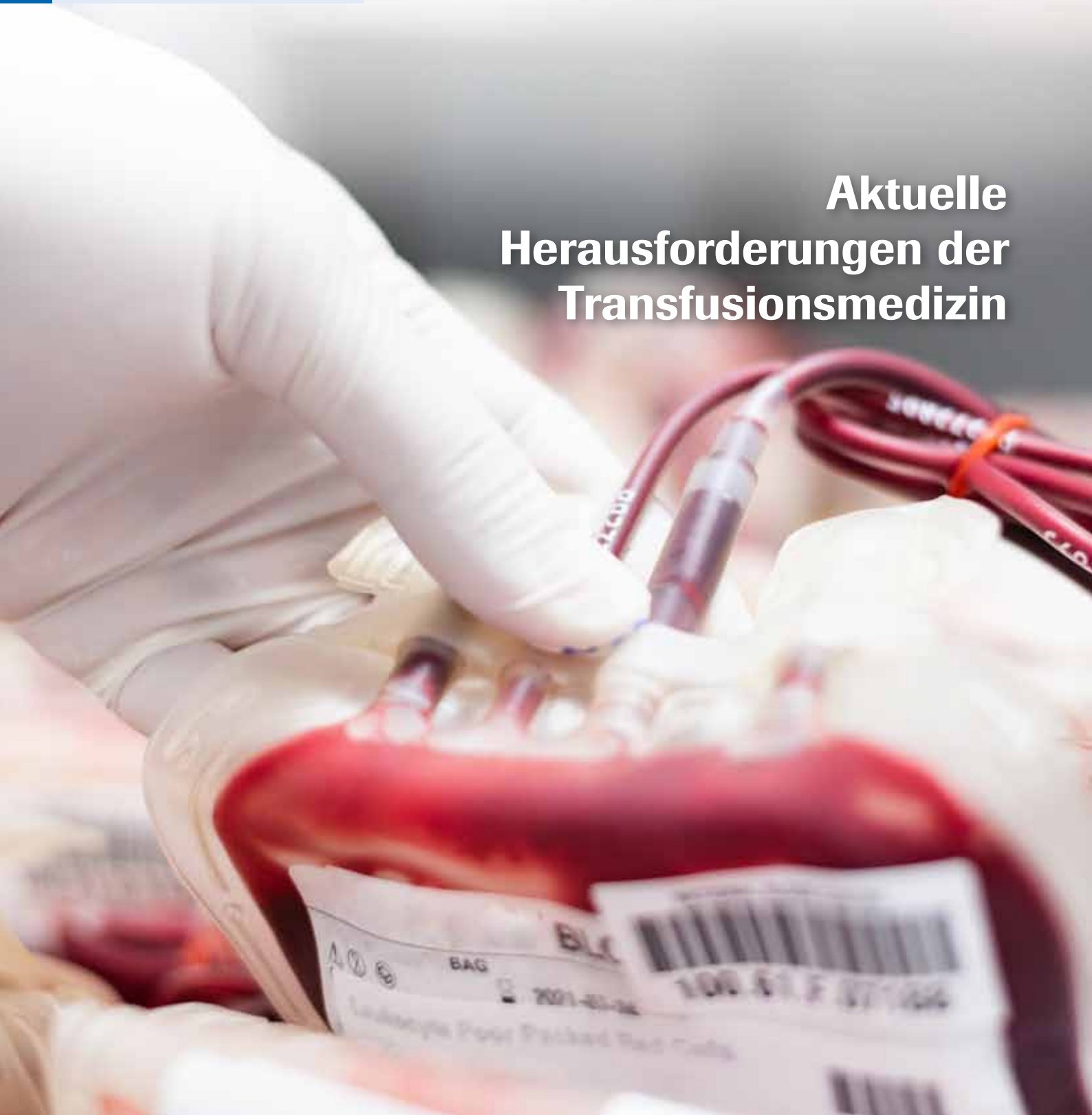


Dia
News

Diagnostik im Dialog

der Roche Diagnostics Deutschland GmbH

**Aktuelle
Herausforderungen der
Transfusionsmedizin**





Ute Reimann
Chefredakteurin „Diagnostik im Dialog“

Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser,

die Urlaubszeit beginnt und damit begeben sich auch wieder diverse Krankheitserreger auf Reisen. Als blinde Passagiere können sie neue Lebensräume erreichen und besiedeln. Das hohe globale Migrationsaufkommen fördert zusätzlich die „Umsiedelung“ von Keimen und darüber hinaus von ethnisch bedingten Blutgruppenantigenen. Globalisierung stellt die Transfusionsmedizin vor erhebliche Herausforderungen und bedarf regulatorischer Konsequenzen im Blutspendewesen. Ein weiterer aktueller Fokus der Transfusionsmedizin liegt auf dem sparsamen Umgang mit Fremdblut – vornehmlich nicht aus ökonomischen

sondern aus patientenzentrierten Gründen. „Patient Blood Management“ heißt dieses Konzept mit dem Ziel, die patienteneigenen Blutressourcen zu stärken. Vernetzt wie wir sind, haben wir zunehmend mit vormals exotischen Krankheitserregern zu kämpfen, schaffen es andererseits aber nicht, heimische Infektionskrankheiten durch konsequentes Impfverhalten zu eliminieren. Mangelnde Impfbereitschaft ist eine ebenfalls globale Herausforderung – für Medizin und Gesundheitspolitik. Ich wünsche Ihnen beim Lesen dieser Ausgabe viel Spaß und Erkenntnisgewinn.

Inhalt

- 3 **[Medizin]** Patient Blood Management
- 7 **[Medizin]** Globalisierung – Herausforderungen für die Transfusionsmedizin
- 11 **[Gesundheitspolitik]** Hepatitis E und Transfusionsmedizin – Bundesoberbehörde ordnet Blutspenderscreening ab 2020 an
- 14 **[Gesundheitspolitik]** Mangelnde Impfbereitschaft – Globale Bedrohung unserer Gesundheit
- 18 **[Medizin]** Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen – Neue Leitlinie für Diagnose und Therapie
- 20 **[Medizin – Für Sie gelesen]** Erweiterte Aussage des sFlt-1/PIGF-Quotienten
- 21 **[Produkte & Services]** Launch **cobas® pro** integrated solutions

Veranstaltungen und Kongresse

Link zur Website: www.roche.de/diagnostics-veranstaltungen

Impressum

Herausgeber

Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Geschäftsführer Christian Paetzke
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

Telefon +49 621 759 0
Telefax +49 621 759 2890
Registergericht AG Mannheim HRB 708167
USt.Nr. DE268638091

V.i.S.d.P. (Chefredaktion)

Ute Reimann
Kommunikation

Die dargestellten Inhalte der Gastautoren geben die subjektive Einschätzung der Autoren wieder. Die Roche Diagnostics Deutschland GmbH übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit dieser Informationen.

© 2019 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

COBAS, ELECSYS sind Marken von Roche. Andere Marken sind Marken der jeweiligen Eigentümer.

Patient Blood Management

Prof. Dr. Patrick Meybohm, Anahita Regaei, Mona Jung-König, Sandra Ohm, Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski, Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt



Vorschnellen Griff zum Blutbeutel vermeiden.

Es steht außer Frage, die Bluttransfusion kann eine essentielle und lebensrettende Maßnahme sein. Vielfach jedoch erfolgt der Griff zum Blutbeutel vorschnell oder gar prophylaktisch. "Patient Blood Management" (PBM) macht sich als multidimensionales klinisches Konzept für einen rationalen Umgang mit Blutprodukten stark und verbessert so die Sicherheit der Patienten. Ziel ist, die patienteneigenen Blutressourcen präoperativ zu stärken und intra- sowie postoperativ durch den Einsatz fremdblutsparender Maßnahmen zu schonen. Die Transfusion von Fremdblut erfolgt nur noch bei geprüfter Indikation. So werden weniger Patienten den potentiellen Risiken einer Bluttransfusion ausgesetzt. Zunehmend mehr Kliniken in Deutschland und Europa setzen das von der WHO seit 2010 geforderte Konzept um.¹

Bei Massivblutungen oder chirurgischen Risikoeingriffen mit akuter Blutung und kritischem Hämoglobin-Abfall ist die Verabreichung allogener* Erythrozytenkonzentrate (EK) oft eine essentielle Maßnahme. Getreu des kaum hinterfragten Dogmas eines durchweg positiven Effekts von Bluttransfusionen wird jedoch vielfach vorschnell, teils sogar prophylaktisch, zum Blutbeutel gegriffen. Tatsächlich jedoch stellt die EK-Transfusion eine „Mini-Transplantation des flüssigen Organs Blut“ mit immunologischen und nicht-immunologischen Risiken dar (Tab. 1).

Aufgrund der gängigen Praxis überrascht es wenig, dass die Fremdbluttransfusion in vielen Ländern auf den Spitzenplätzen der zu häufig genutzten Therapien vertreten ist.²

Ebenso wenig überrascht es, dass die Anzahl transfundierter Blutkonserven deutschland-, europa- und weltweit stark divergiert. Werden bei uns durchschnittlich 50 Einheiten

- Übertragungen von Bakterien, Viren, Parasiten oder Prionen
- Transfusionsassoziierte Volumenüberladung
- Zitrat-Überladung
- Allergische Transfusionsreaktion
- Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion
- Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz
- Hämolytische Transfusionsreaktion
- Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Erkrankung
- Transfusionsassoziierte Immunmodulation

Tab. 1: **Risiken einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten**

Präoperative Anämie – stärkster Prädiktor einer perioperativen Fremdbluttransfusion.



pro 1000 Einwohner (und damit mehr als in jedem anderen europäischen Land) transfundiert, sind es in den Niederlanden nur 34 Einheiten pro 1000 Einwohner.

