

- Tumorscreening aus Blut?
- Nobelpreis: Dendritische Zellen in der Transfusionsmedizin
- Interview: Sibylle Kozek-Langenecker über Blutverdünner
- Forschung: Blutdoping

BEWEGT SICH ETWAS?

**Tumorscreening aus Blut
in der Krebsfrüherkennung.
Von C. Jungbauer und R. Heinz**

Die jahrzehntelang gehegte Hoffnung, verlässliche und zielsichere Bluttests für die Krebsfrüherkennung der häufigsten Neoplasien beim asymptomatischen Patienten zu finden, ist bisher noch nicht erfüllt worden. Die in *Tabelle 1* angeführte Auswahl klassischer Tumor-

marker hat einen festen Platz in der Kontrolle des Therapieerfolges und zur Erfassung von Rezidiven bei bestimmten Tumorerkrankungen. Für das Massenscreening gesunder Personen können sie nicht empfohlen werden.

Dazu kommt, dass Rauchen, Leberschäden oder auch Entzündungen die

Resultate beeinflussen können. Aus diesem Grund ist auch die Bestimmung von Ferritin oder Neopterin zur Tumorsuche nicht geeignet.

Es wird immer Gesunde mit erhöhtem Tumormarker (also mit unspezifischen, falsch positiven Ergebnissen) geben, und es wird Erkrankte

Fortsetzung auf S. 2

KOMMENTAR

ERFOLGSKURS? WOLFGANG R. MAYR

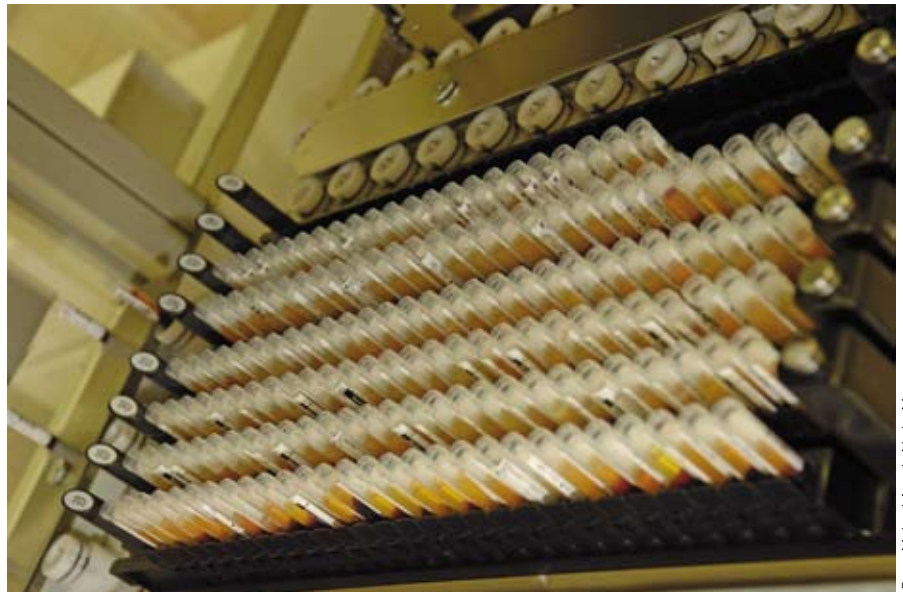


Blut hat als Rohstoff der Medizin nach wie vor Konjunktur: Immer neue Fähigkeiten werden ihm zugeschrieben. Kann tatsächlich aus dem Blut das Genprofil bestimmt werden? Und wenn ja, wollen wir das?

Der Erfolgskurs der Genetiker verläuft längst nicht mehr steil nach oben. Wir wissen, dass epigenetische Veränderungen durch Lebensstil, Umwelteinflüsse – also schlicht unsere Art zu leben – unsere

Gene beeinflussen und verändern können. Die Vorstellung, Krankheiten aus dem Genprofil vorhersagen zu können, bleibt umstritten. Das gilt auch für die Krebsdiagnostik. Näheres in der Titelgeschichte dieser Ausgabe.

