

Erhöhung der Blutsicherheit: Neue UVC-basierte Technologie zur Pathogeninaktivierung von Thrombozyten- konzentraten zugelassen

Zusammenfassung

Trotz mehrstufiger Sicherheitsmaßnahmen, einschließlich strenger Spenderauswahlkriterien und sensitiver Nachweisverfahren, stellen aktuell insbesondere neue Erreger ein Restrisiko für Infektionen durch Bluttransfusionen dar. Weltweite Ausbrüche von Virusepidemien der jüngeren Vergangenheit, insbesondere die SARS-CoV-2-Pandemie, haben gezeigt, dass jederzeit neue Erreger die sichere Versorgung mit Blutkomponenten auch westlicher Länder bedrohen können. Die bakterielle Kontamination von Thrombozytenkonzentraten ist eine weitere Sicherheitslücke, die durch Maßnahmen wie Testung und Laufzeitverkürzung bisher nicht geschlossen werden konnte. Die Technologie der Pathogeninaktivierung von Blutprodukten hat das Potenzial, diese Infektionsrisiken zu minimieren. Jüngst wurde in Deutschland eine neue Methode zur Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten zugelassen, an deren Entwicklung und klinischer Profilierung die Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes ganz wesentlich beteiligt waren. Das sogenannte THERAFLEX UV-Platelets-Verfahren (Macopharma) beruht allein auf der Belichtung mit kurzwelligem ultraviolettem Licht (UVC) und verzichtet auf die Zugabe potenziell toxischer Substanzen. Dieses einfache und schnelle Verfahren kann dazu beitragen, die Pathogeninaktivierung als Sicherheitsstandard in der Transfusionsmedizin zu etablieren.

Summary

Despite improvements in donor selection criteria and sensitive donor testing, emerging pathogens are still a major risk for transmission of infections by blood transfusion. Recent virus outbreaks all over the world, particularly the SARS-CoV-2 pandemic, have shown that emerging pathogens pose continued threats to transfusion recipients also in Western countries. Bacterial contamination in platelet units is another safety issue that could not be sufficiently addressed by safety measures such as testing and reduction of product shelf life. Pathogen inactivation technologies for blood products have the potential to close these gaps in blood safety. Recently, a new method for pathogen inactivation of platelets was approved, that was developed and clinically tested under the leadership of the German Red Cross Blood Services. This method, called THERAFLEX UV-Platelets, is solely based on shortwave ultraviolet (UVC) light and does not use any potentially toxic substances. This simple and fast technology may help establish pathogen inactivation as standard of care in transfusion medicine.

Aufgrund einer Vielzahl abgestufter Maßnahmen hat die Bluttransfusion in Deutschland grundsätzlich ein sehr hohes Sicherheitsniveau erreicht. Trotzdem gibt es bei der Therapie mit Blutprodukten weiterhin ein relevantes Restrisiko für die Übertragung von Infektionskrankheiten. Neben seltenen Testversagern durch Virusvarianten oder niedrige Erregerkonzentrationen zum Zeitpunkt der Probenziehung stellen vor allem jene Erreger eine Bedrohung für die Blutversorgung dar, die sich in Regionen ausbreiten, in denen sie vorher nicht heimisch waren und für die keine Testungen etabliert sind. Spätestens die Corona-Pandemie hat das Bewusstsein geschaffen, dass jederzeit neue Erreger auftreten können, die einen regionalen oder globalen Gesundheitsnotstand auslösen. Während für SARS-CoV-2 nach derzeitigem Kenntnisstand das Risiko einer Blutübertragung als sehr gering eingeschätzt wird, gibt es zahlreiche andere, sogenannte „neue Erreger“, die vermehrt aus der Äquatorregion in gemäßigtere

Klimazonen vordringen und mittels Blutkontakt von infizierten Personen auf andere Menschen übertragen werden können¹. Da solche überwiegend virale Erreger vom Blutspenderinfektionsscreening in der Regel nicht erfasst werden, gefährden sie die Sicherheit von Transfusionsempfängern. Häufig entwickeln Spender, die mit diesen neuen Erregern infiziert sind, keine Krankheitssymptome und werden damit bei der ärztlichen Untersuchung im Vorfeld einer Blutspende nicht erkannt. Blutprodukte, die neue Erreger enthalten, können jedoch bei den transfundierten Patienten, die stark abwehrgeschwächt sind, schwere Infektionen mit tödlichen Komplikationen auslösen. Die Weltgesundheitsorganisation WHO registrierte in den letzten zwei Jahrzehnten eine Zunahme an Ausbrüchen mit neuen Erregern. Innerhalb der letzten Jahre hat sich in Deutschland als neuer Erreger das West-Nil-Virus etabliert. Dabei handelt es sich um ein Virus aus der Familie der *Flaviviridae*, welches sowohl in tropischen als auch

in gemäßigten Gebieten vorkommt und hauptsächlich Vögel, aber auch Menschen, Pferde und andere Säugetiere infiziert. Übertragungen finden durch Stiche von infizierten Mücken statt, sind aber auch durch Bluttransfusionen möglich. Stechmücken spielen als Vektoren bei der Ausbreitung von *Flaviviridae* eine zentrale Rolle. Stechmücken wie die Tigermücke, die neben dem West-Nil-Virus auch Zika-, Chikungunya- und Dengue-Viren übertragen kann, überwintern mittlerweile in Deutschland und anderen mitteleuropäischen Ländern. Ihre dauerhafte Ansiedlung erhöht das Risiko für Infektionen mit neuen, durch Blut übertragbaren Viren. Die treibenden Faktoren für die Ausbreitung neuer Erreger bis in gemäßigte Klimazonen sind der Klimawandel und die mit steigender Mobilität einhergehende Globalisierung. Auch wenn der Mensch für die meisten dieser neuen Erreger einen Zufallswirt darstellt, führen das stetige Wachstum der Weltbevölkerung, die damit verbundenen Landnahme und die immer intensivere Tierhaltung dazu, dass Erreger leichter vom Tier auf den Menschen überspringen können. Die AIDS-Epidemie in den achtziger Jahren verdeutlicht, wie durch Blut übertragbare Erreger sich lange Zeit weltweit ausbreiten können, ehe sie entdeckt und entsprechende Maßnahmen ergriffen werden. Zuverlässige Nachweistests für das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) und wirksame Präventivmaßnahmen standen erst mit Verzögerung zur Verfügung, so dass es zu zahlreichen Infektionen von Patienten durch kontaminierte Blut- und Plasmaprodukte kam.