PBM – sicher und rationell

PBM ist ein mehrdimensionales, evidenzbasiertes klinisches Konzept mit großem Potential, den medizinischen und ökonomischen Herausforderungen gerecht zu werden. Das hat die WHO bereits im Jahr 2010 anerkannt.¹ PBM unterstützt das medizinische Personal bei einer korrekten Indikationsstellung von Fremdblutpräparaten, hält Alternativtherapien bereit und fördert die interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Die Anwendung von PBM im klinischen Alltag beruht vor allem bei chirurgischen Patienten auf drei Säulen (Abb. 1):

- Präoperatives Anämiemanagement
- Minimierung der perioperativen Blutverluste und mehr Nutzung fremdblutsparender Maßnahmen
- Rationaler Einsatz von Blutkonserven auf Basis einer adäquaten Beurteilung und Ausschöpfung der patienteneigenen Anämietoleranz.

Trotz des stetig zunehmenden wissenschaftlichen und öffentlichen Interesses verläuft die Umsetzung der PBM-Maßnahmen bisher schleppend. Neue Studienerkenntnisse werden die Implementierung jedoch weiter

unterstützen. Im Rahmen eines Pilotprojektes nutzen beispielsweise seit dem Jahr 2013 die Universitätsklinika Frankfurt, Bonn, Münster und Kiel dieses Konzept und haben gleichzeitig den Grundstein für das deutsche „Patient-Blood-Management-Netzwerk“ gelegt.

Belegt durch eine wissenschaftliche Begleitevaluation des Pilotprojekts und die Datenanalyse von knapp 130 000 stationären Patienten, erwies sich die Implementierung von PBM als gleichzeitig sicher und mit bis zu 50 % weniger EK-Transfusionen als äußerst rationell.³ Vor kurzem wurde erstmalig eine Metaanalyse von 17 PBM-Studien mit mehr als 200 000 Patienten publiziert.⁴ Die Ergebnisse sind eindrucksvoll:

- Reduktion des EK-Verbrauchs um 39 %
- Verkürzung der mittleren Krankenhausverweildauer um einen halben Tag
- Reduktion postoperativer Komplikationen um 20 %
- Reduktion der Sterblichkeit im Krankenhaus um 11 %

Dem im Jahr 2014 am Universitätsklinikum Frankfurt gegründeten deutschen „Patient-Blood-Management-Netzwerk“ gehören mittlerweile mehr als 100 Kliniken an. Sie werden durch das Frankfurter PBM-Team bei der Umsetzung der erforderlichen Maßnahmen unterstützt. Darüber hinaus entstanden 2016 das „European PBM Network“ und 2017 das „World PBM Network“. Um möglichst jedes Krankenhaus in die Lage

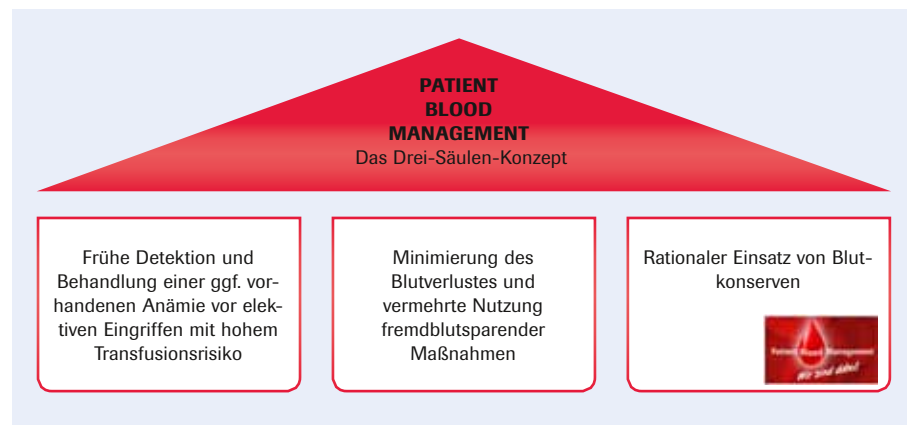


Abb. 1: Die drei Säulen des Patient-Blood-Management-Konzepts (Quelle: Universitätsklinikum Frankfurt, modifiziert)

zu versetzen, das PBM-Konzept zu implementieren, wurden auf Basis der drei PBM-Säulen mehr als 100 Einzelmaßnahmen formuliert, deren Anwendung den finanziellen, personellen und strukturellen Voraussetzungen jeweils individuell angepasst werden kann.⁵

Präoperatives Anämiemanagement

Im Vorfeld einer Operation leiden etwa 30 % der Patienten an einer Anämie (WHO-Definition: Hämoglobinwert (Hb) = ♀ < 12 g/dl, ♂ < 13 g/dl). Anämie ist ein eigenständiger und unabhängiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen und höhere postoperative Sterblichkeit. Zusätzlich stellt die Anämie den stärksten Prädiktor für eine perioperative Fremdbluttransfusion dar – wobei diese häufig nur Resultat einer unzureichenden präoperativen Vorbereitung des Patienten ist.

In ca. 30 % aller Fälle ist Eisenmangel Ursache der Blutarmut. Dieser lässt sich präoperativ einfach und kurzfristig korrigieren – beispielsweise durch intravenöse Eisensupplementation. Sind die Ursachen der Anämie anderer Genese, kann die Gabe von Vitamin B12, Folsäure oder Erythropoetin indiziert sein. Für einen optimalen Behandlungserfolg ist es essentiell, anämische Patienten möglichst frühzeitig zu identifizieren. Dabei sollten insbesondere solche mit einer Transfusionswahrscheinlichkeit > 10 % sowie einem erwarteten Blutverlust > 500 ml im Fokus von Diagnostik und Therapie stehen. Wenn indiziert, erfolgt eine Algorithmus-basierte präoperative Anämiekorrektur (Abb. 2).

Auf diese Weise lassen sich die patienteneigenen Ressourcen optimieren und der spätere Fremdblutbedarf automatisch und einfach reduzieren. Die Einrichtung einer Anämie-Ambulanz kann das präoperative Anämiemanagement maßgeblich fördern.

Prävention vor erworbener Anämie

Im perioperativen Verlauf geht das Blutvolumen des Patienten durch diagnostische

Blutentnahmen weiter verloren. Häufig führt dies zu einer im Krankenhaus erworbenen Anämie. Dies ist insbesondere bei Intensivpatienten relevant, bei denen ein wöchentlicher Blutverlust von bis zu 500 ml beobachtet werden kann (≈ Volumen zweier EKs)! Es überrascht demnach nicht, dass die auf Intensivstation ohnehin hohe Anämieprävalenz innerhalb einer Woche nach Aufnahme auf über 90 % steigt. Durch kleinere Blutentnahmeröhrchen, eine optimierte Entnahmefrequenz sowie eine strengere Indikationsstellung zur Blutentnahme, lassen sich iatrogene Blutverluste relativ leicht reduzieren – bei gleichbleibender diagnostischer Qualität.

Minimierung perioperativer Blutverluste

Perioperative Blutverluste müssen möglichst gering und patienteneigene Blutreserven möglichst groß gehalten werden.

Diese Herangehensweise hat v. a. bei stark blutenden Patienten großes Potential und sollte am besten durch ein standardisiertes Massivblutungs-Protokoll koordiniert sein.

Zu Behandlungsbeginn muss die adäquate chirurgische Blutstillung stehen. Vor einer nachfolgenden Algorithmus-basierten Therapie der Hämorrhagie und Koagulopathie, sollten die physiologischen Rahmenbedingungen einer optimalen Hämostase sichergestellt sein (u. a. pH > 7,2; ionisiertes Calcium > 1,0 mmol/mol; Körperkerntemperatur > 36°C). Die Gerinnungsdiagnostik kann durch den Einsatz aggregometrischer oder viskoelastischer Methoden, die eine detaillierte Überwachung des Gerinnungsprozesses in nahezu Echtzeit ermöglichen, unterstützt werden. Sie registrieren abfallende Gerinnungsfak-

