel bei Patienten mit spontanem Erstereignis ermittelt wurden. Eine Indikation zur langfristigen oralen Antikoagulation kann dementsprechend für Patienten mit „getriggertem“ Erstereignis daraus nicht abgeleitet werden. Es ist aus diesem Grund auch fraglich, ob schwere thrombophile Risikofaktoren wie Antithrombin-Mangel oder homozygoter Faktor V-Leiden eine Indikation zur langfristigen oralen Antikoagulation darstel-





len. Diese wäre nur für Erstthrombosen mit geringgradigen expositionellen Auslösern (z.B. Langstreckenflug) zu diskutieren. Für den Fall einer unter oraler Kontrazeption und homozygotem Faktor V-Leiden stattgehabten Thrombose ist eine langfristige Antikoagulation nicht ableitbar, da durch Absetzen des Kontrazeptivums das Rezidivrisiko auf ca. ein Viertel (ggf. mehr) reduziert werden kann. Ein spontanes Rezidivereignis wäre bei der betroffenen Patientin aufgrund des altersbedingten Anstiegs des Thrombose- risikos erst nach 10-20 Jahren zu erwarten. In dieser Zeit hätte sie ein additives Blutungsrisiko von 10-20% (1% pro Jahr), das man hätte vermeiden können.

Die dargestellten Nutzen-Risiko- Abwägungen beziehen sich auf thromboembolische Ereignisse im

Vergleich zu Blutungsrisiken unter oraler Antikoagulation. Alternativ könnten auch Vergleiche zwischen dem Risiko für letale Lungenarterien- embolien und letale Blutungskompli- kationen unter Antikoagulation erfol- gen. Derartige Berechnungen sind allerdings weit komplexer, da neben der Art der Erstthrombose (spontan vs. nicht spontan) die Rate an letalen Lungenarterienembolien anhand der Erstereignisse mit Lungenarterie- nembolie und ohne Lungenarterie- nembolie getrennt geschätzt werden müssten. Bei ausschließlicher Bezug- nahme auf letale Ereignisse ist auch bei niedrigem Blutungsrisiko (1% schwere Blutung/Jahr, 0,1% letale Blutung) nur bei Patienten mit spon- taner Lungenarterienembolie beim Erstereignis (letale LE ca. 0,3%/Jahr), nicht jedoch bei tiefer Venenthrom- bose ohne Lungenarterienembolie (letale LE ca. 0,1%/Jahr), eine langfri-

stige orale Antikoagulation indiziert (Daten hierzu werden in dieser Arbeit nicht präsentiert).

Limitationen

Die angegebenen Risiken für spon- tane Rezidivthrombosen (**Tabelle 2**) sind abgeleitet aus mehreren Risiko- determinanten wie Zeit nach Erster- eignis (> 1 Jahr), Art des Erstereig- nisses (idiopathisch vs. sekundär ausgelöst) und individuellen Risiko- faktoren. Es handelt sich damit nur um orientierende Schätzwerte, die jeweils einer kritischen individuellen Bewertung bedürfen. So entspricht das durchschnittliche Rezidivrisiko mit ca. 4-5% nicht dem Basisrezidiv- risiko ohne thrombophilen Risikofak- tor. Dieses dürfte 10-20% tiefer lie- gen und wurde deswegen mit 4% gewählt (**Tabelle 2**). Auch die in Fall- Kontroll-Studien ermittelte Odds- Ratio ist nur eine Annäherung für das tatsächliche relative Risiko. Bei mehr- jährigem komplikationslosem Verlauf ist möglicherweise von niedrigeren Rezidivraten auszugehen als in **Tabelle 2** angesetzt. Dieser Effekt dürfte nach **Abbildung 2** allerdings nur geringgradig sein. Auch die indi- viduellen Risikostratifizierungen auf- grund einzelner Studien unterliegen naturgemäß einer Variabilität. So ist bisher nicht klar, ob erhöhte D-Dimer- Werte als Rezidivmarker in gleicher Weise valide durch alle verfügbaren



Testsysteme ermittelt werden oder ob es für verschiedene Methoden unterschiedlicher Cut-off-Werte bedarf. Faktor VIII:C-Aktivitäten sind altersabhängig, und die bisher als Risikofaktor für Rezidivthrombosen belegte Faktor VIII:C-Aktivität von >234% (**Tabelle 2**) ist dementsprechend nur für ein Kollektiv gültig, welches demjenigen der Originalstudie nach seiner Altersstruktur vergleichbar ist. Andererseits ist der Alterseinfluss auf Faktor VIII:C nicht so ausgeprägt (eigene Daten), als dass bei dem sehr hohen Cut-off-Wert von 234% ein erhöhtes Thromboserisiko nur aufgrund eines Alterseffekts angezweifelt werden dürfte.

Aufgrund der Unschärfen in den Risikostratifizierungen ist in Grenzfällen unter sorgfältiger Aufklärung die bewusste Einbeziehung des Patienten mit seinen persönlichen Präfe-

renzen für oder gegen eine Therapie als sinnvolle Entscheidungshilfe zu betrachten.

Fazit für die Praxis

Die klinische Relevanz der hier dargestellten individuellen Risikostratifizierungen (**Tabelle 2**) wird deutlich, wenn ein Vergleich mit den aktuellen Therapieempfehlungen (**Tabelle 3**) erfolgt, die pauschal eine langfristige orale Antikoagulation bei Patienten mit idiopathischem Erstereignis oder eine Nutzen-Risiko-Abwägung fordern, diese jedoch im Einzelfall nicht spezifizieren. Trotz eindeutiger Fortschritte in der Risikostratifizierung von Patienten mit thromboembolischen Ereignissen erlauben die verfügbaren Studien keine definitiven Empfehlungen zur Indikation einer

zeitlich unbegrenzten, d.h. ggf. lebenslangen, oralen Antikoagulation. Die aktuellen Therapieleitlinien bieten aus diesem Grund nur eine Orientierung für den behandelnden Arzt und bedürfen zusätzlicher individualisierter Risikoabschätzungen. Mangels besserer Daten stellen die hier dargestellten Risikoabschätzungen eine Orientierungshilfe für den behandelnden Arzt dar, die dieser den verfügbaren offiziellen Leitlinien nicht entnehmen kann.



Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk.de/blutspende

Bedeutung der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakobschen-Erkrankung in der Transfusionsmedizin



Dr. med. Volkmar Schottstedt

Zentrallabor Hagen des
DRK-Blutspendedienstes West, Hagen

Zusammenfassung

Transmissible spongiforme Enzephalopathie wurde lange Zeit keine besondere Aufmerksamkeit in der Transfusionsmedizin gewidmet. Durch Ergebnisse tierexperimenteller Studien und die ersten Fälle wahrscheinlich durch Blutprodukte übertragener vCJD sind sie in den Focus gerückt. Trotz Unterbrechung der alimentären Infektionskette sind Infektionen durch Transfusionen noch möglich. Eine Abreicherung pathologischer Prionen erfolgt in unterschiedlichem Ausmaß bei der Herstellung von Plasmaderivaten. Die Entfernung der Prionen in labilen Blutkomponenten durch Filtration sowie ein Blutspenderscreening auf pathologische Prionen sind erfolgversprechend, jedoch noch nicht im transfusionsmedizinischen Alltag einsetzbar. Trotz derzeit nur eingeschränkter Möglichkeiten der Identifizierung von Risikospendern ist in Deutschland das Risiko einer transfusionsbedingten vCJD-Übertragung extrem gering.

Summary

There was not paid very much attention to transmissible spongiform encephalopathy (TSE) in transfusion medicine for a long time. Results of animal studies and first cases of vCJD, which are probably transmitted by transfusion, brought TSE into the focus. Despite interrupting of the alimentary prion infection chain transfusion transmission of vCJD is still possible. There is a more or less effective removal of prions during production processes of plasma derivatives. Removal of prions by filtration of labile blood components seems to be successful but it is not yet realized under routine conditions. Although the possibilities to identify donors at risk are limited, the probability of transfusion-transmitted vCJD is extremely small in Germany.

Einleitung

1986 wurde zum ersten Mal die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) bei Rindern in Großbritannien festgestellt (1). Der BSE-"Erreger" konnte durch 1985 in Großbritannien eingeführte Veränderungen bei der Herstellung von Tierkörpermehlen zu Futtermitteln u.a. aus an Scrapie verstorbenen Schafen oder an der sporadischen BSE erkrankten Rindern „überleben“. Die gewählten Druck- und Temperaturbedingungen reichten nicht aus, um das pathologische Agens zu vernichten (2). Damals war noch nicht klar, ob diese Erkrankung über die Nahrungskette auch in die menschliche Population als neue Variante der Creutzfeldt-Jakobschen Erkrankung (vCJD) einbrechen würde.

Nachdem jedoch das Risiko für den Menschen erkannt war, wurde versucht, durch Ausschluss von sogenannten Risikomaterialien aus der Nahrungskette die Übertragung auf den Menschen zu verhindern. Solche Risikomaterialien beim Rind sind vor allem Hirn, Rückenmark einschließlich der damit verbundenen Knochen und lymphatische Gewebe wie Tonsillen, Darm u.ä.. Außerdem werden alle Rinder, die 30 Monate und älter sind, vor der Verarbeitung auf BSE untersucht. Zusätzlich wurde die Verfütterung von aus warm-

blütigen Landtieren und Fischen stammenden Proteinen und Fetten, die bis dahin Bestandteil von Tierfuttermehl waren, verboten. Inwieweit die BSE-Erkrankung bei kleinen Wiederkäuern wie z.B. Schafen oder Ziegen für die menschliche Population eine Gefahr darstellt, kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Die Verteilung der pathologischen Prionen (PrPsc) beschränkt sich bei diesen Tieren nicht nur auf die genannten Risikomaterialien. PrPsc wurden z.B. bei Schafen in verschiedenen Geweben nachgewiesen (3).

Einteilung humaner Prionenerkrankungen

a) sporadisch auftretend

- sporadische Creutzfeldt-Jakob Erkrankung
- sporadische fatale Insomnie

b) genetisch bedingt

- familiäre Creutzfeldt-Jakob Erkrankung
- Fatale familiäre Insomnie
- Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom

c) infektiös

- Infektion human: Kuru, iatrogen
- Infektion bovin: Variante Creutzfeldt-Jakob Erkrankung

Abbildung 1



vCJK beim Menschen

Prionen kommen physiologisch in verschiedenen Organen und Geweben, jedoch in besonders hoher Konzentration im Gehirn vor. Sie haben vor allem zellprotektive Funktionen und spielen somit eine wichtige physiologische Rolle. Die Halbwertszeit beträgt nur wenige Stunden (4). Durch die Aufnahme von mit BSE kontaminierten Nahrungsmitteln gelangt der Erreger über den Gastrointestinaltrakt via die Nn. vagus et splanchnicus in das ZNS (5). Infolge einer durch diese PrPsc ausgelöste Konformationsänderung werden Prionen resistent gegen physiologische Abbauprozesse. PrPsc fördern nach der Art eines Dominoeffektes die Umwandlung physiologischer Prionen in ihre pathologische Form. Sie lagern sich u.a. als Plaques ab. Das Nervengewebe geht unter und es entstehen typische Hohlräume. Human Prionenerkrankungen sind heterogen (Abbildung 1).

Die vCJK beim Menschen unterscheidet sich gegenüber der sporadischen Form der CJK (sCJK) durch Bevorzugung jüngerer Altersgruppen (Durchschnittsalter 28 Jahre vCJK vs. 66 Jahre sCJK), längere klinische Verläufe (durchschnittlich 14 Monate vCJK vs. 4,5 Monate sCJK) und differente neurologische

Zahl der an vCJK Erkrankten (Juni 2009)

Land	Alimentäre Infektionen	Transfusionsassoziierte Infektionen	Davon mehr als 6 Monate Aufenthalt in UK (1980 -1996)
Vereinigtes Königreich (UK)	165	3	168
Frankreich	23	0	1
Spanien	5	0	0
Irland	4	0	2
USA	3	0	2
Niederlande	3	0	0
Portugal	2	0	1
Kanada	1	0	1
Italien	1	0	0
Japan	1	0	0
Saudi-Arabien	1	0	0

Tabelle 1

Befunde (6). Bisher sind insgesamt weltweit 212 klinische vCJK-Fälle (einschließlich 3 sehr wahrscheinlich transfusionsassoziierten klinischen Erkrankungen) diagnostiziert worden. In den letzten Jahren sind keine neuen Patienten mit einer für vCJK sprechende Symptomatik in Großbritannien registriert worden. Auf dem europäischen Kontinent haben vor allen Dingen Frankreich, Irland und Spanien z.T. deutliche Zuwächse in den letzten Jahren gehabt (siehe Tabelle 1). Die aktuellen Zahlen sind unter www.eurocjd.ed.ac.uk/vcjd-worldeuro.htm einsehbar (7). Erwartungsgemäß lässt sich nicht bei allen Fällen eine Verbindung zu einem längeren Aufenthalt in Großbritannien herstellen, so dass eine Infektion über importierte Nahrungsmittel wahrscheinlich ist.

Viele Jahre ging man davon aus, dass nur Personen, die im Codon 129 des Prionproteingens homozygot für Methionin (M/M) sind, an vCJK erkranken können. Damit

wären ungefähr 40% der kaukasischen Bevölkerung suszeptibel (Tabelle 2). Alle bisher durch klinische Symptome auffälligen VCJK-Patienten sind, soweit bestimmt, homozygot für Methionin.

Allerdings sind inzwischen auch asymptomatische Fälle bekannt geworden, bei denen der Nachweis von PrPsc positiv war, die jedoch heterozygot (Meth/Val) oder homozygot für Valin (Val/Val) sind. Bei diesen symptomlosen Personen wurden Prionen nur in lymphatischen Geweben (z.B. Tonsillen, Milz) nachgewiesen, jedoch nicht im Gehirn. Zur Einschätzung der Prävalenz der vCJK im Vereinigten Königreich haben Hilton und Mitarbeiter 12.674 chirurgisch entfernte Tonsillen oder Appendices von bezüglich vCJK symptomlosen Patienten untersucht. In 3 Fällen wurden PrPsc nachgewiesen. Bei zwei Fällen konnte der Genotyp des Priongens bestimmt werden. Beide Patienten waren homozygot für Valin (8,9).

Offen ist, ob durch die beschriebenen genetischen Varianten ein Schutz vor dem Ausbruch der Erkrankung besteht oder die Inkubationszeit nur deutlich länger ist. Damit verbunden ist die Frage, ob auch bei diesen Menschen während der Inkubationszeit PrPsc im Blut vorhanden sein können und damit potentiell via Transfusion übertragen werden (3,6).

Übertragbarkeit von vCJK durch Blutprodukte

Die sporadische Form der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung wird nicht durch Transfusionen übertragen, wie durch frühere, aber auch aktuelle Studien gezeigt werden konnte. Es wird vermutet, dass die Menge der im Blut des noch symptomlosen Blutspenders zirkulierenden PrPsc für eine transfusionsassoziierte Infektion nicht ausreicht (6,10,11).

Aus einer Vielzahl Tierversuchen z.B. mit Nagetieren, Schafen, Kühen und Primaten ist jedoch bzgl. vCJK bekannt, dass eine Übertragung von BSE oder Scrapie mit zellulären Blutkomponenten, vor allem Buffy-Coat, möglich ist (12,13,14,15,16).

Besonders beeindruckend ist die von Houston und Kollegen über mehrere Jahre durchgeführte Studie mit Schafen. 15 Schafe wurden mit BSE infiziertem Rinderhirn gefüttert. Sie wurden als „Blutspender“ in der Inkubationsperiode genutzt (450 – 500 ml Blut pro Schaf). Von 22 entweder mit Vollblut oder Buffy-Coat transfundierten Schafen erkrankten 5 Tiere und bei weiteren 3 Schafen konnten pathologische Prionen ohne klinische Zeichen einer Erkrankung nachgewiesen werden. Dies entspricht einer Übertragungswahrscheinlichkeit von 36%. Ein ähnliches Experiment wurde mit Scrapie durchgeführt. Von 21 durch Vollblut oder Buffy-Coat infizierten Schafen entwickelten 9 klinische Symptome (43%). Da das Spenderblut in beiden Studien zu verschiedenen Zeitpunkten während der Inkubationsphase gewonnen wurde, konnte die Aussage getroffen werden, dass die Mehrzahl der Übertragungen durch in der 2. Hälfte der geschätzten Inkubationsperiode entnommenes Blut verursacht wurde (12,17,18).

Bisher sind insgesamt 5 humane, sehr wahrscheinlich transfusionsassoziierte vCJK-Fälle bekannt geworden, wovon bei zwei neurologisch unauffälligen Patienten die Diagnose erst post mortem durch den Nachweis von PrPsc in lymphatischem Gewebe gestellt wurde. Alle Fälle sind in Großbritannien aufgetreten.

Von 3 später an vCJK erkrankten Spendern stammende, nicht leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate wurden 3 Patienten transfundiert, die später selbst an vCJK erkrankten, sowie einem weiteren, bis zum Tod asymptomatischen Patienten mit post mortem erfolgtem PrPsc-Nachweis. Die Infektion des Patienten 3 und 4 erfolgte durch Erythrozytenkonzentrate desselben Spenders, was ein weiteres Indiz für die Übertragbarkeit von vCJK durch Blut ist. Diese Spenden lagen 6 Monate auseinander (Abbildung 2).

66 Patienten haben im Vereinigten Königreich labile Blutkomponenten von 18 Spendern erhalten, bei denen später eine vCJK diagnostiziert

Polymorphismus des Prionproteingens (3)

Untersuchte Personengruppe	M/M	M/V	V/V
Allgemeinbevölkerung	39% - 48%	42% - 50%	10% - 13%
sCJK	69% - 78%	12% - 15%	10% - 16%
vCJK	100%	0%	0%

>
Tabelle 2



wurde. 29 dieser Patienten lebten (oder leben) noch mindestens 5 Jahre nach Transfusion (Stand August 2007). In dieser Gruppe sind auch die 4 Transfusionsempfänger mit späteren Zeichen einer Infektion enthalten (**s. Abbildung 2**). Damit beträgt die Übertragungswahrscheinlichkeit in dieser Untergruppe 4/29 oder knapp 14%. Bei der Bewertung der Zahlen ist zu berücksichtigen, dass bei den früher als 5 Jahre nach Transfusion verstorbenen Transfusionsempfängern eine potentiell übertragene vCJK klinisch und histologisch noch nicht erkennbar gewesen sein könnte (**6**).