Hinsichtlich der Infektionssicherheit von Blutprodukten nimmt das Blutplättchen-Präparat, das Thrombozyten-

konzentrat, eine Sonderstellung ein. Dieses nur wenige Tage haltbare Blutpräparat wird im Gegensatz zu Plasma oder Erythrozytenkonzentraten nicht eingefroren oder im Kühlschranks aufbewahrt, sondern zum Erhalt der Blutplättchenfunktion vorzugsweise bei Raumtemperatur gelagert. Zudem sorgt das ständige Hin- und Herbewegen des Thrombozytenkonzentrats für einen forcierten Gasaustausch und damit für einen optimalen Stoffwechsel der Blutplättchen. Diese Lagerungsbedingungen bieten allerdings ideale Wachstumsbedingungen für viele Bakterien. Leider lässt es sich trotz sorgfältiger Desinfektion der Punktionsstelle bei Spendern nicht immer verhindern, dass während der Spende einzelne Bakterien von der Haut des Spenders in den Blutbeutel gelangen. Da es sich zu Beginn nur um wenige Bakterien (10–100) handelt, können sie in den Testverfahren häufig nicht erfasst werden. Viele Bakterienarten wachsen jedoch innerhalb weniger Stunden im Thrombozytenkonzentrat zu sehr großer Zahl heran und können dann bei Patienten schwere septische Ereignisse verursachen. Die Thrombozytenkonzentrate werden oft hämatologisch-onkologischen Patienten mit geschwächtem Immunsystem verabreicht, so dass immer wieder lebensbedrohliche Verläufe einer transfusionsassoziierten Sepsis beobachtet werden. Im Vergleich zu den klassischen durch Blut übertragbaren viralen Infektionserkrankungen wie HIV, Hepatitis B und Hepatitis C, für die das Risiko einer Übertragung durch Blutprodukte dank sensitiver Testverfahren in Europa mittlerweile bei unter 1:1.000.000 liegt, liegt die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Sepsis durch Thrombozytenkonzentrate bei einer Größenordnung von 1:10.000. In der Ver-

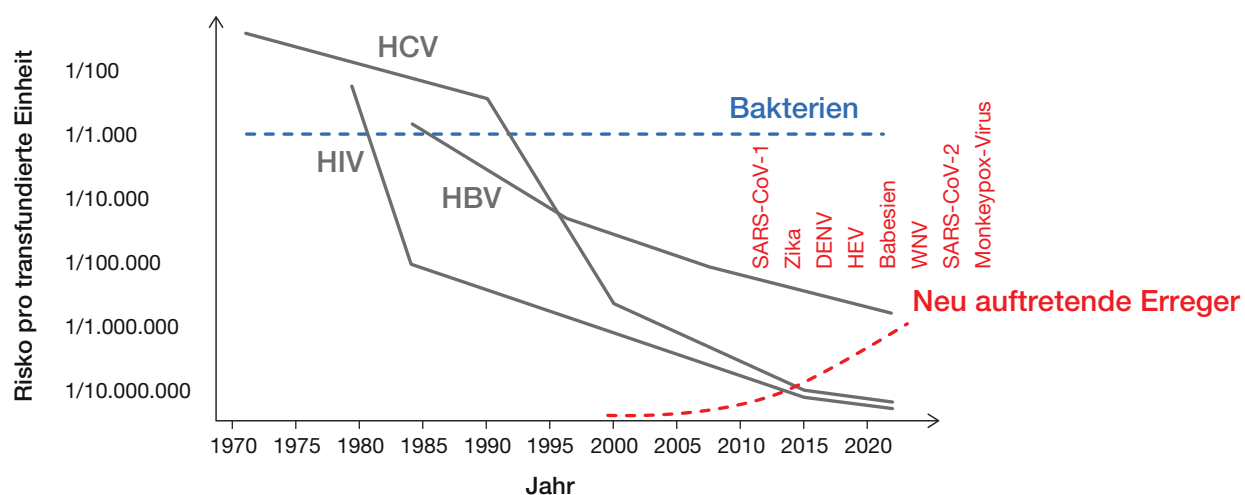


Abbildung 1: Risiko für Infektionen durch Bluttransfusionen. In der Transfusionsmedizin lassen sich aktuell zwei wesentliche Herausforderungen für die Infektionssicherheit der Blutprodukte identifizieren, die sich allein durch Infektionstestungen der Spender nicht in den Griff bekommen lassen: Die neuen Erreger sowie die Bakterienkontamination bei den Thrombozytenkonzentraten.

SARS-CoV-1: Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 1; **DENV:** Dengue-Virus; **HEV:** Hepatitis E-Virus; **WNV:** West-Nil-Virus; **SARS-CoV-2:** Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2; **Monkeypox (Affenpocken)-Virus**

gangenheit in Deutschland getroffene Maßnahmen, wie die Reduktion der Laufzeit von Thrombozytenkonzentraten von fünf auf nur vier Tage, konnten das Übertragungsrisiko für Bakterien nicht entscheidend vermindern².

Demnach lassen sich in der Transfusionsmedizin aktuell zwei wesentliche Herausforderungen für die Infektionssicherheit der Blutprodukte identifizieren, die sich allein durch Infektionstestungen der Spender nicht in den Griff bekommen lassen: Die neuen Erreger sowie die Bakterienkontamination bei den Thrombozytenkonzentraten (**Abbildung 1**). Für beide Ereignisse bietet die Technologie der Pathogeninaktivierung (Synonym: Pathogenreduktion) eine geeignete Lösung. Mit seinem breiten Wirkungsspektrum gegen Viren, Bakterien, Protozoen sowie Leukozyten des Spenders und der individuellen Behandlung aller Blutspenden würde die Pathogeninaktivierung nicht nur die derzeitigen Sicherheitslücken schließen, sondern auch das Transfusionswesen gegenüber künftigen Epi- und Pandemien schützen.

