

# Herstellung von Blutkomponenten aus Vollblutspenden aus der Perspektive großer Blutspendedienste

## Zusammenfassung

In der modernen Medizin werden Bluttransfusionen nicht mehr direkt von Mensch zu Mensch durchgeführt. Heute sind wir in der Lage, den Patienten Blutkomponenten gezielt je nach Indikationsstellung zu transfundieren. Vollblutspenden freiwilliger Spender werden dazu in speziell ausgestatteten Blut-Manufakturen in ihre Bestandteile, Erythrozytenkonzentrate und Plasma, aufgetrennt. Zusätzlich werden aus den Restzellen, den sog. Buffy Coats, Pool-Thrombozytenkonzentrate aus jeweils mehreren Spenden hergestellt. Alle notwendigen Schritte werden in geschlossenen Kunststoffbeutelssystemen, die an keiner Stelle im Prozess eröffnet werden, abgebildet. Die Sterilität der resultierenden Blut-Medikamente ist damit gewährleistet. Dieser Artikel beschreibt die einzelnen Prozesse der Blutkomponentenherstellung aus der Perspektive der großen Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes und geht auf die zunehmende Einführung von automatisierten Arbeitsschritten und neue Entwicklungen ein.

## Summary

Blood transfusion in modern medicine is no longer performed directly from human to human. Nowadays we are able to specifically apply blood components to patients according to given transfusion indications. For this purpose, whole blood donations from voluntary donors are separated into their components, red blood cell concentrates and plasma, in specially equipped blood-manufactories. In addition, pooled platelets are produced from so called buffy coats comprising residual cells from several donors. All necessary steps take place in closed synthetic bag-systems, which are never opened at any point during the process. Consequently, sterility of the resulting blood-medications is guaranteed. This article depicts the manufacturing processes of blood components from the perspective of the large German Red Cross blood donation services and addresses the increasing implementation of automation and new developments in the field.

## I. EINLEITUNG HISTORIE

Die Transfusion von Blut ist heute eine unverzichtbare Therapieoption, die aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken ist. Der Wandel, den die Transfusion von Blut im Verlauf der letzten 100 Jahre durchgemacht hat, erschließt sich sehr deutlich aus dem Vergleich alter Bilder der unmittelbaren Blutübertragung von Mensch zu Mensch und aktueller Bilder der Herstellung von Blutkomponenten aus Vollblutspenden. Während bei der direkten Blutübertragung von Mensch zu Mensch der komplette Vorgang erkennbar in – ein und derselben – ärztlichen Hand lag, trifft das heutzutage im Wesentlichen auf der Spenderseite nur noch für die Zulassung Spendewilliger zur Blutspende und auf der Patientenseite für die Indikationsstellung sowie die Einleitung der Transfusion zu. Die dazwischenliegenden Prozesse, in denen aus der Vollblutspende das Medikament Blutkomponente entsteht, sind weniger bekannt. Ja, Sie haben richtig gelesen, Blutkomponenten sind in Deutschland heute Medikamente und ihre Gewinnung, Testung, Zubereitung und der Vertrieb unterliegen den strengen Regelungen des Arzneimittelgesetzes und weiterer Vorschriften. Aber nur dadurch, dass Spender und Empfänger von Blutpräpa-

raten räumlich und zeitlich getrennt wurden, konnte eine Versorgungsstruktur entstehen, wie wir sie heute kennen und welche mit den „Blutbanken“ die zeitlich unbefristete Bereitstellung hochwertiger Blutprodukte für alle Notfälle und für die Regelversorgung für alle Krankenhäuser und niedergelassenen Kollegen in Deutschland garantiert.

Wir wollen Ihnen im Folgenden einen Überblick darüber vermitteln, wie aus dem gespendeten Vollblut letztendlich eine zur Transfusion freigegebene „Blutkonserve“ entsteht. Ein Prozess, der mit großer Präzision, Sicherheit und Akribie sicherstellt, dass Blutkomponenten mit guter Qualität zur Verfügung stehen, wenn sie gebraucht werden.