Kein Fortschritt ohne Schatten: Auch die Methoden, Blut zu manipulieren, werden immer herausfordernder. Nicht alle Manipulationsversuche lassen sich nachweisen – mehr dazu auf Seite 8.



Fotos: Michael Appelt, Nbdjla Meister

geben, die eine niedrige (falsch negative) Konzentration des Markers aufweisen (Tab. 2).

Beim Pankreaskrebs konnte eine Arbeitsgruppe um Anne E. Lokshin durch die Kombination von zehn Markern eine Sensitivität von 87% bei einer Spezifität von 98% erreichen, was schon als Spitzenergebnis gesehen werden muss.

Jüngst wurde festgestellt, dass die hohe Aktivität proteolytischer Enzyme in vielen Tumoren diagnostisch genutzt werden kann. Galten bislang die Proteinfragmente als „biologischer Müll“ der Zellen, konnten nun Joseph Villanueva und Kollegen massenspektrometrisch tumorspezifische Muster feststellen. Allerdings sind diese Untersuchungen für die Routine noch nicht tauglich.

Genetische Marker

Auch bei den in der Onkologie in den letzten Jahren boomenden molekularen Biomarkern verzeichnen wir den Trend weg vom Einzelgen hin zum genetischen Muster. Allerdings ist der Genchip auch hier noch eine Zukunftsvision.

In Tumoren werden wachstums- bzw. zellzyklusbezogene Gene aktiviert. Das spiegelt sich zum einen in der Transkription dieser Gene wider, zum anderen äußert es sich durch epigenetische Veränderungen (DNA-Methylierung). Im Wachstum und bei Regenerationsprozessen (Entzündung) werden die gleichen genetischen Mechanismen bedient,

Tabelle 1

Onkofetale Antigene	CEA AFP*	Darm, Mamma, Lunge Hoden, Hepatom*
Mit Moab (monoklonale Antikörper) erkennbare Kohlenhydratepitope	CA19-9 Ca125	Pankreas Ovar
Differenzierungs- und Proliferationsantigene	PSA	Prostata
Vom Tumor gebildete Hormone	Calcitonin**	Medulläres Schilddrüsen-Ca**
Von Tumorzellen gebildete Enzyme	NSE	Kleinzelliges Lungen-Ca

* Screening von Risikogruppen (HCV-positive Personen, Zirrhosepatienten)

** Familienscreening beim Syndrom der multiplen endokrinen Neoplasie mit weiteren Tests

wodurch wieder Abgrenzungsprobleme auftreten. Einige Mutationen sind aber eindeutig, irreversibel und aussagekräftig. Ein vielzitiertes Beispiel ist das Fusionsgen BCR-ABL bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML). Es ist nicht nur diagnostisch beweisend,

sondern hat als Therapieziel (targeted therapy) die Überlebenschancen der Patienten entscheidend verbessert. Als Screening eignet sich der Nachweis nicht: Dazu ist die Erkrankung viel zu selten.

Recht spät erfolgte 2005 bei einem epithelialen Tumor, dem Prostatakarzinom, die Entdeckung des TMPRSS2-ERG-Fusionsgens. Das Gentranskript ist bei etwa 50% der Patienten mit Prostata-Ca im Urin nachweisbar und sehr tumorspezifisch.

Screening

Breite Anwendung eines Tumorscreenings setzt geeignete Marker voraus, um Neoplasien möglichst effektiv und frühzeitig, das heißt in Stadien mit guten Heilungschancen zu entdecken. Falsch posi-



Genotypisierung spielt in der Transfusionsmedizin eine immer größere Rolle



TITELGESCHICHTE

Labortests sollen die Sicherheit erhöhen, aber nicht zur Verunsicherung Anlass geben: Anamnese und Beratung bleiben daher auch im Zeitalter der Hochtechnologie wichtig

Fotos: Nadja Meister, ÖRK/Anna Stöcher



Tabelle 2

Spezifität *	Anteil der Gesunden, bei denen erkannt wurde, dass keine Krankheit vorliegt
Sensitivität*	Anteil der Kranken, bei denen die Krankheit erkannt wurde
Falsch positive Resultate	Prozentsatz an Gesunden, die vom Test fälschlicherweise als krank bezeichnet wurden
Falsch negative Resultate	Prozentsatz von Kranken, die durch den Test nicht entdeckt wurden