PATHOGENINAKTIVIERUNG VON BLUTPRODUKTEN

Erfahrungen der Plasmaindustrie

Verfahren zur Pathogeninaktivierung von Blut- und Plasmapbestandteilen verwenden physikalische (z. B. Pasteurisierung, UV-Strahlung und Nanofiltration) oder chemische (z. B. Einsatz von Detergenzien oder interkalierenden Substanzen) Methoden oder eine Kombination aus beidem, um kontaminierende Pathogene abzureichern oder zu inaktivieren. Diese Technologie wurde als Reaktion auf den HIV-Skandal und Hepatitis-Übertragungsfälle mit Plasmaderivaten von der Plasmaindustrie konsequent umgesetzt und trotz immer sensitiverer Nachsverfahren für HIV- und Hepatitis-Viren beibehalten. Der komplementäre Einsatz von Testung und Pathogeninaktivierung hat dazu geführt, dass seit Jahrzehnten keine Infektionsübertragung durch ein Plasmaprodukt mehr aufgetreten ist. Diese Erfolgsgeschichte im industriellen Plasmasektor kann als Blaupause dienen, um auch für die Transfusion von Einzelspender-Blutpräparaten wie Erythrozytenkonzentraten und Thrombozytenkonzentraten ein vergleichbares Sicherheitsniveau zu erreichen.

Herausforderungen bei der Behandlung von Einzelspenderpräparaten

Die Methoden, die für die Behandlung von großen Mengen gepoolten Plasmas verwendet werden, lassen sich allerdings nicht ohne weiteres auf die Einzelspenderpräparate übertragen. Im Gegensatz zu den Plasmapools,

die aus Hunderten von Spenden gefertigt werden und in denen sich einzelne infektiöse Spenden entsprechend verdünnen, können von einzelnen Spendern gewonnene Plasmen, Erythrozytenkonzentrate oder Thrombozytenkonzentrate vergleichsweise hohe Konzentrationen an Infektionserregern aufweisen. Hinzu kommt, dass die Einzelspenderplasmen ganz anders als die industriell hergestellten, hoch aufgereinigten Plasmaderivate eine Vielzahl von Bestandteilen enthalten, die für den therapeutischen Erfolg notwendig sind und daher bei einem Pathogeninaktivierungsschritt in ihrer Gesamtheit berücksichtigt werden müssen. Für die zellulären Blutpräparate ist das Erreichen einer effektiven, aber schonenden Pathogeninaktivierung wesentlich anspruchsvoller. Thrombozyten und Erythrozyten reagieren als komplexe Blutzellen auf externe Manipulationen sehr sensibel und können dadurch in ihren Funktionen entscheidend beeinträchtigt werden. Es gibt zwischen industriell hergestellten Plasmapbestandteilen und Einzelspenderpräparaten nicht nur in den Produkteigenschaften, sondern auch in deren Herstellungsprozessen große Unterschiede. Während die gepoolten Plasmen in einzelnen großen Batches prozessiert werden, müssen die Einzelspenderpräparate individuell verarbeitet werden. Die Pathogeninaktivierung muss also passgenau auf die Blutkomponenten (Plasma, Erythrozyten oder Thrombozyten) jeder einzelnen Blutspende angewandt werden.

Verfügbare Methoden

Die meisten Pathogeninaktivierungsmethoden für Blutkomponenten sind so konzipiert, dass sie „on-top“ im Anschluss an die herkömmlichen Herstellungsverfahren angewendet werden und den jeweiligen Eigenschaften der Blutkomponenten angepasst sind (**Abbildung 2**). Bisher gibt es nur ein Verfahren für die Behandlung von Vollblut in Entwicklung, welches „in-line“ mit einem einzigen Behandlungsschritt die Herstellung von pathogenreduziertem Plasma sowie pathogenreduzierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten aus dem behandelten Vollblut ermöglichen würde. Alle derzeit verfügbaren oder in Entwicklung befindlichen Pathogeninaktivierungsverfahren für Blutkomponenten haben gemeinsam, dass sie die Replikationsfähigkeit der Pathogene zerstören. Durch die Applikation von ultraviolettem (UV-)Licht oder durch die Verwendung interkalierender Substanzen oder die Kombination aus Licht und chemischen Substanzen werden irreversible Schäden an den Nukleinsäuren der Pathogene gesetzt. Daher sind diese Verfahren zwar effektiv gegen die klassischen Erreger wie Viren, Bakterien, Pilze und Protozoen, sind aber gegenüber Prionen (pathologisch angereicherte Proteine, die die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung auslösen) nicht wirksam.

System		Blutkomponente			
		Plasma	Zelluläre Präparate		
			Thrombozyten	Erythrozyten	Vollblut
SD-Verfahren	Solvent-Detergent				
THERAFLEX MB-Plasma	Methylenblau plus sichtbares Licht				
INTERCEPT-Thrombozyten/Plasma	UVA plus Amotosalen (interkalierende Substanz)				
MIRASOL-Thrombozyten/Plasma	UV plus Riboflavin				
INTERCEPT-Erythrozyten	Amustalin (interkalierende Substanz) plus Glutathion				
THERAFLEX UV-Platelets	UVC				

