

# Globalisierung

## Herausforderungen für die Transfusionsmedizin

Dr. Volkmar Schottstedt, Schottstedt Lab-Consulting, Iserlohn



*In 80 Tagen um die Welt? Mit modernen Transportmitteln geht es heute schneller. Die WHO hat seit 1990 eine Versiebenfachung des Reiseverkehrs und eine Versechsfachung des Welthandels mit steigender Tendenz festgestellt.<sup>1</sup> Als blinde Passagiere können z. B. Insekten und Krankheitserreger mitreisen und sich bei günstigen Voraussetzungen in neuen Lebensräumen ansiedeln. Auch mit den aktuellen Flüchtlingsströmen migrieren Viren, Bakterien, Parasiten sowie ethnisch basierte Blutgruppenantigenkonstellationen. Unter diesen sich schnell verändernden Bedingungen ist die sichere und zeitgerechte Versorgung mit Blutprodukten eine Herausforderung für die Transfusionsmedizin.*

### Globalisierung von Infektionen

Die Ausbreitung von Infektionskrankheiten ist kein Phänomen der Neuzeit. Die Cholera verbreitete sich Anfang des 19. Jahrhunderts durch russische Truppen vom indischen Subkontinent aus über Asien, Ostafrika, Europa über fast die ganze Welt. Die spanische Grippe fegte Ende des 1. Weltkriegs über den europäischen Kontinent und forderte rund 50 Mio. Todesopfer. Die Asia-

tische Grippe 1957, die Hongkong-Grippe 1968, SARS 2003 und die Schweinegrippe 2009 sind weitere Beispiele.

Nach dem 2. Weltkrieg wuchs die Zuversicht, Infektionskrankheiten mehr und mehr besiegen zu können, etwa durch bessere Hygiene, Antibiotika oder Impfungen.<sup>2</sup> Spätestens jedoch mit der HIV-Pandemie setzte Anfang der 80iger Jahre ein Umdenken ein. Weitere bisher unbekannte Erreger (z. B. HTLV I/II, FMSE-Virus, HCV-Virus) wurden entdeckt.

1999 traf das zu den Arboviren\* gehörende West-Nil-Virus (WNV), ausgehend von der Ostküste Amerikas, auf eine immunologisch naive Vogel- und Menschenpopulation und konnte sich schnell auf dem nordamerikanischen Kontinent nach Westen ausbreiten.<sup>3</sup> In den letzten Jahren hat sich das WNV in Teilen Südeuropas etabliert. 2018 wurde es erstmals auch im Osten Deutschlands bei wenigen Wild- und Zoovögeln sowie Pferden nachgewiesen. Auch andere Arboviren wie Chikungunya, Dengue und Zika haben in letzter Zeit für Schlagzeilen gesorgt. Die

ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) hat elf Pathogene mit einem potenziellen Risiko für die Bevölkerung und die Blutversorgung in Europa definiert (Tab 1).<sup>4</sup>

Ausschlaggebend für die Renaissance „alter“ und das Auftreten „neuer“ humaner Infektionen und deren Verbreitung sind Faktoren wie Tourismus, Migration und Welthandel

- West-Nil-Virus
- Dengue-Virus
- *Leishmania* (intrazelluläre protozoische Parasiten)
- Chikungunya-Virus
- Plasmodien (Auslöser Malaria)
- Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus
- Borrelien
- Krim-Kongo-Virus
- Usutu-Virus
- Babesien
- *Trypanosoma cruzi* (einzelliger Parasit; Auslöser der Chagas-Krankheit)

Tab. 1: **Erreger mit Risikopotenzial für die Bevölkerung/Blutversorgung in Europa**

in Verbindung mit einer empfänglichen humanen ggf. auch immunsupprimierten Population. Mit dem internationalen Luftverkehr kann sich ein hochkontagiöses Pathogen innerhalb weniger Tage weltweit verbreiten, wie die SARS-Epidemie eindrucksvoll gezeigt hat. Durch Umwelt- und Klimaveränderungen entstehen neue Lebensräume für herkömmliche Vektoren\*\* (z. B. Asiatische Tigermücke, Abb. 1),<sup>3,5,6</sup> aber auch die Adaptation von Pathogenen an neue Vektoren (z. B. an bei uns heimische Mückenarten) kann ihre Verbreitung fördern. Antigendrifts oder -shifts\*\*\* können zu gesteigerter Pathogenität und Überwindung von Speziesbarrieren führen. Beispiele sind die Vogel- und Schweinegrippe.