## II. ROUTINEHERSTELLUNG VON BLUTKOMPONENTEN AUS VOLLBLUTSPENDEN

### 1. Vom Entnahmeterrain zum Verarbeitungszentrum

In den modernen Blutspendediensten werden heutzutage aus Vollblutspenden verschiedene Blutprodukte,

## Ablauf der Herstellung von Blutkomponenten

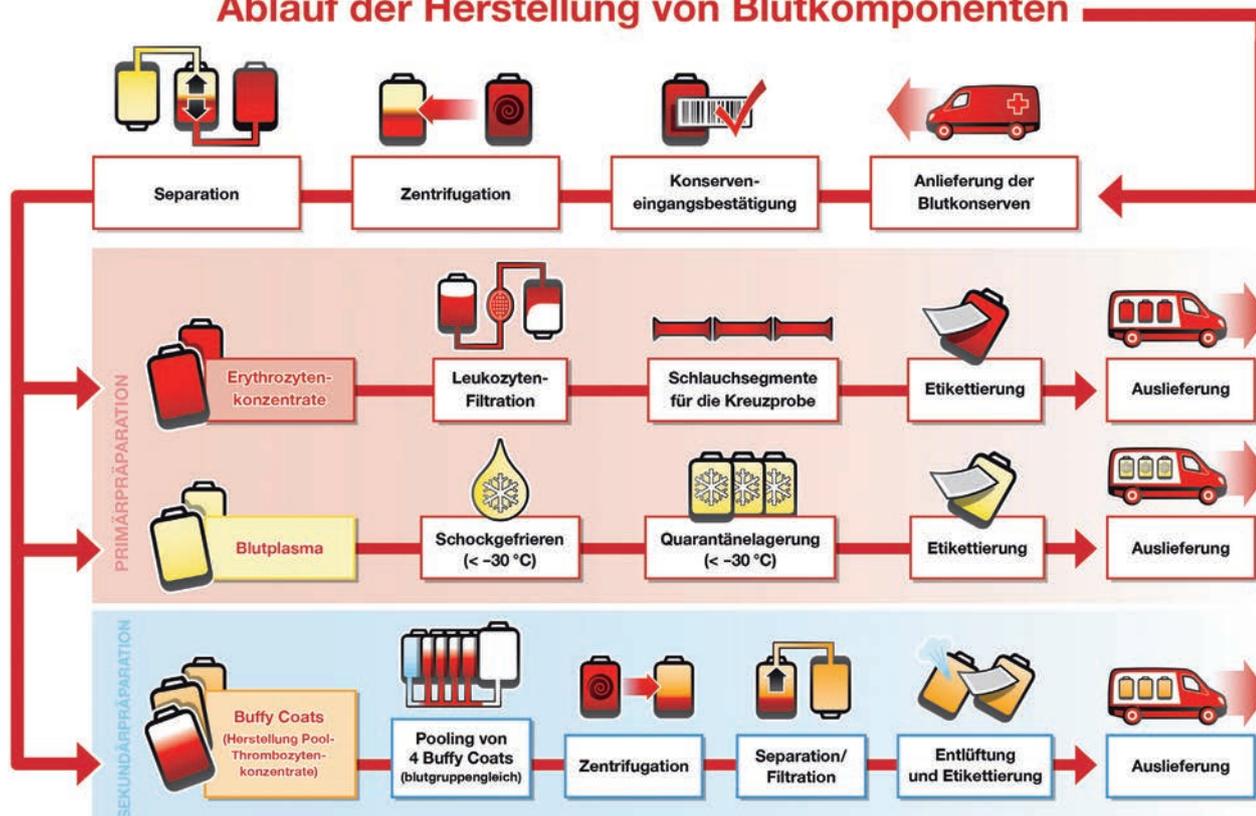


Abbildung 1: Übersichtsskizze über die Schritte der Blutkomponentenherstellung

namentlich Erythrozytenkonzentrate (EK), Therapeutisches Plasma und ggf. Pool-Thrombozytenkonzentrate (Pool-TK) für Bluttransfusionen gewonnen. Mit Ausnahme von Eigenbluttransfusionen (autologe Bluttransfusionen), die in besonderen medizinischen Fällen nur noch sehr selten durchgeführt werden und dem Einsatz von Vollblut in militärischen Einsätzen, entspricht die Transfusion ganzer Blutkonserven (Vollbluttransfusion) nicht mehr dem derzeitigen ‚state of the art‘ der medizinischen Praxis. Im Rahmen rationaler Transfusionsplanungen werden stattdessen die spezifischen Blutkomponenten, die aus den Fremdblutkonserven gewonnen werden, als Arzneimittel gezielt gemäß Indikationsstellung angewandt. Die Auftrennung des Vollblutes in EK, Pool-TK und in therapeutisches Plasma ermöglicht es einerseits, die unterschiedlichen Bestandteile unter den jeweils optimalen Bedingungen (die sich deutlich unterscheiden) zu lagern, andererseits können Patienten gezielter therapiert werden. Diese Herangehensweise führte zur Etablierung spezieller Good Manufacturing Practice (GMP)-konformer Herstellungseinrichtungen, die für das Verarbeiten von Fremdblutkonserven mit geeigneten technischen Voraussetzungen ausgestattet wurden. Wir bewegen uns hier also im Bereich der Pharmazie, die wir Ihnen nun etwas näherbringen wollen. **Abbildung 1** gibt Ihnen einen Überblick über den kompletten Prozess der Herstellung von Blutkomponenten.