Zugelassen /im Routineeinsatz

In Entwicklung

Nicht anwendbar

Keine Information verfügbar

Abbildung 2: Pathogeninaktivierung: Stand der Entwicklung

Erfolgreicher Routineeinsatz

Trotz erheblicher Unterschiede werden Blutkomponenten in einigen westlichen Ländern den Arzneimitteln zugeordnet (z. B. Deutschland) oder haben einen vergleichbaren Status (z. B. USA, Frankreich). Entsprechend müssen Blutkomponenten, deren Herstellung zusätzliche Schritte wie die Pathogeninaktivierung umfasst, den langwierigen Prozess der präklinischen und klinischen Entwicklung durchlaufen, ehe sie in der Routine eingesetzt werden dürfen. Bevor Blutspendedienste pathogenreduzierte Blutprodukte in den Verkehr bringen dürfen, müssen dafür die entsprechenden regulatorischen Voraussetzungen erfüllt werden. In Deutschland sind dies die Herstellungserlaubnis von den regionalen Behörden sowie die Zulassung von der Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut. Die für die Pathogeninaktivierung benötigten Belichtungsmaschinen, Reagenzien und Beutelsysteme werden von Medizinprodukteherstellern bereitgestellt, die ihrerseits für den Vertrieb in der Europäischen Union in einem aufwändigen Evaluierungs- und Antragsverfahren eine Konformitätserklärung (CE-Kennzeichnung) erlangen müssen. Pathogeninaktivierungsverfahren für Plasma und Thrombozytenkonzentrate sind mittlerweile in vielen Ländern der Welt im Routineeinsatz oder in der Phase der Implementierung, während sich die Methoden für Erythrozytenkonzentrate und Vollblut noch in der Entwicklung befinden (Abbildung 2 und 3). In Ländern wie Belgien, Frankreich und der Schweiz wurde die Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten vornehmlich zur Verbesserung der Bakteriensicherheit verpflichtend eingeführt. In den USA besteht seit einigen Jahren

die behördliche Auflage, dass Thrombozytenkonzentrate entweder pathogenreduziert sein müssen oder mehrfach während der Lagerung mittels spezifischer Testverfahren auf das Vorhandensein von Bakterien untersucht werden müssen. Insbesondere der enorme logistische Aufwand der Bakterientestung hat dazu geführt, dass die meisten US-amerikanischen Blutspendeinrichtungen die Pathogeninaktivierung eingeführt haben. In Deutschland gibt es derzeit noch keine vergleichbare behördliche Anordnung. Dabei belegen die Daten der zentralen Erfassungsstellen für unerwünschte Nebenwirkungen (Hämovigilanzregister) in den Ländern mit Pathogeninaktivierung eindeutig die Wirksamkeit der Maßnahme³. Das Risiko einer Übertragung von Bakterien durch Thrombozytenkonzentrate konnte dort nahezu eliminiert werden.

Preparedness

Das präventive Potenzial der Pathogeninaktivierung lässt sich gut am Beispiel von jüngsten Ausbrüchen auf der Insel La Réunion und in Italien mit durch Blut übertragbarem Chikungunya-Virus zeigen^{4,5}. So war es denjenigen Ländern, in denen die Pathogeninaktivierung bereits zum Zeitpunkt der Virusausbrüche im eigenen Hoheitsgebiet verfügbar war, möglich, die Versorgung mit den labilen Thrombozytenkonzentraten durch Fortführung der lokalen Blutspendeaktivitäten aufrechtzuerhalten, während die haltbareren Erythrozytenkonzentrate in die betroffenen Regionen importiert wurden. Auf diese Weise konnte eine sichere und gesicherte Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten aufrechterhalten werden.

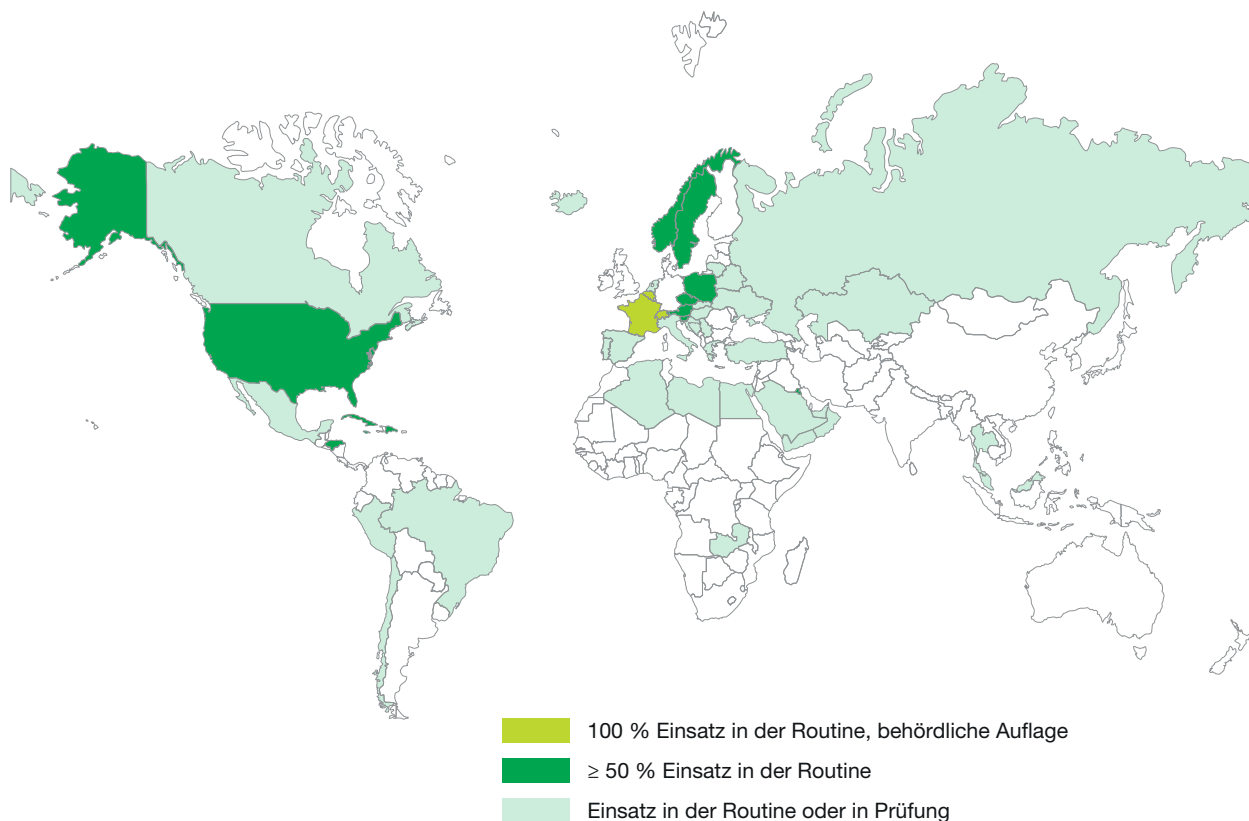


Abbildung 3: Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten 2023

NEUES UVC-BASIERTES PATHOGENINAKTIVIERUNGSVERFAHREN

Die Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes haben schon früh das Potenzial der Pathogeninaktivierung für die Verbesserung der Sicherheit in der Transfusionsmedizin erkannt und gemeinsam mit dem Medizinproduktehersteller Macopharma ein eigenes Verfahren entwickelt. Seit Anfang 2023 sind in Deutschland und weltweit erstmalig pathogenreduzierte Thrombozytenkonzentrate zugelassen, die mit dem UVC-basierten Verfahren THERAFLEX UV-Platelets behandelt wurden.

