

### Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Michael Köhler

### Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

<b>Köhler, Michael</b>	Prof. Dr. med.	mkoehler@med.uni-goettingen.de	39-8690
<b>Legler, Tobias J.</b>	Prof. Dr. med.	tlegler@med.uni-goettingen.de	39-8543

### Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

<b>Riggert, Joachim</b>	PD Dr. med.	jriggert@med.uni-goettingen.de	39-6548
-------------------------	-------------	--------------------------------	---------

#### Forschungsschwerpunkte

- ▶ Periphere Blutstammzellen
- ▶ Herstellung von Blutkomponenten
- ▶ Molekulare Transfusionsmedizin

#### Research Foci

- ▶ Peripheral Blood Stem Cells
- ▶ Preparation of Blood Components
- ▶ Molecular Transfusion Medicine

## Einleitung

Die Aufgabe der Abteilung ist, das Fachgebiet Transfusionsmedizin in Krankenversorgung, Lehre und Forschung zu vertreten. Die Abteilung verfügt über einen Blutspendedienst mit umfassender Herstellung von Arzneimitteln (Blutkomponenten), eine Blutbank, immunhämatologische Labors sowie Einrichtungen zur direkten Patientenversorgung, wie z. B. zur Herstellung von Stammzell-Konzentraten und zur ambulanten Diagnostik immunhämatologischer und hämostaseologischer Erkrankungen. Die Forschung befasst sich dementsprechend mit der Verbesserung der Herstellung von Blutkomponenten durch Filtrations- und Apherese-Methoden. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Verbesserung der Sicherheit der Blutkomponenten, vor allem durch molekularbiologische Methoden, wie Hepatitis-Virus-Diagnostik mittels Nukleinsäureamplifikationstests (NAT). Im Laborsegment werden neben der „klassischen“ immunhämatologischen Diagnostik neue Methoden beforscht, derzeit vor allem die Diagnostik im Rh-System mit PCR und Sequenzierung.

## Preface

The main responsibility of the Department of Transfusion Medicine is the representation of this field in patient care, teaching, science and research. The department consists of a blood donation service with complete preparation of blood components, a blood bank, immune-haematological laboratories, and direct patient care (e.g. preparation of stem cells for transplantation and ambulatory care). The research of the department is thus focused on the improvement of blood component preparation, e.g. by means of filtration or new apheresis techniques. A further topic is the amelioration of blood safety in particular by molecular methods, such as the detection of hepatitis C virus RNA through NAT. A major research area is laboratory diagnostics, by means of classical and modern methods, especially the clinical genotyping of the Rh blood group system.

## 1. Periphere Blutstammzellen

Die Transplantation von peripheren Blutstammzellen, durch Apherese-Techniken gewonnen, aufgearbeitet und angereichert, ist eine mittlerweile weit verbreitete und akzeptierte Therapieoption bei Patienten mit verschiedensten hämatologischen und onkologischen Erkrankungen. In mehreren Studienreihen wurde die Ausbeute mit verschiedenen Techniken der Apherese, die klinischen Einflüsse auf die Ausbeute, die Effekte der Kryopräservierung sowie die Verträglichkeit und Ergebnisse beim Patienten untersucht. Anhand der entsprechenden Ergebnisse ließen sich Zeitpunkt und Umfang der Gewinnung peripherer Stammzellen optimieren. Hierdurch konnten die Erfolgsaussichten für die Patienten gesteigert und die Belastung gesenkt werden.

## 1. Peripheral Blood Stem Cells

Transplantation of peripheral blood stem cells (PBSC) is a widely acknowledged technique for the treatment of various haematological or malignant diseases. PBSCs are obtained by apheresis techniques. Several studies were performed in order to investigate the technical and clinical influences on the yield, the effects of cryopreservation and the tolerability and efficacy of PBSC production and transplantation. From the respective results, the point in time and the extent of the harvest procedure of PBSC were optimised. As a result, high rate of success were achieved and less strain for the patients.

### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Michael Köhler

### Kooperationen | Cooperations

L. Trümper und Mitarbeiter, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

A. Humpe, Abteilung Stammzell- und Immuntherapie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Kiel

R. Hilgers, E. Brunner und Mitarbeiter, Abteilung Medizinische Statistik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

I. Meineke, Abteilung Klinische Pharmakologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

M. Wiesneth, Abteilung Transfusionsmedizin, Universitätsklinik Ulm

P. Höcker und Mitarbeiter, Abteilung Transfusionsmedizin, Universitätsklinik Wien, Österreich

### Drittmittelförderung | Funding

Fa. Gambro BCT, Martinsried, 2003-2004

### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Humpe A, Beck C, Claviez A, Riggert J (2005) ABO-mismatched marrow transplantation: removal of mismatched donor red blood cells by „washing“ with recipient's matched red blood cells in a closed system. TRANSFUSION, 45(12): 1985-7.

Schanz J, Wolf C, Koehler M, Maas JH, Meyer M, Neumeyer H, Legler TJ, Wulf G, Glass B, Truemper L, Riggert J (2004) Rhabdomyolysis in allogeneic peripheral blood stem cell donors. VOX SANG, 86(4): 263-5.

## 2. Herstellung von Blutkomponenten

Blutkomponenten können mittels Vollblut- oder Blutbestandteilspende (d.h. Apherese) gewonnen werden. Zur Erhöhung der Reinheit der Arzneimittel können Filtrationsschritte in die Herstellung integriert werden. Hier sind vor allem die Leukozytenreduktion und deren Nachweis für diese Blutkomponenten von besonderer Bedeutung. Die Untersuchungen der Arbeitsgruppe ergaben eine bessere Qualität der leukozytendepletierten Blutprodukte und damit einer Verlängerung der Lagerdauer. Gegenstand aktueller Untersuchungen sind die Methoden der Pathogen-Reduzierung (Virusinaktivierung) hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die pharmazeutische Qualität einzelner Blutkomponenten, Einsatz von geschlossenen Beutelsystemen mit DMSO-resistenten Sterilfiltern sowie die Automatisierung im Bereich der Herstellung von Blutkomponenten.

## 2. Production of Blood Components

Blood components can either be produced from whole blood donations or by apheresis techniques. In order to enhance the purity of pharmaceutical products, filtration steps in production can be incorporated. In particular, the leukocyte reduction and the detection methods for small numbers of leukocytes in the resulting blood components are important. The investigations of the research group resulted in an improved quality of leukodepleted blood components and made it possible to extend the duration of storage. Special focuses of research are pathogen reduction methods (i.e. virus inactivation methods) for blood components, evaluation of closed bag systems with integrated DMSO-resistant sterile filter and automation during the production of blood components.

### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Joachim Riggert

### Kooperationen | Cooperations

A. Humpe, Abteilung Stammzell- und Immuntherapie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Kiel

W.R. Mayr, Abteilung Blutgruppenserologie, Universitätsklinik Wien, Österreich

### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Wolf CE, Meyer M, Riggert J (2005) Leukapheresis for the extraction of monocytes and various lymphocyte subpopulations from peripheral blood: product quality and prediction of the yield using different harvest procedures. *VOX SANG*, 88(4): 249-55.

Paunovic D, van der Meer P, Kjeldsen-Kragh J, Kekomaki R, Larsson S, Greppi N, Porretti L, Balint B, Trkuljic M, Nedeljkovic N, Simonovic R, Massaro A, Labanca L, Kora S, Riggert J (2004) Multicentre evaluation of a whole-blood filter that saves platelets. *TRANSFUSION*, 44(8): 1197-203.

## 3. Molekulare Transfusionsmedizin

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich zum einen mit der Entwicklung von Methoden zur molekulargenetischen Blutgruppenbestimmung am Beispiel des Rh-Systems und zum anderen mit dem Nachweis viraler Erreger in Blutspenden.