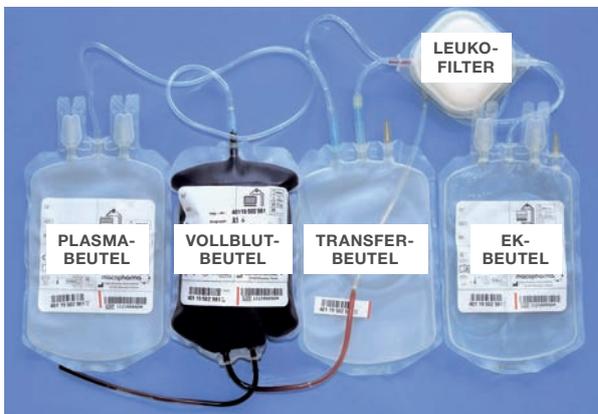
### Die Blutspende im geschlossenen Beutelsystem

Blutkonserven freiwilliger Spender werden von den Entnahmeteams auf Blutspendeterminen routinemäßig in geschlossenen PVC-Beutelsystemen gewonnen. Es handelt sich dabei um geschlossene und sterilisierte Mehrfach-Beutelsysteme, die über ein Schlauchsystem mit der Entnahmekanüle verbunden sind. Dies ermöglicht die sterile Herstellung der verschiedenen Blutprodukte, von der Entnahme bis zur Auslieferung an die Einrichtungen der Krankenversorgung, im geschlossenen System. Eine Eröffnung der Beutel oder Schläuche und damit eine Exposition der Blute gegenüber der umgebenden Luft ist an keiner Stelle des Herstellungsprozesses erforderlich. Lediglich die Nadel, die in die Spendervene eingeführt wird bzw. die Venenverweilkanüle des Patienten, an die das Blutprodukt bei der Transfusion angeschlossen wird, sind „offene Prozesse“. Das Kontaminationsrisiko ist somit, im Vergleich zur historischen Herstellungsweise in offenen Glasflaschen (**Abbildung 2**), wirkungsvoll minimiert. Auch besteht nun keine Bruchgefahr mehr, da die Beutel aus flexiblen Folien gefertigt werden. Weiterhin gibt es das bei Glasflaschen früher bestehende Risiko der Luftembolie bei den Kunststoffbeuteln nicht mehr. Die Beutelsysteme sind kommerziell von Medizinprodukt-Herstellern erhältlich und werden sterilisiert in geeigneten Umverpackungen geliefert. Das Vollblut wird im ers-



**Abbildung 2:**  
Historische Blutentnahme  
in Glasflaschen

ten Beutel, in dem bereits ca. 70 ml einer Antikoagulan-  
Lösung (Citrat-Phosphat-Dextrose, CPD) vorgelegt sind,  
über den Entnahmeschlauch gesammelt. In Deutschland  
wird dabei ein Volumen von 500 ml Vollblut pro Spende  
entnommen (**Abbildung 3**).