*Sensitivität und Spezifität hängen zusammen: Stellt man einen Parameter hoch ein, so ist der andere Wert notgedrungen niedrig. Oft werden Screening-Tests z.B. auf eine Spezifität von 95 % eingestellt (von 1000 gesunden Leuten werden dann „nur“ 50 fälschlich als „auffällig“ bestimmt).

tive Screenings verursachen durch unnötige Folgeuntersuchungen Kosten für das Gesundheitswesen sowie physisches und psychisches Leid für die Betroffenen. Auch das in Österreich häufig durchgeführte PSA-Screening auf Prostatakrebs lässt sich kontroversiell diskutieren, wie jüngst erschienene Studien zeigen.

Das individuelle Risiko eines Mannes, am Prostatakarzinom zu sterben, sank von etwa 3 % ohne PSA-Screening auf

2,4 % mit Screening (ERSPC-Studie). Vor diesem Hintergrund nimmt eine adäquate und damit zeitaufwendige Beratung des Patienten die zentrale Stellung ein: Er muss zwischen der Akzeptanz seines individuellen natürlichen Krebsrisikos und den Vorteilen, aber vor allem den potenziellen unerwünschten Folgen von falsch positiven Screening-Ergebnissen wählen können. Die Information ist komplex und die Patienten nehmen eher die Chancen

als die Risiken wahr. Es muss davon ausgegangen werden, dass auch in Zukunft Einzelmarker alleine die erforderlichen Leistungsmerkmale für ein breites Tumorscreening nicht bieten werden können.

Zukünftige Ansätze

Um die leidigen Sensitivitäts-/Spezifitätsprobleme zu verbessern, gibt es intensive Bemühungen, eine Reihe von Markern in Kombination als Panel zu erproben. Obwohl mit diesen Entwicklungen Wind in die jahrelange Flaute des Blut-Tumorscreenings asymptomatischer Patienten gekommen ist, bleiben viele Fragen offen.

Es sollte daher derzeit wegen der unzureichenden Datenlage ohne ausreichende Evidenzen keine der neuen Methoden außerhalb von Studien propagiert werden.

Das Angebot an Blutspender, „Tumormarker“ im Rahmen der Blutspende zu bestimmen, ist daher aus heutiger Sicht abzulehnen.

CHRISTOF JUNGBAUER, RENATE HEINZ ●



Nobelpreisträger Ralph Steinman (am Bildschirm, die Familie bei der posthumen Ehrung, l.), Bruce Beutler (o.), Jules Hoffmann (r.)

Fotos: Picturedesk.com

NETZWERK IM ORGANISMUS

Der diesjährige Nobelpreis für Medizin würdigt die Leistung dreier Immunologen, deren Forschungen auch für die Transfusionsmedizin wichtig sind.

Ralph Steinman beschrieb im Jahr 1974 Zellen in der Mäusemilz, die er wegen ihrer verästelten Zytoplasmaausläufer dendritische Zellen (DC) nannte. Zunächst wurde diese Meldung mit Skepsis aufgenommen.

Mitte der 1980er-Jahre wurde klar, dass die 100 Jahre früher von Langerhans in der Haut entdeckten und nach ihm benannten Zellen zu diesem hochspezialisierten Zellsystem gehören.

Typen der DC

Mittlerweile kennt man drei Subtypen der DC, die aus hämatopoetischen Vorläuferzellen entstehen: myeloische DC, plasmazytoide DC und die Langerhanszellen in der Haut. Sie bilden ein dichtes Netzwerk im Organismus und sind für die Antigen(AG)-Präsentation und AG-Prozessierung zuständig.

Als es in Tiermodellen gelang, mit DC spezifische Immunantworten gegen Tumor-spezifische Antigene zu erzeugen, stand der Weg zur Tumorstimmung mittels präparierter Patienten-DC offen. 2010 wurde in den USA das erste zelluläre Arzneimittel auf Basis der DC

für das fortgeschrittene Prostatakarzinom zugelassen. Zahlreiche Studien bei den verschiedensten Tumorentitäten werden zurzeit weltweit durchgeführt.