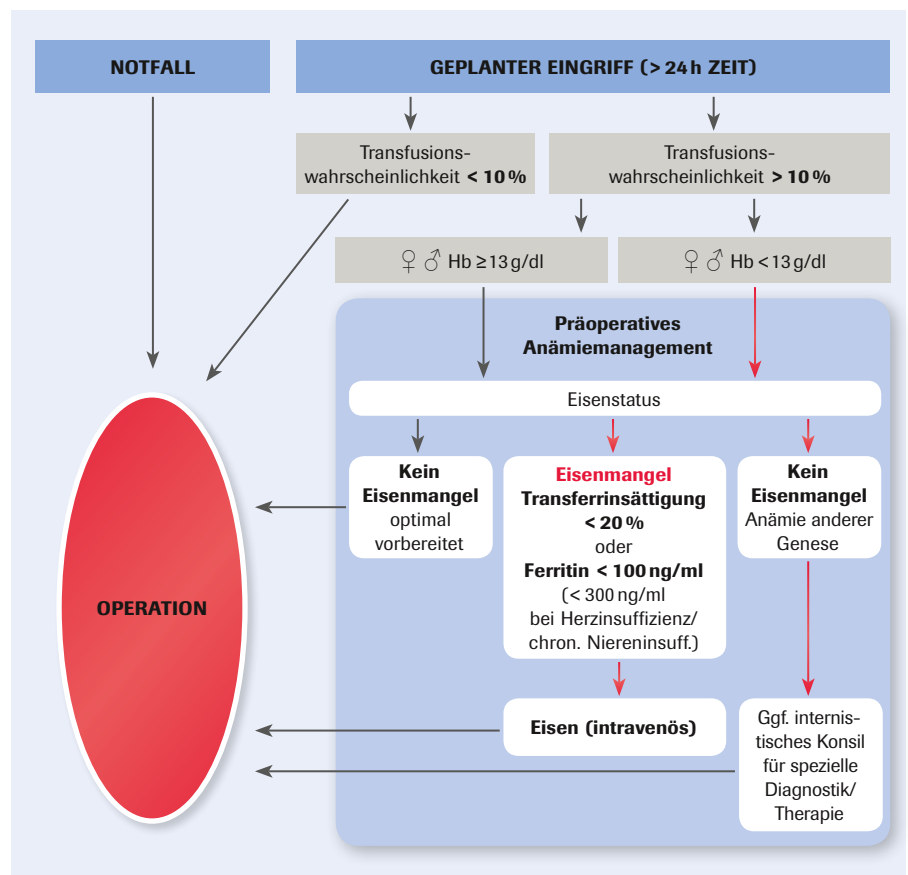


Abb. 2: Algorithmus zum präoperativen Anämiemanagement (Quelle: Universitätsklinikum Frankfurt, modifiziert)



Häufige diagnostische Blutentnahmen – eine Ursache iatrogenen Anämien.

toren und eignen sich auch zur Steuerung der Gerinnungstherapie.

Maschinelle Autotransfusion

In vielen Fällen lassen sich durch maschinelle Autotransfusion unnötige irreversible Blutverluste reduzieren. Darunter ist das intraoperative Auffangen, Reinigen und Zurückführen von Wundblut als autologe Transfusion zu verstehen, was unnötige Fremdbluttransfusionen vermieden hilft. Der Einsatz dieser effektiven Methode ist bereits ab einem geschätzten intraoperativen Blutverlust von 500 ml medizinisch und ökonomisch sinnvoll. Kontraindikationen, wie Infektion oder Kontamination des Eigenblutes, müssen vor Rückführung sicher ausgeschlossen werden. Bei Tumorpatienten wäre eine Aufbereitung des Wundblutes durch Bestrahlung oder zukünftig durch leukozytendepletierende Filter denkbar. Dies sollte bereits aktuell bei Patienten mit schwieriger Antikörper-/Blutgruppenkonstellation erfolgen.

Rationale Transfusionstrigger

Therapeutisches Ziel einer Bluttransfusion ist die Vermeidung einer anämischen Hypoxie und nicht ausschließlich die Korrektur des Hb-Wertes. Entsprechend empfiehlt die Bundesärztekammer eine multifaktorielle Indikationsstellung.⁶ Sie berücksichtigt die individuelle Anämietoleranz, den akuten klinischen Zustand des Patienten sowie den physiologischen Transfusionstrigger.

Tatsächlich können Patienten mit normaler Herz-Kreislauf-Funktion niedrigere Hb-Werte (6–8 g/dl) sehr gut kompensieren und tolerieren. Die Indikation einer Bluttransfusion ist dann nicht gegeben und Patienten werden nicht unnötigerweise vermeidbaren Risiken ausgesetzt. Folglich sollte vor jeder Transfusion eine umfassende Risiko-Nutzen-Analyse stehen und mit Hinblick auf transfusionsassoziierte Risiken eine rationale Transfusionsstrategie anvisiert werden. Bisher ließ sich kein Vorteil einer liberalen (Ziel-Hb-Wert 9–11 g/dl) gegenüber einer restriktiven Transfusionsstrategie (Ziel-Hb-Wert 7–9 g/dl) zeigen. Interessanterweise sinkt die Anzahl transfundierter EKs bereits durch die Einführung (elektronischer) Anforderungsformulare mit integrierter Entscheidungshilfe. Die verpflichtende Angabe des Transfusionsgrundes auf diesen Formularen kann den Umgang mit Fremdblut weiter vereinfachen.

Fazit

Das primäre Ziel des PBM ist die Steigerung der Patientensicherheit. Dies wird erreicht, indem patienteneigene Blutressourcen präoperativ gestärkt und inter- sowie postoperativ geschont werden. Gleichzeitig werden perioperative Bluttransfusionen reduziert und weniger Patienten den potentiellen Gefahren einer Fremdbluttransfusion ausgesetzt. Ein sensiblerer Umgang mit Blutpräparaten kann darüber hinaus helfen, die als Folge des demographischen Wandels knapper werdenden wertvollen Blutressour-

cen zu schonen. Denn auch für die Zukunft müssen dann, wenn eine adäquate Patientenversorgung nur mittels Bluttransfusion realisierbar ist, genügend Blutkonserven vorhanden sein.

* **Allogen:** Fremdspende (ggü. autolog – Eigenspende)

Literatur

- 1 WHO Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management (2011); https://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf
- 2 Callum JL et al: Transfusion (2014); 54:2344–2352
- 3 Meybohm P et al: Ann Surg. (2016); 264(2):203–211. doi: 10.1097/SLA.0000000000001747
- 4 Althoff FC et al: Ann Surg. (2018); Nov 9. doi: 10.1097/SLA.0000000000003095. [Epub ahead of print]
- 5 Meybohm P et al: Transfusion Medicine Reviews (2017); 31:62–71
- 6 Bundesärztekammer (2017): <https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizinethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/richtlinie/>

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Patrick Meybohm
Stellv. Direktor der Klinik für
Anästhesiologie, Intensivmedizin
und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
patientbloodmanagement@kgu.de
www.patientbloodmanagement.de

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 Ver siebenfachung des Reiseverkehrs und eine Ver sechsfachung des Welthandels mit steigender Tendenz festgestellt.¹ 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.² 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.³ 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).⁴

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),^{3,5,6} 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.^{7,8} Andererseits zeigte der Chikungunya-Ausbruch 2017 in Rom die gravierenden Auswirkungen transfusionsmedizinisch relevanter Infektionen auf die Blutversorgung.⁹ 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.¹⁰

Entscheidend ist das Wechselspiel aus ökologischen, klimatischen Veränderungen und weiteren Faktoren sowie deren Einfluss auf Vektoren von Infektionen und Erregern exakt zu erfassen.¹¹ Dies geschieht z. B. durch saisonale Surveillance-Maßnahmen und eine Meldepflicht von Erkrankungen.¹² 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.¹³ 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.^{14,15}

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

- 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.¹⁶⁻¹⁹ Aus den Ergebnissen lassen sich gezielte präventive Maßnahmen ableiten (s. unten).^{4,20} 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.²¹ Seit 1.10.2018 sind die Blutspendedienste in Deutschland verpflichtet, Aufenthalte von Spendern in vom PEI regelmäßig aktualisierten Ausbreitungsgebieten bestimmter Infektionen

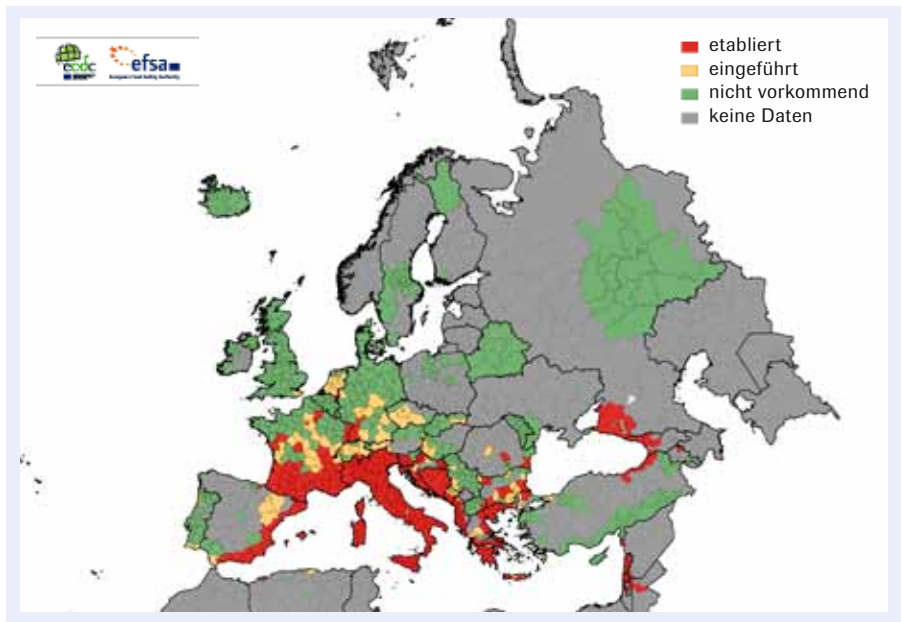


Abb. 1: **Verbreitung der Asiatischen Tigermücke (*Aedes albopictus*) in Europa;** Quelle: ECDC und EFSA, die dargestellten Daten wurden durch das VectorNet-Projekt gesammelt. © EuroGeographics; © UN-FAO; © Turkstat. Stand 1. Juni 2018 ECDC (mod aus 6).