Prinzip

Das THERAFLEX UV-Platelets-Verfahren basiert auf der Applikation von kurzwelligem UVC-Licht (254 nm). Über eine UVC-vermittelte chemische Verknüpfung von Nucleotiden in den Nucleinsäuren kommt es zu einem Verlust der Replikationsfähigkeit von Pathogenen und auch von kernhaltigen Blutzellen (**Abbildung 4**). Das kurzwellige UV-Licht inaktiviert wirksam Viren, Bakterien, Protozoen und Leukozyten. Damit müssen im Gegensatz zu den anderen etablierten Verfahren keine chemischen Stoffe zugesetzt werden, die im Transfusionsempfänger toxisch oder immunogen wirken könnten (**Abbildung 2**). Eine gleichförmige Behandlung aller Blutbestandteile

innerhalb des Thrombozytenkonzentrates wird dadurch erreicht, dass das Präparat während des Belichtungsvorganges für eine optimale Durchmischung stark geschüttelt wird⁶. Aufgrund der unterschiedlichen Absorptionsmaxima von Nucleinsäuren und Proteinen werden gezielt nur die Nucleinsäuren degradiert, so dass Viren, Bakterien, Protozoen und auch Leukozyten inaktiviert werden. Die Funktion der Thrombozyten bleibt hingegen erhalten. Mit seiner kurzen Belichtungszeit für Thrombozytenkonzentrate von weniger als einer Minute, handelt es sich bei dem THERAFLEX UV-Platelets-Verfahren um eine einfache und schnelle Methode, welche sich leicht in die bestehenden Herstellungsprozesse einer Blutbank integrieren lässt. Bei dem rein physikalischen Verfahren sind keine komplizierten und zeitaufwändigen Zugaben oder Entfernungsschritte von Chemikalien erforderlich.

Inaktivierungskapazität

In zahlreichen Studien im In- und Ausland wurde die Inaktivierungskapazität des THERAFLEX UV-Platelets-Verfahrens untersucht. Die UVC-Methode erwies sich als breit wirksam gegenüber Viren, Bakterien und Protozoen. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass die neuen Erreger, wie z. B. Chikungunya-, Dengue- und Zika-Viren, effektiv in Thrombozytenkonzentraten abgereichert werden⁷. Mit seiner Wirksamkeit auch gegenüber nicht-

THERAFLEX UV-PLATELETS

Pathogeninaktivierung

GESAMTE VERARBEITUNGSZEIT: <10 MIN

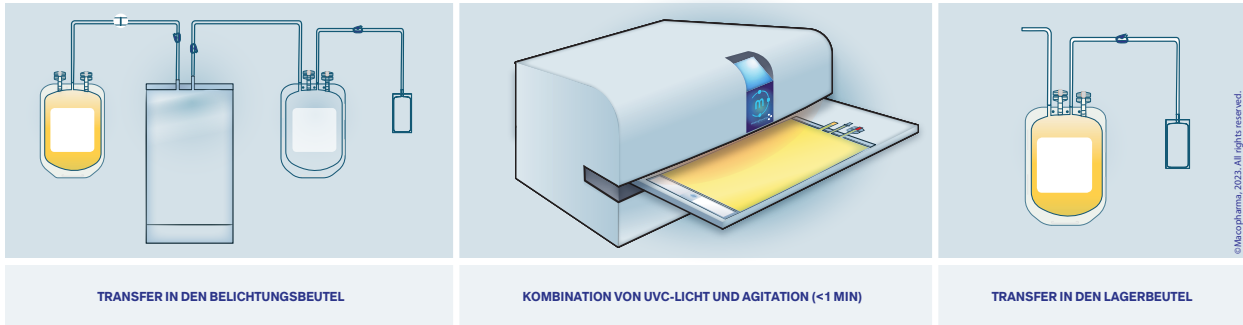


Abbildung 4: THERAFLEX UV-Platelets. Dieses von den DRK-Blutspendediensten und der Firma Macopharma gemeinsam entwickelte Verfahren für die Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten beruht auf einer durch UVC-induzierten Schädigung der DNA bzw. RNA in Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen und Leukozyten. Die parallel zur Bestrahlung erfolgende Durchmischung des Blutpräparates garantiert eine vollständige Durchdringung des Beutelinhaltes mit UVC. In diesem einfachen und schnellen Verfahren werden konventionell hergestellte Thrombozytenkonzentrate für weniger als eine Minute in einer Bestrahlungsmaschine platziert. Anschließend können die pathogenreduzierten Präparate für die Transfusion verwendet werden.

umhüllten Viren, wie Hepatitis A- und Hepatitis E-Viren, hebt sich die UVC-Technologie gegenüber alternativen Verfahren positiv ab⁸. Die Schwäche von UVC für HIV ist lange bekannt und sollte angesichts der sehr empfindlichen Spenderscreening-Tests für dieses Virus akzeptabel sein. Durch die Einfachheit und Schnelligkeit der UVC-Technologie kann die UVC-Behandlung bereits innerhalb

kurzer Zeit nach der Spende und Herstellung des Thrombozytenkonzentrates erfolgen⁹. Mit der UVC-Behandlung innerhalb von sechs Stunden als zeitliche Obergrenze wird erreicht, dass die Bakterien in einem kontaminierten Präparat nicht zu stark hochwachsen und eine vollständige Inaktivierung zuverlässig erreicht wird (**Abbildung 5**). Selbst einige wenige nicht-inaktivierte Bakterien könnten