Der Nobelpreisträger, selbst an Pankreas Krebs erkrankt, konnte zwar sein Leben durch DC-Vakzinierung verlängern. Leider verstarb Steinman unmittelbar vor der Zuerkennung des Preises, sodass er der erste Wissenschaftler ist, dem der Nobelpreis posthum verliehen wurde.

Toll-like-Rezeptoren

Die beiden anderen Preisträger, Bruce Beutler und Jules Hoffmann, entdeckten Rezeptorproteine, die Bakterien und andere Mikroorganismen bei ihrem Eintritt in den Körper erkennen und die erste Verteidigungslinie des Immunsystems aktivieren können.

Der Name dieser Toll-like-Rezeptoren (TLR) geht auf Christiane Nüsslein-Volhard (Nobelpreisträgerin 2005) zurück. Eine Embryonenmutante bei der Taufliege veranlasste sie, enthusiastisch „Toll!“ auszurufen, und dies wurde der Name des neu entdeckten Gens. Das

Toll-Gen ist aber nicht nur in der Embryonalentwicklung wichtig, sondern, wie die beiden Nobelpreisträger 2011 zeigen konnten, auch für die Infektabwehr entscheidend.

TLR sind ideale Zielstrukturen für künstliche Agonisten, die Immunreaktionen gegen Tumoren oder Krankheitserreger verstärken sollen.

Eine Kombination mit zellulären Arzneimitteln auf DC-Basis könnte bei Autoimmunerkrankungen eine neue therapeutische Option sein, sind doch DC nicht nur Vermittler in der Immunabwehr, sondern auch bei der Intoleranz.

RENATE HEINZ ●



ZUR PERSON

UNIV.-PROF. DR. RENATE HEINZ ist Fachärztin für innere Medizin mit Zusatzfach Hämatologie, Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin sowie für Humangenetik. Jahrelange Tätigkeit als Oberärztin im Hanusch-Krankenhaus und als wissenschaftliche Direktorin des Ludwig-Boltzmann-Instituts für Leukämieforschung und Hämatologie.



INTERVIEW

Was können die neuen blutverdünnenden Medikamente und wie wirken sie sich auf den Blutverbrauch aus? Interview mit Sibylle Kozek-Langenecker.

Fotos: Nadja Meister

„ÜBERLEGENHEIT BELEGT“

Neue Plättchenfunktions- und -aggregationshemmer und neue Antikoagulantien kamen in den letzten Jahren auf den Markt und werden zunehmend in der klinischen Routine eingesetzt. Welche Chancen und Risiken erheben sich daraus?

BLUT.AT: Wie wirken sich die neuen blutverdünnenden Medikamente auf den Blutverbrauch aus?

SIBYLLE KOZEK-LANGENECKER: Neue Gerinnungshemmer werden seit Kurzem in der Thrombose-therapie und -prophylaxe eingesetzt. Eine Indikation besteht bei Thrombose-risiko, manifester Thrombose und Ischämie. Vor Operationen ist das perioperative Umfeld zu berücksichtigen: Handelt es sich um eine elektive Operation oder um einen Notfall?

? Wie geht man mit Thrombozytenaggregationshemmern um?

Die großen Observationsstudien haben gezeigt, dass nach Absetzen dieser Substanzen die Neigung zu Thrombosen und Ischämien tatsächlich wieder erhöht ist. Das muss uns betroffener machen als die Blutungsrate. Im interdisziplinären Gespräch im Zuge der Vorbereitung dieser Patienten und bei ihrem Management muss das berücksichtigt und ausdiskutiert werden.

? Wie verhalten sich hier die neuen Gerinnungshemmer?

Die neuen Gerinnungshemmer sind potent. Es gibt Studien, die ihre Überlegenheit belegen, und damit ist auch klar, dass sie mehr Blutungen verursachen können.

? Was bedeutet das aus transfusionsmedizinischer Sicht?