Bisher ging die Fachwelt davon aus, dass durch Fraktionierungsprodukte eine Übertragung nicht sehr wahrscheinlich, aber auch nicht völlig ausgeschlossen ist (**3, 20**). Im Februar 2009 bestätigte die britische Gesundheitsbehörde offiziell, dass bei einem über 70 Jahre alten britischen hämophilen Patienten post mortem (nur) in der Milz PrPsc nachgewiesen wurden. Er ist nicht an vCJK verstorben und hat zu Lebzeiten keine neurologischen Auffälligkeiten aufgewiesen. Über den Genotyp seines Priongens ist bisher nichts bekannt. Dieser Patient hat u.a. Präparate einer Charge Faktor-VIII-Konzentrate erhalten, bei deren Herstel-

lung Plasma eines Spenders verwendet worden war, der 6 Monate nach der Spende an vCJK erkrankte.

Allerdings hat der hämophile Patient noch andere Bluttransfusionen bekommen. Eine alimentäre Infektion kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Die Untersuchungen dauern noch an (**21**).

Auf Grund der Proteinnatur des „Erregers“ ohne spezifische Nukleinsäuremuster ist die Kausalität durch den Identitätsnachweis bei Spender und Empfänger nicht zu führen. Insofern wird der letzte Beweis der Übertragung der vCJK durch Blut im Einzelfall nicht möglich sein, insbe-

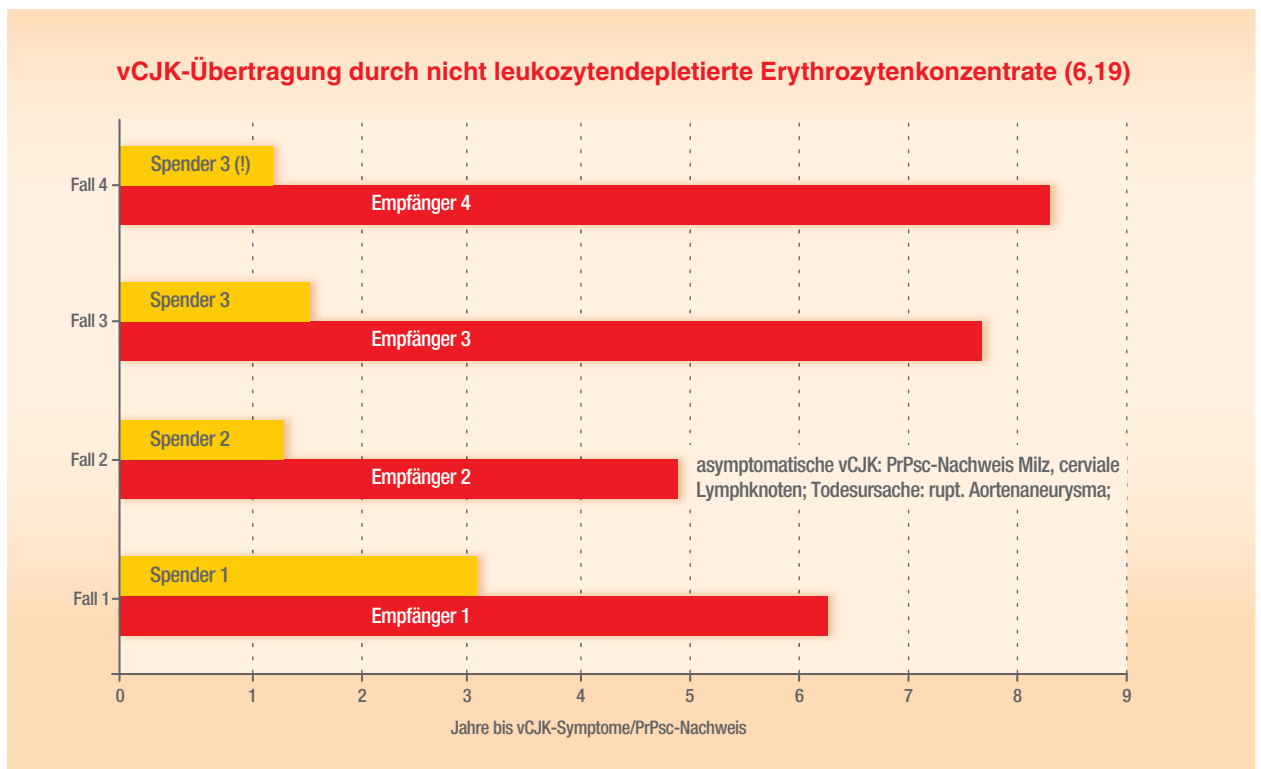


Abbildung 2

Indizien für Übertragbarkeit von vCJK durch Blutkomponenten

- Tierexperimentelle Befunde
- 4 Übertragungen bei nur 66 Patienten, die nicht leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate von Spendern mit späterer vCJK erhielten
- Infektion von 2 unterschiedlichen Patienten durch Blutkomponenten desselben Spenders
- 4 von 5 infizierten Patienten verstarben älter als 60 Jahre im Vergleich zu übrigen vor dem 40. Lebensjahr an vCJK Verstorbenen

sondere, wenn alimentäre Infektionsquellen nicht ausgeschlossen werden können. Trotzdem gibt es überzeugende Argumente, die für die Übertragbarkeit von vCJK durch Blutpräparate sprechen (**Abb.3**).

Übertragungsrisiko

In verschiedenen Studien wurde versucht, die Inzidenz von vCJK in den nächsten Jahren und Jahrzehnten auch unter Berücksichtigung einer möglicherweise sehr langen Inkubationszeit abzuschätzen. Aus den Ergebnissen der britischen Untersuchung chirurgisch entnommener Tonsillen und Appendices wurde eine Prävalenz von 237 PrPsc-Trägern pro eine Million Einwohner (95% CI:49-792) berechnet (**8**). Unter Einbeziehung weiterer Faktoren wie Alter und Inkubationszeit wurden für das Vereinigte Königreich 205 bis 403 vCJK-Fälle prognostiziert (**22**). Kürzlich wurde ein Zwischenbericht der Untersuchung von mehr als 63.000 Tonsillen von Patienten unterschiedlicher Altersgruppen aus dem Anonymen Geweberegister des Vereinigten Königreiches publiziert. Bisher wurden in keinem Fall Prionen nachgewiesen. Die Studie wird bis

zur Untersuchung von 100.000 Tonsillen weitergeführt, um eine statistisch gestützte Aussage treffen zu können, ob das Risiko derzeit noch inapparenter Fälle bisher überschätzt wurde (**23**).

Problematischer gestaltete sich die Abschätzung in Frankreich auf Grund der kleinen Fallzahlen und des insgesamt geringeren alimentären Expositionsrisiko gegenüber dem Vereinigten Königreich (**24, 25**). Chadeau-Hyam und Alperovitsch gingen 2004 von weiteren 33 Fällen in Frankreich mit einem Schwerpunkt in der nach 1969 geborenen Bevölkerungsgruppe aus (**26**).

Die seit einigen Jahren umgesetzten Maßnahmen zur Vermeidung der Einschleppung von BSE über die Nahrungskette (z.B. Futtermittelzusammensetzung, BSE-Screening von Rindern, Ausschluss von Risikomaterialien) zeigen z.B. im Vereinigten Königreich Erfolg, wie an der in den letzten Jahren praktisch stagnierenden Zahl der registrierten Erkrankungen abzulesen ist. Eine nahrungsbedingte „vCJK-Pandemie“ erscheint unwahrscheinlich. In den Vordergrund treten mehr die Risiken der Übertra-

Abbildung 3

gung von Mensch zu Mensch durch Transfusionen, Transplantationen oder medizinische Instrumente (**27**).

Entscheidend für unser Fachgebiet ist die Frage, ob nach Unterbrechung der alimentären Infektionskette vCJK weiterhin durch Blutprodukte verbreitet werden kann. Wenn die transfusionsassoziierte vCJK eine Rolle für den Erhalt dieser Erkrankung in der Population spielt, muss auch diese Möglichkeit eliminiert werden – theoretisch am einfachsten durch den Ausschluss aller Blutspender mit einer Transfusionsanamnese seit Beginn der BSE-Infektionen. Trotz einer hohen Dunkelziffer nicht erfasster Blutspender (z.B. durch Nichtwissen, fehlende Erinnerung) würde allerdings damit die Blutversorgung in Deutschland durch Ausschluss von ca. 4% aller Blutspender wahrscheinlich zumindest zeitweise kollabieren (**3,28**).

Um die Wahrscheinlichkeit der transfusionsbedingten vCJK-Fälle für Deutschland verlässlich einschätzen zu können, wurde auf der Basis einer Fülle realer Daten unter Zugrundelegung von worst-case-Szenarien eine statistische Berechnung durchgeführt (**29**). Neu an dieser Studie war die komplexe Betrachtung des Einflusses des Zusammenspiels verschiedener Faktoren wie z.B. Spendefrequenz und Dauer, altersspezifische Mortalitätsraten,





Transfusionswahrscheinlichkeit und Lebensalter, Überlebenszeit nach Transfusion usw. (**Details s. 29**).

Wesentliche Kernaussagen der Studie sind: Die größte Transfusionswahrscheinlichkeit besteht ab dem 70. Lebensjahr aufwärts, also praktisch außerhalb des „spendertauglichen“ Alters. Durch die Mortalität innerhalb des 1. Jahres nach Transfusion wird die Wahrscheinlichkeit einer Blutspende durch die zuvor durch die Transfusion infizierte Person zwangsläufig reduziert. Selbst bei der Annahme einer 16-jährigen Inkubationszeit einer durch Transfusion übertragenen vCJK (= Zeitraum unerkannter Infektiosität des Transfusionsempfängers, der nach Genesung wieder Blut spendet) lassen sich auch bei Annahme ungünstigster Bedingungen nur ca. 2 vCJK-Fälle durch einen generellen Ausschluss von Spendern mit Transfusionsanamnese verhindern. Dieses Ergebnis rechtfertigt nicht den generellen Ausschluss dieser Blutspender (**29**).

Untersuchungen im Vereinigten Königreich mit einer gegenüber Deutschland weitaus schlechteren epidemiologischen Situation kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass bei realistischen Annahmen durch Transfusionen übertragene vCJK durch asymptomatische Blutspender nicht zu einer sich selbst erhaltenen



Verbreitung von vCJK in der Population führen werden (**30**). Die iatrogene Übertragung von vCJK durch mehrfach benutzte chirurgische Instrumente stellt besonders bei bestimmten Operationen (z.B. Tonsillektomie, Hirnchirurgie) im Vereinigten Königreich eine größere Gefahr dar (**31**).

Risikominimierende Maßnahmen in der Transfusionsmedizin

a) Spenderauswahl

Es gibt derzeit keine spezifischen Kriterien, um einen Risikospender zu erkennen. In Deutschland gelten folgende Ausschlusskriterien für Personen mit dem Risiko der Übertragung spongiformer Enzephalopathien (TSE):

- nach Behandlung mit aus

menschlichen Hypophysen gewonnenen Hormonen,

- nach Erhalt von Dura-mater- bzw. Korneatransplantaten,
- bei nachgewiesener oder einem Verdacht auf TSE (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder andere TSE),
- wegen eines familiären Risikos, eine TSE zu entwickeln (bekannte Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder eine andere TSE bei einem oder mehreren Blutsverwandten),
- nach einem Aufenthalt im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland von insgesamt mehr als 6 Monaten in den Jahren 1980–1996,
- nach einer Operation und/oder Transfusionen (Blutkomponenten) im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland nach dem 01.01.1980 (**32**)

In Frankreich (und einigen anderen Ländern) werden Spender erst nach einem kumulativen Aufenthalt von wenigstens 12 Monaten zwischen 1980 und 1996 im Vereinigten Königreich dauerhaft von der Blutspende zurückgestellt. In den USA führen bereits 3 Monate kumulativer Aufenthalt im Vereinigten Königreich zwischen 1980 und 1996 oder/und seit 1980 mindestens 5 Jahre Anwesenheit in Europa zu einem dauerhaften Spenderverbot **(33)**.

b) Prionenabreicherung

Durch das bei der Herstellung von Plasmaderivaten notwendige Poolen vieler Plasmen könnte durch ein PrPsc-haltiges Plasma der gesamte Pool kontaminiert werden. Die infektiöse Dosis wird auf der Basis tierexperimenteller Untersuchungen auf 2 – 30 infektiöse Einheiten pro ml geschätzt **(34)**. In verschiedenen experimentellen Studien wurde eine Abreicherung von PrPsc während der Prozessschritte bei der Herstellung von Plasmaderivaten beispielsweise durch die konventionelle Alkohol-Fraktionierung, Chromatographie oder durch Nanofiltration belegt. Verschiedene Arbeiten belegen, dass Albumin und sehr wahrscheinlich auch Immunglobuline kein Potential für eine vCJK-Übertragung haben. Für Gerinnungsfaktoren ist auf Grund der unterschiedlichen Produktions-

prozesse keine einheitliche Aussage möglich **(34,35,36,37)**. Der erste Fall mit dem Verdacht der Infektion über ein kontaminiertes Faktor-VIII-Konzentrat in Großbritannien führt zu keiner Änderung der Risikobewertung in Deutschland. Neben dem schon lange bestehenden Verbot der Verwendung von Plasma aus Großbritannien mussten alle Hersteller von in Deutschland eingesetzten Plasma-derivaten ihre Untersuchungsergebnisse zur Effizienz der Prionenabreicherung während des Produktionsprozesses dem Paul-Ehrlich-Institut zur Bewertung vorlegen **(38)**.

Durch die in Deutschland seit 2001 (primär aus anderen Gründen) eingeführte Leukozytenreduktion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten wird nach experimentellen Studien gleichzeitig eine Abreicherung der teilweise leukozytenassoziierten PrPsc erreicht **(39,40)**. Allerdings ist nicht klar, ob damit die infektiöse Dosis immer unterschritten werden kann, wenn auch bisher keine vCJK-Übertragungen durch leukozytendepletierte zelluläre Produkte bekannt geworden sind.

Von verschiedenen Firmen wird an der Entwicklung spezieller „Prionenfilter“ vor allem für Erythrozytenkonzentrate gearbeitet, die PrPsc vollständig zurückhalten sollen. Es werden Abreicherungen von 3 – 4

log-Stufen erreicht. Dabei wird im Wesentlichen durch spezielle chemische Eigenschaften der Filter, durch Verwendung von für Prionen spezifische Liganden oder Polymere versucht, vor allem PrPsc zu binden. Die Ergebnisse sind vielversprechend, wenn auch teilweise von Rückschlägen begleitet **(27,33,41)**.

c) Blutspenderscreening

Die Konzentration von PrPsc im peripheren Blut ist sehr niedrig. Auf Grund von Ergebnissen aus Tierexperimenten muss eine Nachweisgrenze von 0,1 – 1 pg PrPsc pro ml angestrebt werden **(33)**. Ein Testsystem muss daher eine sehr hohe Sensitivität haben. Erschwerend kommt hinzu, dass chemisch idente, nur räumlich anders angeordnete physiologische Prionen im Überschuss im Blut vorliegen.

Falsch positive Testergebnisse sind auf Grund der infausten Prognose der Erkrankung und derzeit fehlenden Bestätigungstesten soweit irgend möglich zu vermeiden. Deshalb müssen Testsysteme auch hoch spezifisch sein.

Außerdem sollen Testsysteme für ein Screening vieler Blutspenden automatisierbar sein. Die Ergebnisse müssen spätestens innerhalb einer Arbeitsschicht vorliegen.



Etablierte immunohistopathologische Verfahren an Gewebeproben scheiden für das Blutspenderscreening aus. Inzwischen sind eine Vielzahl von Testprinzipien veröffentlicht worden, von denen nachfolgend einige beispielhaft genannt werden. Sie erfüllen jedoch die oben genannten Anforderungen noch nicht vollständig.

Confirmation dependent Immunoassays (CDI) verwenden einen monoklonalen Antikörper, der an die physiologische Form der Prionen in nativer und denaturierter Form bindet, jedoch an PrPsc erst nach Denaturierung. Je mehr PrPsc vorhanden ist, desto größer ist die Signalzunahme nach Denaturierung. Dieses Verfahren ist doppelt so sensitiv wie etablierte Western-Blot-Techniken (33,42).

Beim **Epitop-Protection-Assay (EPA)** werden durch eine chemische Behandlung die Antigene physiologischer Prionen für die eingesetzten monoklonalen Antikörper dauerhaft maskiert. Die entsprechenden Antigene von PrPsc sind auf Grund der anderen räumlichen Struktur vor dieser artifiziellen Modifizierung geschützt. Erst nach einer Desaggregation liegen sie offen und können jetzt im Gegensatz zu den maskierten Epitopen der physiologischen Prionen durch monoklonale Antikörper nachgewiesen werden (33, 42).

Ein weiteres interessantes Verfahren ist die **Protein misfolding cyclic amplification (PMCA)**, eine Art PCR für PrPsc. Hierbei wird die Fähigkeit von PrPsc genutzt, die Umwandlung physiologischer Prionen in ihre pathologische Isomerstruktur anzustoßen mit der Folge der Vermehrung von PrPsc. Unter entsprechenden Reaktionsbedingungen werden diese Vermehrungszyklen weit über 100-mal wiederholt. Die Sensitivität soll das 6.600-fache von Standardmethoden betragen. Allerdings dauert der Test mehrere Tage (43, 44). Kürzlich wurde eine Modifikation der Testdurchführung mit einer Verkürzung der Reaktionszeit zwei bis drei Tage beschrieben. (45)

Es gibt noch eine Reihe weiterer Testprinzipien (Übersicht bei 42, 46,47,48,49).