**Abbildung 3:** 4-fach Beutelsystem mit Vollblutspende und integriertem  
Leukozytenfilter zur EK-Filtration („EK-Inline-System“)

### Flächendeckende Blutspende durch die Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes

Die großen Blutspendedienste (BSD) des Deutschen  
Roten Kreuzes (DRK)/Bayerischen Roten Kreuzes decken  
mit jeweils mehreren regionalen transfusionsmedizini-  
schen Zentren ganz Deutschland ab. Sie ermöglichen  
den Spendern durch tausende von mobilen Blutspen-  
determinen in der Fläche die wohnortnahe Blutspende.  
Nur so kann das erforderliche Spendeaufkommen aufge-  
bracht werden. Daraus erwachsen aber gleichzeitig ganz  
besondere Anforderungen, denn das gespendete Blut  
aus der jeweiligen Region eines BSD muss zeitnah an  
die entsprechenden Verarbeitungszentren, zur Auftren-  
nung der Vollblute in die Komponenten mit anschließen-  
der sachgemäßer Lagerung, transportiert werden. Die  
Auftrennung der Vollblute muss innerhalb von 24 Stun-  
den (nach der Blutspende) abgeschlossen sein, damit die

Blutprodukte keine Qualitätseinbußen aufweisen. In den  
Hämotherapie-Richtlinien der Bundesärztekammer (Rili-  
BÄK)<sup>1</sup> sind diese Anforderungen festgeschrieben. Eine  
weitere Vorschrift der RiliBÄK besagt, dass im Falle eines  
Überschreitens von acht Stunden bis zur Auftrennung,  
die Lagerung der Vollblute bei definierter Temperatur  
(+2 bis +6 °C bzw. +18 bis +24 °C) erfolgen soll (!). Dem-  
zufolge bedarf es eines ausgefeilten Logistikkonzeptes,  
um die gewonnenen Spenden der jeweiligen Region zeit-  
nah in die Verarbeitungszentren zu transportieren.

### „Blut-Manufakturen“

Die Verarbeitung der Vollblute erfordert bislang noch sehr  
viel Handarbeit, daher ist der Begriff „Manufaktur“ durch-  
aus meist noch zutreffend. Langsam kommen jedoch  
zunehmend auch Automatisierung und moderne Ferti-  
gungstechnik zum Einsatz. Die BSD Verarbeitungszent-  
ren zur Herstellung von Blutprodukten müssen den Stan-  
dards der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP)  
genügen. Da die Verarbeitung jedoch ausschließlich in  
geschlossenen Blutbeutelssystemen erfolgt, ist eine Rein-  
raumklassifizierung gemäß der ISO-Norm 14644-1 nicht  
mehr vorgeschrieben. Dadurch kann der hohe Aufwand,  
der sich bei Einhaltung der Vorgaben der ISO-Reinheits-  
klassen – sog. ‚Clean-Zones‘ – ergibt, eingespart werden.  
Klassifizierte Reinraumkonzepte erfordern spezielle Rein-  
raumausstattungen, -techniken und Gerätschaften, Ein-  
haltung einer anspruchsvollen Luftzirkulation und stabiler  
Druckkaskaden, spezifische Klimaanforderungen, strin-  
gente Reinigungsregimes und Monitoring u. a., die mit  
hohen Initial- und hohen laufenden Betriebskosten ein-  
hergehen. Zudem bestehen gesteigerte Anforderungen  
an die Personalkompetenz bei der sterilen Arzneimittel-  
fertigung im offenen System. Neue GMP-Einrichtungen  
der großen BSD hingegen sind inzwischen kosteneffek-  
tiv auf einen Durchsatz zwischen 2.000 bis zu 4.000 Voll-  
blutkonserven (BK) pro Tag ausgelegt (**Abbildung 4**).  
„Lean-Production“-Konzepte unter effizienter Ausnutzung  
automatisierter Prozesse können nun Einzug halten in die

Blutprodukteherstellung (**Abbildung 5**), die auch gegenwärtig noch, ganz im Gegensatz zu den etablierten Labordiagnostiken, überwiegend durch manuelle Prozesse, allerhöchstens unter Einbindung semi-automatischer Prozesskomponenten, geprägt ist.