Die Frage ist: Sind diese Blutungen in den großen Zulassungsstudien erkannt worden und sind sie transfusionswirksam? Meistens wurde eine höhere Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen beschrieben, nicht aber ein höherer Transfusionsbedarf. Das ist seit Langem bekannt für das althergebrachte Thrombo ASS®, wo wir in der letzten Dekade wirklich dazugelernt haben: Aspirin soll nicht abgesetzt werden, vor allem dann nicht, wenn die Indikation





► die koronare Stent-Implantation war. Die Blutungsraten sind unter Aspirin vielleicht ein bis 1,5 Prozent höher, nicht aber der Transfusionsbedarf. Ausnahmen von der grundsätzlichen Weitergabe von Thrombo ASS® gibt es bei intrakraniellen Operationen oder sonstigen hoch blutungsrisikanten Eingriffen. Da braucht es ein interdisziplinäres Gespräch, um herauszufinden, ob eine Situation besteht, in der die Medikamente abgesetzt werden müssen. In den Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI) haben wir das mit der Bezeichnung „Case-by-Case-Entscheidung“ umschrieben. Hier ist Individualmedizin gefragt, und hier müssen wir schauen: Ist der Eingriff so geartet, dass man alle Antiplättchensubstanzen absetzen muss?

? *Bedeutet die neuen Thrombozytenfunktionshemmer einen erhöhten Transfusionsbedarf?*

Bei den ADP-Rezeptor-Antagonisten, die stärker wirksam sind als Aspirin, zeigt die Evidenz, dass sowohl die Blutungsrate – um etwa zehn Prozent – als auch der Transfusionsbedarf zunimmt. Die meisten Guidelines empfehlen derzeit, dass die irreversiblen ADP-Rezeptor-Antagonisten und der neue reversible Plättchenhemmer Ticagrelor fünf bis sieben Tage prä OP pausiert werden sollen. Angaben zu Bridging, wobei man durch kurz oder ultrakurz wirksame Substanzen diese für den Patienten kritische Zeit überbrücken kann, sind noch im Fluss. Derzeit gibt es keine verbindliche Empfehlung.

? *Welche Erkenntnisse gibt es zu den neuen oralen Antikoagulantien?*

Diese Substanzen sind sehr potent. Wir haben daher die Sorge, dass es mehr Blutungen und damit einen höheren Transfusionsbedarf geben könnte. Die Zulassungsstudien für Dabigatran/Pradaxa® und Rivarobaxan/Xarelto® ha-



„Für Patienten ist es sehr komfortabel, Medikamente oral einzunehmen und nicht zur Marcoumar-Kontrolle laufen zu müssen. Allerdings liegen die Therapiekosten höher und ein Test der Compliance fehlt“

ben uns allerdings gezeigt, dass bei der Thromboseprophylaxe nach Implantation von Hüft- und Knieendoprothesen die Blutungsrate nicht erhöht ist, sondern sogar ein Sicherheitsgewinn im Vergleich zu den niedermolekularen Heparinen zu verzeichnen ist. Das sollte uns beruhigen. Wir haben aber Bedenken wegen der langen Halbwertszeiten, die insbesondere bei Revisionsoperationen und rückenmarksnahen Regionalanästhesien dringend zu berücksichtigen sind. Dazu hat die ÖGARI Empfehlungen gegeben, die auf der Webseite abrufbar sind. Genaue Angaben, weil sich ja niemand die Halbwertszeiten auswendig merken kann, findet man unter <http://app.oegari.at>. Dort bieten wir eine App an, sodass man die Daten auf einem Smartphone abrufen kann.