### Risiken für die Transfusionsmedizin

Nicht jede Infektion hat für die Transfusions-sicherheit die gleiche Bedeutung. Coxiellen (Q-Fieber) oder Influenzaviren beispielsweise spielen hier kaum eine Rolle.<sup>7,8</sup> Andererseits zeigte der Chikungunya-Ausbruch 2017 in Rom die gravierenden Auswirkungen transfusionsmedizinisch relevanter Infektionen auf die Blutversorgung.<sup>9</sup> Auch die o. g. WNV-Infektion im Osten Deutsch-

lands oder die autochthonen Dengue-Fälle z. B. in Spanien und Frankreich unterstreichen die Notwendigkeit eines Risikomanagements. Tab. 2 zeigt wesentliche Kriterien für die Bewertung von Erregern in der Transfusionsmedizin.<sup>10</sup>

Entscheidend ist das Wechselspiel aus ökologischen, klimatischen Veränderungen und weiteren Faktoren sowie deren Einfluss auf Vektoren von Infektionen und Erregern exakt zu erfassen.<sup>11</sup> Dies geschieht z. B. durch saisonale Surveillance-Maßnahmen und eine Meldepflicht von Erkrankungen.<sup>12</sup> Bereits 2012 hat die ECDC z. B. Empfehlungen zur Surveillance von und zum Vorgehen beim Auftreten von WNV-Infektionen in Zusammenhang mit der Blutsicherheit gegeben.<sup>13</sup> Weiterhin hat sie das E3-Netzwerk für die EU-weite Erfassung, Forschung und den Informationsaustausch über Umwelteinflüsse und deren Auswirkungen auf Infektionskrankheiten geschaffen. Ziel ist die Entwicklung eines Frühwarnsystems.<sup>14,15</sup>

Zur Abschätzung eines Erreger-bedingten Risikos für die Transfusionsmedizin existieren verschiedene Modelle für die ländere-

- Erreger im Blut nachweisbar?
- Prävalenz/Inzidenz?
- Prophylaxe möglich?
- Symptomlose Träger?
- Labordiagnostik möglich?
- Erreger überlebt in Blutkomponenten?
- Erreger ist intravenös übertragbar?
- Immunstatus der Empfänger?
- Schwere der Erkrankung/Komplikationen?
- Therapierbarkeit/Prognose?

Tab. 2: **Bewertungskriterien der transfusionsmedizinischen Relevanz von Infektionen**

übergreifende Zusammenarbeit.<sup>16-19</sup> Aus den Ergebnissen lassen sich gezielte präventive Maßnahmen ableiten (s. unten).<sup>4,20</sup> Auch die rechtzeitige (Weiter-)Entwicklung, Zulassung und Produktion bisher nicht in der Transfusionsmedizin eingesetzter Labortests und des ggf. erforderlichen Equipments sollte berücksichtigt werden. In der seit 26.05.17 EU-weit gültigen IVD-Verordnung sind alle infektiologischen Tests, die für den Freigabeentscheid von Blut, Blutbestandteilen, Zellen, Geweben oder Organen zum Einsatz kommen, in der höchsten Risikoklasse D eingestuft. Bei der Konformitätsbewertung sind daher die höchsten Anforderungen mit entsprechendem Zeitbedarf zu erfüllen.

### Risikomindernde Maßnahmen

Es gibt verschiedene Maßnahmen zur Verbesserung des Sicherheitsprofils von Blutkomponenten. Die Spenderauswahlkriterien und die verpflichtend durchzuführenden Laboruntersuchungen zum Erkennen (potenziell) infektiöser Spenden sind in Deutschland auf der Basis von EU-Direktiven durch das Transfusionsgesetz, die Hämotherapierichtlinien sowie Stufenpläne des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) festgelegt. Bei sich ändernden und besonderen epidemiologischen Situationen müssen weitere, dem Risiko angepasste Maßnahmen ergriffen werden.<sup>21</sup> Seit 1.10.2018 sind die Blutspendedienste in Deutschland verpflichtet, Aufenthalte von Spendern in vom PEI regelmäßig aktualisierten Ausbreitungsgebieten bestimmter Infektionen