Um die Mindestanforderungen an Tests unter den gegebenen Rahmenbedingungen zu definieren, sind technische Spezifikationen auf EU-

Ebene erarbeitet worden (mündl. Mitteilung Blümel, PEI). Problematisch bei allen Testen ist, dass die Validierung wegen der stark eingeschränkten Verfügbarkeit von Probenmaterial von vCJK-Patienten mit meist mit tierischem Gewebematerial gespickten Blutproben erfolgen muss. Die Vergleichbarkeit zu in der symptomlosen Inkubationsphase entnommenen humanen Blutproben kann daher in der Regel nicht direkt bewiesen werden. An der Etablierung eines standardisierten Panels mit tierischem und teilweise humanem Gewebematerial wird gearbeitet (50, 51). Kürzlich wurde bekannt, dass es erstmals gelungen ist, in einer Zellkultur PrPsc zu produzieren, was eine Validierung und Vergleichbarkeit von Testen erheblich vereinfachen würde (52).

Zurzeit steht noch kein für das Blutspenderscreening geeignetes Testsystem zur Verfügung. Der wahrscheinlich am weitesten entwickelte Test hat eine Rate falsch positiver



Resultate von 0,06% (mdl. Mitteilung Willkommen). Konkret bedeutet dies beispielsweise bei einem großen Blutspendedienst mit einem Untersuchungsaufkommen von 4.000 Blutspenden pro Tag, dass täglich 2 bis 3 Spender auffallen. Aufgrund der rechtlichen Vorgaben müssen diese Blutspender trotz der extrem geringen Wahrscheinlichkeit eines richtig positiven Ergebnisses über den Befund mit ärztlicher Beratung und Aufklärung über mögliche Konsequenzen bis hin zur Information ihrer behandelnden Ärzte in Kenntnis gesetzt werden. Es kann den betroffenen Personen derzeit weder eine Bestätigungsdiagnostik noch eine therapeutische Option angeboten werden. Ebenfalls werden gemäß Transfusionsgesetz Look-Back-Maßnahmen in erheblichem Ausmaß notwendig (42). Die medico-legalen Aspekte sind ausführlich von Dewitz dargestellt und diskutiert (53).

Vor der Einführung eines Blutspenderscreenings auf PrPsc ist ein Konsens von Experten und Politik zur Spenderinformation und zu Look-Back-Maßnahmen einschließlich der Information von Empfängern von Blutkomponenten bei reproduzierbar positiven Testergebnissen ohne derzeit verfügbare Bestätigungsdiagnostik wünschenswert. Dabei kann auf Erfahrungen aus dem Vereinigten Königreich zur Information von Per-

sonen über ein potentielles vCJK-Risiko zurückgegriffen werden (54, 55). Entsprechend dem aktuellen Wissensstand sollte dieser Standpunkt regelmäßig einer kritischen Prüfung unterzogen werden.

Zusammenfassung

Zurzeit ist das Risiko der Übertragung einer vCJK durch Blutkomponenten in Deutschland statistisch kaum fassbar. Es ist aber nicht ausgeschlossen, dass transfusionsassoziierte vCJK in Deutschland auftreten können. Im Einzelfall wird nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Kausalität nachzuweisen sein, da im Gegensatz z.B. zu viralen Infektionen kein genetischer Vergleich des „Erregers“ bei Spender und Empfänger möglich ist. Außerdem kommen neben Transfusionen auch andere Übertragungswege in Betracht.

Die Einführung eines Blutspenderscreenings ist auf Grund der nach wie vor infausten Prognose von vCJK dringend wünschenswert. Allerdings müssen dafür hochsensitive und –spezifische, für eine schnelle und automatisierte Durchführung geeignete Screeningteste zur Verfügung stehen. Weiterhin sind Bestätigungsteste notwendig. Durch eine Vernichtung von Spenden mit repro-

duzierbar positivem Screeningergebnis könnte eine mögliche vCJK-Übertragung verhindert werden. Auf Grund der ethischen Probleme bei der Information über positive Testergebnisse mit derzeit unklarer Bedeutung ist ein Konsens der Politik und Fachgremien notwendig, der Regeln für die Aufklärung der betroffenen Spender und Durchführung von Look-Back-Maßnahmen einschließlich der Information von Empfängern festlegt.

Offen bleibt zur Zeit die Frage, ob im Prionproteingen nicht für Methion homozygote PrPsc-Träger vor dem Ausbruch der Erkrankung geschützt oder ob sie während einer langen Inkubationszeit „infektiös“ sein können und damit vCJK durch ihre Blutspenden übertragen werden kann.

Die zukünftige Inzidenz von vCJK sowie mögliche Zusammenhänge mit Transfusionen sind weiterhin aufmerksam zu beobachten, um daraus ggf. weitere Maßnahmen zur Vermeidung transfusionsassoziiertes vCJK abzuleiten.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk.de/blutspende

Ethischer Kodex für Blutspende und Bluttransfusion

26

Ausgabe 13
2009
hämotherapie

Dr. iur. Sascha Rolf Lüder

DRK-Blutspendedienst West, Hagen

Summary

The blood donation is a traditional task of the Red Cross, which has been performed by the national Red Cross and Red Crescent societies in co-operation with their respective national governments all over the world already since the twenties. Apart from the first aid the blood donation is worldwide one of the most known Red Cross tasks.

The Red Cross makes about 1/3 of the world's blood demand available. In numerous States the Red Cross has accomplished breakthrough achievement in the field of transfusion medicine and haematology. Thereby the activities range from the recruitment of donors and the care of the donor to the professional production of high quality and safe blood products.

The German Red Cross also identifies itself with the blood donation as a humanitarian duty orientated on the general welfare to the public. The blood donation service has been part of the listed tasks in conformity with the statutes of the German Red Cross on all levels of the association since 1952.

The Red Cross confesses itself to the principle of the voluntary and non-remunerated blood donation. This contribution makes a plea towards an upkeeping of this principle and therefore to avoid a change in the character of the blood donation in Germany.

Einführung

Das Blutspendewesen ist eine der traditionellen satzungsgemäßen Aufgaben des Roten Kreuzes. Diese wird bereits seit den 20er Jahren von Nationalen Rotkreuz- und Rothalbmond-Gesellschaften in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Regierungen überall auf der Welt wahrgenommen. Neben der Ersten Hilfe zählt das Blutspendewesen weltweit zu den bekanntesten Aufgaben des Roten Kreuzes.

Nach Angaben der Internationalen Föderation der Rotkreuz- und Rothalbmond-Gesellschaften stellt das Rote Kreuz etwa ein Drittel des gesamten Weltbedarfes an Blut zur Verfügung. In zahlreichen Staaten hat das Rote Kreuz bahnbrechende Arbeit auf dem Gebiet der Transfusionsmedizin und der Hämotherapie geleistet. Dabei reichen die Tätigkeiten von der Spenderwerbung und Spenderbetreuung bis hin zur professionellen Herstellung qualitativ hochwertiger und sicherer Blutpräparate.

Neben dem Roten Kreuz unterhalten die Staaten Spendeeinrichtungen. Das Blutspendewesen ist im Bereich der Vollblutspende weltweit traditionell von einer Zwei-Säulen-Struktur gekennzeichnet.

Auch das Deutsche Rote Kreuz (DRK) identifiziert sich mit dem Blutspendewesen als humanitärem, gemeinwohlorientiertem Dienst am Nächsten. Die Geburtsstunde des Blutspendedienstes im DRK ist der 9. März 1951. An diesem Tag wurde der „Blutspendedienst der Landesverbände D.R.K. Nordrhein und Westfalen“ gegründet. Mit der praktischen Arbeit begann der heutige DRK-Blutspendedienst West am 2. Januar 1952. Den ersten Blutspendetetermin führte er am 29. Februar 1952 durch.

Heute stellen sieben überregionale DRK-Blutspendedienste mit ihren Tochtergesellschaften über 70 Prozent der Blutversorgung in Deutschland sicher. Als Teil der Nationalen Rotkreuz-Gesellschaft tun sie dies zu jeder Zeit, auch bei Katastrophen und bewaffneten Konflikten. Die Spendeeinrichtungen des Roten Kreuzes sorgen für eine flächendeckende Versorgung in Deutschland mit Blut.

Auch das deutsche Blutspendewesen ist im Bereich der Vollblutspende traditionell von einer Zwei-Säulen-Struktur gekennzeichnet. Die Blutspendedienste des Roten Kreuzes und staatlich-kommunale Spendeeinrichtungen nehmen die Aufgabe der Blutversorgung wahr.

Die Entwicklung des Blutspendewesens in Deutschland zeigt, dass sich das Anforderungsprofil sowie der Standard hinsichtlich von Qualität und Sicherheit der Blutpräparate auch unter der aktiven Mitwirkung der DRK-Blutspendedienste in den letzten 20 Jahren enorm verändert haben. Dieses Anforderungsprofil ergibt sich aus dem heute für das Transfusionswesen in Deutschland vorgegebenen rechtlichen Rahmen.

Das Transfusionsrecht in Deutschland findet seine gesetzliche Abbildung im Arzneimittelgesetz und im Transfusionsgesetz. Das deutsche Recht fasst Blut seit 1976 unter den Begriff des Arzneimittels. Die Be-

stimmungen des Arzneimittelgesetzes regeln die Untersuchung von Blut und Blutbestandteilen und die Herstellung von Blutprodukten. Das Transfusionsgesetz regelt seit 1998 die Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen sowie die Anwendung von Blutprodukten.

Zum Versorgungsauftrag im Blutspendewesen

§ 3 Abs. 1 des Transfusionsgesetzes beinhaltet einen an die Spendeinrichtungen gerichteten allgemeinen gesetzlichen Auftrag zur

Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen zur sicheren und gesicherten Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten.

Für die DRK-Blutspendedienste besteht darüber hinaus ein besonderer Versorgungsauftrag zu jeder Zeit. Auf diese Weise versorgen die Spendeinrichtungen des Roten Kreuzes die Bevölkerung auch bei Katastrophen und bewaffneten Konflikten mit Blut. Der besondere Versorgungsauftrag der Spendeinrichtungen des DRK bedeutet eine Konkretisierung der Partnerschaft des Roten Kreuzes mit dem Staat im humanitären Bereich.

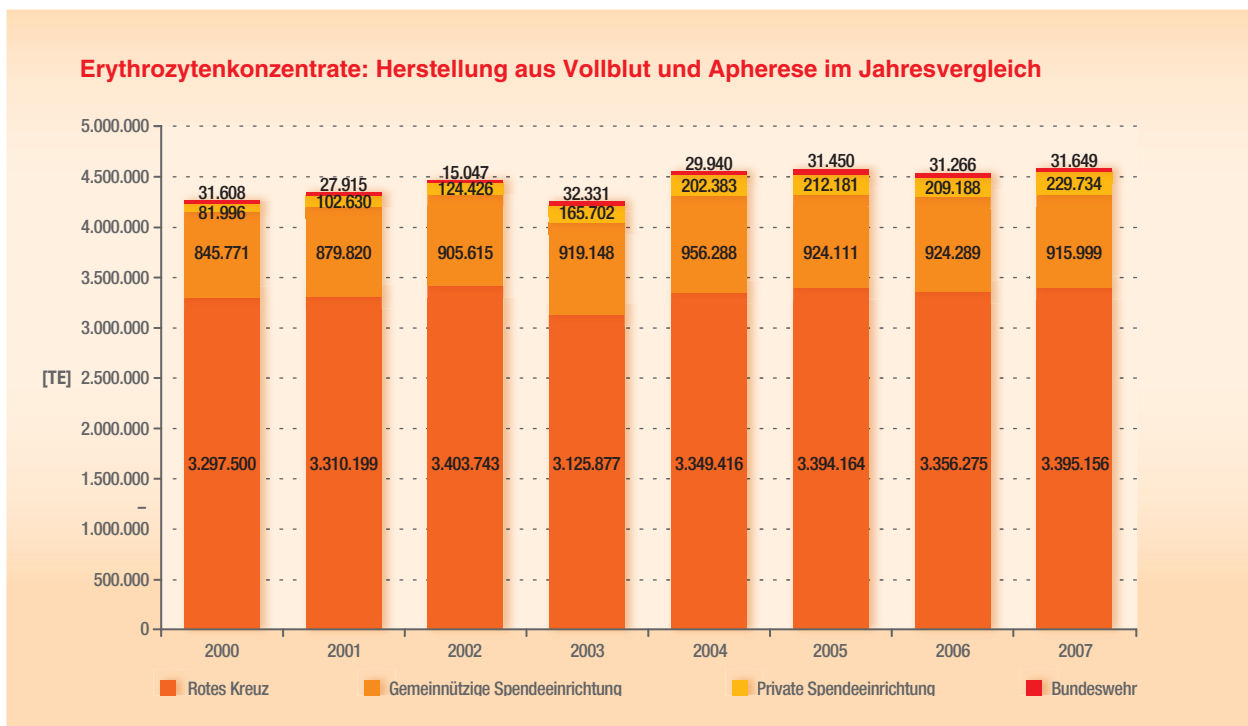


Abbildung 1



Das DRK ist als Nationale Rotkreuz-Gesellschaft und freiwillige Hilfsgesellschaft der deutschen Behörden im humanitären Bereich durch die Bundesregierung und das Internationale Komitee vom Roten Kreuz anerkannt. Die Blutspendedienste des DRK sind Bestandteil der Organisation des Deutschen Roten Kreuzes.

Diese Anerkennung erstreckt sich auf die Erfüllung derjenigen Aufgaben, die von den Nationalen Rotkreuz- und Rothalbmond-Gesellschaften nach dem humanitären Völkerrecht sowie Entschlüssen der Internationalen Konferenzen vom Roten Kreuz und vom Roten Halbmond wahrgenommen werden. Zu diesen Entschlüssen zählt bei-

spielsweise der Ethische Kodex für Blutspende und Bluttransfusion von 1980 und der darin eingeschlossene Grundsatz der freiwilligen und unentgeltlichen Blutspende, den sich die 24. Internationale Konferenz vom Roten Kreuz im Jahre 1981 in Manila zu Eigen gemacht hat.

Die Anerkennung des DRK als Nationale Rotkreuz-Gesellschaft und freiwillige Hilfsgesellschaft der deutschen Behörden im humanitären Bereich kennzeichnet die völkerrechtlich wirkende Sonderstellung des DRK im Gefüge von Wohlfahrtsverbänden und Hilfsorganisationen. An dieser Stelle unterscheidet sich das DRK wesentlich von allen anderen Organisationen.

Die Anerkennung verpflichtet das DRK ausdrücklich dazu, eine einsatzfähige Organisation zu unterhalten, mit der sie die ihnen obliegenden Aufgaben wirksam und flächendeckend erfüllen kann. Das DRK muss sich auch für den Dienst bei Katastrophen und bewaffneten Konflikten vorbereiten.

Weltweit haben die Signatarstaaten der Genfer Abkommen von 1949 die Bedeutung einer wirksamen Zusammenarbeit mit ihren Nationalen Rotkreuz- und Rothalbmond-Gesellschaften immer wieder unterstrichen, so zuletzt bei der 30. Internationalen Konferenz vom Roten Kreuz und vom Roten Halbmond im Jahre 2007 in Genf.

Zu dieser Aufgabenwahrnehmung gehört die flächendeckende Erfüllung von Aufgaben durch das Rote Kreuz. Folgerichtig erfüllen auch die DRK-Blutspendedienste ihren besonderen Versorgungsauftrag flächendeckend. Beispielsweise versorgt der DRK-Blutspendedienst West die Länder Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz und Saarland mit Blut. In allen drei Ländern flächendeckend durchgeführte Blutspendetermine bilden die Basis für eine ausreichende Versorgung der Bevölkerung mit Blut.



Abbildung 2

Wie bei allen anderen DRK-Blutspendediensten besteht dieser besondere Versorgungsauftrag auch bei Katastrophen und bewaffneten Konflikten. Der DRK-Blutspendedienst West unterhält aus diesem Grunde ein Katastrophenmanagement, das in das Komplexe Hilfeleistungssystem des DRK eingebunden ist. Der DRK-Blutspendedienst West führt regelmäßige Übungen durch. Bei diesen Übungen war jeweils festzustellen, dass der DRK-Blutspendedienst West in der Lage ist, zur Versorgung der Bevölkerung mit Blut zu jeder Zeit entscheidend beizutragen und damit seinem Versorgungsauftrag gerecht zu werden.

Zum Grundsatz der freiwilligen und unentgeltlichen Blutspende

Alle Aktivitäten im Blutspendewesen sind aber nur dann möglich, wenn regelmäßig genügend Bürgerinnen und Bürger ihr Blut spenden, um den Patienten zu helfen, die dringend darauf angewiesen sind. Mit einer durchschnittlichen Beteiligung von weniger als drei Prozent der Bevölkerung als regelmäßige Blutspender beim Roten Kreuz ist die Spendebereitschaft zu gering angesichts des großen Bedarfs für die direkte Patientenversorgung in Deutschland.



Als Teil der Freiwilligenorganisation Rotes Kreuz verstehen sich die DRK-Blutspendedienste als Bindeglied zwischen Spender und Patient. Zur Unterstützung der humanitären Aufgabe des Blutspendewesens sind die DRK-Blutspendedienste auf die ehrenamtlichen Helferinnen und Helfer in den Untergliederungen des DRK angewiesen. Diese sorgen mit für die flächendeckende Durchführung von Blutspendeterminen. Durch ihr ehrenamtliches Engagement tragen sie maßgeblich zur Kostensenkung im deutschen Gesundheitswesen bei.

Kennzeichnung des gemeinwohlorientierten Blutspendewesens des DRK ist das Zusammenwirken von Haupt- und Ehrenamt. Nur wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, kann die Rotkreuz-Idee ihre Wirkungsmacht auch im Blutspende-

wesen voll entfalten. Das im Wesentlichen vom Roten Kreuz getragene gemeinnützige Blutspendewesen in Deutschland hat zu niedrigsten Preisen bei gleichzeitig höchster Sicherheit für die bereitgestellten Blutkonserven geführt.