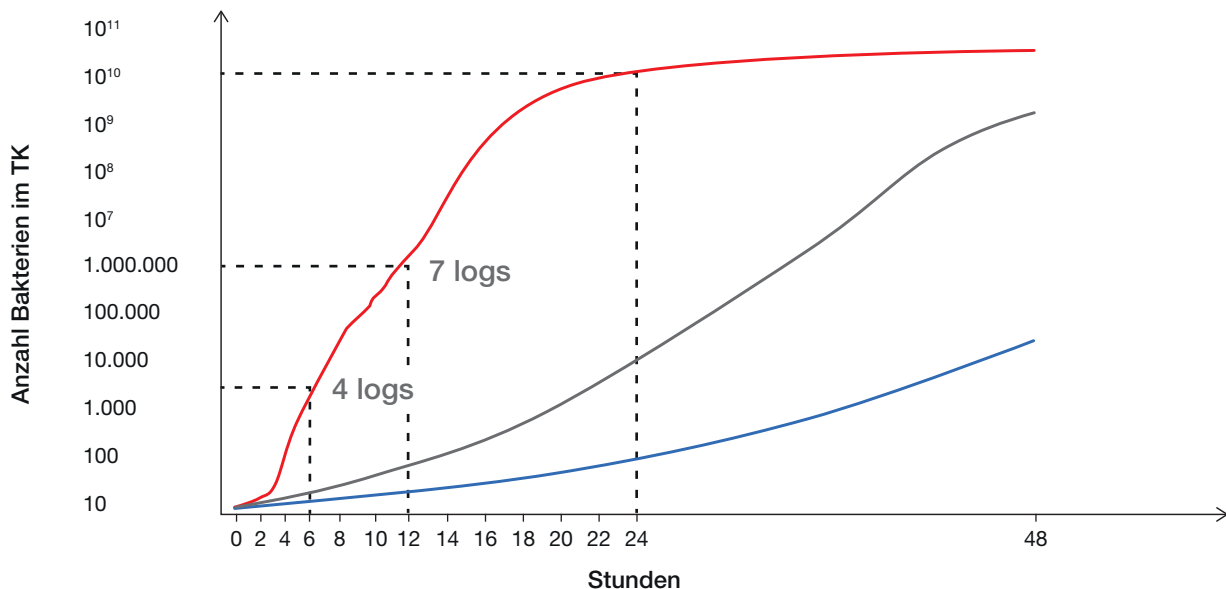


Abbildung 5: Zeitpunkt der Pathogeninaktivierung. Wenige im Rahmen der Blutspende in den Blutbeutel gelangte Bakterien können aufgrund der Lagerbedingungen (Raumtemperatur, kontinuierliche Schüttelbewegung) innerhalb weniger Stunden im Thrombozytenkonzentrat zu sehr großer Zahl heranwachsen und dann bei Patienten schwere septische Ereignisse verursachen. In der Abbildung sind unterschiedlich schnell wachsende Bakterien dargestellt (**blau:** langsam, **grau:** mittel, **rot:** schnell). Bei schnell wachsenden Bakterien können innerhalb von sechs Stunden Zahlen von über 1.000 (1×10^3) und nach zwölf Stunden von über 1.000.000 (1×10^6) erreicht werden. Zu diesen Zeitpunkten werden in dem vorliegenden Beispiel Inaktivierungskapazitäten von mindestens vier bzw. sieben Log-Stufen für eine komplette Inaktivierung der Bakterien benötigt. Je früher die Pathogeninaktivierung durchgeführt wird, desto sicherer ist eine vollständige Inaktivierung der Bakterien im Thrombozytenkonzentrat.

im Verlauf der Lagerung wieder zu hohen Zahlen heranwachsen und die Transfusionsempfänger gefährden. Wie die anderen verfügbaren Pathogeninaktivierungsverfahren inaktiviert auch die UVC-Methode sehr effektiv die in den Blutprodukten verbliebenen Leukozyten und stellt damit eine gleichwertige Alternative zur Gammabestrahlung dar¹⁰. Mittels UVC pathogenreduzierte Thrombozytenkonzentrate müssen daher zur Vorbeugung einer möglichen transfusionsassoziierten Transplantat-gegen-Empfänger Erkrankung (Graft-versus-Host Disease, GvHD) nicht noch zusätzlich gammabestrahlt werden.

Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Reihe von präklinischen und klinischen Studien konnte die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der mit dem THERAFLEX UV-Platelets-Verfahren behandelten Thrombozytenkonzentrate belegt werden. In einer multizentrischen, randomisiert kontrollierten Phase III-Studie in hämato-onkologischen Patienten zeigten die UVC-behandelten Thrombozyten eine um etwa 20 % niedrigere Wiederfindungsrate, die sich jedoch nicht auf den klinischen Outcome und die Nebenwirkungsrate der Patienten auswirkte¹¹. Obwohl etwa 25 % mehr pathogenreduzierte als unbehandelte Thrombozytenkonzentrate transfundiert wurden, war die Zeit bis zur nächsten Transfusion zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Damit sind die Studienergebnisse mit denen des INTERCEPT-Systems (Cerus), welches bereits seit längerem weltweit in der Routine eingesetzt wird, vergleichbar.

Potenzial

Das UVC-basierte Pathogeninaktivierungsverfahren wurde bisher vor allem für Thrombozytenkonzentrate entwickelt. Erste präklinische Untersuchungen sprechen zudem dafür, dass dieses Verfahren prinzipiell für alle Arten von Blutprodukten, also auch für die Behandlung von therapeutischem Plasma und Erythrozytenkonzentraten geeignet ist^{12,13}. Der in den Erythrozyten befindliche Blutfarbstoff Hämoglobin absorbiert sehr effektiv UV-Licht, so dass das UVC-Verfahren insbesondere für die Behandlung von Erythrozytenkonzentraten angepasst werden musste. Außerdem erschwert die relativ hohe Viskosität des Erythrozytenkonzentrates eine effektive Durchmischung des Präparates während der Belichtung. Für eine optimale UVC-Exposition der Erythrozytenkonzentrate (so lange wie nötig für eine effektive Inaktivierung, aber so kurz wie möglich zur Vermeidung von Zellschädigungen) werden die Erythrozytenkonzentrate daher in verdünntem Zustand (Erhöhung der Transparenz für das UVC-Licht) und unter hoher Schüttelfrequenz (gleichmäßige Exposition) belichtet und anschließend wieder auf-

konzentriert. Auf diese Weise erreicht das UVC-Verfahren in Erythrozytenkonzentraten Inaktivierungskapazitäten, die mit denen des THERAFLEX UV-Platelets-Verfahrens vergleichbar sind. Nach der bisherigen Datenlage können die UVC-behandelten Erythrozytenkonzentraten mit Hilfe einer modernen Nährlösung ähnlich wie konventionelle Erythrozytenkonzentrate bis zu 35 Tage gelagert werden.