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.²²

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.^{7,23} 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.²¹ 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.^{24,25} 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.⁷ 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.²⁶ 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.²⁷ Hinzu kommt, dass unter Migranten chronisch transfusionsbedürftige Patienten z. B. wegen ausgeprägter Thalassämie oder Sichelzellanämie sind.²⁸ 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.^{29,30}

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.^{31,32}

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.³³ Weiterhin sind erste Versuche mit immortalisierten erythroiden Progenitorzellen zur Produktion von Testerythrozyten mit seltenen Antigenmustern vielversprechend.³⁴



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
- 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
- 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

Hepatitis E und Transfusionsmedizin

Bundesoberbehörde ordnet Blutspenderscreening ab 2020 an

Prof. Dr. Michael Schmidt, Deutsches Rotes Kreuz, Blutspendedienst Institut Frankfurt



Transfusionsbedingte Infektionen mit dem Hepatitis-E-Virus (HEV) sind phylogenetisch belegt. Hohe HEV-Inzidenzraten bei Blutspendern und Beschreibungen klinisch gravierender Infektionen bekräftigen einen dringenden Handlungsbedarf für die Transfusionsmedizin. Ab dem 1. Januar 2020 ist für alle zellulären Blutprodukte und ein Jahr später auch für therapeutisches Plasma das Screening auf HEV bei Blutspendern gesetzlich vorgeschrieben.

Damit ein Virus transfusionsmedizinische Relevanz besitzt, müssen folgende Bedingungen vorliegen:

- Die Infektion muss mit einer asymptomatischen Periode beginnen, da klinisch symptomatische Spender nicht zur Spende zugelassen werden.
- In der asymptomatischen Periode muss eine Virämie vorliegen.
- Die Infektion muss mit einem schwerwiegenden Krankheitsbild verbunden sein.

Publizierte Beispiele

Im Jahr 2004 erschien ein erster Bericht über eine transfusionsbedingte Infektion mit HEV.¹ Ein 67 Jahre alter Patient erhielt bei einer Herzoperation 14 FFPs, 8 EKs und 1 TK*. Vor der Operation war der Patient negativ für HEV. 40 Tage postoperativ ließen sich sowohl das Virus selbst als auch Antikörper (IgM und IgG) gegen HEV nachweisen. Phylogenetische Untersuchungen belegten den transfusionsmedizinischen Zusammenhang.

Die eindrucksvolle Arbeit von Hewitt et al. aus dem Jahr 2014² belegte über Rückverfolgungsuntersuchungen bei 79 HEV-positiven Mehrfachspendern die große Bedeutung des HEV für die Transfusionsmedizin. Bei 18 von insgesamt 43 untersuchten transfundierten Patienten (42 %) konnte HEV nachgewiesen und der transfusionsmedizinische Zusammenhang hergestellt werden.

Huzly et al.³ beschrieben zwei HEV-positive Thrombozytapherese** von einem Spen-

der. In einem Fall trat bei einem 47-jährigen immunsupprimierten Mann nach sechs Monaten eine HEV-Infektion auf. Die HEV-Konzentration im Thrombozytaphereseprodukt betrug hier lediglich 120 IU/ml. Im anderen Fall, einem 71-jährigen, ebenfalls immunsupprimierten Mann, kam es dagegen trotz höherer HEV-Konzentration (490 IU/ml) nicht zur Infektion. Dieses Beispiel zeigt deutlich, dass es in der Risikobetrachtung für eine minimale Infektionsdosis sowohl auf die Viruskonzentration im Blutprodukt als auch auf den Immunstatus des Patienten ankommt.

In diesem Zusammenhang haben Kamps et al. von der Bundesoberbehörde eine risikobasierte Analyse durchgeführt.⁴ Danach lassen sich bei einem Spenderscreening mit einer analytischen Sensitivität von 2000 IU/ml 80 % aller HEV-Infektionen nachweisen. Die Simulationsstudie der Arbeitsgruppe zeigt, dass jede Teststrategie zu einer Risikominderung nicht jedoch zu einer vollständigen Risikoeeliminierung führt.

Aktuelle Screeningmaßnahmen

Der Blutspendedienst Baden-Wuerttemberg/Hessen hat bereits im Oktober 2018 eine selektive Spendertestung auf HEV eingeführt und untersucht darüber hinaus seit 2014 alle Spenden des Österreichischen Roten Kreuzes auf HEV. Die maximale Poolgröße beträgt 96 Spenden pro Minipool. Abb. 1 zeigt die vergleichbare Inzidenzrate vom Blutspendedienst Baden-Wuerttemberg/Hessen bzw. vom Österreichischen Roten Kreuz bei identischen Screeningbedingungen (96er-Poolverfahren und Verwendung des cobas HEV Assays von Roche Diagnostics). Dies lässt auch auf vergleichbare Infektionsrisiken in beiden Ländern schließen.

Die sehr hohe Inzidenzrate von ca. 1:1700 belegt zum einen die dringende Notwendigkeit eines HEV-Spenderscreenings. Verglichen damit liegen die Inzidenzraten etablierter Screeningparameter, wie z. B. HIV-1 (ca. 1:100 000 in Deutschland) oder HCV (1:15 000) signifikant niedriger. Zum anderen bedeutet die hohe Inzidenzrate, dass es neben Blutprodukten weitere Quellen für HEV-Infektionen geben muss. Das größte Infektionsrisiko liegt im Verzehr von unzureichend erhitztem Schweinefleisch.

Abb. 2 zeigt eine Untersuchung von 34 HEV-NAT-positiven Spenden auf HEV-IgM- und IgG-Antikörper im Blutspendedienst Baden-Wuerttemberg/Hessen. In 25 dieser 34 Spenden (73,5 %) wurden keine entsprechenden Antikörper nachgewiesen – ein Hinweis darauf, dass es sich in der Regel um akute HEV-Infektionen handelt.

Gesetzliche Regelungen

Mit dem Stufenplanbescheid der Bundesoberbehörde vom 05.02.2019 wird für alle zellulären Blutprodukte das Spenderscreening auf HEV ab dem 01.01.2020 und für das therapeutische Plasma ab dem 01.01.2021 verbindlich vorgeschrieben.

Zunächst wird eine analytische Sensitivität von maximal 2000 IU/ml (95 % level of detection (LOD)) festgesetzt. Da der Stufenplan jedoch die verlässliche Detektion von 2000 IU/ml vorsieht, fordert ein zusätzliches

Dokument der Bundesoberbehörde, dass bei einem Spenderscreening in Minipools von mehr als 48 Spenden pro Pool zusätzlich zu den Assaykontrollen eine externe Laufkontrolle mit einer Konzentration von

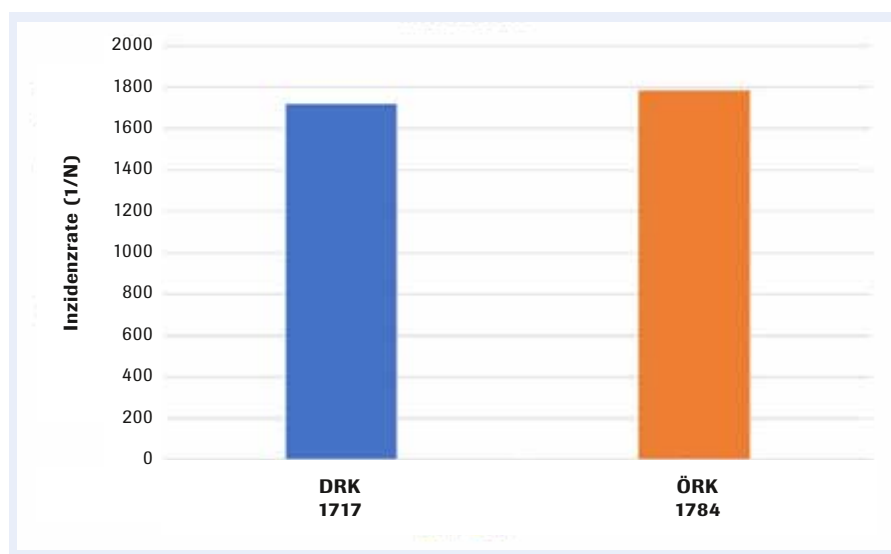


Abb. 1: **Inzidenzrate HEV in Deutschland und Österreich.** Untersucht wurden von 2014 bis 2016 im Österreichischen Roten Kreuz (ÖRK) 157 070 Spenden auf HEV im 96er-Minipool-Verfahren. 88 dieser Proben waren positiv. Bei entsprechenden Untersuchungen des Deutschen Roten Kreuzes (DRK) Baden-Württemberg/Hessen von Oktober bis Dezember 2018 wurden aus 5150 Spenden drei HEV-positive Proben identifiziert. (Quelle: M. Schmidt)