? *Mit welcher Substanz arbeiten Sie im Evangelischen Krankenhaus Wien zur oralen Thromboseprophylaxe?*

Wir haben uns im Haus für eine Substanz entschieden, die in den Studien

Superiority gezeigt hat, und zwar Xarelto®, und haben damit schon gute Erfahrungen gemacht. Die Patienten schätzen es, dass sie nicht gestochen werden wie bei der subkutanen Heparin-gabe. Die Anzahl der Patienten mit oraler Thromboseprophylaxe über wenige Wochen nach einer orthopädischen Operation

ist gering im Vergleich zu dem Kollektiv, das künftig aufgrund internistischer Indikationen bei Operationen unter chronischer oraler Antikoagulation stehen könnte. Zu diesen internistischen Indikationen zählt die Thromboseprophylaxe bei Vorhofflimmern. Weitere Studien zur Thrombolyse sind schon im Zulassungsprozess. Doch das perioperative Management dieser Patienten ist noch weitgehend unerforscht. Probleme entstehen auch dadurch, dass es kein Drug-Monitoring gibt: Wir wissen nicht, ob die Einnahme vor einer Notoperation stattgefunden hat, wie gerade der Gerinnungsstatus ist. Derzeit gibt es keine Antidote, aber die Pharmafirmen arbeiten daran, sodass wir dann „auf Schnipp“ zu OP-Beginn die Wirkung dieser Gerinnungshemmung aufheben können werden. Auch für Dabigatran ist bereits ein Antikörper in Entwicklung, der in Vorversuchen sehr gute Ergebnisse gezeigt hat.



ÖSTERREICHISCHES ROTES KREUZ

INTERVIEW

Hyperfibrinolyse oder Fibrinogenmangel kann man sehr genau mit der ROTEM® erkennen. Auch viele andere Pathomechanismen lassen sich damit ausschließen oder nachweisen und behandeln. Deshalb würde ich es bei Blutungskomplikationen auch bei Patienten unter oraler Antikoagulation empfehlen. Wir sind aber bereits in der Ausarbeitung von empfindlichen Testkits in der Point-of-Care-Diagnostik. Bei Tests im Zentrallabor braucht es für die Befundermittlung eine halbe bis Dreiviertelstunde, und das ist bei starken Blutungen eindeutig zu lange.

? Sie sind auch federführend bei der Website www.perioperativebleeding.org. Die Website richtet sich an alle, die in die Betreuung von stark blutenden Patienten involviert sind, auch an Blutdepotbeauftragte und Transfusionsmediziner.

INTERVIEW: THOMAS
AISTLEITNER ●



ZUR PERSON

PRIM. UNIV.-DOZ. DR. SYBILLE A. KOZEK-LANGENECKER setzte ihre wissenschaftlichen Schwerpunkte in der perioperativen Blutgerinnung (Diagnostik und Therapie) und in der nichtmedikamentösen Schmerztherapie. Sie ist Primaria für Anästhesie am Evangelischen Krankenhaus Wien und Präsidentin der Österreichischen Gesellschaft für Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI).

IMPRESSUM

Eigentümer, Herausgeber und Verleger: Kommission Blutspendewesen des ÖRK, Tel.: 01/589 00-205, Fax: DW 219. Für den Inhalt verantwortlich: Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. Wolfgang R. Mayr. Redaktion: Thomas Aistleitner (Leitung), Univ.-Prof. Dr. Renate Heinz, Dr. Eva Menichetti, Dr. Maya Winter. Layout & Satz: Mag. Andrea Chadt. Bildredaktion: Mag. Nicole Rennhofer. Lektorat: Mag. Sabine Wawerda. Produktion: Wortbild GmbH, 1010 Wien. Druck: Holzhausen Druck, 1140 Wien. ZVR-Nr.: 432857691. Namentlich gezeichnete Beiträge geben die Meinung des Autors wieder. Auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Personenbegriffe wird verzichtet. Gemeint sind immer beide Geschlechter.

„Meistens wurde eine höhere Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen beschrieben, nicht aber ein höherer Transfusionsbedarf“



Fotos: Nadja Meister

? Bekommen nun immer mehr Menschen Blutverdünner?

Wenn Sicherheit und Wirksamkeit höher sind, könnten mehr Patienten auf die neuen Medikamente eingestellt werden. Für Patienten ist es sehr komfortabel, Medikamente oral einzunehmen und nicht regelmäßig zur Marcumar-Kontrolle laufen zu müssen. Allerdings liegen die Therapiekosten höher und ein Test der Compliance fehlt. Ob sich die internistische Indikationsstellung erweitern wird, kann ich als Anästhesistin nicht beantworten.