AUSBLICK

Einführung der Pathogeninaktivierung von Thrombozyten in Deutschland

Mit dem neuen UVC-Pathogeninaktivierungssystem sind nun zwei Technologien, nämlich THERAFLEX UV-Platelets (Macopharma) und INTERCEPT (Cerus), für die Behandlung von Thrombozytenkonzentraten in Deutschland zugelassen. Eine dritte Technologie, ein photodynamisches Verfahren namens MIRASOL (Terumo BCT), welches Riboflavin (Vitamin B2) plus breitbandiges UV-Licht nutzt, befindet sich noch in der Beantragungphase. Damit stehen für die Transfusionsmedizin in Deutschland alternative Methoden für die Erhöhung der Infektionssicherheit bei Thrombozytenkonzentraten zur Verfügung. Eine Monopolsituation, wie sie sich in der Schweiz oder Frankreich entwickelt hat, ist damit für den hiesigen Markt ausgeschlossen. Der zu erwartende Wettbewerb sollte sich daher positiv auf die Herstellungskosten der pathogenreduzierten Thrombozytenpräparate auswirken. Im Gegensatz zu vielen anderen Ländern werden die Preise für Blutprodukte in Deutschland zwischen den Blutspendediensten und den Anwendern (Krankenhäuser und Arztpraxen) frei verhandelt und nicht von zentraler staatlicher Stelle festgelegt. Gemäß den Erfahrungen in anderen Ländern wird sich die Pathogeninaktivierung nur dann flächendeckend etablieren können, wenn die Kostenträger den Krankenhäusern die Mehrkosten erstatten. Obwohl die Erstattungssätze für pathogenreduzierte Thrombozytenkonzentrate bereits in den Leistungskatalogen hinterlegt sind, ist die Kostenerstattung nur gesichert, wenn eine harte und überprüfbare Indikationsstellung vorliegt. Im deutschen Bluttransfusionswesen wird der Stand der Wissenschaft und Technik üblicherweise über eine Empfehlung des berufenen Expertenrats (Arbeitskreises Blut) oder eine behördliche Auflage (Paul-Ehrlich-Institut) festgeschrieben.

Kosten-Nutzen-Bewertung

Die mit der Einführung der Pathogeninaktivierung verbundenen Mehrkosten liefern einen nachweisbaren Sicherheitsgewinn, der sich bereits in vielen anderen Ländern als neuer Standard etabliert hat. In Anbetracht der Dyna-

mik der Bedrohungslage für transfusionsassoziierte Infektionen und der Weiterentwicklung von Pathogeninaktivierung und anderen Technologien folgt die Beurteilung der Kosteneffizienz der Pathogeninaktivierung einem beweglichen Ziel („moving target“). So wird die Frage der Kosteneffizienz jüngsten Berechnungen zufolge ganz wesentlich davon bestimmt, ob das Auftreten eines neuen, durch Blut übertragenen Erregers in die Betrachtung einbezogen wird¹⁴. Perspektivisch könnten Pathogeninaktivierungsverfahren den Aufwand für das Blutspenderscreening deutlich reduzieren oder zu einer Vergrößerung des Spenderpools beitragen, indem Spender mit Reiseanamnese (z. B. Rückkehrer von Fernreisen in endemische Gebiete nach den Ferienzeiten, Soldaten nach einem Auslandseinsatz) oder mit Herkunft aus Ländern mit erhöhtem Infektionsrisiko zugelassen werden können. Selbstverständlich können sich diese Effekte erst dann voll entfalten, wenn die Pathogeninaktivierung auf alle Blutkomponenten, also auch auf die Erythrozytenkonzentrate, angewendet werden kann. Trotzdem könnten schon jetzt im Bereich der maschinellen Thrombozytenspende, mit der etwa die Hälfte der etwa 600.000 Thrombozytenkonzentrate in Deutschland gewonnen werden, einige Spendebeschränkungen aufgehoben und so die Verfügbarkeit dieser Präparate deutlich erhöht werden.

Erhöhter Verbrauch an Thrombozytenkonzentraten?

Trotz der profunden Datenlage, die die Sicherheit und Effizienz der Hämotherapie mit pathogenreduzierten Blutprodukten belegt, gibt es nach wie vor Bedenken, wie z. B. einen erhöhten Verbrauch an Thrombozytenkonzentraten infolge der reduzierten Wiederfindungsrate in Patienten. Obwohl die klinischen Studien etwas anderes nahelegen, berichten die Länder, die die Versorgung komplett auf pathogenreduzierte Thrombozytenkonzentrate umgestellt haben, in der Regel keinen Anstieg des Thrombozytenverbrauches³. Das liegt vermutlich daran, dass in den klinischen Studien zur Evaluierung des Pathogeninaktivierungseffektes in den Kontroll- und Testgruppen Thrombozytenpräparate mit gleichem Thrombozytengehalt verwendet werden. Hingegen müssen während der Implementierung in die Routineproduktion die Thrombozytenkonzentrate den Vorgaben für pathogenreduzierte Thrombozytenkonzentrate entsprechen, die im Vergleich zu konventionellen unbehandelten Thrombozytenkonzentraten in der Regel einen höheren Gehalt an Thrombozyten vorschreiben. Die deutschen Hämotherapierichtlinien verlangen z. B. einen um 25 % höheren Mindestthrombozytengehalt für pathogenreduzierte Präparate. Dadurch sollen etwaige Verluste an Thrombozyten durch die zusätzliche Behandlung ausgeglichen werden. Die Sorge

einer ökonomischen Belastung des Gesundheitswesens durch einen Mehrverbrauch an Thrombozytenpräparaten erscheint damit unbegründet.