Neben den Anforderungen an Qualität und Sicherheit der Blutpräparate stehen für die DRK-Blutspendedienste daher die rotkreuzspezifischen Grundsätze als Ziele im Vordergrund und bilden die Richtschnur ihres Handelns. Dies sind die

- Unentgeltlichkeit der Blutspende,
- der Einsatz freiwilliger Helfer und
- die Bindung der Blutspende an das Gemeinwohl. (***Den Ethischen Kodex finden Sie auf Seite 50/51***)

Die 24. Internationale Konferenz vom Roten Kreuz im Jahre 1981¹ in Manila hat sich in einer Entschließung den

¹ An der 24. Internationalen Konferenz vom Roten Kreuz in Manila 1981 nahmen die damaligen Nationalen Rotkreuz-Gesellschaften der Bundesrepublik Deutschland und der Deutschen Demokratischen Republik teil. Beide deutschen Staaten wurden ebenfalls durch staatliche Delegationen auf der Konferenz vertreten.



Ethischen Kodex für Blutspende und Bluttransfusion von 1980 zu Eigen gemacht.

Darin eingeschlossen ist der Grundsatz der freiwilligen und unentgeltlichen Blutspende. Unter Nr. 3 der EntschlieÙung heiÙt es hierzu: „Finanzieller Nutzen darf weder für den Spender, noch für denjenigen Beweggrund sein, der für die Blutentnahme zuständig ist. Die freiwillige, unentgeltliche Blutspende soll stets gefördert werden“.

Die EntschlieÙung fordert die Nationalen Rotkreuz- und Rothalbmond-Gesellschaften auf, den Ethischen Kodex ihren staatlichen Gesundheitsbehörden in ihrem Bereich bekannt zu machen und ihn in weitest möglichem Umfang zu verbreiten. Inhaltlich wird dieser ethische Kodex ebenso von der Weltgesundheitsorganisation (WHO), dem Europarat und der Internationalen Fachgesellschaft Bluttransfusion mitgetragen.

Die Annahme des Ethischen Kodex durch eine Internationale Konferenz vom Roten Kreuz und vom Roten Halbmond bedeutet, dass der EntschlieÙungstext nicht nur durch Vertreter des Roten Kreuzes angenommen worden ist, sondern auch durch die an der Konferenz teilnehmende Staatengemeinschaft der Signaturstaaten der Genfer Abkommen.

Dies hat folgenden Hintergrund: Die Internationale Konferenz vom Roten Kreuz und vom Roten Halbmond setzt sich zum einen zusammen aus den Delegationen der Mitgliedstaaten der Genfer Rotkreuz-Abkommen, zum anderen aus den Delegationen der Nationalen Rotkreuz- und Rothalbmond-Gesellschaften. Mitgliedstaaten der Genfer Abkommen sind inzwischen sämtliche anerkannten Staaten auf der Welt.

Bezogen auf Deutschland heiÙt dies, dass an einer Internationalen Konferenz vom Roten Kreuz und vom Roten Halbmond zum einen die Delegation der Bundesregierung teilnimmt, zum anderen die Delegation des DRK als der Nationalen Rotkreuz-Gesellschaft in Deutschland. Die Annahme von EntschlieÙungen erfolgt im Regelfall im Konsens. Eine EntschlieÙung wird rechtlich mit den Stimmen aller im Konferenzsaal anwesenden Delegationen, also auch der Delegationen der Bundesregierung und des DRK, gefasst. Der EntschlieÙung des Ethischen Kodex haben somit sowohl beide damaligen Rotkreuzdelegationen zugestimmt ebenso wie die beiden Delegationen der damaligen deutschen Staaten.

Das bedeutet, dass EntschlieÙungen einer Internationalen Konferenz vom Roten Kreuz und vom

Roten Halbmond nicht nur den Willen des Roten Kreuzes, sondern vielmehr auch den Willen derjenigen Staaten widerspiegeln, die eine EntschlieÙung unterstützen. Insoweit ist eine EntschlieÙung ggf. sogar in der Lage, zu der Bildung von Völkergewohnheitsrecht beizutragen. In jedem Fall sollte ein Mitgliedstaat der Genfer Rotkreuz-Abkommen, der eine EntschlieÙung unterstützt hat, nichts tun, was die Verwirklichung dieser EntschlieÙung auf seinem Hoheitsgebiet behindert.

Dies ist mit Blick auf die EntschlieÙung zum Ethischen Kodex der Fall. Mit anderen Worten: Alle Behörden in Deutschland müssen den Ethischen Kodex beachten und dürfen



nichts tun, was seine Verwirklichung behindert. Dies gilt insbesondere für den Befund nach Bekräftigung des Grundsatzes der freiwilligen und unentgeltlichen Blutspende.

Zur Zukunft des Blutspendewesens

Das Gesicht des Blutspendewesens hat sich – nicht nur in Deutschland – gewandelt. So haben sich auch die DRK-Blutspendedienste aus der historisch gewachsenen Aufgabe des Sammelns und Verteilens von Blut zwischenzeitlich zu modernen transfusionsmedizinischen Einrichtungen des Roten Kreuzes mit einem umfangreichen Aufgabenbereich verändert.

Höchste Priorität hat hierbei die Blutsicherheit. Die DRK-Blutspendedienste haben durch eigene Forschung und Entwicklung von Verfahren zur Untersuchung und Verarbeitung des Spenderblutes Vorreiterfunktionen ausgeübt, um stetig die Qualität der Blutpräparate und deren Sicherheit zu erhöhen.

In diesem Zusammenhang ist beispielsweise die Auswahl der Blutspender zu nennen, die eine wichtige Ausgangsvoraussetzung für die Sicherheit des gespendeten Blutes

darstellt. Die routinemäßige Durchführung der polymerasen Kettenreaktion hat das gefürchtete sog. diagnostische Fenster bezüglich der Nachweisbarkeit von Erregern im Spenderblut zu einem großen Teil geschlossen, und die auch vom Bundesministerium für Gesundheit geforderte generelle Leukozytenfiltration ist im wesentlichen auf Initiativen der DRK-Blutspendedienste zurückzuführen.

Diese Beispiele belegen, dass das DRK einen nennenswerten Beitrag zur Sicherheit von Blutpräparaten geleistet hat und leistet und damit dem Gesundheitswesen in Deutschland dient.

Das Blutspendewesen in Deutschland steht gleichwohl vor einem Paradigmenwechsel. War das Blutspendewesen bislang bei der Vollblutspende gekennzeichnet von einer Zwei-Säulen-Struktur, bestehend aus den DRK-Blutspendediensten und staatlich-kommunalen Spendeinrichtungen, so ist – über die Plasmapherese – aus dieser ursprünglichen Systematik eine Drei-Säulen-Struktur geworden, zu der neben den Spendeinrichtungen des Staates und des Roten Kreuzes nunmehr auch kommerzielle Spendeinrichtungen getreten sind. Heute beschränken sich die kommerziellen Spendeinrichtungen nicht

mehr auf die Plasmapherese, sondern wirken auch bei der Vollblutspende mit.

Die Kommerzialisierung des Blutspendewesens ist kein Einzelfall. Auch an anderen Stellen ist diese Entwicklung im Sozial- und Gesundheitswesen festzumachen und stellt die Freie Wohlfahrtspflege vor eine große Herausforderung.

Damit einher geht der Befund, dass sich die Erbringung von Sozial- und Gesundheitsdienstleistungen zunehmend nicht nur den Vorgaben des deutschen, sondern auch des

Preisvergleich Erythrozytenkonzentrate

Land	gefiltertes EK Leukozytendepletiert Preise in Euro	aktualisierte Preisangabe Stand
Belgien	106,60 €	
Dänemark	170,00 €	August 09
Deutschland DRK	78,00 € – 91,00 €	August 09
Großbritannien	220,00 €	
Estonia	80,80 €	August 09
Finnland	113,70 €	August 09
Frankreich	179,00 €	August 09
Irland	273,00 €	August 09
Italien	193,00 €	August 09
Luxemburg	223,89 €	August 09
Malta	120,04 €	August 09
Niederlande	189,00 €	August 09
Norwegen	137,36 €	
Österreich	127,40 €	August 09
Portugal	186,00 €	August 09
Schweden	102,13 €	
Schweiz ¹	144,02 €	August 09
USA ²	149,38 €	August 09

¹Preis 212,50 CHF, Wechselkurs am 10.08.09 1 CHF = 0,65168 €
²Preis 208,00 US \$, Wechselkurs am 10.08.09 1 US \$ = 0,70413 €
 Stand 2009

Abbildung 3



europäischen Gesetzgebers ausgesetzt sehen muss. So macht die in der Europäischen Gemeinschaft zu beobachtende Tendenz zur Regulierung möglichst vieler Lebensbereiche auch vor diesen Sektoren keinen Halt.

Problematisch ist diese Entwicklung deshalb, weil die von der Europäischen Gemeinschaft verfolgte Entwicklung nicht immer unterschiedliche Wesensgrundlagen ausreichend berücksichtigt. In besonderer Weise gilt dies für die organisatorischen Merkmale des deutschen Sozial- und Gesundheitssystems wie dem aus Leistungserbringer, Leistungsempfänger und Kostenträger zusammengesetzten „sozialrechtlichen Dreiecksverhältnis“ sowie der Einbeziehung freier Träger wie dem Roten Kreuz bei der Leistungserbringung.

Wesensgrundlage des Blutspendewesens sind für das Rote Kreuz die Humanität und die Ehrenamtlichkeit. Erst diese gemeinsame Basis macht das menschliche Gesicht der Blutspende aus. Und eben diese verbietet einen unreflektierten Vergleich mit anderen, kommerziell orientierten Spendeinrichtungen. Ein ehrenamtlicher Helfer, der zur Blutspende bittet, bringt eine persönliche Note mit, die fehlen würde, wenn diese Bitte von einem gewinn-



orientierten, aus freiem Antrieb tätigen Akteur käme.

Humanität und Freiwilligkeit schenken dem Blutspender das erforderliche Vertrauen, um im Roten Kreuz den Garanten für eine im gemeinen Wohl liegende Verwendung seines Blutes zu sehen.

Das Rote Kreuz ist weltweit als Anwalt der Hilfebedürftigen unterwegs. Ihm ist die Aufgabe gestellt, den rechtlich gesicherten Boden dafür zu schaffen, dass es im Angesicht der sich ändernden Rahmenbedingungen sein humanitäres Mandat auch künftig wirksam erfüllen kann. Dies gilt insbesondere für das Blutspendewesen.

Das Rote Kreuz bekennt sich zum Grundsatz der freiwilligen und unentgeltlichen Blutspende. Das Blut-

spendewesen ist nicht nur in Deutschland, nicht nur in Europa, sondern weltweit mit diesem Grundsatz immer gut gefahren.

Wir müssen uns daher nach Kräften dafür einsetzen, dass an diesem Grundsatz nicht gerüttelt wird und es nicht zu einer Änderung der Blutspendekultur in Deutschland kommt. Hierfür den rechtlich gesicherten Boden zu schaffen, ist eine zentrale Aufgabe.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk.de/blutspende

Gefriergetrocknetes Plasma – Renaissance eines Klassikers



Prof. Dr. med. Jürgen Bux
Dr. rer. nat. Albrecht Hoburg
Dieter Dickhörner
Dr. rer. nat. Edgar Scheel

DRK-Blutspendedienst West, Hagen

Zusammenfassung

Die Anwendung von Plasma ist indiziert bei komplexen Gerinnungsstörungen und Faktorenmangelzuständen, bei denen keine Faktorenkonzentrate zur Verfügung stehen. In der jüngsten Vergangenheit zeigte sich, dass die Schwere, insbesondere die Letalität, der akuten posttraumatischen Koagulopathie durch frühzeitige Gabe von Plasma signifikant reduziert werden kann. Dies hat u.a. zu einer Renaissance des gefriergetrockneten Plasmas geführt, das im Gegensatz zum gefrorenen Frischplasma bei Kühl- und Raumtemperatur (Temperaturbereich +2°C bis +25°C) gelagert werden kann und innerhalb kurzer Zeit wiederaufgelöst ist. Proteomuntersuchungen, Tierversuche, Hämovigilanzdaten und klinische Untersuchungen zeigen, dass die Gefrier Trocknung ein schonendes Verfahren darstellt, dass gefriergetrocknetes Plasma zur Behandlung der akuten Koagulopathie geeignet ist und dass bislang keine Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit zum gefrorenen Frischplasma beobachtet wurden.

Summary

Plasma is indicated in complex coagulopathies and isolated deficiencies of coagulation factors and inhibitors of which concentrates are not available. Recent studies showed that severity and especially mortality of trauma-associated coagulopathies can be significantly reduced by early infusion of plasma. Amongst others, this has led to a renaissance of the freeze-dried plasma which can be stored either refrigerated or at room temperature (range +2°C – +25°C) and which can be resolved within a few minutes. Proteomics, animal studies, haemovigilance data and clinical studies showed that lyophilisation is a gentle procedure, that freeze-dried plasma is suitable for treatment of acute trauma-associated coagulopathies and that no differences have been observed so far in the clinical efficacy and compatibility of freeze-dried plasma compared to fresh frozen plasma.

Einleitung

Die Gabe von Plasma ist indiziert bei komplexen Gerinnungsstörungen und isolierten Faktorenmangelzuständen, für die keine Faktorenkonzentrate zur Verfügung stehen. Hierzu gehören u.a. die disseminierte intravasale Gerinnung, Blutungen bei Leberparenchymerkrankungen mit nachgewiesener Koagulopathie, die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP, Substitution von vWF:CP = ADAMTS13), Faktor V- und XI-Mangelzustände sowie Verlust- und Verdünnungskoagulopathien bei Operationen und Verletzungen (1). Traumata sind heute die Haupttodesursache bei Personen im Alter zwischen 5 und 45 Jahren (2). Untersuchungen in den letzten Jahren bei Verletzten infolge von Unfällen oder militärischen Auseinandersetzungen haben gezeigt, dass bis zu 34% der Traumapatienten mit einer klinisch signifikanten akuten Koagulopathie eingeliefert werden und diese - verglichen mit Patienten ohne Koagulopathie - ein signifikant höheres (bis zu vierfaches) Letalitätsrisiko aufweisen (3,4,5). Das Transfusionsverhältnis von Plasma zu Erythrozytenkonzentraten zeigte sich mit dem Überleben assoziiert (odds ratio 8,6, 95% Vertrauensintervall 2,1 - 35,2), wobei ein Plasma / EK -Verhältnis von >1:1,5 mit einer geringeren Letalität bzw. besserem



Überleben verbunden war (6,7). Zur Prävention der traumabedingten akuten Koagulopathie wird deshalb zunehmend die frühzeitige Gabe von Plasma empfohlen (8). Der Verfügbarkeit von Plasma kommt damit wachsende Bedeutung zu.

Gefrorenes Frischplasma (GFP) muss vor seiner Anwendung einem kontrollierten qualitätsgesicherten Auftauprozess in einem speziell zugelassenen Auftaugerät unterzogen werden, der in dafür spezialisierten Einrichtungen (Labor, Blutbank) durchgeführt wird. Vorteilhaft ist daher ein Plasmapräparat, das nur gekühlt oder besser bei Raumtemperatur gelagert und innerhalb weniger Minuten am Anwendungsort transfusionsbereit gemacht werden kann. Schon während des zweiten Weltkrieges sammelte man deshalb erste Erfahrungen mit der Gefrier Trocknung



(Lyophilisation) von Blutplasma (9). Zur effizienten Lyophilisation mussten jedoch damals die Plasmaspenden von ca. tausend Spendern zusammengeführt werden. Hepatitisinfektionen von mehr als tausend Empfängern waren die Folge. Die aufwändige Anlagentechnik sowie steigende Anforderungen an Hygiene und Prozessführung führten dazu, dass die Herstellung von gefriergetrocknetem Plasma entweder aufgegeben oder nie begonnen wurde. In Ostdeutschland wurde nach der Wiedervereinigung das in der DDR noch gebräuchliche Trockenplasma verlassen, so dass gefriergetrocknetes Plasma in Deutschland heute nur noch vom DRK-Blutspendedienst West hergestellt und unter dem Namen LyoPlas N – w abgegeben wird.

Das Plasma für LyoPlas N – w stammt aus einer Einzelspende. LyoPlas N – w kann gekühlt oder bei Raumtemperatur, d.h. in einem Temperaturbereich von +2°C bis +25°C gelagert werden. Es gelten die gleichen Anwendungsgebiete wie für konventionelles gefrorenes Frischplasma. Die Auflösung des Plasmapulvers durch das beigefügte Wasser für Injektionszwecke geschieht innerhalb weniger Minuten - somit kann es rasch und bedarfsgerecht bereitgestellt werden.

Sicherheit und Verträglichkeit

Über die vorgeschriebenen Prüfungen hinaus wird beim DRK-Blutspendedienst West jede Blutspende auf virale Genomäquivalente für Hepatitis A, Hepatitis B und Parvovirus B19 zusätzlich getestet. Vor der Weiterverarbeitung unterliegen die gewonnenen Plasmen der obligatorischen Quarantänelagerung, d.h. es werden nur Plasmen verwendet, deren Spender nach mindestens 4 Monaten erneut ohne auffälligen Befund auf Infektionsparameter getestet wurden. Im Rahmen der weiteren Verarbeitung durchläuft das Plasma einen Zell-Reduktionsschritt (Filtration), wodurch es im Gegensatz zu konventionellem Gefrierplasma praktisch zellfrei und damit besonders verträglich ist. Bei immunkompromittierten Patienten kann auf eine Bestrahlung verzichtet werden und das Übertragungsrisiko von zell (leukozyten) -assoziierten Erregern wie CMV ist extrem vermindert. Da gerade die Gabe von Plasmen mit einem hohen Risiko für die Auslösung einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI) verbunden ist, werden zur Prävention solcher Reaktionen schon seit 2006 nur Plasmen von Spendern ohne Immunisierungsanamnese oder nach Untersuchung auf leukozytäre Antikörper verwendet (10).