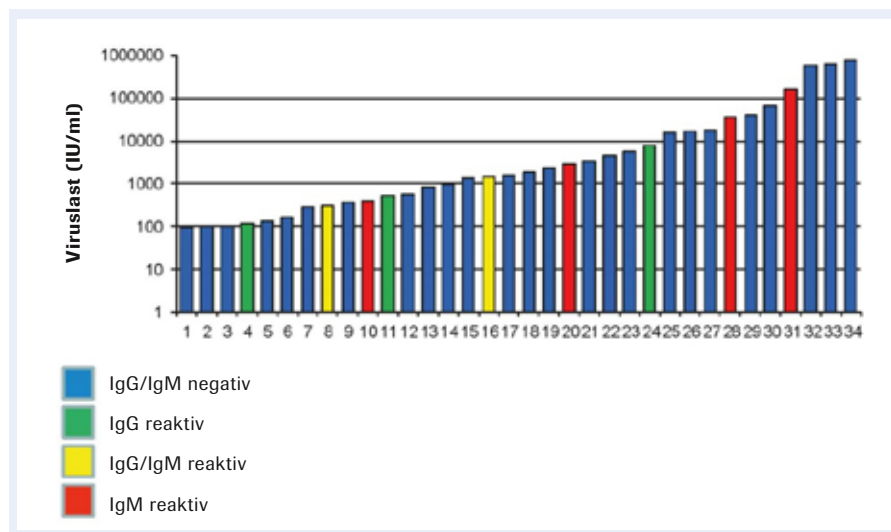
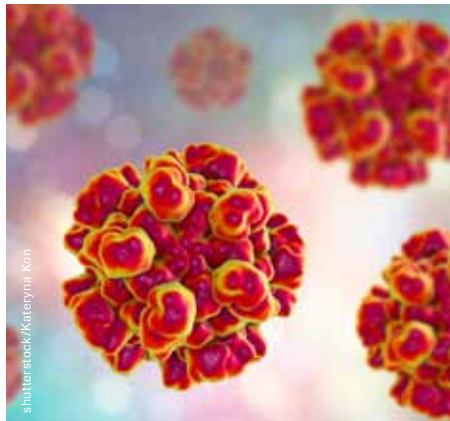


Abb. 2: **Nachweis von HEV-Antikörpern bei HEV-NAT-positiven Spenden.** In einer ersten Evaluationsstudie (2012 bis 2014) wurden 34 HEV-NAT-positive Spenden auf HEV-IgM- und IgG-Antikörper untersucht. Bei Spenden mit einem blauen Balken (25/34; 73,5%) konnten keine Antikörper nachgewiesen werden. (Quelle: M. Schmidt)



Hohe Inzidenzraten des HEV belegen die Dringlichkeit eines Spenderscreenings.

6000 IU/ml mitgeführt werden muss (Anforderungen an die Validierung bzw. den Routinebetrieb von Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NATs) zum Nachweis von Virusnukleinsäuren in Spenderblut).

Parallel zur gesetzlichen Einführung von HEV in das Spenderscreening wird es zum 01.01.2020 auch eine Neuregelung der Voten des Arbeitskreises Blut zum Rückverfolgungsverfahren geben. Gegenwärtig ist geplant, HEV-positive Spender für mindestens vier Wochen zu sperren und bei einer erneuten Spende danach mit einer analytischen Sensitivität von 50 IU/ml (95% LOD) zu untersuchen.

Bei HEV-positiven Mehrfachspendern ist zu prüfen, ob in den vier Wochen vor der auffälligen Probe weitere Spenden geleistet wurden. Diese Vorspenden sind ebenfalls mit einer erhöhten Sensitivität von 50 IU/ml zu untersuchen. Da das Infektionsrisiko für HEV durch die Nahrungskette unabhängig vom Blutspenderscreening bestehen bleibt, rechnet der Blutspendedienst Baden-Wuerttemberg/Hessen nach dem 01.01.2020 mit jährlich ca. 300 bis 400 Rückverfolgungsverfahren.

Im Hinblick auf die oben postulierte Trias für transfusionsmedizinisch relevante Viren, ist eindeutig nachgewiesen, dass bei HEV-

Infektionen eine asymptomatische Periode von ca. 40 Tagen besteht und Infizierte nach ca. zehn Tagen virämisch sind. Ferner gibt es zahlreiche Fallberichte von klinisch schwerwiegenden HEV-Infektionen.⁵ Deutschland folgt mit der gesetzlichen Anordnung des HEV-Spenderscreenings Ländern wie Großbritannien oder Japan und auch in vielen anderen Ländern steht diese Regelung unmittelbar bevor. Somit ist mit einer globalen Einführung von HEV in das Spenderscreening zu rechnen. Die Ergänzung des Blutspenderscreenings durch einen weiteren NAT-Parameter stellt auch die Bedeutung dieser Nachweismethode für die Sicherheit von Blutprodukten in den Vordergrund.

Weitere Kandidaten

Im Sommer 2018 wurde das West-Nil-Virus (WNV) in Deutschland bei einem Barkauz nachgewiesen,⁶ in Europa, vor allem der Türkei, Griechenland und Norditalien war eine starke Ausbreitung zu verzeichnen. Somit könnte in naher Zukunft auch WNV zu einer Infektionsgefahr durch Blutspenden und Blutprodukte in Deutschland werden. Weitere Gefahren drohen durch Infektionen mit Chikungunya, Dengue oder Zika Viren. All diese Risiken lassen sich durch ein erweitertes Spenderscreening mit zusätzlichen NAT-Methoden reduzieren. Höchste Priorität ist die Sicherheit von Blutprodukten heute und in der Zukunft.

* **FFP:** Fresh Frozen Plasma;
EK: Erythrozytenkonzentrat;
TK: Thrombozytenkonzentrat

** **Thrombozytapherese:** Entfernung der Thrombozyten aus einer Blutspende, die restlichen Blutbestandteile werden transfundiert.

Literatur

- 1 Matsubayashi K et al: Transfusion (2004); 44(6):934-940
- 2 Hewitt PE et al: Lancet (2014); 384(9956):1766-1773
- 3 Huzly D et al: Euro Surveill (2014); 19(21)
- 4 Kamp C et al: Vox Sang (2018); 113(8):811-813
- 5 Ahmad BS et al: J Pak Med Assoc (2018); 68(9): 1397-1399
- 6 Ziegler U et al: Antiviral Res (2019); 162:39-43

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Schmidt
 Bereichsleiter Spenderscreening
 Bereichsleiter Qualitätsmanagement
 Deutsches Rotes Kreuz
 Blutspendedienst Institut Frankfurt
 Sandhofstraße 1
 60528 Frankfurt
 m.schmidt@blutspende.de

Mangelnde Impfbereitschaft

Globale Bedrohung unserer Gesundheit

Prof. Dr. Dr. Sabine Wicker, Universitätsklinikum Frankfurt



Immunisierungen gehören zu den erfolgreichsten Präventionsmaßnahmen der Medizin.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat vor wenigen Monaten die Vermeidung oder Verzögerung von Impfungen in die Liste der zehn wichtigsten globalen Gesundheitsbedrohungen aufgenommen.¹ Damit geht aus WHO-Sicht von Impfgegnern ein ähnlich dramatisches Risiko für die weltweite Gesundheit aus wie von Antibiotikaresistenzen, Viren wie Ebola, HIV und Dengue, dem Klimawandel und der Luftverschmutzung. Wie konnte es dazu kommen, gehören Immunisierungen doch seit langer Zeit zu den erfolgreichsten Präventionsmaßnahmen der Medizin. Warum reagieren Menschen auf Impfangebote heutzutage oftmals zurückhaltend, gar ablehnend – so ganz anders als z. B. bei der Verfügbarkeit eines neuen Hoffnungsträgers in der Onkologie? Die Gründe dafür liegen in den „5 C“. Ein Modell zur Gegensteuerung bedient sich der „5 A“. Eines steht fest: Der Kampf gegen impfpräventable Infektionen lässt sich nur gewinnen, wenn alle an einem Strang ziehen. Impfen ist gelebte Sozialkompetenz.

Die aktuellen Masernausbrüche der vergangenen Monate zeigen deutlich, dass Maßnahmen zur Erhöhung der Impfquoten erforderlich sind. Wer sich nicht impfen lässt, riskiert nicht nur seine eigene, sondern auch die Gesundheit seines Umfeldes. Gefährdet sind insbesondere Menschen, die sich aufgrund ihres Alters (Neugeborene), einer Grunderkrankung (z. B. Immunsuppression) oder Schwangerschaft (hier: Lebendimpfstoffe) nicht impfen lassen können sowie Menschen, bei denen die Impfeffektivität aufgrund ihres Alters (Immunseneszenz bei Senioren) oder einer Grunderkrankung (z. B. Immunsuppression) verringert ist.

Impfen ist somit eine medizinische und soziale Entscheidung. Man lässt sich impfen, um sich selbst und verantwortungsvoll auch andere zu schützen. Impfen ist zuzusagen gelebte Sozialkompetenz.

Impfschutz: Ungenutzte Potenziale

Impfungen verhindern laut WHO jedes Jahr weltweit zwei bis drei Millionen Todesfälle

und weitere 1,5 Millionen ließen sich durch eine höhere Impfbereitschaft vermeiden. Als unrühmliches Beispiel verweist die WHO auf den weltweiten Anstieg (ca. 30 %) der Maserninfektionen. Die Erkrankung ist zwischenzeitlich auch in jene Länder zurückgekehrt, die kurz davor standen, diese Infektion zu eliminieren.¹

Tab. 1 dokumentiert nach Zahlen des Robert Koch-Institutes (RKI) die Häufigkeit impfpräventabler Infektionen in Deutschland seit der Jahrtausendwende. Die Daten des Centers for Disease Control and Prevention aus den USA belegen die beeindruckend hohe Effektivität von Impfungen (Tab. 2) – diese kann jedoch nur durch konsequente Umsetzung von Impfeempfehlungen überhaupt zum Tragen kommen.