Innovation und Förderung

Ohne die Transfusion von Blutkomponenten ist eine moderne Hochleistungsmedizin nicht denkbar. Sie ist nach wie vor ein unverzichtbarer Bestandteil vieler medizinischer Therapien, wie Krebsbehandlungen oder größerer chirurgischer Eingriffe. Trotzdem sind bei der klassischen Blutversorgung echte Innovationssprünge selten geworden. Ein gewichtiger Grund dafür dürfte sein, dass dieser Bereich wegen seiner zentralen Rolle der Daseinsfürsorge zugeordnet und daher folgerichtig meistens von nicht gewinnorientierten Organisationen wie dem Roten Kreuz oder kommunalen Einrichtungen betrieben wird. Die damit verbundenen niedrigen Margen limitieren nicht nur die Blutspendedienste, sondern auch die in diesem Sektor aktiven Medizinproduktehersteller in der Entwicklung von neuen Blutprodukten, welche in aufwändigen präklinischen und klinischen Studien evaluiert werden müssen. In den USA werden von der Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), welche eine Behörde des Ministeriums für Gesundheitspflege und Soziale Dienste der Vereinigten Staaten ist, umfangreiche Budgets für die Beschaffung und Entwicklung medizinischer Gegenmaßnahmen u. a. gegen Bioterrorismus und neu auftretende Krankheiten bereitstellt. Ähnliche Förderprogramme wären auch in Deutschland und Europa wichtig, um eine entsprechende Expertise für die technologische Entwicklung aufzubauen. Den Rot-Kreuz-Blutspendediensten ist es zusammen mit dem französischen Medizinproduktehersteller Macopharma trotzdem gelungen, das THERAFLEX UV-Platelets-Verfahren bis zur Marktreife zu bringen. Die regionalen Behörden und ganz besonders das Paul Ehrlich-Institut haben diese Entwicklung durch ihre konstruktive regulatorische Begleitung entscheidend mitgetragen. Das neue UVC-basierte Pathogeninaktivierungsverfahren wird durch seine einfache Handhabbarkeit einen wichtigen Beitrag für eine sichere und gesicherte Blutversorgung in Deutschland und darüber hinaus leisten. Es ist nun an den regulatorischen und politischen Entscheidern, die Voraussetzungen für den Einsatz dieser bedeutenden Technologie zu schaffen.

Die wichtigsten Aspekte der Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten in Deutschland sind in **Abbildung 6** kurz zusammengefasst.

Pathogeninaktivierungsverfahren für Thrombozytenkonzentrate für die sichere und gesicherte Versorgung

Problemstellung

Trotz strikter Spenderauswahlkriterien und empfindlicher Virusnachweisverfahren besteht weiterhin ein **Restrisiko einer Übertragung** von Erregern durch Blutprodukte. Dazu gehören insbesondere jene **neuen oder unbekanntem Erreger**, die durch Globalisierung und Klimaveränderungen aus wärmeren Regionen einwandern. Für **Thrombozytenkonzentrate (TKs)** stellen darüber hinaus vor allem unvermeidliche **bakterielle Verunreinigungen** ein ungelöstes Problem dar. Aufgrund der Lagerbedingungen der TKs können Bakterien während der Lagerung zu großer Zahl heranwachsen. Ungefähr eine von 1.000 Blutspenden ist bakteriell kontaminiert und eine von 10.000 Thrombozytentransfusionen führt zur Sepsis.

Lösung: Einsatz von Pathogeninaktivierungsverfahren

Erhöhung der Patientensicherheit

- Elimination bakterieller Verunreinigungen
- Inaktivierung von HBV, HCV und HIV bei Infektionen unterhalb der Empfindlichkeit der Testsysteme (z. B. HIV-infizierte Spender mit Prä- oder Postexpositionsprophylaxe)
- Prävention gegenüber künftigen Epi-/Pandemien durch neue/unbekannte Erreger

Verbesserte Verfügbarkeit von TKs

- Vergrößerung des Spenderpools: Spender mit Reiseanamnese (z. B. Soldaten nach Auslandseinsatz) oder mit Herkunft aus Ländern mit erhöhtem Infektionsrisiko können zugelassen werden
- Verlängerung der Haltbarkeit der TKs (derzeit nur 4 Tage, mit Pathogenreduktion 5 oder mehr Tage)

Aktuelle Situation

In **Deutschland** sind **seit kurzem zwei alternative Pathogeninaktivierungssysteme für TKs zugelassen**, die aber wegen des erhöhten Kostenaufwandes nicht eingesetzt werden. Mit der Verfügbarkeit eines zweiten Systems sind die bisherigen Bedenken einer Monopolsituation gegenstandslos geworden.

In der Plasmaindustrie haben Pathogeninaktivierungsverfahren seit langem entscheidend zur Infektionsprävention beigetragen. **In Ländern** wie Frankreich, Belgien und der Schweiz ist die Pathogeninaktivierung von TKs bereits **seit mehreren Jahren verpflichtend**. In den **USA** gibt es die **behördliche Auflage** zur aufwendigen Bakterientestungen oder Pathogeninaktivierung.

Ausblick

Die **Einführung von Pathogeninaktivierungsverfahren für TKs** ist für die sichere und gesicherte Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten in Deutschland notwendig.

Gemäß den Erfahrungen in anderen Ländern wird sich die Pathogeninaktivierung für TKs nur dann flächendeckend etablieren, wenn es eine **behördliche Auflage (Paul-Ehrlich-Institut)** dazu gibt und somit die Mehrkosten den Krankenhäusern erstattet werden müssen. Perspektivisch könnten Pathogeninaktivierungsverfahren den Aufwand für das Blutspenderscreening deutlich reduzieren.

Abbildung 6: Zusammenfassung zum Stand der Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten in Deutschland

Der Autor



Prof. Dr. med. Axel Seltam
Ärztlicher Direktor und Geschäftsführer
Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes
gemeinnützige GmbH
a.seltam@blutspendedienst.com

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de