Herstellung

Nach Freigabe des Ausgangsplasmas am Ende der Quarantänelagerung werden die tiefgefrorenen

Schritte bei der Herstellung von LyoPlas N – w

Auftauen von quarantänelagerten Einzelplasmen



Steriles Überführen des Plasmas in Glasflaschen



Spinfrieren



Gefriertrocknung

Abbildung 1

Ergebnisse der gerinnungsphysiologischen Stichprobenkontrolle, Mittelwerte \pm SD

Parameter	Ergebnis nach Herstellung (n = 576)	Ergebnis nach 12 Monaten (n = 234)	Referenzbereiche (18)
aPTT	39,0 \pm 1,34	39,7 \pm 0,24	27 – 40 s
Protein S	73,3 \pm 4,85	73,1 \pm 5,49	60 – 124 %
F VIII	0,87 \pm 0,20	0,84 \pm 0,14	0,5 – 1,49 IE/ml

^
Tabelle 1

Einzelplasmen unter kontrollierten Bedingungen aufgetaut und in einem patentierten geschlossenen System steril vom Plasmabeutel in die Glasflasche überführt (**Abbildung 1**). Hierbei trennt ein integrierter Filter noch im Plasma vorhandene Blutzellen und Zelltrümmer ab. Der gesamte Prozess verläuft EDV-gesteuert und -überwacht. Die mit Plasma gefüllten Flaschen werden verschlossen und zur Vorbereitung auf die Gefriertrocknung auf unter -30°C tiefgefroren („Spinfrieren“). Anschließend wird dem Produkt unter schonenden Bedingungen im Vakuum bei stufenweiser Erhöhung der Temperatur von -45°C auf $+5^{\circ}\text{C}$ über mehrere Tage sämtliches Wasser durch Sublimation entzogen. Etikettierung und Konfektionierung schließen die Herstellung ab. Entsprechend der EU Richtlinie zur Guten Herstellungspraxis finden alle kritischen Herstellungsschritte in Reinräumen statt und werden umfangreich kontrolliert sowie dokumentiert.

Qualität und Stabilität

Neben den In-Prozess-Kontrollen wird eine umfangreiche Qualitätskontrolle (Gerinnungsparameter, pH, Restfeuchte etc.) an festgelegten Stichproben des Endproduktes un-

mittelbar nach der Herstellung und nach einer Lagerung von 12 Monaten durchgeführt. Alle Ergebnisse (**Tabelle 1**) entsprechen den pharmazeutischen Vorgaben sowie den Anforderungen der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (**11**). Da es sich um Plasma aus Einzelspenden handelt, liegen die biologischen Aktivitäten der Komponenten innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Die Sterilität wird ebenfalls an einer Stichprobe nach der Herstellung überprüft.

Umfangreiche Stabilitätsuntersuchungen bei verschiedenen Lagerungstemperaturen gemäß den ICH-Richtlinien (International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (**12**)) zeigen, dass LyoPlas N – w weit über die derzeit vom Paul-Ehrlich-Institut zugelassene Haltbarkeit von 12 Monaten hinaus stabil ist (**Abbildung 2**).

Vergleichende qualitative und quantitative Plasmaproteom-Untersuchungen mittels zweidimensionaler Differenz-Gelelektrophorese von 600 Proteinspots vor und nach

Gefriertrocknung bzw. SD (solvent detergent) - Pathogeninaktivierung zeigten, dass die Gefriertrocknung im Gegensatz z.B. zur SD-Behandlung keinen nachweisbaren Einfluss auf die Proteinstruktur hat, wohingegen die SD-Behandlung signifikante Veränderungen an 38 Spots zur Folge hatte, u.a. an den Proteinen α -Antitrypsin, α 1-Antichymotrypsin und α 2-Antiplasmin (**13**). Aktivitätsverminderungen letzterer Proteine sind für die SD-Behandlung bekannt. Bei der Lyophilisation handelt es sich somit um ein vergleichsweise sehr schonendes Verfahren.

Anwendung

Das mitgelieferte Wasser für Injektionszwecke und das gefriergetrocknete Plasma sollen bei der Auflösung etwa Raumtemperatur haben (**Abbildung 3**). Zur Auflösung darf das Plasma nur leicht geschwenkt und nicht geschüttelt werden – Schaumbildung ist zu vermeiden. Wenn alle festen Anteile aufgelöst sind, ist das Plasma zur Anwendung bereit. LyoPlas N – w ist nach dem Lösen zur umgehenden Anwendung bestimmt. Es kann innerhalb von



Abbildung 2

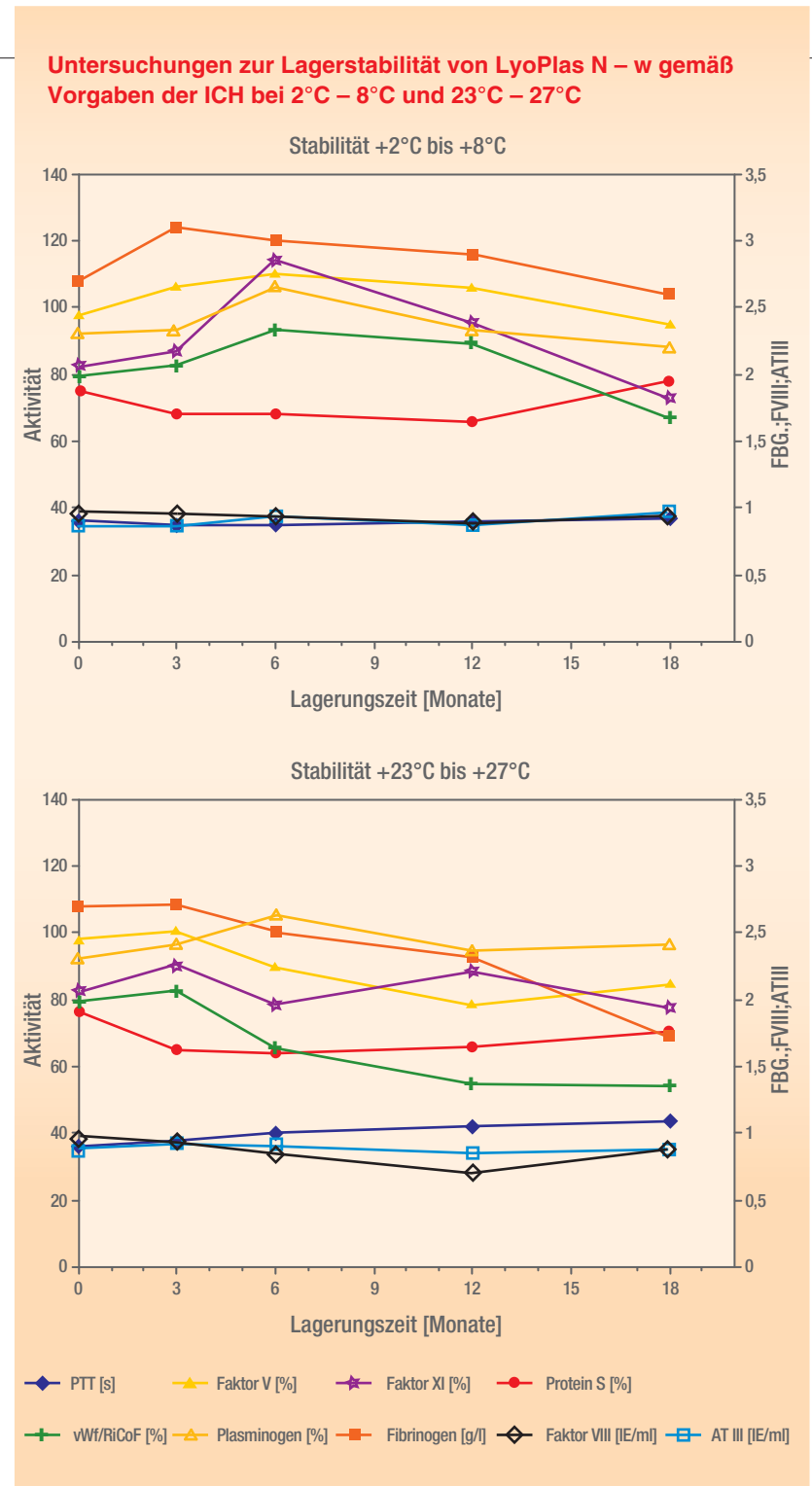
Dargestellt sind Mittelwerte von drei Pools bestehend jeweils aus 15 Einzelplasmen

sechs Stunden ohne Aktivitätsverluste transfundiert werden. Zur Transfusion ist gemäß Richtlinie der Bundesärztekammer ein belüftbares Transfusionsgerät mit Standardfilter (170 – 230 µm) zu verwenden.

Klinische Erfahrungen

Für gefriergetrocknetes Plasma gelten die gleichen Indikationen wie für gefrorenes Frischplasma. In den vergangenen Jahren wurden über 400.000 Einheiten gefriergetrocknetes Plasma in Verkehr gebracht. Das Hämovigilanzregister des DRK-Blutspendedienstes West hat bis heute keine speziellen oder gehäuft auftretende bekannte Plasma-Nebenwirkungen verzeichnet. Dies ist nicht überraschend, da auf Grund der Entfernung von Restzellen durch Filtration und den frühzeitig ergriffenen Maßnahmen zur Prävention der transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (nur Plasma von männlichen oder auf Leukozytenantikörpern untersuchten Spendern) davon ausgegangen werden kann, dass das gefriergetrocknete Plasma besonders gut verträglich ist.

Einschränkungen in der klinischen Wirksamkeit gegenüber gefrorenem Frischplasma sind bislang nicht bekannt geworden, wofür auch die ver-



gleichbaren Gerinnungsparameter sprechen. In einer thailändischen Studie wurde gefriergetrocknetes Plasma und gefrorenes Frischplasma - aus Kostengründen kamen Faktorenkonzentrate nicht zum Einsatz - zur Therapie von Blutungen bei 11 Patienten mit Hämophilie A

eingesetzt. Gefriergetrocknetes Plasma wurde bei 16, gefrorenes Frischplasma bei 12 Blutungsereignissen verabreicht. In allen Fällen kam es zum Blutungsstillstand, wobei das Faktor VIII-Inkrement dreißig Minuten nach Transfusion von gefriergetrocknetem Plasma $14,1 \pm 5,3$ %

Vorbereitung von LyoPlas N – w zur Transfusion



Abbildung 3

Zur Rekonstitution werden die Schutzkappen von den Flaschen entfernt und die Flaschenstopfen desinfiziert.

Das Transfer Set wird zuerst in die Wasser für Injektionszwecke-Flasche eingestochen, dann mit der anderen Seite in die Plasmaflasche, dabei ist letztere zunächst oben.

Nach dem Umdrehen kann das Wasser vollständig in das Lyophilisat überführt werden. Die Flasche wird zur Transfusion am ausklappbaren Bügel des Etiketts aufgehängt.

und nach gefrorenem Frischplasma $12,1 \pm 3,7\%$ betrug **(14)**. In Südafrika wurde gefriergetrocknetes Plasma bei 46 Patienten mit kardiopulmonaler Bypass-operation ohne Nebenwirkungen eingesetzt **(15)**. In kürzlich in den USA durchgeführten Tierversuchen an Schweinen mit artifiziellem multiplen Traumat (Femurfraktur und Grad V Leberschädigung) und hämorrhagischem Schock (60% Blutverlust mit Koagulopathie, Azidose und Hypothermie) wurde die Studiengruppe mit gefriergetrocknetem Tierplasma und die Kontrollgruppe mit gefrorenem Frischplasma behandelt. Weder beeinträchtigte der Lyophilisationsprozess in dieser Studie die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren in vitro noch zeigten sich in vivo Unterschiede

zwischen gefriergetrocknetem Plasma und gefrorenem Frischplasma in der Effizienz der Beseitigung der Koagulopathie in vivo **(16)**. Gefriergetrocknetes Plasma erwies sich in dieser Studie geeignet zur Behandlung von traumainduzierten akuten Koagulopathien. Dies wird unterstützt durch einen aktuellen Fallbericht vom deutschen Einsatzlazarett in Mazar-e-Sharif, in dem über einen 60-jährigen afghanischen Patienten im traumatisch-hämorrhagischen Schock berichtet wird, dem im Rahmen der erfolgreichen Traumaver-sorgung u. a. 20 Einheiten gefriergetrocknetes Plasma (LyoPlas N – w) verabreicht wurden **(17)**.

Gefriergetrocknetes Plasma kann bei $+2^{\circ}\text{C}$ bis $+25^{\circ}\text{C}$ gelagert werden.

Es lässt sich bei Raumtemperatur rasch rekonstituieren, weshalb es neue Anwendungsmöglichkeiten insbesondere in der Notfall- und Intensivmedizin eröffnet. Darüber hinaus stellt gefriergetrocknetes Plasma wegen des Wegfalls der aufwändigen Tiefgefrierlagerung bei -30°C und der damit verbundenen zeitraubenden AuftauprozEDUREN für klinische Einrichtungen eine Alternative zum klassischen gefrorenen Frischplasma dar.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk.de/blutspende



Kommentar zum Kapitel 1 „Erythrozytenkonzentrate“ der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten

PD Dr. Thomas Zeiler

DRK-Blutspendedienst West
Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid
Ratingen

Zusammenfassung

Die im Herbst 2008 erschienenen Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten widmen sich in ihrem ersten Kapitel der Indikationsstellung und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur werden differenzierte und gut strukturierte Empfehlungen gegeben. Basierend auf einer langsam wachsenden Zahl klinischer Studien an verschiedenen Patientengruppen werden zunehmend niedrige Hb- und Hk-Werte als Transfusionstrigger anerkannt und eingefordert, gleichwohl weisen die Autoren mit Recht deutlich darauf hin, dass zusätzlich zu diesen Messwerten stets die individuelle Situation des Patienten bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen ist.

Einführung

Die im Herbst 2008 erschienenen Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasma-derivaten (1) widmen sich in ihrem ersten Kapitel den Erythrozytenkonzentraten, den mit Abstand am häufigsten angewendeten Blutkomponenten. Die Methodik der Erstellung wird in diesen Leitlinien einleitend ausführlich dargestellt. Auf die dort erläuterte Klassifizierung wird nachfolgend zurückgegriffen. Es sei in diesem Zusammenhang hervorgehoben, dass es sich bei den Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten meist um vergleichsweise starke Empfehlungen mit jeweils eindeutiger Aussage handelt (Abbildung).

Die Strukturierung innerhalb des Kapitels folgt dem bewährten

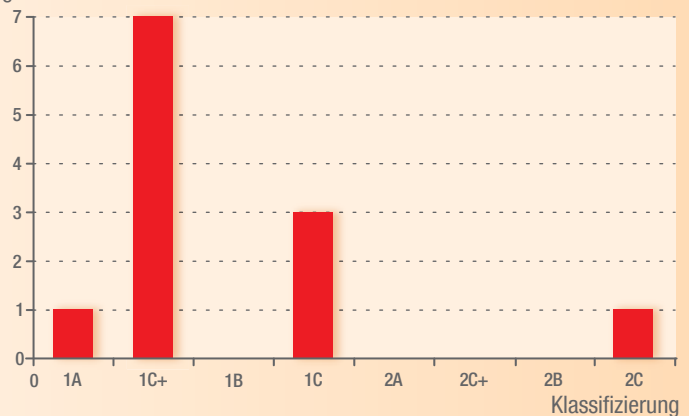
Schema der vorherigen Version. Da die folgende Besprechung nicht nur die Veränderungen im Vergleich zur Vorversion herausarbeiten und kommentieren, sondern auch eine Gesamtübersicht über die aktuellen Empfehlungen zur Erythrozytentransfusion geben will, folgt sie zweckmäßigerweise ebenfalls diesem Schema.

1.1 Herstellung

Der erste Abschnitt widmet sich der Herstellung von Erythrozytenkonzentraten, den verschiedenen Präparaten und deren Qualitätskriterien. Gegenüber der Vorversion wurden hier - für den Anwender wenig relevante - Informationen über die Herstellung von Erythrozytenkonzentraten zweckmäßigerweise

Zuordnung der Empfehlungen zur Erythrozytentransfusion zur Klassifizierung, die der Erstellung der Querschnitts-Leitlinien zugrundegelegt wurde.

Anzahl der Empfehlungen



Abbildung



weggelassen. Auch bei der Beschreibung der einzelnen Präparate und der Qualitätskriterien verstellen Herstellungsdetails nun nicht mehr den Blick auf die für den Anwender relevanten Informationen. So wird beispielsweise nicht mehr beschrieben, wann und wie die Leukozytendepletion im Herstellungsprozess erfolgt, sondern knapp genannt, dass die Leukozytendepletion für zelluläre Blutkomponenten in Deutschland mittlerweile obligat ist. Die daraus resultierenden Vorteile (bessere Produktqualität, geringere Immunisierungsrate gegen HLA-Antigene und weitgehende Verhinderung der Übertragung zellständiger Viren) werden knapp aufgeführt. Im Vorgriff auf die im Abschnitt 1.5 aufgeführten Indikationen für die speziellen Präparationen wird hier bereits darauf hingewiesen, dass gewaschene Erythrozytenkonzentrate nur selten indiziert sind und unverzüglich nach Erhalt transfundiert werden müssen und dass kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate seltener Blutgruppen nur an wenigen Blutbanken vorgehalten werden. Letztere werden nach dem Auftauen gewaschen und resuspendiert und müssen ebenfalls unverzüglich nach Erhalt transfundiert werden. Die noch in der Vorversion angeführten Angaben für das maximale EK-Alter bei Bestrahlung und die maximale Lagerungsdauer bestrahlter EK sind

entfallen. Das ist auch sinnvoll, da diese Zeiträume vom jeweiligen Hersteller in der Zulassung individuell festgelegt werden und deutlich von den bislang gemachten Angaben abweichen können. Die Beurteilung der Qualitätskriterien für alle Erythrozytenkonzentrate beschränkt sich für den anwendenden Arzt auf die optische Kontrolle des Produktes und die Kontrolle der administrativen Daten (Beschriftung, korrekte Zuordnung, Verfallsdaten etc.).