## Ablauf der Komponentenherstellung aus Vollblut

### Konserveneingangsbewertung im Verarbeitungszentrum

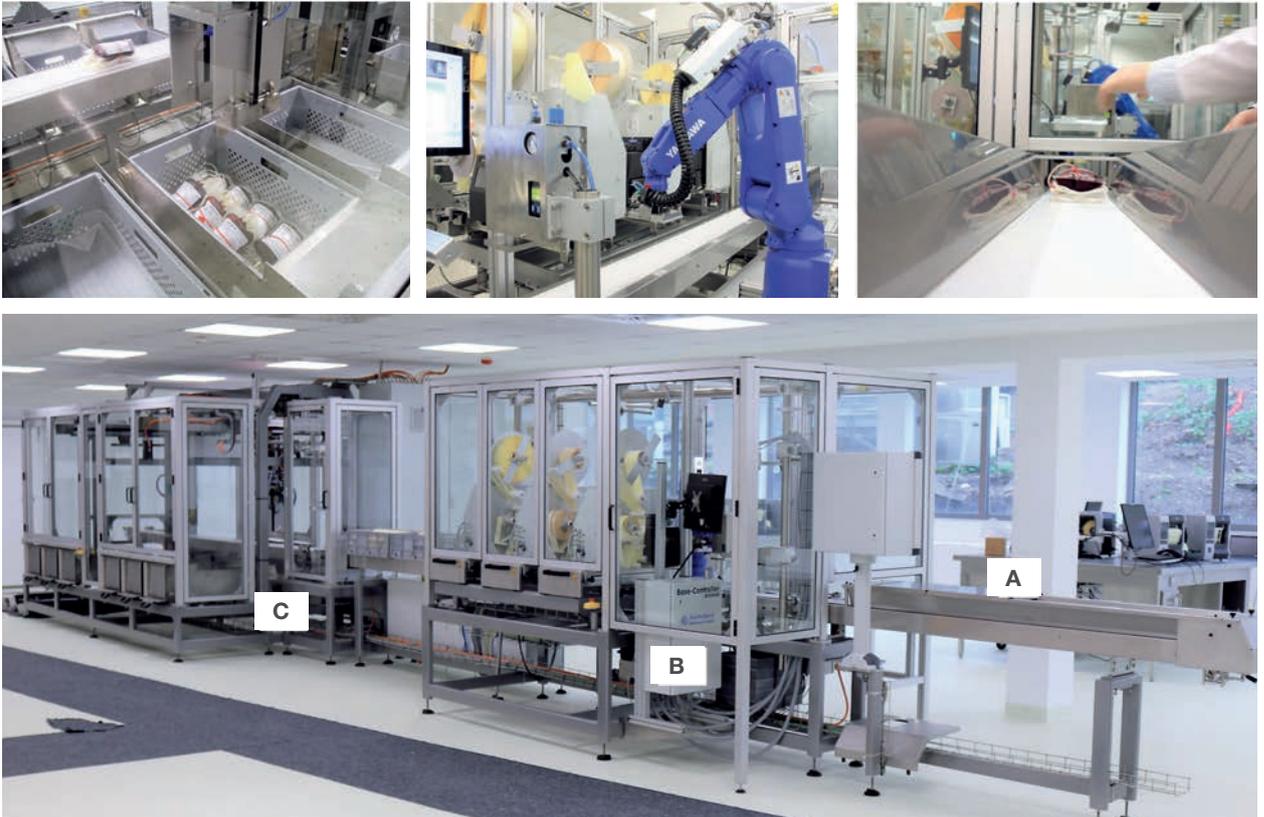
Bereits bei der Blutspende wird peinlich genau darauf geachtet, dass eine zweifelsfreie Zuordnung von Spender, Spende und allen Probenröhrchen stattfindet. Spende und Probenröhrchen werden eindeutig mittels Barcodes gekennzeichnet. Bei der Entnahme werden die Barcodes der Röhrchen, des Beutelsystems, des Spenderfragebogens, die Spender- und Spenden-Nummern, der Barcode des Mitarbeiters des BSD und der Blutmischwaage sowie die Spendezeiten elektronisch erfasst und der Produktion zur Verfügung gestellt. Nach Anlieferung der Vollblute im Verarbeitungszentrum wird mittels einer bei der Entnahme vergebenen individuellen, einmaligen Spendennummer die IT-gestützte Konserveneingangsbewertung durch Scannen der Barcodes durchgeführt. Der ‚Lebenslauf‘ jeder einzelnen Blutkonserve und der daraus hergestellten Komponenten ist in den jeweiligen Blutbanksystemen der BSD rückverfolgbar (Audit Trail). Neben der Vollständigkeitskontrolle der Lieferungen erfolgt nun eine Zuordnung