Gemäß Infektionsschutzgesetz hat in Deutschland die Ständige Impfkommission (STIKO) beim RKI die Aufgabe, Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpf-



Impfen ist eine medizinische und eine soziale Entscheidung.

fungen zu geben und den diesbezüglichen medizinischen Standard zu definieren. Die STIKO bewertet kontinuierlich Daten zu Impfstoffen und zur Epidemiologie impfpräventabler Infektionen. Für die Erarbeitung von Impfpfehlungen wertet sie im Sinne der Evidenz-basierten Medizin (EbM) wissenschaftliche Daten aus und bedient sich des Ansatzes der GRADE Working Group (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Die STIKO-Empfehlungen werden regelmäßig aktualisiert und sind online verfügbar.²

Es ist eine wichtige ärztliche Aufgabe, für einen adäquaten Impfschutz der betreuten Patienten zu sorgen. Arztbesuche sollten regelmäßig genutzt werden, um den Impfausweis zu überprüfen und gegebenenfalls fehlende Immunisierungen durchzuführen.² Nach Einschätzung des RKI erfolgen Schutzimpfungen in Deutschland jedoch

„zu selten, zu spät und mit regionalen Unterschieden“. Im Zeitraum 2007 bis 2017 sind als Folge davon etwa 190 000 Menschen an impfpräventablen Infektionen gestorben.³

Die „5 C“

Es gibt fünf typische Gründe für nicht realisierte Impfungen (*Vaccine Hesitancy*). Sie werden in der Wissenschaft als „5 C“ beschrieben:⁴

- *Confidence* (Vertrauen): Oftmals fehlt schlichtweg das Vertrauen in die Sicherheit und Effektivität von Impfungen.
- *Complacency* (Gleichgültigkeit): Das Infektions- und Krankheitsrisiko wird nicht (mehr) als Bedrohung wahrgenommen, weil viele Erkrankungen dank vorangegangener Impfungen nur noch selten auftreten.
- *Constraints* (Hemmnisse): Der niedrigschwellige Zugang zur Impfung fehlt,

z. B. durch strukturelle, organisatorische oder psychologische Hürden.

- *Calculation* (Bewertung): Bedürfnis, nach ausgiebiger eigener Informationssuche, z. B. im Internet kann zu Falschwissen führen. Impfskeptiker haben zwar oftmals ein insgesamt höheres Bildungsniveau, allerdings meist keine spezifisch wissenschaftlich-medizinischen Vorkenntnisse im Kontext impfpräventabler Infektionen, um die wissenschaftliche Evidenz der recherchierten Informationen bewerten zu können.
- *Collective responsibility* (Verantwortlichkeit für das Kollektiv): Beschreibt die Motivation, sich auch für andere impfen zu lassen, also „Impfen als soziale Entscheidung“. Diese Verantwortlichkeit ist nicht immer vorhanden, es herrscht ein gewisser Egoismus, wonach man selbst geschützt ist, wenn genügend andere geimpft sind.

Infektion	2001	2006	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Masern	6198	2368	1640	186	1845	510	2604	361	1037	677
Mumps	39	73	34	43	671	987	876	908	869	703
Röteln	86	111	7	35	193	207	166	200	195	164
Varizellen	Keine Daten	5840	1606	1794	10385	24118	24324	25450	22274	20453
Diphtherie	Keine Daten	Keine Daten	6	9	4	8	15	14	10	27
Pertussis	116	4626	4004	5364	12584	16681	13976	22161	26035	20208
Hepatitis A	2692	1535	1012	988	990	859	1144	1070	1645	1485
Hepatitis B	3875	2537	1931	1686	1947	2403	3923	3497	3596	4516
Influenza	2655	3915	46261	12032	74860	8458	89319	80939	119642	348247
FSME	278	557	440	204	442	282	226	359	505	607

Tab. 1: **Anzahl impfpräventabler Infektionen in Deutschland pro Jahr.** Meldepflicht gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) §7, Meldeweg über Gesundheitsamt und Landesstelle. Robert Koch-Institut, Stand 25.2.2019, <https://survstat.rki.de/>



Es ist eine wichtige ärztliche Aufgabe, für den adäquaten Impfschutz der betreuten Patienten zu sorgen.

Die „5 A“

Um Impfquoten nachhaltig steigern zu können, bedarf es unterschiedlicher Maßnahmen und Ansätze. Ein Modell dafür sind die „5 A“, als mögliche Stellschrauben:

- **Access** (Zugang): Um den Aufwand zur Impfung möglichst klein zu gestalten, böte sich das sog. „fachübergreifende Impfen“ an. So könnte beispielsweise der Kinderarzt auch die Eltern oder der Gynäkologe die männlichen Partner impfen.⁵
- **Affordability** (Erschwinglichkeit): Dabei geht es um die Möglichkeit des Individuums, sich die Impfung „leisten“ zu können – ökonomisch, aber auch im Hinblick auf nicht-finanzielle Aspekte, wie z. B. Zeit.⁵ Da die von der STIKO empfohle-

nen Impfungen von den Krankenkassen bezahlt werden,⁶ ist es hinsichtlich finanzieller Kosten in Deutschland unproblematisch, sich impfen zu lassen. Bezüglich der nicht-finanziellen Aufwendungen gilt es wiederum, für die verschiedenen Zielgruppen praxistauglich und flexibel Impfgelegenheiten zu schaffen. Hier bieten sich beispielsweise die Arbeitsmedizin an, die oftmals Kollektive betreut, die ansonsten keine regelmäßigen Arztkontakte haben, oder Aktionen der öffentlichen Gesundheitsdienste.

- **Awareness** (Bewusstsein, Wahrnehmung): Damit gemeint ist das Wissen des Einzelnen über empfohlene Impfungen und deren Verfügbarkeit, das Wissen um evidenzbasierte Fakten zum

Nutzen von Impfungen sowie die Kenntnis etwaiger Risiken des Impfens und des Nicht-Impfens.⁵ Gemäß einer Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) aus dem Jahr 2016 kennen beispielsweise nur 25 % der befragten Erwachsenen die seit 2010 bestehende Masern-Impfempfehlung der STIKO für alle nach 1970 Geborenen, die als Kind nur eine oder keine Masernimpfung erhalten haben bzw. deren Impfstatus unklar ist.⁷

Die BZgA-Studie unterstreicht auch die Schlüsselrolle der Ärzteschaft bei der Aufklärung zu gesundheitsrelevanten Themen. Denn nahezu alle Befragten (97 %) nennen ein persönliches Gespräch mit dem Arzt als wichtigste Informationsquelle beim Thema Impfung. Mit etwas Abstand folgen Informationen von der Krankenkasse (84 %) bzw. dem Gesundheitsamt (75 %).⁷ Es gilt, die verschiedenen Informationsquellen abgestimmt miteinander zu vernetzen. Über fachlich kompetente Aufklärungskampagnen bietet sich darüber hinaus die Gelegenheit, Falschinformationen und Vorurteile aus dem Weg zu räumen.

- **Acceptance** (Befürwortung): In der BZgA-Studie bezeichneten sich 77 % der Befragten als Impfbefürworter.

Infektion	Geschätzte Morbiditätszahlen/Jahr in der Vor-Impfära	Aktuell geschätzte Morbiditätszahlen	Abnahme
Masern	530 217	120	> 99%
Mumps	162 344	6109	96%
Röteln	47 745	7	> 99%
Varizellen	4 085 120	102 128	98%
Diphtherie	21 053	0	100%
Pertussis	200 752	18 975	91%
Hepatitis A	117 333	4000	95%
Hepatitis B (akute)	66 232	20 900	68%

Tab. 2: Anzahl impfpräventabler Infektionen in den USA vor und nach Einführung flächendeckender Impfprogramme. Mod. nach „Vaccines Work“, <http://www.immunize.org/catg.d/p4037.pdf>



Deutschland hat zum wiederholten Male das Ziel der Masernelimination verfehlt. Aktuell beschäftigt sich die Politik mit einer Impfpflicht.

Insgesamt 18 % haben zumindest teilweise Vorbehalte gegen das Impfen und 5 % stehen dieser Maßnahme „(eher) ablehnend“ gegenüber.⁷ Bemerkenswert daran: Der Anteil derjenigen, die zumindest teilweise Vorbehalte äußerten, ist bei medizinischem Personal mit 27 % höher als in der Allgemeinbevölkerung. Dazu kommen noch 2 % mit „(eher) ablehnender“ Einstellung. Damit ist nahezu jeder dritte Beschäftigte aus dem medizinischen Bereich nicht hinreichend vom präventiven Potential von Impfungen überzeugt. Leider fehlen in der BZgA-Studie spezifische Daten zu den medizinischen Berufsgruppen. Interessant wäre zu wissen, ob bzw. wie und warum sich verschiedene medizinische Funktionsträger hinsichtlich ihrer Einstellung zu Impfungen unterscheiden. Vor dem Hintergrund einer höheren Akzeptanz von beruflich indizierten Impfungen beim ärztlichen im Vergleich zum Pflegepersonal kann davon ausgegangen werden, dass die Zustimmung gegenüber Impfungen beim ärztlichen Personal insgesamt höher ist. Dies ist vor dem Hintergrund der wichtigen Rolle der Ärzteschaft im Kontext Impfentscheidung ihrer Patienten („Vorbildfunktion“) von besonderer Bedeutung und sollte strukturell und systematisch genutzt werden.