? Verringert die Thrombelastografie (TEG) den Blutbedarf?

Grundsätzlich im perioperativen Setting: ja. Insbesondere die Thrombelastometrie ROTEM® mit ihren Testkits zur Differenzialdiagnostik hat sich als praktisch und sehr hilfreich erwiesen. In ei-

ner aktuellen Cochrane-Analyse wurde bestätigt, dass mit den viskoelastischen Tests der Blutverlust reduziert wird. Aber im Kontext der Antithrombotika sind wir mit den Testkits in TEG® und ROTEM® nicht in der Lage, ein Drug-Monitoring durchzuführen, weil die Sensitivität nicht ausreicht, um zum Beispiel die Thrombinhemmung von Dabigatran zu quantifizieren. Auch mit konventioneller Labordiagnostik haben keine großflächig verfügbaren sensitiven Tests. Was uns ROTEM® oder TEG® am OP-Tisch aber dennoch vermitteln, ist eine globale Sicht auf die Gerinnung. Aus der präanästhesiologischen Anamnese sollte man ja wissen, was eingenommen wurde. Wenn ein Patient unter Antithrombotika blutet, muss das nicht Schuld des Medikaments sein. Ursachen wie



ÖSTERREICHISCHES ROTES KREUZ

FORSCHUNG AKTUELL

Wissenschaft auf
www.blut.at

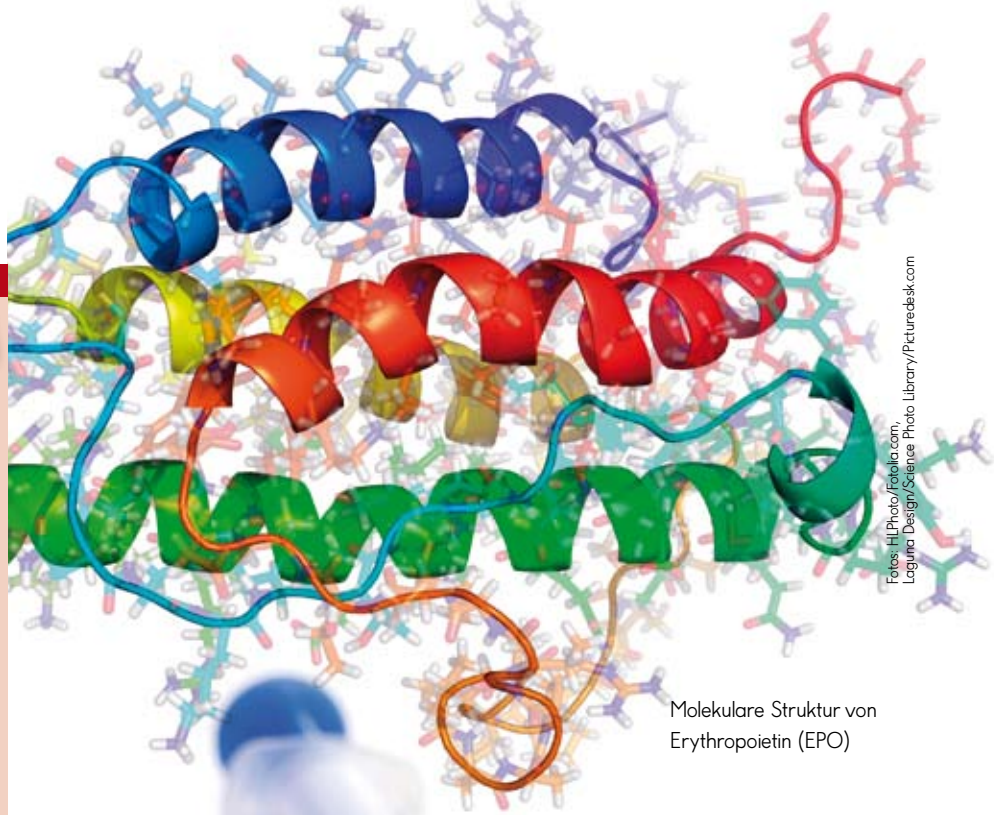
Jeden Monat ein neuer Artikel mit einem Überblick über Veröffentlichungen.