1.2 Wirksame Bestandteile

Dies sind – nach wie vor – die morphologisch und funktionell intakten Erythrozyten. Die je nach Herstellungsverfahren unterschiedlichen weiteren Bestandteile (Restplasma, Restthrombozyten, Restleukozyten, Antikoagulanzen und additive Lösungen) selbst haben keinen therapeutischen Effekt.

1.3 Physiologische Funktion, Lagerungsfolgen

Bezüglich der physiologischen Funktion der Erythrozyten, insbesondere des hier interessierenden Transportes und Austauschs von



Atemgasen, hat sich naturgemäß keine Veränderung zur Vorversion ergeben. Das betrifft auch die mittleren Überlebenszeiten transfundierter Erythrozyten (ca. 58 Tage), den erwarteten Hämoglobinanstieg (etwa 1,0 g/dl) nach Transfusion eines EKs bei einem normalgewichtigen Patienten, sowie den erwarteten Transfusionsbedarf (ca. 1 EK pro Woche) bei komplettem Ausfall der Erythropoese.

Auch die Beschreibung der lagerungsbedingten Veränderungen (u. a. Abnahme des 2,3-DPG-Gehaltes, Verlust der Verformbarkeit) und deren teilweise Reversibilität nach Transfusion wurde identisch beibehalten. Neu ist, dass die Autoren die aktuelle Diskussion um die klinische Bedeutung dieser o. g. Lagerungsschäden aufgreifen. Studien zu dieser Frage liegen zwar schon länger vor, waren jedoch bislang meist mit



deutlichen methodischen Schwächen behaftet und erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Neuere Daten weisen nun darauf hin, dass zumindest bei herzchirurgischen Patienten die Transfusion von länger gelagerten Erythrozytenkonzentraten mit erhöhten Komplikationsraten sowie mit verminderten Überlebensraten assoziiert sein könnte. Die Autoren der Querschnittsleitlinie weisen darauf hin, dass eine Übertragbarkeit dieser Studienergebnisse auf die heutige Situation in Deutschland unklar ist und leiten konsequenterweise aus dieser Diskussion auch keine Transfusionsempfehlung für kurz gelagerte EK ab. Im Gegenteil, sie sprechen sich in einer nachfolgenden Empfehlung sogar dafür aus, dass nicht generell kurzgelagerte Erythrozytenkonzentrate angefordert werden sollten (**1C**). Dieser Vorbehalt ist sicherlich berechtigt, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die bestehenden Studien meist vor Einführung der Leukozytendepletion durchgeführt wurden, diese jedoch in Deutschland mittlerweile obligat ist.

Interessanterweise ist die Diskussion um die Freisetzung von Weichmachern aus den Beutelfolien, die noch in der letzten Version der Leitlinien geführt wurde, aus dieser Version genauso verschwunden, wie aus der aktuellen Fachliteratur.

1.4 Lagerung, Verwendbarkeit

An den Vorgaben zur Lagerung (bei $+4 \pm 2^\circ\text{C}$ in speziell geeigneten Kühleinrichtungen) und zum Transport (bei Temperaturen zwischen $+1^\circ\text{C}$ bis $+10^\circ\text{C}$) hat sich nichts geändert. Neu ist hier, wie im vorherigen Abschnitt schon erwähnt, die Empfehlung, dass innerhalb der zugelassenen Lagerungsdauer **nicht generell** kurz gelagerte EK angefordert werden sollten (**1C**). Es ist gut, dass die Autoren hier angesichts der bislang schwachen Datenlage und der ansonsten resultierenden Versorgungsproblematik so deutlich Stellung nehmen. Gleichwohl wird für die Transfusion von **Früh- und Neugeborenen** in bestimmten Situationen (z. B. Austauschtransfusion, Massivtransfusion) die Empfehlung ausgesprochen, kurz gelagerte EK zu verwenden (**1C**). Diese Empfehlung spiegelt die allgemein geübte

Praxis wieder, z. B. zur Verringerung der Belastung mit freiem Kalium bei Früh- und Neugeborenen möglichst frische EK einzusetzen.

1.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung

Dieser Abschnitt wurde deutlich überarbeitet. Im Vergleich zur Vorversion fällt eine wesentlich differenziertere Darstellung auf, die durch eine Vielzahl neuerer Publikationen ermöglicht wurde. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass weit mehr als 1/3 der zur Erstellung des Kapitels im Literaturverzeichnis zitierten Publikationen erst nach der Herausgabe der Vorversion dieser Leitlinie erschienen sind.

Schon die **allgemeinen Grundsätze**, die den Abschnitt einleiten, sind deutlich ausführlicher geworden.



Während bislang relativ allgemein ausgeführt wurde, dass die Transfusion von EK nur dann indiziert sei, wenn der Patient ohne Transfusion einen gesundheitlichen Schaden erleiden würde, wird nun die Vermeidung einer manifesten anämischen Hypoxämie als Ziel festgelegt. In Ergänzung und Vorbereitung der später tabellarisch dargelegten Bewertung der zur Indikationsstellung herangezogenen Laborwerte (Hb und Hk) wird hier schon einmal deutlich auf die individuell zu berücksichtigenden Gegebenheiten beim Patienten hingewiesen. Das ist sicherlich sehr sinnvoll vor dem Hintergrund, dass die mittlerweile sehr guten Studiendaten immer nur gültige Aussagen für *Patientengruppen* zulassen, die Situation im konkreten *Einzelfall* aber von zusätzlich zu berücksichtigenden Kriterien mitbestimmt wird. Bislang wurden lediglich Dauer, Schwere und Ursache der Anämie, sowie Vorgeschichte, Alter und klinischer Zustand des Patienten als wesentliche Entscheidungskriterien zusätzlich zu den Laborwerten benannt. Nunmehr sollen folgende Kriterien zusätzlich zu Hb und Hk zur rationellen Indikationsstellung herangezogen werden:

- Ursache, Schwere und Dauer der Anämie,
- Ausmaß und Geschwindigkeit des Blutverlusts,

- Die Einschätzung der individuellen physiologischen Fähigkeit, den verminderten O₂-Gehalt des arteriellen Blutes zu kompensieren,
- Vorbestehende Erkrankungen des Patienten, welche die Kompensationsfähigkeit bei akuter Anämie limitieren (z. B. kardiale, vaskuläre, pulmonale),
- der aktuelle klinische Zustand des Patienten,
- Symptome, die auf das Vorliegen einer anämischen Hypoxämie hinweisen können (diese sog. *Physiologischen Transfusionstrigger* werden nachfolgend in der Querschnittsleitlinie noch ausführlich tabellarisch dargestellt).
- Der intravasale Volumenstatus, da bei vermindertem Plasmavolumen (Hypovolämie) das Erythrozytendefizit nicht zuverlässig erkennbar ist und zu hohe Hk-Werte gemessen werden.

Zu guter Letzt weisen die Autoren darauf hin, dass eine restriktive Indikationsstellung zur EK-Transfusion nicht nur die Risiken der Bluttransfusion vermindert, sondern auch für die meisten *Patientengruppen* (sic!) nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht. Auch hier wird deutlich klar, dass trotz der mittlerweile doch zunehmend besseren Datenlage der Erkenntnisgewinn sich immer auf *Patientengruppen*



(und seien sie noch so gut definiert) bezieht, im *Einzelfall* jedoch die Entscheidung zur Transfusion immer von weiteren individuellen Variablen mitbestimmt wird.

Das Kernstück im Abschnitt über die Indikationsstellung zur **Transfusion bei akutem Blutverlust** bilden zwei Tabellen. Dies ist zunächst die Auflistung der sog. *Physiologischen Transfusionstrigger* (**Tabelle 1.5.1.2.1: Physiologische Transfusionstrigger**), die zwar hier als klinische Symptome bezeichnet werden letztendlich aber auf erhobenen physikochemischen Messwerten (Blutdruckwerten, EKG, Echokardiogramm, Indices der Sauerstoffversorgung) beruhen.



Diese Transfusionstrigger kommen wiederum zur Anwendung in der zweiten Tabelle (**Tabelle 1.5.1.2.2: Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuter Anämie**), die eine rasche Übersicht zur Transfusionsindikation in Abhängigkeit der erhobenen Hb-Werte unter Berücksichtigung individueller Kompensationsfähigkeit, sowie vorliegender Risikofaktoren und physiologischer Transfusionstrigger bietet. Die Hb-Eckwerte zur Stellung der Transfusionsindikation bewegen sich nach wie vor im Bereich von 6 g/dl bis maximal 10 g/dl mit deutlicher Tendenz zu den eher niedrigeren Werten, wobei ein Hb von 4,5 – 5 g/dl (entsprechend Hk 15) unverändert als kritischer Grenzwert zur absoluten Transfusionsindikation angesehen wird.

Insbesondere wird darauf hingewiesen, dass schwerkranke Patienten, die auf Intensivstationen überwacht und behandelt werden, von einer restriktiven Transfusionsstrategie mit Transfusionstriggern zwischen 7 und 9 g/dl bezüglich Morbidität und Mortalität profitieren können. Auch für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen kann aus den vorliegenden Daten geschlossen werden, dass diese - solange sie hämodynamisch stabil sind und kein Anzeichen für einen physiologischen Transfusionstrigger vor-

liegt – mit Hb-Werten von 7 - 8 g/dl ausreichend versorgt sind und bei Hb-Werten von 8 - 10 g/dl nicht von zusätzlichen Erythrozytentransfusionen profitieren. Wohlgemerkt: lediglich bezogen auf die Parameter Mortalität und Morbidität, wie die Autoren richtig anmerken. Der Einfluss der Anämie auf funktionelle Belastbarkeit, Lebensqualität und Langzeitmortalität wurde in den der Empfehlung zugrundegelegten Studien nicht berücksichtigt.

Oberhalb von 10 g/dl wird die Indikation zu EK-Transfusion nur im Einzelfall (gemeint ist wohl eher der Ausnahmefall) als gegeben angesehen.

Lediglich bei massiver nicht gestillter Blutung wird aus hämostaseologischer Sicht empfohlen, aufgrund des positiven Effektes höherer Hämatokritwerte auf die primäre Hämostase Hb-Werte von 10 g/dl anzustreben. Auch der Einsatz von Thrombozyten, Plasmen und Gerinnungsprodukten nach festen Transfusions-schemata wird für diese Situation als praktikabel erwähnt.

Die gegebenen Empfehlungen zur Indikationsstellung bei akutem Blutverlust sind im Bereich der niedrigen Hb-Werte methodisch gut abgesichert (**durchgängig 1C+**). Dies gilt auch für die Erkenntnis, dass ober-

halb eines Hb von 10 g/dl eine Transfusion kaum mehr indiziert ist (**1A**), wohingegen die Datenlage für Transfusionsempfehlungen im Bereich von Hb-Werten von 8 - 10 g/dl mit **2C** recht schwach ist.

Die Empfehlungen für die Indikationsstellung zur EK-Transfusion bei Patienten mit **chronischer Anämie** sind weit weniger differenziert ausgefallen. Wie auch schon in der letzten Version der Leitlinien wird unter Hinweis auf die stattfindenden Adaptationsprozesse eine Transfusion bei chronisch anämischen Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen bei Hb-Werten von 7 bis 8 g/dl nicht als indiziert angesehen, solange keine auf die Anämie zurückzuführenden Symptome vorliegen. Für Hb-Werte darunter wird eine Transfusionsempfehlung (**1C**) ausgesprochen.

Auch hier gilt, wie bei den akuten Anämien, dass stets nicht nur die Laborwerte (z. B. Hb, Hk und Erythrozytenzahl) sondern immer auch die Beurteilung des klinischen Gesamtbildes für die Indikationsstellung herangezogen werden müssen. Dieser Hinweis mag zwar für die meisten von uns banal und selbstverständlich klingen, erscheint mir (und als Autor nehme ich mir hier nun einmal die Freiheit heraus, persönlich Stellung zu nehmen) im An-

gesicht einer zunehmenden „Leitlinienmedizin“ gut und wichtig. Ärztliche Entscheidungen machen sich nun einmal nicht an binären, auf Laborwerten basierenden Entscheidungen fest, sondern immer an einer Gesamtbeurteilung der Situation des einzelnen Patienten.

Auf den erfolgreichen Einsatz von Erythropoietin bei schweren chronischen Erkrankungen und malignen Erkrankungen wird hingewiesen, gleichzeitig aber – und das ist gegenüber den bisherigen Empfehlungen neu – erfolgt nun in Anbetracht der negativen Wirkungen bei Tumorpatienten der Hinweis, die EPO-Therapie bei Patienten mit malignen Erkrankungen auf den Zeitraum der Chemotherapie zu beschränken.

Keine Veränderungen finden sich bei den Empfehlungen zur Transfusions-therapie bei Patienten mit AIHA vom Wärmetyp. Hier findet sich unverändert der wichtige Hinweis, diesen Patienten auch angesichts der oft auffälligen „Kreuzprobe“ lebensnotwendige Transfusionen nicht vorzuenthalten.

Indikationen für spezielle Erythrozytenkonzentrate

Hier sind primär die **bestrahlten EK** zu nennen. Bislang wurde in den



Leitlinien an dieser Stelle eine Auflistung der Indikationen für die Gabe bestrahlter EK aufgeführt auf die dann in weiteren Kapiteln verwiesen wurde. Diese Tabelle ist in den neuen Querschnittsleitlinien nicht nur überarbeitet worden, sondern auch in einem anderen Kapitel (**Kapitel 11 „Unerwünschte Wirkungen“**) gelandet. Aus diesem Grunde erfolgt an dieser Stelle auch keine ausführliche Besprechung. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass es durchaus deutliche Veränderungen gegeben hat und dass zumindest zu dem Zeitpunkt, da ich diese Zeilen schreibe, in den jeweils aktuell gültigen Richtlinien und Leitlinien unterschiedliche Empfehlungen gegeben werden. Da die Querschnitts-Leitlinien den aktuelleren Bearbeitungsstand darstellen und die neuen Richtlinien (zumindest in der derzeitigen Entwurfsfassung) diesbezüglich auf die Querschnitts-Leitlinien verweisen, empfehle ich, sich im

Zweifelsfall an den neuen Querschnitts-Leitlinien zu orientieren.

Die Indikationen für die Gabe **gewaschener EK** haben sich nicht geändert. Hier wurde lediglich präzisiert, dass zusätzlich zu den selten vorliegenden Antikörpern gegen IgA oder andere Plasmaproteine auch wiederholte schwere, nicht geklärte, *nicht hämolytische Transfusionsreaktionen* (bislang: Unverträglichkeitsreaktionen) als Indikationen angesehen werden.

Zur Frage CMV-AK negativ getesteter und Parvo B19 getesteter EK wird in diesem Kapitel nur auf die limitierte Verfügbarkeit dieser Produkte hingewiesen, die Indikation findet sich im **Kapitel 11**. Dort können Sie dann nachlesen, dass die derzeitige Datenlage es nicht zulässt, eine Empfehlung für die Verwendung Parvo B19 getesteter oder anti-CMV negativer EK auszusprechen.



Auswahl und Dosierung

Die Empfehlungen zur Auswahl sind sprachlich präziser gefasst worden. So heißt es nun nicht mehr, dass bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter die Rhesusformel und das Merkmal Kell *berücksichtigt* werden müssen, sondern dass diese keine Erythrozytenkonzentrate erhalten sollten, die zu einer Immunisierung führen können (was auch beim letzten Mal so schon gemeint war). Patienten, bei denen ein klinisch relevanter Antikörper bekannt ist, müssen EKs erhalten, die das korrespondierende Antigen nicht aufweisen.

Auf die ABO gleiche und in Ausnahmefällen ABO majorkompatible EK-Transfusion wird hingewiesen. So ist es sicherlich gerechtfertigt, einem Patienten mit Blutgruppe A Rh(D)-negativ ein verfallsbedrohtes EK der Blutgruppe O Rh(D)-negativ zu transfundieren (Ausnahmefall), nicht aber in einem kleineren Krankenhaus grundsätzlich nur EK der Blutgruppen A und O Rh(D)-negativ vorzuhalten um den Verfall zu minimieren.

Die Empfehlungen bezüglich der Berücksichtigung des Rhesusmerkmals D wirken nun etwas weniger ausschließlich. Die Aussage, dass Rh(D)-negative Empfänger *grund-*

sätzlich keine Rh(D)-positiven EKs erhalten dürfen, findet sich nun in dieser Form nicht mehr. Angesichts der neueren Daten zur Frequenz der Bildung von anti-D nach Transfusion von Rh(D)-positiven EKs auf Rh(D)-negative Empfänger, die doch geringere Immunisierungsfrequenzen als bislang angegeben zeigen und der im klinischen Alltag immer wieder auftretenden Engpässe bei Rh(D)-negativen EKs ist das sicher vertretbar. Auch wird dies in manchen Fällen die rasche Versorgung des Patienten erleichtern und hoffentlich mithelfen, dass Rh(D)-negative EKs „geschont“ werden und dann für die Patienten und v. a. Patientinnen zur Verfügung stehen, die definitiv Rh(D)-negativ versorgt werden müssen.

Natürlich wird mit Recht nach wie vor darauf hingewiesen, dass sich aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Rh(D)-negativem Blut die Transfusion von Rh(D)-positiven EKs auf Rh(D)-negative Empfänger nicht

immer vermeiden lässt, dies aber nur dann in Betracht gezogen werden sollte, wenn die Transfusion lebensnotwendig ist, wenn es sich bei den Patienten um Frauen im nicht mehr gebärfähigen Alter oder um Männer handelt und Rh(D)-negative EKs nicht zeitgerecht beschafft werden können. Gerade auf die äußerste Zurückhaltung der „Rh(D)-Umstellung“ bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, die nur in lebensbedrohlichen Situationen erfolgen darf, wird explizit nochmals hingewiesen.

Hinweise auf die Einschätzung von D weak oder D partial sind wohl in Anbetracht der Komplexität des Systems, dessen Darstellung den Rahmen der Leitlinie sprengen würde, komplett entfallen.