- **Activation** (Aktivierung): Hierfür wurden primär zwei Maßnahmen benannt. Zum einen Erinnerungssysteme, d. h. Zielpersonen erhalten automatisch eine schriftliche, mündliche/elektronische Erinnerung bezüglich ausstehender Impfungen, beispielsweise über ihre Hausarztpraxis. Zum anderen sollten etwa für medizinisches Personal definierte Impfziele (z. B. festgelegte Höhe der Impfquote) am Arbeitsplatz durchgeführt werden.⁵

Appell

Impfpräventable Infektionen lassen sich wirkungsvoll bekämpfen (Tab. 2). Dank flächendeckender Immunisierungen konnten Pocken ausgerottet werden, die weltweite Eradikation der Poliomyelitis ist in greifbare Nähe gerückt. Andererseits hat Deutschland zum wiederholten Male (nach 2010 und 2015) das WHO-Ziel der Masernelimination verfehlt, obwohl Masern eine hoch ansteckende, potenziell lebensbedrohliche und alles andere als „harmlose“ Kinderkrankheit ist. Aufgrund der mangelnden Impfbereitschaft beschäftigt sich aktuell die Politik mit der Diskussion um eine Impfpflicht für Masern in Kitas und Schulen. Grundsätzlich aber geht der Appell an alle: Wenn wir wollen, dass Impfungen greifen, müssen wir uns auch selbst impfen lassen! Wissen Sie, wo sich Ihr Impfausweis befindet und wann die nächste Impfung fällig wäre? Sehen Sie nach...!

Literatur

- 1 WHO: Ten threats to global health in 2019; <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- 2 STIKO: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut – 2018/2019; https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html
- 3 Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der FDP vom 22.12.2017; <http://dipbt.bundestag.de/doc/btd/19/003/1900320.pdf>
- 4 Betsch C et al (2018); <https://psyarxiv.com/ytb7w/>
- 5 Thomson S et al (2016); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26672676>
- 6 Schutzimpfungs-Richtlinie des G-BA; <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/60/>
- 7 BZgA: Repräsentativbefragung 2016 zum Infektionsschutz; https://www.bzga.de/fileadmin/user_upload/PDF/studien/infektionsschutzstudie_2016--f4f414f596989c-f814a77a03d45df8a1.pdf

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Dr. med. Sabine Wicker
Leiterin des Betriebsärztlichen Dienstes
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt
Sabine.Wicker@kgu.de

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Neue Leitlinie für Diagnose und Therapie

Prof. Dr. Holger Stepan und Theresa Andraczek, Klinik für Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Leipzig

Hypertensive Erkrankungen verursachen in Europa 20–25 % der perinatalen Todesfälle und stehen mit etwa 10–15 % an erster Stelle der maternalen Mortalität. Eine kausale Therapie fehlt bislang, daher fokussiert das Management auf Früherkennung und Risikostratifizierung sowie die Optimierung der klinischen Betreuung und Entbindung. Allerdings haben große Studien der letzten Jahre neue, vielversprechende Erkenntnisse für das optimierte Management dieser Risikoschwangerschaften aufgezeigt. Daraus abgeleitet hat die DGGG die bestehende Leitlinie zur Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen überarbeitet und auf S2k-Niveau angehoben.¹*



Die Modifikationen der aktualisierten Leitlinie beinhalten u. a.

- eine neue Definition der Präeklampsie (PE), die erstmals auch den Biomarker sFlt-1/PlGF-Quotient** berücksichtigt
- die Integration der Biomarker PAPP-A*** und PlGF beim Ersttrimesterscreening auf PE (Tab. 1)
- die Benennung des sFlt-1/PlGF-Quotienten zur Risikoabschätzung bei PE-Verdacht nach dem 1. Trimenon
- den Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS) für die Sekundärprophylaxe.

Die neue PE-Definition

Bislang galt eine PE als Hypertonie plus Proteinurie in der zweiten Schwangerschaftshälfte. In der neuen Definition ist das Vorliegen einer Proteinurie nicht mehr zwingend. Das aktuelle Kriterium lautet: „Jeder (auch vorbestehend) erhöhte Blutdruck $\geq 140/90$ mm Hg mit in der Schwangerschaft neu auftretender Organmanifestation, welcher keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann“. Die Organmanifestationen können sich vielfältig zeigen:

- Renal: Proteinurie, Oligurie

- Hämatologisch: Thrombozytopenie, Hämolyse
- Hepatisch: Oberbauchschmerzen, Transaminasenerhöhung
- Neurologisch: Kopfschmerzen, Visusstörungen bis zur Blindheit, Hyperreflexie, Eklampsie
- Pulmonal: respiratorische Insuffizienz, Pleuraerguss, Lungenödem
- Plazentar: intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) und/oder erhöhter sFlt-1/PlGF-Quotient.

Screening und Prädiktion

Das frühzeitige Screening auf PE bei entsprechendem Verdacht und deren korrekte Prädiktion, welche „[...] neben einer intensiveren Überwachung die gezielte Initiierung prophylaktischer Maßnahmen an Frauen mit einem erhöhten Risiko [...]“ ermöglichen, nehmen einen besonderen Stellenwert in der neuen Leitlinie ein. Allerdings heißt es „der prädiktive Wert der einzelnen biophysikalischen und biochemischen Methoden als alleiniger Screeningtest [...] ist gering. Für die Vorhersage einer PE sollten daher Einzeltests (wegen der hohen

Falsch-Positiv-Rate) nicht angewandt werden.“ Vielmehr wird für das PE-Screening im 1. Trimenon der in Tab. 1 dargestellte Algorithmus empfohlen.

Im 2. und 3. Trimenon hingegen besteht das „Screening“ auf PE gemäß den Mutterschaftsrichtlinien in der regelmäßigen Erhebung von Blutdruck und Proteinurie bei jedem Frauenarztbesuch. Ein darüberhinausgehendes, *generalisiertes* Screening wird nicht empfohlen. Besteht jedoch ein entsprechender Verdacht, eignet sich zur PE-Prädiktion mit einer Sensitivität von bis zu 93% am besten der mittlere Pulsatilitäts-Index – alleine oder zusammen mit der postsystolischen Inzisierung („*notching*“) im Rahmen der Doppleruntersuchung der *Arteriae uterinae*. Dies kann zur Risikoabschätzung mit der „Bestimmung angiogener und antiangiogener Faktoren, insbesondere dem sFlt-1/PlGF-Quotienten“ kombiniert werden.

Sekundärprophylaxe

In der Leitlinie heißt es: „Die derzeit einzige effektive Prävention der PE bei Frauen mit Risikofaktoren (z. B. schwere PE in der Anamnese und/oder hohes PE-Risiko im

Ersttrimester-Screening) besteht in einer ab der Frühschwangerschaft (möglichst vor der 16. SSW) beginnenden, oralen Einnahme niedrig dosierter ASS (75–150 mg/Tag).“ Das PE-Risiko lässt sich damit halbieren.

Therapieempfehlungen

- Schwangere mit Blutdruckwerten von $\geq 150/100$ – 110 mm Hg sollen medikamentös behandelt werden, da diese ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PE mit assoziiertem Nierenversagen, Schlaganfall und Frühgeburtlichkeit zeigen. Die Einleitung der pharmakologischen antihypertensiven Therapie sollte stationär erfolgen.
- Zur Prophylaxe und Therapie einer Eklampsie eignet sich Magnesiumsulfat i. v. als Mittel der ersten Wahl.
- Die derzeit einzige *kausale* Therapie ist die Entbindung. Eine vaginale Geburt ist prinzipiell möglich. Die Entbindungsindikation wird abhängig vom Schweregrad und dem Gestationsalter gestellt. Wichtig ist in jedem Fall die frühzeitige Verlegung in ein Perinatalzentrum.

Differentialdiagnosen

Auf Basis neuer Erkenntnisse und Sichtweisen auf das Gebiet der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) benennt die neue Leitlinie seltene, aber klinisch relevante Differentialdiagnosen vor allem für hypertensive Komplikationen im Wochenbett.

- Bei Auftreten einer Thrombozytopenie, Anämie und/oder eines Nierenversagens bei fortgeschrittener Schwangerschaft oder peripartal sollte differentialdiagnostisch auch an andere Ursachen, wie z. B. TTP, aHUS oder akute Schwangerschaftsfettleber (AFLP) gedacht werden (Tab. 2).
- Bei Frauen, die sich nicht unmittelbar nach therapeutischer Kontrolle von Blutdruck und Krampfanfällen erholen sowie bei Frauen, die neurologische Symptome entwickeln, sollte der Ausschluss eines intrakraniellen Geschehens (Blutung, PRES) „großzügig“ erfolgen.

Parameter	Detektionsrate (bei 5% falsch positiv Rate)
Nur Anamnese	35%
Nur Blutdruckmessung	59%
Blutdruck + Doppleruntersuchung Arteriae uterinae	80%
Blutdruck + Doppler + Biomarker PAPP-A und PIGF	93%

Tab. 1: **Neuer Algorithmus zur PE-Früherkennung im 1. Schwangerschaftstrimenon** (mod. aus 3). Datenbasis: Prospektives Ersttrimesterscreening von 58884 Schwangeren (Einlingsschwangerschaften) mit normaler Entbindung oder Totgeburt ≥ 24 . SSW. 1426 (2,4%) dieser Frauen entwickelten im Laufe ihrer Schwangerschaft eine PE.