TRANSFUSIONSMEDIZIN – EINE NEUE ZEITSCHRIFT
(November 2011)

BLUTDOPING
(Oktober 2011)

BAKTERIELLE KONTAMINATION VON BLUTPRODUKTEN (September 2011)

WWW.BLUT.AT, MENÜPUNKT
„FORSCHUNG AKTUELL“



Fotos: HlPhoto/Fotolia.com, Laguna Design/Science Photo Library/Picturedisk.com

Molekulare Struktur von Erythropoietin (EPO)

BLUTDOPING

Ein weltweites Problem – nicht nur im Spitzensport.

Doping ist ein weltweites Problem und betrifft nicht nur den Spitzensport (Review: W. Jelkmann/C. Lundby: Blood doping and its detection; Blood 118 [2011]: 2395–2404). Blutdoping liegt laut WADA (World Anti-Doping Agency), vor, wenn Techniken oder Substanzen angewendet werden, um die Erythrozytenmasse zu vergrößern und damit den Sauerstofftransport in die Muskulatur zwecks Leistungssteigerung zu erhöhen.

Die aktuelle Verbotsliste der WADA nennt folgende Blutdoping-Methoden:

Substanzen

Peptidhormone, Wachstumsfaktoren und verwandte Substanzen sind verboten.

► Besondere Bedeutung kommt beim Blutdoping den ESAs (= Erythropoietin stimulierende Agenzien) zu. Auch nach Absetzen der Substanzen bleibt der Effekt bis zu drei Wochen erhalten, was Antidopingmaßnahmen erschwert. Da ESAs in Kombination mit Eisensupplementation besonders wirksam sind, können bei Athleten auch die erhöhten Ferritinwerte ein Hinweis auf Blutdoping sein.

Der ohnehin schwierige Nachweis von ESAs bei Dopingkontrollen wird durch die Entwicklung von Biosimilars (dieser Begriff bezeichnet bei biotechnologischen Arzneimitteln Generika nach Patentablauf) noch weiter erschwert.

Methoden

Verbotene Methoden sind die Abnahme, Manipulation und Rückführung von Probenmaterial und natürlichen oder synthetischen Blutprodukten.

- Blutdoping im engeren Sinn: Anwendung von eigenem, homologem oder heterologem Blut
- Künstliche Erhöhung der Aufnahme, des Transports oder der Abgabe von Sauerstoff, u. a. durch Perfluorchemikalien, Efaproxiral (RSR 13) und veränderte Hämoglobinprodukte
- Gendoping: Verboten sind die Übertragung von genmanipulierten Zellen oder Genelementen (DNA, RNA), die Anwendung pharmakologischer oder biologischer Stoffe, die die Genexpression verändern, PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Delta)-Agonisten (z.B. GW 1516) und AMPK-(PPAR-AMP-activated protein kinase)-Axis-Agonisten (z.B. AICAR).

► Manipulation bei der Untersuchung von Proben, die während der Dopingkontrollen genommen werden.

Nachweis

Seit 2004 wurden flowzytometrische Methoden etabliert, um auch sehr geringe Mengen an Fremderythrozyten nachzuweisen. Mit einer Spezifität von 100% und einer Sensitivität von 78% sind die Validierungsvoraussetzungen erfüllt. Probleme bestehen beim Nachweis autologer Erythrozyten. Die Rückgabe abgenommener Eigenblutkonserven entzieht sich dem direkten Nachweis. Grenzwerte für Hb und/oder Hämatokrit (Hk) erweisen sich als problematische Surrogatmarker, denn sie werden von vielen Faktoren beeinflusst (Alter, Geschlecht, Ethnie, Höhenaufenthalt u.a.). In Anbetracht der Probleme, die sich durch Doping für den fairen Wettkampf und die Gesundheit ergeben, hat sich die WADA bemüht, vor den Olympischen Spielen 2012 einen „biologischen Pass“ für Athleten zu definieren: www.wada-ama.org/en/Science-Medicine/Athlete-Biological-Passport/Operating-Guidelines.

RENATE HEINZ ●