Mit sequenzspezifischer Polymerasekettenreaktion und Sequenzierung aus genomischer DNA wurden neue *RHD* Allele identifiziert und charakterisiert. Die klinische Bedeutung dieser Arbeiten liegt in der Möglichkeit, nach molekulargenetischer Charakterisierung bei Patienten mit unklaren serologischen Blutgruppenbefunden eine genaue Zuordnung zu treffen, ob diese Patienten Rh positive (D+) Erythrozytenkonzentrate erhalten können, oder ob im Falle von Schwangeren eine Anti-D-Prophylaxe indiziert ist. Ferner ist die Genotypisierung der Partner von Anti-D immunisierten Frauen mit Kinderwunsch für die genetische Beratung von Bedeutung. Als Partner des EU-Exzellenz-Netzwerks SAFE (Special non-invasive advances in fetal and neonatal evaluation network) arbeiten wir an einem standardisierten Verfahren zur Bestimmung des fetalen Rh-Faktors aus mütterlichem Blut. Im Rahmen von internationalen Workshops werden die Nukleinsäureextraktionsverfahren und real-time PCR Protokolle EU-weit evaluiert und abgeglichen. Die Erfahrungen aus der Rh-Bestimmung werden zur Bearbeitung von anderen Fragestellungen wie z. B.

Cystische Fibrose, Thalassämie, Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsretardierung, Chromosomenanomalien weiter verwendet.

In Kooperation mit der Abteilung Virologie der Universität Göttingen wurde ein NAT Verfahren für das HCV-RNA Screening von Blutspenden aufgebaut. Da zum Zeitpunkt dieser Arbeiten diese Techniken keineswegs in Spendeinrichtungen etabliert waren, trugen unsere Arbeiten zur Einführung des generellen HCV-RNA Screenings in Deutschland bei. Die Weiterentwicklung der Virus-NAT ist weiterhin ein Schwerpunkt der Arbeitsgruppe.

## 3. Molecular Transfusion Medicine

The research group developed methods for the prediction of the Rh phenotype with molecular methods and for the detection of viral nucleic acids in blood donations.

New *RHD* alleles were determined from genomic DNA using allele specific polymerase chain reaction and sequencing. These tools are of clinical importance for patients with uncertain serological results. The molecular characterisation allows correct decision making on transfusion therapy and provision of Rh prophylaxis. Furthermore, the genotyping of *RhD+*/*RhD+* from *RhD+*/*RhD-* in the partners of D-mothers with anti-D is important to estimate the risk for hemolytic disease of the foetus/newborn. As a partner of the EU network of excellence SAFE (Special non-invasive advances in foetal and neonatal evaluation network), we are working on the standardisation of the foetal D status determination from foetal DNA in maternal plasma. We evaluated and optimised nucleic acid extraction methods and real-time PCR protocols across the EU. The results from these efforts support studies on non-invasive prenatal diagnosis of cystic fibrosis, thalassemia, preterm labour, intrauterine growth retardation and chromosome anomalies.

In cooperation with the Department of Virology of the University of Göttingen, we developed a NAT screening technique for the detection of hepatitis C RNA in blood donations. At the beginning of this study, this technique has not been previously established in any blood bank facility. Thus, we have contributed to the subsequent implementation of HCV-RNA as a routine screening parameter in many countries. The improvement of virus-NAT technique remains an important focus for the research group.

### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Tobias J. Legler

### Kooperationen | Cooperations (national)

I. Bartels, Abteilung Humangenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

P. Burfeind, Abteilung Humangenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

A. Döscher, DRK-Blutspendedienst NSTOB, Institut Oldenburg, Oldenburg

G. Emons, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

W. Engel, Abteilung Humangenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

H. Garritsen, Institut für Klinische Transfusionsmedizin, Städt. Klinikum Braunschweig

H. Haubelt, Abteilung Transfusionsmedizin, Klinikum Ludwigshafen

PD. Dr. Klaus-Hinrich Heerman, Abteilung Virologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

P. Hellstern, Abteilung Transfusionsmedizin, Klinikum Ludwigshafen

B. Hinney, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

H. Kiesewetter, Institut für Transfusionsmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin

H.U. Pauer, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

E.K. Petershofen, DRK-Blutspendedienst NSTOB, Institut Oldenburg, Oldenburg

D. Raddatz, Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

G. Ramadori, Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

B. Zoll, Abteilung Humangenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

### Drittmittelförderung | Funding

EU, Network of Excellence, LSHB-CT-2004-503243, 2004-2009

### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Gassner C, Doescher A, Drnovsek TD, Rozman P, Eicher NI, Legler TJ, Lukin S, Garritsen H, Kleinrath T, Egger B, Ehling R, Körmöczy GF, Kilga-Nogler S, Schoenitzer D, Petershofen EK (2005) Presence of RHD in serologically D-, C/E+ individuals: a European multicentre study. *TRANSFUSION*, 45(4): 527-38.