Parameter	Prä-eklampsie	HELLP-Syndrom	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)
Hypertonie	+++	+++	+	++
Proteinurie	+++	+++	+/-	+/-
Oberbauchschmerzen	+/-	+++	+/-	+/-
Neurologische Symptome	+	+	++	+/-
Thrombozytopenie	+	+++	+++	+++
Hämolyse	+/-	+++	+++	+++
Nierenfunktionsstörung	+/-	+	+	+++
Transaminasenerhöhung	+	+++	+/-	+/-
Disseminierte intravasale Gerinnung	+/-	+	+/-	+/-
Manifestationsgipfel	III. Trimenon	III. Trimenon	II./III. Trimenon	post partum

Tab. 2: **Differentialdiagnose thrombotischer Mikroangiopathien in der Schwangerschaft** (mod. nach 4). +/- gelegentlich (0–20%); + mäßig/häufig (20–50%); ++häufig (50–80%); +++sehr häufig (80–100%)

* **DGGG:** Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

** **sFit-1:** soluble fms-like Tyrosinkinase-1/
PIGF: placental growth factor

*** **PAPP-A:** pregnancy-associated plasma protein-A

Literatur

- 1 <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html>
- 2 <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-stufenklassifikation.html>
- 3 Akolekar R et al: Fetal Diagn Ther (2013); 33:8–15
- 4 Rath W, Bergmann F: Dtsch Arztebl Int. (2015); 112(47):795–802

Korrespondenzadressen



Prof. Dr. med. Holger Stepan
Leiter der Abteilung Geburtsmedizin
Holger.Stepan@medizin.uni-leipzig.de



Theresa Andraczek
Assistenzärztin der Abteilung Geburtsmedizin
Theresa.Andraczek@medizin.uni-leipzig.de

Universitätsklinikum Leipzig, Liebigstraße 20A, 04103 Leipzig

Für Sie gelesen

Erweiterte Aussage des sFlt-1/PIGF-Quotienten



Der sFlt-1/PIGF-Quotient* hat sich im Rahmen der Diagnose und Vorhersage einer Präeklampsie (PE) bei Schwangeren mit Verdachtssymptomatik als wertvoller Parameter bewährt. Die umfangreiche PROGNOSIS-Studie hatte bereits gezeigt, dass ein sFlt-1/PIGF-Quotient ≤ 38 die Entwicklung einer PE innerhalb der nachfolgenden Woche ausschließt (NPV > 99 %**).¹ Die aktuelle, hier vorgestellte Publikation derselben Arbeitsgruppe beantwortet nun die Fragen, ob sich der Ausschlusszeitraum über eine Woche hinaus verlängern lässt und ob eine Verlaufsmessung klinische Vorteile bringt.²

Die Studie nutzte Teile des Kollektivs der PROGNOSIS-Studie (Schwangere ≥ 18 Jahre im Gestationsalter 24. bis ≤ 37 . Woche, die sich mit Verdacht auf PE vorstellten).

Bei Vorstellung (Ausgangswert) und darauffolgend über insgesamt vier Wochen in jeweils ca.

einwöchigem Abstand erfolgten eine klinische Untersuchung der Schwangeren und parallel dazu eine Blutabnahme. Die sFlt-1/PIGF-Quotienten wurden retrospektiv in einem externen Labor bestimmt und blieben ohne Einfluss auf das Patientenmanagement.

Analysiert wurde in dem o.g. Risikokollektiv

- die Ausschlussmöglichkeit einer PE über zwei, drei oder vier Wochen, wenn sFlt-1/PIGF initial ≤ 38 betrug
- der Zusammenhang zwischen Veränderungen (Δ) von sFlt-1/PIGF innerhalb von zwei und drei Wochen nach Ausgangswert und der Entwicklung einer PE bzw. einer PE und/oder eines negativen fetalen Outcomes (NFO) (kombinierter Endpunkt). Berücksichtigt wurden nur Fälle, bei denen nach zwei bzw. drei Wochen unverändert der Verdacht auf PE bestand.

Ergebnisse und Ableitungen

Ausschlusswahrscheinlichkeit einer PE über den initialen sFlt-1/PIGF-Quotienten ≤ 38 :

- NPV 97,9 % für zwei Wochen
- NPV 95,7 % für drei Wochen
- NPV 94,3 % für vier Wochen

Die Autoren folgern: sFlt-1/PIGF ≤ 38 kann – im Kontext mit der klinischen Präsentation der Schwangeren – das Entstehen einer PE mit vertretbarer Sicherheit bis zu vier Wochen ausschließen.

Die Auswertung des *Parameterverlaufes* stellte sich folgendermaßen dar: Δ sFlt-1/PIGF war zwischen Frauen ohne und mit PE bzw. PE und/oder NFO im weiteren Schwangerschaftsverlauf signifikant verschieden (Tab. 1 oben). Dies war bei initial niedrigem Wert (≤ 38) besonders ausgeprägt (Tab. 1 unten). Grundsätzlich besteht somit ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Verlauf des sFlt-1/PIGF-Quotienten und dem klinischen Outcome.

Im Kontext der Frage nach dem Nutzen einer wiederholten Messung (Retesting) weisen die Autoren auf folgende Beobachtung hin:

- Bei 64 Schwangeren mit initial niedrigem Wert überschritt sFlt-1/PIGF innerhalb von zwei Wochen den Cutoff von 38. Von diesen Frauen entwickelten neun eine PE innerhalb der nächsten vier Wochen (Median Δ sFlt-1/PIGF 49,5).
- Bei 69 Schwangeren mit initial niedrigem Wert überschritt sFlt-1/PIGF innerhalb von drei Wochen den Cutoff von 38. Von diesen Frauen entwickelten drei eine PE innerhalb der nächsten vier Wochen (Median Δ sFlt-1/PIGF 68,5).

Die Autoren sehen im Retesting die Möglichkeit einer intensivierten Risikostratifizierung bei Frauen mit Verdacht auf PE. Die Verlaufsbeobachtung hilft dem behandelnden Arzt beim weiteren sicheren Management der Patientinnen. Mit der zusätzlichen Perspektive auf die Entwicklung des Markers lassen sich klinische Entscheidungen festigen und unnötige Hospitalisierungen weiter reduzieren.

* **sFlt-1**: soluble fms-like Tyrosinkinase-1/
PIGF: placental growth factor

** Die publizierten Performance-Daten und klinischen Aussagen beziehen sich ausschließlich auf die Messungen mit Elecsys® sFlt-1 und Elecsys® PIGF

Literatur

- 1 Zeisler H et al: N Engl J Med (2016); 374:13–22
- 2 Zeisler H et al: "The sFlt-1/PIGF Ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and the value of retesting"; Ultrasound Obstet Gynecol 2019; 53:367–375



Dr. Frank Gast
Leitung Medical & Scientific Affairs
0621 759-4618
frank.gast@roche.com

Schwangere ohne PE		Schwangere mit PE	
Δ sFlt-1/PIGF nach 2 Wochen (n = 610)	Δ sFlt-1/PIGF nach 3 Wochen (n = 518)	Δ sFlt-1/PIGF nach 2 Wochen (n = 42)	Δ sFlt-1/PIGF nach 3 Wochen (n = 10)
1,45	2,39	31,22 (p < 0,001)	48,97 (p < 0,001)
Schwangere ohne PE und/oder NFO		Schwangere mit PE und/oder NFO	
Δ sFlt-1/PIGF nach 2 Wochen (n = 569)	Δ sFlt-1/PIGF nach 3 Wochen (n = 494)	Δ sFlt-1/PIGF nach 2 Wochen (n = 75)	Δ sFlt-1/PIGF nach 3 Wochen (n = 29)
1,40	2,30	21,22 (p < 0,001)	34,95 (p < 0,001)

Initialer sFlt-1/PIGF-Quotient ≤ 38			
Schwangere ohne PE		Schwangere mit PE	
Δ sFlt-1/PIGF nach 2 Wochen (n = 532)	Δ sFlt-1/PIGF nach 3 Wochen (n = 472)	Δ sFlt-1/PIGF nach 2 Wochen (n = 18)	Δ sFlt-1/PIGF nach 3 Wochen (n = 5)
1,12	2,10	20,30 (p < 0,001)	34,95 (p*)
Initialer sFlt-1/PIGF-Quotient > 38 bis < 85			
Schwangere ohne PE		Schwangere mit PE	
Δ sFlt-1/PIGF nach 2 Wochen (n = 47)	Δ sFlt-1/PIGF nach 3 Wochen (n = 25)	Δ sFlt-1/PIGF nach 2 Wochen (n = 13)	Δ sFlt-1/PIGF nach 3 Wochen (n = 2)
19,77	23,84	35,80 (p < 0,082)	45,81 (p*)

Tab. 1: Retrospektive Betrachtung des Verlaufs des sFlt-1/PIGF-Quotienten (Median) über zwei bzw. drei Wochen in Abhängigkeit von der klinischen Entwicklung der Schwangerschaft (oben) bzw. in Abhängigkeit vom initialen Wert und der klinischen Entwicklung der Schwangerschaft (unten) (p* Probenanzahl für statistische Auswertung zu klein)



Ab
1. Juli
2019

cobas[®] pro integrated solutions *Komfort trifft Exzellenz*

Kombiniert das neue Modul cobas c 503 für die Klinische Chemie mit dem bewährten Modul cobas e 801 für die Immunologie.

Highlights **cobas c 503** Modul:

- cobas[®] SonicWash – tägliche Wartung entfällt
- cobas[®] AutoCal – automatische Kalibrationen
- Kontinuierliches Nachladen von Reagenzien während der Routine
- Unübertroffen hohe Reagenzstabilität onboard

Weitere Informationen unter
roche.de/cobaspro