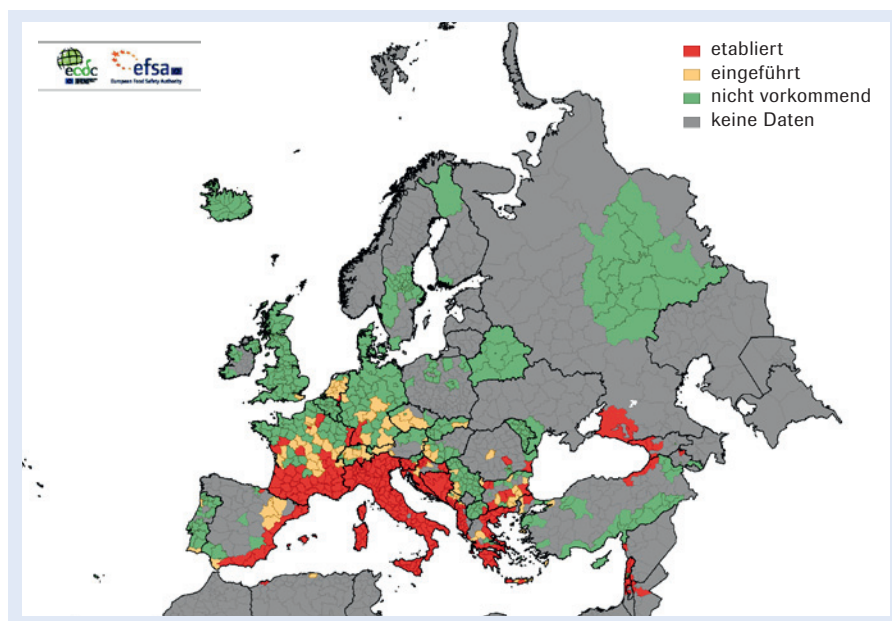


Abb. 1: **Verbreitung der Asiatischen Tigermücke (*Aedes albopictus*) in Europa;**  
 Quelle: ECDC und EFSA, die dargestellten Daten wurden durch das VectorNet-Projekt gesammelt.  
 © EuroGeographics; © UN-FAO; © Turkstat. Stand 1. Juni 2018 ECDC (mod aus 6).



Verschiedene Ethnizitäten zeigen erhebliche Unterschiede in den Blutgruppenantigenmustern.

bei der Spendertauglichkeitsbeurteilung zu berücksichtigen (Datenbank Spenderrückstellung). Flankierend veröffentlicht der Arbeitskreis Blut beim Bundesministerium für Gesundheit regelmäßig Stellungnahmen zu Infektionserregern und deren Bedeutung für die Transfusionsmedizin.<sup>22</sup>

Risikomindernde Maßnahmen sind:

- **Spenderausschluss (temporär/permanent):** Der Spenderausschluss bei Krankheits-/Expositionsverdacht ist unter Versorgungsgesichtspunkten natürlich nur möglich, wenn der Anteil betroffener Blutspender klein ist.
- **Labortestung:** Eine Alternative zum Spenderausschluss ist die Testung auf Anwesenheit der Krankheitserreger im Blut.<sup>7,23</sup> Dieser Tatsache Rechnung tragend wurde z. B. im WNV-Stufenplan des PEI nach Aufenthalt in Endemiegebieten alternativ eine Spenderrückstellung von 28 Tagen oder eine Testung des Spenderblutes mit der WNV-PCR (definierte Mindestempfindlichkeit von 250 Kopien WNV-RNA/ml) vorgeschrieben.<sup>21</sup> Der beliebigen Ausweitung des zu testenden Erregerspektrums sind allerdings aus technischen und ökonomischen Gründen Grenzen gesetzt.
- **Leukozytendepletion:** Sie wurde 2001 für Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate eingeführt und reduziert als Nebeneffekt intrazellulär in Leukozyten enthaltene Pathogene (z. B. CMV).
- **Quarantänelagerung:** Die Freigabe von nicht pathogeninaktiviertem therapeuti-

schem Plasma und tiefgefrorenen Erythrozytenkonzentraten ist erst nach mindestens vier Monaten und aktuell bestimmten, unauffälligen Untersuchungsergebnissen des Spenders vorgesehen.

- **Pathogenreduktion:** Entsprechende Verfahren könnten der Königsweg werden. Für Thrombozytenkonzentrate wird die Pathogenreduktion z. B. flächendeckend in der Schweiz eingesetzt. Für Erythrozytenkonzentrate und für Vollblut sind Verfahren in der Entwicklung. Nachteile der zur Zeit noch kostenintensiven Maßnahme sind u. a. eine teilweise erregerspezifisch unterschiedliche Effizienz der Abreicherung bzw. mögliche Schäden der therapeutisch wirksamen Bestandteile, über deren klinische Relevanz kontrovers diskutiert wird.<sup>24,25</sup> Therapeutische Plasmen, die mittels SD (Solvent-Detergent)-Verfahren pathogenreduziert wurden, lassen sich alternativ zu quarantänegelagerten Produkten einsetzen. In die industrielle Herstellung plasmabasierter Blutprodukte (z. B. Gerinnungsfaktorenkonzentrate, Immunglobuline) sind Virusabreicherungsverfahren seit Jahren integriert.<sup>7</sup> Die Erfahrungen belegen ein hohes Sicherheitsprofil bei der Verhinderung transfusionsassoziierter Infektionen.