Auch wenn sie der Titel des Abschnittes verspricht, wird man Angaben zur Dosierung hier übrigens vergeblich suchen, was aber im Vergleich zur Vorversion nicht viel aus-



macht, da auch dort die Empfehlung lediglich „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ lautete und ansonsten auf die in den vorausgegangenen Abschnitten ausgesprochenen Empfehlungen hingewiesen wurde. Dafür findet sich in diesem Kapitel der Hinweis auf den durchzuführenden Besidetest, der eigentlich im Abschnitt **Art der Anwendung** besser aufgehoben wäre. Zur Art der Anwendung gibt es keine Neuerungen. Der Hinweis, dass die sogenannten Mikrofilter mit Porengröße 10 - 40 µm nicht mehr verwendet werden sollen, ist entfallen, nicht weil er nicht mehr gerechtfertigt wäre, sondern wohl eher deshalb, weil diese Filter im klinischen Alltag nicht mehr anzutreffen sind.

Besonderheiten der EK-Transfusion im Kindesalter

Bezüglich der altersabhängigen Indikationsstellung für Kinder bis zum 4. Lebensmonat haben sich keine Veränderungen zur Vorversion ergeben. Die Hinweise auf eine mögliche Erythropoietin- und Eisentherapie werden weiterhin gegeben, nun aber ohne Dosierungsempfehlungen.

Neu sind die Transfusions-Empfehlungen für Kinder, die älter als 4 Monate sind. Hier wird bei akutem Blutverlust und normaler Herz-Kreislauf-Funktion ein Hk von 20%, bei insta-

bilen Kreislaufverhältnissen ein Hk von 30% als Grenzwert der Transfusionsbedürftigkeit angesehen. Bei asymptomatischen Kindern mit chronischer Anämie werden Hk-Werte von 24 - 21% als tolerabel angegeben. Wie auch bei den Erwachsenen werden eine Reihe von klinischen Kriterien angegeben, welche für die Indikationsstellung berücksichtigt werden müssen, wobei allerdings mit Ausnahme schwerer kardialer oder pulmonaler Erkrankungen eine Transfusionsindikation erst ab einem Hk < 24% gesehen wird. Dies wird sicherlich auch durch mittlerweile vorliegende Studiendaten gestützt, die auch bei Kindern für ein restriktives Transfusionsregime sprechen.

1.6 Unerwünschte Wirkungen

Wie schon in der Vorversion ist dieser Abschnitt hier nicht weiter ausgeführt, sondern in einem eigenen Kapitel (**Kapitel 11**).

1.7 Dokumentation

Bislang wurden hier schon umfangreiche Informationen zu Umfang und Art der Dokumentation aufge-

führt. Die vorliegende Version beschränkt sich nun mit dem Hinweis auf die Dokumentationspflicht nach § 14 Transfusionsgesetz und verweist im übrigen auf die Richtlinien der Bundesärztekammer.

Fazit

Ich halte die nun vorliegende Version der Querschnitts-Leitlinien nicht nur in Bezug auf das formelle Vorgehen mit einer klaren Bewertung der Empfehlung und hilfreichen tabellarischen Darstellungen, sondern auch in der inhaltlichen Überarbeitung für sehr gelungen und insbesondere gut auf die Bedürfnisse des klinisch Tätigen zugeschnitten. Kritisch zu bewerten sind noch die inhaltlichen Überschneidungen mit den Richtlinien der BÄK, wodurch widersprüchliche Empfehlungen – wie bei den Bestrahlungsindikationen – vorliegen können. Hier ist eine noch engere Koordination bei der Erstellung von Richt- und Leitlinien wünschenswert.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk.de/blutspende

» Der seltene Fall - Versorgung eines Patienten mit einem Anti-Kp(b)

46

Ausgabe 13
2009
hämotherapie

Als eines der im Rahmen der deutschen Arbeitsgruppe „Seltene Blutgruppen“ aktiven Zentren (*siehe auch hämotherapie Ausgabe 3 / 2004*) erreichte das Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen im April 2009 die telefonische Anfrage nach Erythrozytenkonzentraten (EK) der Blutgruppe 0 Rh negativ ccddee, K (Kell) und Kp(b) negativ. Bei dem zu versorgenden Patienten war ein anti-erythrozytärer Alloantikörper der Spezifität Anti-Kp(b) nachweisbar. Dieser Antikörper ist gegen das hochfrequente Merkmal Kp(b) (frühere Bezeichnung: „Rautenberg“, Bezeichnung nach aktueller Nomenklatur der ISBT: „KEL4“) des Kell-Blutgruppensystems gerichtet. Ein solcher Antikörper ist insofern für die Transfusionstherapie problematisch, als mehr als 99,9% aller Personen das Merkmal Kp(b) aufweisen. Dieser Antikörper wurde vor rund 50 Jahren anlässlich einer serologischen Verträglichkeitsprobe bei einem Patienten namens Rautenberg detektiert und erstmals beschrieben (*Allen 1958*). In den Folgejahren wurden weitere Antikörper dieser Spezifität - wobei es sich sowohl um Allo- als auch um Autoantikörper handeln kann - nachgewiesen. Aktuelle Daten legen nahe, dass dieser Antikörper nicht selten zu Problemen bei der Versorgung von Patienten führt (*Seltsam 2003, Flegel 2008*). In vielen dieser Fälle ist eine transfusions-

medizinische / klinische Relevanz anzunehmen, wobei sowohl hämolytische Transfusionsreaktionen (zumeist verzögert) als auch ein Morbus haemolyticus neonatorum durch diesen Antikörper verursacht werden kann. Da die Abschätzungen der klinischen Wertigkeit mittels serologischer Routineverfahren nur unzureichend möglich ist, ist dieser Antikörper möglichst regelhaft (in Abhängigkeit von der klinischen Situation des Patienten / der Patientin sowie der Akuität) zu beachten. Mittels besonderer Testverfahren (z.B. Monozyten-Makrophagen-Assay) könnte die klinische Bedeutung besser abzuschätzen sein, doch sind derartige Tests sehr aufwändig, derzeit als Routineverfahren kaum geeignet und nur in wenigen europäischen Zentren etabliert.

Die Versorgung von Patienten mit Antikörpern gegen hochfrequente Antigene - wie Kp(b), Vel oder Co(a)

- gelingt derzeit in vielen Fällen nur mittels Bereitstellung kryokonservierter EK. Nach entsprechender Vorbereitung mit kryoprotektiven Substanzen können Erythrozyten tiefgekühlt (je nach Verfahren von -80°C bis hin zu flüssigem Stickstoff) für mind. 10 Jahre gelagert werden. Da es sich um ein höchst aufwändiges und teures Verfahren handelt, sind derart hergestellte Präparate im deutschsprachigen Raum nur noch an 4 Standorten (Hagen, München, Ulm, Wien) verfügbar. Zur weiteren Verbesserung der Versorgungssituation werden in jüngster Zeit intensiv teils serologische, zunehmend aber auch molekulargenetische Screeningverfahren zur Spendertestung eingesetzt (*Wagner 2008*). Die geleisteten Spenden sind dann für einige Wochen als „frische“ Präparate verfügbar, können jedoch auch der Kryokonservierung zugeführt werden. Einige Blutspendedienste arbeiten intensiv im Rahmen der eingangs



genannten Arbeitsgruppe „Seltene Blutgruppen“ daran, die Versorgungssituation für diese Patientenkollektive weiter zu optimieren (<http://www.uni-ulm.de/~wfliegel/RARE/>).

Bei dem zu versorgenden Patienten handelte es sich um einen 45-jährigen Mann mit aplastischer Anämie unklarer Genese. Die primäre nationale und internationale Recherche im April 2009 ergab, dass nur eine begrenzte Anzahl von Spendern mit den Merkmalen 0 Rh negativ ccddee, K und Kp(b) negativ zur Verfügung stehen. In Deutschland konnte zu diesem Zeitpunkt nur ein einziges frisches EK vom Zentrum Hagen bereitgestellt werden; kryokonservierte Präparate waren im deutschsprachigen Raum aktuell nicht verfügbar. Unausgewählte Präparate wurden als klinisch nicht verträglich eingestuft, da der Patient bei vorangegangenen Transfusionen vor Kenntnis der Antikörperspezifität mit einer Hämolyse reagiert hatte (wobei jedoch zu berücksichtigen ist, dass auch die Grunderkrankung zu einer Hämolyse führen kann). Auch nach Immunadsorption (extrakorporale Reduzierung/Elimination von Immunglobulinen, welches im vorliegenden Fall zu einem – zumindest passageren – Verschwinden des Antikörpers geführt hat) erschien es daher nicht zweckmäßig, Kp(b) positive Präparate zu übertragen.

Eine Therapieoption bei dieser Erkrankung ist die Blutstammzelltransplantation, die Anfang Juni erfolgte. Seitens der Klinik erfolgte eine erneute Recherche zur Bereitstellung kompatibler Erythrozytenkonzentrate im Rahmen der geplanten Transplantation. Unser Kp(b)-negativer Spender erklärte sich sofort bereit, mittels Erythrozytapherese zwei EK zu spenden. Da auch im Juni bundesweit weder weitere frische noch kryokonservierte EK verfügbar waren, wurde die Versorgung des Patienten mit weiteren, europäischen Zentren (einschließlich kryokonservierender Einrichtungen) abgestimmt. Die durch Apherese entnommenen Präparate (extrakorporales Verfahren zur Gewinnung verschiedener Blutbestandteile in hoher Reinheit und besserer Ausbeute als im Standardverfahren üblich – ein für Thrombozytapheresekonzentrate seit vielen Jahren etabliertes Verfahren) wurden dem Patienten ohne Nebenwirkungen übertragen. Die beiden bestrahlten EK führten zu einem adäquaten Anstieg des Hämoglobins von 7,1 auf 8,7 g/dl.

Dieser Fall zeigt beispielhaft, dass zum einen durch eine enge Zusammenarbeit zwischen Anwender und Blutspendedienst eine adäquate Versorgung von Patienten mit problematischen / komplexen immunhämologischen Befunden möglich ist. Zum



anderen bedarf es im Einzelfall auch einer gut funktionierenden internationalen (europa- / weltweiten) Kooperation. Darüber hinaus kann die klinische Versorgung sowohl mit Hilfe moderner therapeutischer Verfahren (Immunadsorption) als auch mittels Erythrozytenspende durch Hämaphereseverfahren bei Spendern aus sog. „rare donor panels“ optimiert werden. Die zeitgerechte Versorgung der Patienten ist zweifellos ein bedeutender klinischer Faktor; der versorgende Blutspendedienst, der auch auf diese eher seltenen Anfragen vorbereitet ist, kann dabei hilfreich unterstützen.

Dr. med. Burkhard Just,
Dr. med. Robert Deitenbeck,
*DRK-Blutspendedienst West
 Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen*

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk.de/blutspende

Andreas Krautscheid (Hrsg.),

Die Daseinsvorsorge im Spannungsfeld von europäischem Wettbewerb und Gemeinwohl:

**Eine sektorspezifische
Betrachtung,**

Verlag für Sozialwissenschaften,

Wiesbaden 2009,

455 Seiten,

EUR 34,90

Die Daseinsvorsorge hat in Deutschland einen festen Platz. In einer freiheitlichen Ordnung wie der sozialen Marktwirtschaft ist die Versorgung mit den notwendigen Gütern und Dienstleistungen grundsätzlich nicht Aufgabe des Staates, sondern eine solche der Bürgerinnen und Bürger. Im Regelfall wird der Staat seiner Verantwortung dadurch gerecht, dass er Rahmenbedingungen schafft, die die Erfüllung der Bedürfnisse des Gemeinwohles durch die Bürgergesellschaft ermöglichen. In diesem Sinne hat der Staat für Sicherheit und Ordnung zu sorgen und die Rechtsordnung so zu gestalten, dass die Befriedigung der Bedürfnisse seiner Bürgerinnen und Bürger mit Gütern und Dienstleistungen weitgehend gewährleistet wird. Heute sind unter dem Begriff der Daseinsvorsorge vielfältige Leistungen mit herausragender Bedeutung für das Gemeinwohl

zusammengefasst: Namentlich zählen hierzu die Elektrizitäts-, Gas- und Wasserversorgung, der Öffentliche Personennahverkehr, Kindergärten, Bildungs- und Kultureinrichtungen sowie Sozial- und Gesundheitsdienste. Auch das Blutspendewesen wird von dem Begriff der Daseinsvorsorge umfasst.

Die Versorgung mit den notwendigen Gütern und Dienstleistungen rückt zunehmend in den Fokus des europäischen Gesetzgebers.

Im europäischen Binnenmarkt ergibt sich für die Daseinsvorsorge zwangsläufig ein Spannungsfeld von Wettbewerb und Gemeinwohl. Insbesondere der Umgang mit dem europäischen (Wettbewerbs-)Recht stellt die Akteure in der Daseinsvorsorge vor enorme Herausforderungen. Dieses Spannungsfeld sektorspezifisch zu beleuchten, ist Ziel des hier anzuzeigenden Sammelbandes von Andreas Krautscheid. Der Minister für Bundesangelegenheiten, Europa und Medien des Landes



Nordrhein-Westfalen liefert eine Einführung in den europäischen Diskurs und analysiert die einzelnen Sektoren der Daseinsvorsorge mit ihrer jeweiligen Betroffenheit durch das europäische Gemeinschaftsrecht. Außerdem wird die Organisation der Daseinsvorsorge in ausgewählten anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union dargestellt. Hierzu hat Andreas Krautscheid Fachleute aus Wissenschaft und Praxis zusammengeführt. In diesem Sinne ist der Sammelband als Beitrag zur Fachdiskussion auf staatlicher und europäischer Ebene angelegt.

Bezogen auf die Sozial- und Gesundheitsdienste wird beispielsweise festgehalten, dass das deutsche Sozial- und Gesundheitssystem mit seinen organisatorischen Merkmalen wie dem aus Leistungserbringer, Leistungsempfänger und Kostenträger zusammengesetzten „sozialrechtlichen Dreiecksverhältnis“, sowie der Einbeziehung freier Träger wie dem Roten Kreuz in der Europäischen Union weitgehend einzigartig ist und aus diesem Grund außerhalb Deutschlands nicht immer verstanden oder nachvollzogen wird. In anderen Mitgliedstaaten sind die Sozial- und Gesundheitsdienste zumeist einheitlich organisiert. Namentlich diejenigen Staaten, die bis zum Ende des letzten Jahrhunderts stark staatlich geprägte Sozial-

und Gesundheitssysteme unterhalten hatten, haben in den letzten Jahren begonnen, diese auch für kommerzielle Anbieter zu öffnen. Aber auch in Deutschland ist im Sozial- und Gesundheitswesen die Tendenz zu beobachten, dass nicht nur freie Träger, sondern zunehmend auch kommerzielle als Anbieter tätig werden. Dies gilt besonders für den Rettungsdienst und auch für das Blutspendewesen. Beide haben einen doppelten Nutzen, zum einen für das Gesundheitswesen und zum anderen als Bestandteil des Bevölkerungsschutzes. Eine aus der Sicht des europäischen Gesetzgebers rein wirtschaftliche Betrachtung verbietet sich daher.

Der Sammelband betont das von der Politik und der Öffentlichkeit immer wieder eingeforderte hohe Qualitätsniveau von Leistungen der Daseinsvorsorge als wichtiges Ziel. Hierzu zählt neben der Wirtschaftlichkeit auch die Versorgungssicherheit. Dasselbe muss für den Zugang aller zu solchen Dienstleistungen und deren Erschwinglichkeit gelten. Zu ihrer Sicherstellung werden gezielte Reformen im europäischen wie im staatlichen Recht gefordert; weiteren Regulierungsbestrebungen auf europäischer Ebene wird eine Absage erteilt. Letztlich plädiert der Sammelband damit für eine strikte Beachtung des Subsidiaritätsprinzips:

Vor Ort könne am besten entschieden werden, welche konkreten Verpflichtungen im Interesse der Bürgerinnen und Bürger erforderlich sind, um deren Versorgung mit den notwendigen Gütern und Dienstleistungen auch weiterhin sicherzustellen.

^
Dr. iur. Sascha Rolf Lüder

Assistent der Geschäftsführung des
DRK-Blutspendedienstes West, Hagen.

Die Literaturhinweise finden
Sie im Internet zum Download
unter: www.drk.de/blutspende



IV – Ethischer Kodex für Blutspenden und Blutübertransfusionen

50

Ausgabe 13
2009

hämotherapie

Die XXIVte Internationale Konferenz des Roten Kreuzes beschließt,

eingedenk der wichtigen Rolle, die Rotkreuz-Gesellschaften in nationalen Blutspendediensten, besonders in der Förderung freiwilliger, unentgeltlicher Blutspenden, zukommt,

unter Bezugnahme auf Resolution 28.72 der Versammlung der Weltgesundheitsorganisation (1975 in Genf) über die Verwendung und Bereitstellung von menschlichen Blutspenden und Blutprodukten; den Beschluss der Generalversammlung der Internationalen Gesellschaft für Bluttransfusion (1980 in Montreal), der Mitglieder dazu verpflichtet jede Anstrengung zu unternehmen, ethische, medizinische und technische Standards von Bluttransfusionstechniken zu optimieren gemäß des ethischen Kodex jener Gesellschaft sowie vorausgehender Empfehlungen, die von den Verwaltungsorganen des Internationalen Roten Kreuzes eingeführt wurden,

im Wissen um die Zustimmung zum ethischen Kodex durch die Internationale Gesellschaft für Bluttransfusion und die International Group of Red Cross Blood Transfusion Experts sowie der zweiten Sitzung der Generalversammlung der Liga der Rotkreuz-Gesellschaften,

in Anerkennung der Notwendigkeit sowohl Blutspendern, als auch Empfängern optimalen Schutz zu bieten,

den folgenden ethischen Kodex der Internationalen Gesellschaft für Bluttransfusionen anzunehmen und hält sämtliche nationale Rotkreuz- und Rothalbmond-Gesellschaften dazu an, ihre jeweiligen Gesundheitsbehörden davon in Kenntnis zu setzen und auf die Umsetzung und weitestmögliche Verbreitung zu drängen.