Körmöczy G, Gassner C, Shao CP, Uchikawa M, Legler T (2005) An Overview on the Immunohematological Properties of DEL Types. *TRANSFUSION MED HEMOTH*, 32 Suppl 1: 21.

Körmöczy GF, Gassner C, Shao CP, Uchikawa M, Legler TJ (2005) A comprehensive analysis of DEL types: partial DEL individuals are prone to anti-D alloimmunization. *TRANSFUSION*, 45(10): 1561-7.

Wagner T, Körmöczy GF, Buchta C, Vaden M, Lanzer G, Mayr WR, Legler TJ (2005) Anti-D immunization by DEL red blood cells. *TRANSFUSION*, 45(4): 520-6.

Körmöczy GF, Legler TJ, Daniels GL, Green CA, Struckmann R, Jungbauer C, Moser S, Flexer M, Schönitzer D, Panzer S, Gassner C (2004) Molecular and serologic characterization of DWI, a novel „high-grade“ partial D. *TRANSFUSION*, 44(4): 575-80.

Pauer HU, Renné T, Hemmerlein B, Legler T, Fritzlar S, Adham I, Müller-Esterl W, Emons G, Sancken U, Engel W, Burfeind P (2004) Targeted deletion of murine coagulation factor XII gene—a model for contact phase activation in vivo. *THROMB HAEMOSTASIS*, 92(3): 503-8.

Koehler M, Riggert J, Legler T, Mayr WR, Schwartz DW, Heermann KH (2003) Risk of transfusion-transmitted infections by NAT-negative blood. *TRANSFUSION*, 43(6): 830-1; author reply 830.

Perco P, Shao CP, Mayr WR, Panzer S, Legler TJ (2003) Testing for the D zygosity with three different methods revealed altered Rhesus boxes and a new weak D type. *TRANSFUSION*, 43(3): 335-9.

Raddatz D, Legler T, Lynen R, Addicks N, Ramadori G (2003) HFE genotype and parameters of iron metabolism in German first-time blood donors - evidence for an increased transferrin saturation in C282Y heterozygotes. *Z GASTROENTEROL*, 41(11): 1069-76

Wolf CE, Haubelt H, Pauer HU, Hinney B, Krome-Cesar C, Legler TJ, Hellstern P, Emons G, Zoll B, Kohler M (2003) Recurrent pregnancy loss and its relation to FV Leiden, FII G20210A and polymorphisms of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor. *PATHOPHYSIOL HAEMO T*, 33(3): 134-7.

## Anhang | Appendix

### Habilitationen

Riggert JFR, Möglichkeiten und Grenzen bei der Herstellung leukozytendepletierter Blutkomponenten. Habilitation Universität Göttingen 2003

### Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

#### Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Focken G, Dr. med., Molekulargenetische Untersuchung des Sekretorgans (FUT2) und des Lewisgens (FUT3) bei Blutspendern. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Wille P, Dr. med., Die Koexpression von Adhäsionsmolekülen auf CD 34+-Zellen bei Leukapheresen gesunder Spender, mit und ohne Heparinzusatz, im Vergleich zu mobilisierten peripheren Blutstammzellen bei Patienten. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Voßmann S, Dr. med. dent., Untersuchungen zur aktuellen Häufigkeit von irregulären Antikörpern gegen Blutgruppenmerkmale. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Koch S, Dr. med., Subpopulationen hämatopoetischer Vorläuferzellen in Leukaphereseprodukten in Abhängigkeit von Separationsvolumen und Separationszeitpunkt. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Schanz J, Dr. med., Charakterisierung und prognostische Bedeutung zytogenetischer Befunde bei Myelodysplastischen Syndromen und sekundärer akuter Leukämie nach Myelodysplasie. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Vehmeier K, Dr. med., Kinetik der toxischen Schädigung kryokonservierter Blutstammzellen durch DMSO. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Wolfram I, Dr. med., Einfluss der Filtration von Vollblut auf die Qualität der entstehenden Erythrozytenkonzentrate und Plasmen in Abhängigkeit von der Lagerdauer zwischen Abnahme und Verarbeitung der Konserven. Dissertation Universität Göttingen 2003.

### Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

16.09.2003, 8. Arbeitsgruppentagung, Arbeitsgruppe Molekulare Transfusionsmedizin, Innsbruck, Österreich

25.05.2004, 9. Arbeitsgruppentagung, Arbeitsgruppe Molekulare Transfusionsmedizin, Hannover

### Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

#### Prof. Dr. med. Tobias J. Legler

Leiter Arbeitsgruppe Molekulare Transfusionsmedizin der DGTI

Stellvertretender Obmann der Sektion 5 „Immunhämatologie/Gentechnik“ der DGTI

#### PD Dr. med. Joachim Riggert

Obmann Sektion 7 „Hämostaseologie“ der DGTI

### Internationale wissenschaftliche Kooperationen

#### International Scientific Cooperations

C. Buchta, Abteilung Transfusionsmedizin, Universitätsklinik Wien, Wien, Österreich

J.P. Cartron, Unité INSERM, Paris, Frankreich

G.L. Daniels, Bristol Institute for Transfusion Sciences, Bristol, UK

K. Finnung, Bristol Institute for Transfusion Sciences, Bristol, UK

G.F. Fischer, Abteilung Blutgruppenserologie, Universitätsklinik Wien, Wien, Österreich

C. Gassner, Zentralinstitut für Bluttransfusion und Abteilung Immunologie, Universitätsklinik Innsbruck, Innsbruck Österreich

C. Green, Bristol Institute for Transfusion Sciences, Bristol, UK

C. Jungbauer, Abteilung Blutgruppenserologie, Universitätsklinik Wien, Wien, Österreich

G. Koermöczy, Abteilung Blutgruppenserologie, Universitätsklinik Wien, Wien, Österreich

G. Lanzer, Abteilung Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinik Graz, Graz, Österreich

Z. Liu, Hefei Red Cross Blood Centre, Hefei, China

S. Lukin, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russland

W.R. Mayr, Abteilung Blutgruppenserologie, Universitätsklinik Wien, Wien, Österreich

J. Neumüller, Abteilung Blutgruppenserologie, Universitätsklinik Wien, Wien, Österreich

H. Ohto, Abteilung Blutgruppenserologie und Transplantationsimmunologie, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

S. Panzer, Abteilung Blutgruppenserologie, Universitätsklinik Wien, Wien, Österreich

P. Perco, Abteilung Blutgruppenserologie, Universitätsklinik Wien, Wien, Österreich

P. Rozman, Centre for Transfusion Medicine of the Republic of Slovenia, Ljubljana, Slowenien

D. Schönitzer, Zentralinstitut für Bluttransfusion und Abteilung Immunologie, Universitätsklinik Innsbruck, Innsbruck Österreich

D.W. Schwartz, Abteilung Blutgruppenserologie, Universitätsklinik Wien, Wien, Österreich

C.P. Shao, Shenzhen Institute of Transfusion Medicine, Shenzhen, China

Y.Q. Su, Shenzhen Institute of Transfusion Medicine, Shenzhen, China

M. Uchikawa, Japanese Red Cross Blood Centres, Tokio, Japan

T. Wagner, Abteilung Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinik Graz, Graz, Österreich

SAFE-partners (<http://www.safenoe.org/cocoon/safeorg/info/public/consortium/partnerlist.xhtml>); Kontakt: Prof. Dr. med. Tobias Jörg Legler, Abteilung Transfusionsmedizin

#### **EU-Projekte | European Research Projects**

SAFE, LSHB-CT-2004-503243, 2004-2009

#### **Multizentrische Studien | Multicentre Studies**

Studienleitung in Göttingen | Study Supervision in Göttingen

Antikoagulation bei der peripheren Stammzellseparation, Gambro BCT, Prof. Dr. M. Köhler, 01/2003-12/2004

#### **Stipendiaten | Scholarship Holders**

Z. Liu, Hefei Red Cross Blood Centre (China), 2004-2005

#### **Firmenkooperationen | Industrial Cooperations**

Gambro BCT, Martinsried

Seqlab GmbH, Göttingen

#### **Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte**

##### **Specialised Research Equipment**

Gerät zur Gewinnung fetaler DNA aus mütterlichem Blut, Tecan Deutschland GmbH