#### Seltene Blutgruppenantigenmuster

Blutgruppenantigenmuster spiegeln die Ethnizität wider. Insofern zeigen Geflüch-

tete und Asylsuchende, die nach Deutschland kommen, häufig und z. T. erhebliche Unterschiede zu Europäern. Beispielsweise sind variante Allele im ohnehin komplexen Rhesus-Faktor-System als sog. DAU („D afrikanischen Ursprungs“) bekannt.<sup>26</sup> Nach Gabe von Erythrozyten europäischer Spender können Afrikaner gegen die für sie fremden, jedoch hochfrequent in Europa vorkommenden Antigene irreguläre Antikörper bilden. Diese Antikörper sind oft nur in Speziallaboratorien mit limitiert zur Verfügung stehenden Reagenzien und Testerythrozyten zu differenzieren. Bei weiteren Transfusionen muss antigenkompatibles Blut verabreicht werden, um antikörpervermittelte Transfusionsreaktionen zu vermeiden. Blutspender aus unseren Breiten besitzen allerdings kaum die dafür benötigten Antigenkonstellationen.<sup>27</sup> Hinzu kommt, dass unter Migranten chronisch transfusionsbedürftige Patienten z. B. wegen ausgeprägter Thalassämie oder Sichelzellanämie sind.<sup>28</sup> Zur Vermeidung von Alloimmunisierungen sollte bei diesen Patienten, soweit möglich, antigenkompatibel transfundiert werden. Das erschwert die Blutbereitstellung zusätzlich.

Um die Versorgung von Angehörigen anderer Ethnizitäten mit erythrozytären Blutkomponenten sicher zu stellen, sind regelmäßig spendende Personen aus entsprechenden Herkunftsgebieten unerlässlich. Das gilt analog für die hier nicht betrachtete Stammzelltransplantation.



Erfolgskritische Voraussetzungen sind eine kultursensible Werbung und die Ansprache potenzieller Spender in einer ihnen vertrauten Sprache. Nachgedacht werden muss auch über die laut Hämotherapierichtlinien bestehende Rückstellungsfrist von vier Jahren bei Geburt bzw. Aufwachsen in einem Malaria-Endemiegebiet bzw. einem Aufenthalt dort über sechs Monate.

Bei Spendern anderer Ethnizitäten ist die Phänotypisierung möglichst vieler Blutgruppensysteme empfehlenswert. Damit lassen sich für Patienten mit irregulären Antikörpern auch gegen hochfrequent in Europa vorkommende Antigene zeitnah ausreichend kompatible Spender finden.<sup>29,30</sup>

Um diese und andere Herausforderungen zu bewältigen, wurde z. B. das Projekt "BluStar.NRW" gegründet. Es engagiert sich für die Gewinnung und Typisierung von Flüchtlingen und Migranten als potenzielle Blut- und Stammzellspender. Gefördert mit Mitteln des Europäischen Fonds für regionale Entwicklung konnten bis in die Sommermonate 2018 ca. 1300 Blutspender und mehr als 500 Stammzellspender aus 30 Ländern registriert und untersucht werden. Darunter befinden sich auch Personen mit bei uns sehr seltenen Phänotypen.<sup>31,32</sup>

In den letzten Jahren wird die Differenzierung von Antikörpern gegen hochfrequente Blutgruppenmerkmale durch zunehmend verfügbare, lösliche rekombinante Blutgruppenproteine (rBGP) erleichtert. Nach Zusatz des spezifischen rBGPs werden die Antigenbindungsstellen des Antikörpers im Patientenplasma blockiert und der Antikörper kann nicht mehr an die entsprechenden Testerythrozytenantigene binden. Durch die fehlende Agglutination ist der Antikörper entsprechend der Spezifität des rBGPs nachgewiesen.<sup>33</sup> Weiterhin sind erste Versuche mit immortalisierten erythroiden Progenitorzellen zur Produktion von Testerythrozyten mit seltenen Antigenmustern vielversprechend.<sup>34</sup>



Regelmäßige Blutspender außereuropäischer Ethnizitäten sind unerlässlich.