ETHISCHER KODEX FÜR BLUTSPENDEN UND BLUTÜBERTRANSFUSIONEN - 1980

Ziel dieses Kodex ist, geltende Grundsätze und Regeln im Bereich Bluttransfusionen festzulegen, die als Grundlage für nationale Gesetzgebung und Bestimmungen dienen sollen.

I. Der Spender

1. Die Blutspende muss unter allen Umständen freiwillig sein; auf den Spender darf keinerlei Druck ausgeübt werden.
2. Der Spender soll über alle Risiken aufgeklärt werden, die mit der Blutentnahme zusammenhängen; seine Gesundheit und Sicherheit müssen ständig im Auge behalten werden.
3. Finanzieller Nutzen darf weder für den Spender, noch für denjenigen Beweggrund sein, der für die Blutentnahme zuständig ist. Die freiwillige, unentgeltliche Blutspende soll stets gefördert werden.

4. Die Anonymität des Spenders und des Empfängers muss - von Sonderfällen abgesehen - gewahrt bleiben.
5. Bei der Blutspende darf keine nachteilige Unterscheidung auf Grund von Rasse, Staatsangehörigkeit oder Religion gemacht werden.
6. Die Blutentnahme muss unter der Gesamtverantwortung eines Arztes ausgeführt werden.
7. Die Häufigkeit von Blutspenden und die Menge der Blutentnahme entsprechend dem Geschlecht und Gewicht des jeweiligen Spenders sowie obere und untere Altersgrenzen für Blutspenden sollen durch Richtlinien geregelt werden.
8. Sowohl Spender, als auch Blutspende müssen Testverfahren unterzogen werden, die jegliche Abnormalitäten nachweisen, die dazu führen könnten, dass die Spende:
 - (a) eine Gefahr für den Spender darstellt,
 - (b) dem Empfänger einen Schaden zufügen könnte.
9. Plasmaspenden durch Plasmapherese sollen separat geregelt werden, wobei folgendes festzulegen ist:
 - (a) zusätzliche Tests, die der Spender durchlaufen muss,
 - (b) die maximale Plasmamenge, die in einer Spende entnommen werden darf,
 - (c) die Mindestzeit, die zwischen zwei Plasmaspenden liegen muss,
 - (d) die maximale Plasmamenge, die innerhalb eines Jahres entnommen werden darf.
10. Leukozyten-, sowie Thrombozytenspenden durch Zytapherese sollen separat geregelt werden, wobei folgendes festzulegen ist:
 - (a) die Informationen, die dem Spender zur Verfügung gestellt werden müssen, über jegliche Medikamente, die ihm verabreicht werden, sowie die Risiken die mit der Spende zusammenhängen,
 - (b) zusätzliche Tests, die der Spender durchlaufen muss,
 - (c) die Anzahl von möglichen Spenden innerhalb eines bestimmten Zeitraums.
11. Die gezielte Immunisierung von Spendern unter Anwendung von exogenen Antigenen, die Produkte mit bestimmten

diagnostischen bzw. therapeutischen Wirkungsweisen hervorbringen sollen, sollen separat geregelt werden, wobei folgendes festzulegen ist:

- (a) die Informationen, die dem Spender zur Verfügung gestellt werden müssen, über die Substanz, die ihm verabreicht wird, sowie die damit verbundenen Risiken,
 - (b) zusätzliche Tests, die der Spender durchlaufen muss,
12. Der Spender muss über einen ausreichenden Versicherungsschutz gegen die Risiken, die mit Blut-, Plasma- bzw. Zellspenden verbunden sind, verfügen, sowie gegen Immunisierungsrisiken.
- N. B. Die Sonderregelungen unter den obigen Punkten 9, 10 und 11 dienen der Absicherung des Spenders. Nachdem der Spender über das Vorgehen und die damit verbundenen Risiken aufgeklärt wurde, muss er eine Einverständniserklärung unterzeichnen. Spender, die gegen Erythrozytenantigene immunisiert sind, sollen eine spezielle Karte erhalten, die sowohl die Antikörper, als auch die Einzelheiten zu geeigneten Blutpräparaten ausweist, falls der Spender selbst eine Bluttransfusion benötigt.

II. Der Empfänger

- 13. Ziel der Transfusion ist es, für den Empfänger die optimale Therapie mit einem Maximum an Sicherheit zu kombinieren.
- 14. Vor der Transfusion von Blut bzw. Blutprodukten, ist eine schriftliche, von einem Arzt unterschriebene, oder unter seiner Verantwortung gestellte Anforderungen auszufüllen, welche die Identität des Empfängers sowie die Art und Menge der zu verabreichenden Substanzen enthält.
- 15. Die notfallmäßige Verwendung von Blut der Blutgruppe 0 bzw. von Erythrozytenkonzentraten ausgenommen, erfordert jede Transfusion eine vorausgehende Blutgruppenbestimmung beim Empfänger sowie eine Verträglichkeitsprüfung zwischen Spender und Empfänger.
- 16. Vor der Verabreichung von Blut bzw. Blutprodukten, muss sichergestellt werden, dass diese korrekt zugeordnet sind und dass das Verfallsdatum nicht überschritten ist. Die Identität des Empfängers muss überprüft werden.
- 17. Der Transfusionsvorgang muss unter der Gesamtverantwortung eines Arztes stattfinden.
- 18. Falls während oder nach der Verabreichung von Blut bzw. Blutprodukten eine Reaktion auftreten sollte, sind ggf. erforderliche Untersuchungsmaßnahmen zur Ermittlung der

Ursache der Reaktion sowie zur Vermeidung eines wiederholten Auftretens einzuleiten. Eine solche Reaktion kann die Unterbrechung des Transfusionsvorgangs bedeuten.

- 19. Blut und Blutprodukte dürfen nur dann verabreicht werden, wenn sie medizinisch induziert sind. Weder für den verordnenden Arzt, noch für die behandelnde Einrichtung darf ein finanzieller Vorteil entstehen.
- 20. Unabhängig von ihren finanziellen Ressourcen müssen alle Patienten in gleichem Maße Zugang zu Blutspenden und Blutprodukten haben; deren Verfügbarkeit soll die einzige Abhängigkeit sein.
- 21. Soweit als möglich soll der Patient ausschließlich die Komponenten verabreicht bekommen (Zellen, Plasma bzw. Plasmaderivate), die notwendig sind. Wenn ein Patient, der nur Komponenten benötigt, eine Vollblutspende erhält, könnten anderen Patienten benötigte Komponenten vorerhalten werden und dem Empfänger könnten darüber hinaus zusätzliche Risiken entstehen.
- 22. Da Blut dem Menschen entnommen wird und nur in begrenztem Maße verfügbar ist, liegt es sowohl im Interesse des Empfängers, als auch des Spenders Missbrauch und Verschwendung zu vermeiden.
- 23. Um eine optimale Verwendung von Blut und Blutprodukten zu gewährleisten, muss zwischen verordnenden Ärzten und Mitarbeitern im Blutspendewesen ein regelmäßiger Austausch stattfinden.

III. Kontrollen

- 24. Um zu überprüfen, ob Bluttransfusionen den international gültigen Standards sowie den Richtlinien bzw. Vorschriften in Übereinstimmung mit diesem Kodex genügen, sollten die Gesundheitsbehörden entsprechende Kontrollmaßnahmen etablieren.
- 25. Die folgenden Kriterien sollten einer regelmäßigen Überprüfung unterzogen werden:
 - (a) die fachliche Eignung des Personals,
 - (b) die Angemessenheit der Ausstattung und Einrichtungen,
 - (c) die Qualität der Methoden und Reagenzien, Ausgangsmaterialien und Endprodukte.

› **Prof. Dr. med Jürgen Bux**, Jahrgang 1960, ist Arzt für Transfusionsmedizin und Labormedizin sowie Professor für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin an der Ruhr-Universität Bochum. Seit 2004 ist er ärztlicher Geschäftsführer des DRK-Blutspendedienstes West, der die Bundesländer Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz und Saarland versorgt. Studium und Weiterbildung erfolgten an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Seine Habilitationsschrift über Granulozytenimmunologie verfasste er bei Professor Mueller-Eckhardt am Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin der JLU Gießen. Von 2002-2004 war er Medizinischer Direktor des Blutspendedienstes Bern des Schweizerischen Roten Kreuzes. Derzeit hat er den Vorsitz der Forschungsgemeinschaft der Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes e.V. inne. Zu seinen wissenschaftlichen Schwerpunkten gehören: Immunhämatologie, Blutsicherheit und neue Blutkomponenten. ◀



DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
Zentrum Hagen
Feithstraße 180-186
58097 Hagen
j.bux@bsdwest.de

› **Priv. Doz. Dr. med. Thomas Zeiler** leitet seit dem 1.1.2007 als Ärztlicher Direktor das Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid des DRK-Blutspendedienstes West. Nach dem Studium der Humanmedizin an der LMU-München begann er seine klinische Ausbildung in der Inneren Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie an der Freien Universität Berlin unter Prof. Dr. Dieter Huhn. Er war gleichzeitig stets auf dem Gebiet der Transfusionsmedizin tätig und promovierte 1989 unter Prof. Dr. R. Eckstein. 1994 wechselte er als Oberarzt an das Institut für Transfusionsmedizin der Universität Marburg, wo er sich unter Prof. Dr. V. Kretschmer im Jahr 2003 habilitierte. Thomas Zeiler ist Facharzt für Transfusionsmedizin und führt die Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. ◀



DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
Zentrum Breitscheid
Linnepfer Weg 1
40885 Ratingen
t.zeiler@bsdwest.de

› **Assessor Dr. iur. Sascha Rolf Lüder**, Assistent der Geschäftsführung des DRK-Blutspendedienstes West, Lehrbeauftragter für Humanitäres Völkerrecht an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. 1990 bis 1994 juristisches Studium an der Ruhr-Universität Bochum und an der University of Cambridge, 1995 erste juristische Staatsprüfung in Düsseldorf, 1995 bis 2000 Dissertation im Völkerrecht unter Betreuung von Professor Dr. Dr. h.c. mult. Knut Ipsen, Lehrstuhl für Öffentliches Recht (Völkerrecht) der Ruhr-Universität Bochum, 1996 bis 1998 juristischer Vorbereitungsdienst in Nordrhein-Westfalen und in Brüssel, 1998 zweite juristische Staatsprüfung in Düsseldorf, 2004 Promotion an der Ruhr-Universität Bochum. Berufliche Verwendungen als Wissenschaftlicher Projektmitarbeiter am Institut für Friedenssicherungsrecht und Humanitäres Völkerrecht der Ruhr-Universität Bochum, als Referent beim Generalbevollmächtigten der Johanniter bei der Europäischen Union in Brüssel und als Leiter des Arbeitsfeldes Internationale soziale Arbeit im Deutschen Verein für öffentliche und private Fürsorge in Frankfurt a.M. Veröffentlichungen und Vorträge zum rechtlichen und politischen Umfeld der Erbringung von gemeinwohlorientierten Sozial- und Gesundheitsdienstleistungen sowie der Mitwirkung in der nichtpolizeilichen Gefahrenabwehr auf deutscher, europäischer und internationaler Ebene. ◀



DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH
Zentrum Hagen
Feithstraße 180-186
58097 Hagen
s.lueder@bsdwest.de

› **PD Dr. med. Rainer B. Zotz** ist Facharzt für Transfusionsmedizin (Hämostaseologie), Laboratoriumsmedizin und Innere Medizin. Von 1999 bis 2008 war er Stellvertreter des Institutsdirektors am Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, Universität Düsseldorf. Aktuell ist er in eigener Praxis für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin in Düsseldorf tätig. Er ist außerdem Direktor des Hämostase-Instituts Düsseldorf, das wissenschaftliche Fragestellungen und Studienaufträge bearbeitet. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte sind die klinisch-epidemiologische Evaluation hämorrhagischer Diathesen sowie die Charakterisierung von hereditären Risikofaktoren der Thromboseneigung im venösen System mit Therapiestratifikation zu Art, Dauer und Intensität der antithrombotischen Behandlung, daneben pathogenetische Bedeutung humaner G-Protein-Varianten und Bedeutung polymorpher Thrombozytenrezeptoren für die arterielle Thrombogenese. Rainer B. Zotz ist Studienleiter mehrerer multizentrischer Studien zu Fragen der Wirkung von Plasmaprodukten und Antikoagulation sowie Mitglied in verschiedenen internationalen Advisory-Boards und Gutachter für ca. 20 internationale wissenschaftliche Zeitschriften. 2001 höchster wissenschaftlicher Preis der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (Alexander-Schmidt-Preis) für eine Publikation im New England Journal of Medicine mit dem Titel "Prothrombin and Factor V Mutations in Women with a History of Thrombosis during Pregnancy and the Puerperium". 2006 Edens-Preis der Eberhard-Igler-Stiftung für wissenschaftliche Arbeiten thrombophiler Determinanten im arteriellen Gefäßsystem. Über 100 wissenschaftliche Publikationen und ca. 400 publizierte Abstracts/Vorträge. ◀



Praxis für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
Immermannstr. 65A
40210 Düsseldorf
zotz@hemo-stasis.de

› **Dr. med. Volkmar Schottstedt** ist Direktor des Zentrallabors in Hagen des DRK Blutspendedienstes West. Er ist für die Prüfung der Unbedenklichkeit der im DRK Blutspendedienst West hergestellten Hämotherapeutika sowie für ihre Qualitätskontrolle verantwortlich. Nach seiner Ausbildung mit Abschluss als Facharzt für Transfusionsmedizin im damaligen Bezirks-Institut für Blutspende- und Transfusionswesen in Magdeburg wechselte er 1991 nach Hagen. Er hat bis 1998 in verschiedenen Funktionen im Herstellungs- und Qualitätskontrollbereich des damaligen Instituts Hagen gearbeitet. 1998 wurde er mit dem Aufbau und der Leitung des Zentrallabors für den gesamten Blutspendedienst sowie ab 2003 mit einer kurzen Unterbrechung zusätzlich mit der Leitung des Qualitätskontrolllabors am Standort Bad Kreuznach beauftragt. Maßgeblich war Dr. med. Schottstedt an der Etablierung der PCR in der Transfusionsmedizin in Deutschland beteiligt. Er arbeitet in verschiedenen nationalen Beratungsgremien mit. Sein besonderes Interesse gehört transfusionsassoziierten Infektionen. ◀



Zentrallabor Hagen des
DRK-Blutspendedienstes West gemeinnützige GmbH
Feithstraße 180-186
58097 Hagen
v.schottstedt@bsdwest.de

Leser fragen? Experten antworten!

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

● Ihre Frage: _____

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

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

● Platz für Verbesserungsvorschläge!

**Bitte haben Sie Verständnis, dass bei der Fülle an Rückmeldungen die geäußerten Wünsche kanalisiert werden müssen!*

✓ **Ja,**
ich möchte Ihre Zeitschrift „hämotherapie“ abonnieren!
**Bitte senden Sie zukünftig ein Exemplar „hämotherapie“
kostenlos an die folgende Adresse:**



Name: _____

Vorname: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____ Fax: _____

Meine Adresse:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Antwort

DRK-Redaktionsteam

hämotherapie

Feithstr. 182

58097 Hagen

ADRESSÄNDERUNG?

Meine Adresse:

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Antwort

DRK-Redaktionsteam

hämotherapie

Feithstr. 182

58097 Hagen

Bitte streichen Sie folgende Adresse aus Ihrem Verteiler

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

und ersetzen Sie diese durch

Vorname:

Name:

Straße, Hausnummer:

PLZ/Ort:

Telefon:

Bitte
ausreichend
frankieren.
Danke!

Antwort

DRK-Redaktionsteam

hämotherapie

Feithstr. 182

58097 Hagen

Bitte abtrennen, ausfüllen und abschicken



Abo- und Redaktionsservice

Abonnieren Sie die „hämotherapie - Beiträge zur Transfusionsmedizin“



Redaktionsservice für Sie

In Ihrer alltäglichen Arbeit ergeben sich Fragen, zu denen Sie gerne mal von einem transfusionsmedizinischen Experten eine Antwort bekommen hätten. Schreiben Sie uns diese Frage(n) auf eine der beiliegenden Postkarten oder senden Sie eine E-Mail mit Ihrer Frage an die Schriftleitung.

Wir werden Ihre Frage unseren Experten vorlegen.

Je nach Bedarf räumen wir in einer der nächsten Ausgaben der „hämotherapie - Beiträge zur Transfusionsmedizin“ entsprechenden Platz

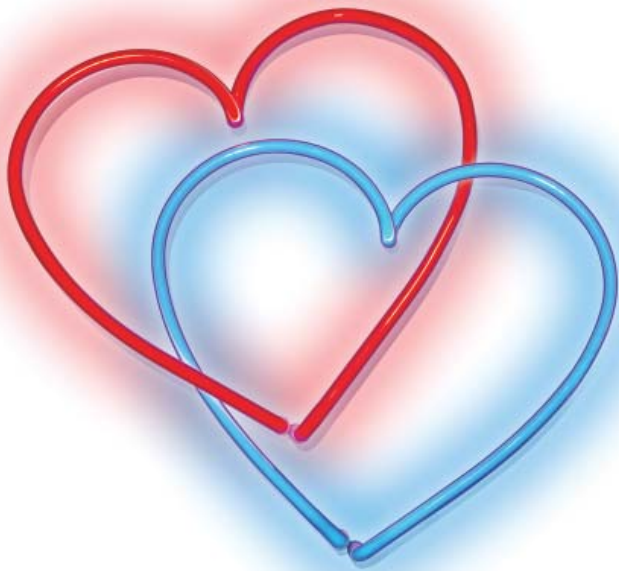
für die Beantwortung Ihrer Frage ein. Selbstverständlich erhalten Sie vorab eine schriftliche Antwort unserer Experten.

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

„hämotherapie - Beiträge zur Transfusionsmedizin“ erhalten Sie kostenlos durch Ihren DRK-Blutspendedienst. Mit beiliegender Postkarte können Sie Ihre Adresse für den regelmäßigen Postversand vormerken lassen.



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



**Ein gutes Herz
ist unbezahlbar.
Blut spenden
ist Ehrensache.**



**SPENDE
BLUT
BEIM ROTEN KREUZ**