### Ausblick

Die Globalisierung stellt auch die Transfusionsmedizin vor anspruchsvolle Aufgaben. Neue Ideen und Lösungsansätze sowie die notwendige Flexibilität sind vorhanden – gute Voraussetzungen, um auch diese Herausforderungen zu meistern.

\* **Arboviren (arthropod-borne viruses):** Viren, die durch Arthropoden (Gliederfüßer wie Moskitos, Sandfliegen und Zecken) übertragen werden.

\*\* **Vektor:** Organismus, der einen Erreger von einem Wirtsorganismus zu einem anderen transportiert.

\*\*\***Antigendrift:** langsame, kontinuierliche und zufällige Veränderung (Punktmutationen) von immunitätsbildenden Oberflächenstrukturen von Viren.

**Antigenshift:** genomischer Segmentaustausch zwischen Virusstämmen.

### Literatur

- 1 European Commission (2013): Specific contract No. EAH/2013/Health/24
- 2 Kurth R: hämotherapie (2003); 1:6–12
- 3 Zappa A et al: Blood Transf (2009); 7:167–171
- 4 Pajares Herraiz AL: Biomed J Sci&Tech Res (2017); 1(2): <https://biomedres.us/pdfs/BJSTR.MS.ID.000167.pdf>
- 5 Semenza JC et al: FEMS Microbiol Letters (2018); 365(2): <https://doi.org/10.1093/femsle/fnx244>
- 6 <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-albopictus-current-known-distribution-june-2018>
- 7 van Kraaij MG et al: Transfusion (2013); 53:716–721
- 8 AK Blut Stellungnahme Influenzaviren: Bgbl (2007); 50:1184–1191
- 9 Pirelli L et al: Transfusion (2018); 59: <https://doi.org/10.1111/trf.14892>
- 10 Dodd RY: Br J Hem (2012); 159:135–142
- 11 Lindgren E et al: Science (2012); 336:418–419
- 12 Gossner CM et al: Eurosurveill (2017); 22(18): <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.18.30526>
- 13 [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood\\_tissues\\_organs/docs/wmv\\_preparedness\\_plan\\_2012.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/wmv_preparedness_plan_2012.pdf)
- 14 Semenza JC et al: PLOS Negl Trop Dis (2013); <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002323>

- 15 Semenza JC: Int J Environ Res Public Health (2015); 12:6333–6351
- 16 Oei W et al: Transfusion (2013); 53:1421–1428
- 17 Oei W et al: Transfusion (2016); 56:2108–2114
- 18 Mapako T et al: BMC Infectious Diseases (2016); 16: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1452-z>
- 19 Kiely P et al: Transf Med Rev (2017); 31:54–164
- 20 Semenza JC et al: Env Health (2016); 15:125–136
- 21 <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/haemovigilanz/abgeschlossene-verfahren-bescheide/abgeschlossene-verfahren-haemovigilanz-node.html#doc8077436bodyText31>
- 22 [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK\\_Blut/Stellungnahmen/stellungnahmen\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/stellungnahmen_node.html)
- 23 Seed CR: ISBT Science Series (2014); 9:6–13
- 24 Seifried E et al: Blood Transfus (2011); 9:371–376
- 25 Schlenke P: Transfus Med Hemoth (2014); 41:309–325
- 26 Ahrens N: Trillium Diagnostik (2017); <https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-diagnostik/trillium-diagnostik-ausgaben-2017/td-12017/schwerpunkt-migration-und-medizin/ethnische-unterschiede-in-der-immunhaematologie.html>
- 27 Wagner FF: hämotherapie (2016); 26:25–31
- 28 Kunz BJ et al: Pediatric Blood & Cancer (2017); 64: <https://doi.org/10.1002/pbc.26550>
- 29 Wagner FF et al: Transf Med Hemoth (2018); 45:225–237
- 30 Khan J et al: Transf Med Hemoth (2018); 45:271–276
- 31 Reimer T et al: hämotherapie (2018); 31:38–40
- 32 Lenz V et al: Poster PS-2A-3: 51. Jahrestagung der DGTI September 2018
- 33 Seltsam A: hämotherapie (2016); 26:19–24
- 34 Chou ST: Transfusion (2018); 58: 2469–2471

### Korrespondenzadresse



Dr. med. Volkmar Schottstedt  
Schottstedt Lab-Consulting  
Brieger Str. 15  
58640 Iserlohn  
schoconsultant@t-online.de