der Blutkonserven zu den etablierten Produktionslinien, da nicht aus jeder Blutspende stets auch alle Komponenten gewonnen werden können. An dieser Stelle müssen solche Faktoren berücksichtigt werden, die ausschlaggebend für die Herstellung spezifikationskonformer Endprodukte sind. Blutkonserven, die Spuren gerinnungshemmender Medikamente enthalten, z. B. Acetylsalicylsäure, sind z. B. ungeeignet zur Herstellung von Pool-TK, die als Arzneimittel Anwendung gegen Gerinnungsstörungen finden. Eine entsprechende Angabe zur Medikamenteneinnahme auf dem Spenderfragebogen führt damit zum Ausschluss solcher Spenden für die Pool-TK Herstellung. Eine Weiterverarbeitung zu EK und Plasma bleibt zunächst unbeeinflusst.

Die Spezifikationen, also die Vorgaben, welche Blutprodukte erfüllen müssen (z. B. HB Gehalt, Volumen) sind in den RiliBÄK<sup>1</sup> beschrieben und in den behördlichen Herstellungserlaubnissen und Zulassungen der BSD genau definiert. Anders als bei der industriellen Herstellung von Arzneimitteln stellt jede Blutspende eine eigene „Arzneimittelcharge“ dar und weist von Spender zu Spender geringe Unterschiede auf. Regelmäßige In-Prozess-Kontrollen zur Überprüfung der pharmazeutischen Herstellungsprozesse sind daher besonders wichtig und werden zwingend durchgeführt. Dabei kann es sich z. B. um Gewichtskontrollen der Produkte, Drucktests der Beutel zur Detektion möglicher Leckagen durch beschädigte Folien oder visuelle Kontrollen der Plasmen zum Aus-



**Abbildung 4:** Hinter den Kulissen einer großen modernen Blutmanufaktur



**Abbildung 5:** Roboterunterstützte Etikettier- und Sortieranlage für Blutprodukte. Gesamtansicht mit (A) Auflageband, (B) Wäge- und Etikettier- sowie (C) Sortierbereich.

schluss von Lipämie oder Rotfärbung handeln. Durch regelmäßige, produktzerstörende Analysen eines definierten (kleinen) Stichprobenumfanges im Qualitätskontrolllabor ist ein weiteres Standbein der Produktüberwachung etabliert. Regelmäßige Kontrolle des Hämatokrits und der Hämolyserate bei EK, aber auch Steril-Kontrollen seien hier beispielhaft genannt. Abweichungen von der Spezifikation werden nach festgelegten Prozessen untersucht und bewertet<sup>1</sup>. Durch geeignete Maßnahmen, die in einem Abweichungsbericht zu definieren sind, wer-

den Fehler systematisch korrigiert und Maßnahmen zur zukünftigen Fehlervermeidung implementiert. Einen noch größeren Blickwinkel auf die Produktqualität ermöglicht der jährlich zusammengestellte Product Quality Review, wodurch Trends und mögliche Notwendigkeiten zu Prozess-Revalidierungen erkennbar werden. Getriggert durch den großen Dokumentationsumfang bei hohem Produktionsdurchsatz, sind in den großen BSD etablierte Qualitätsmanagementbereiche unterstützend und richtungsweisend tätig.



**Abbildung 6:** Bestückung von Standzentrifugen mit Mehrfach-Blutbeutel, die nach vorgegebener Packtechnik in geeignete Becher gepackt werden.

## Komponententrennung

Die Auftrennung des entnommenen Vollblutes in den geschlossenen Beutelsystemen erfolgt in großen, leistungsfähigen Standzentrifugen (**Abbildung 6**) mit geeignetem Rotorumfang zur Erzeugung der erforderlichen Zentrifugalkraft (ca.  $3.500 \times g$  = dem 3.500-fachen der Erdbeschleunigung, für ca. 10–15 Minuten)<sup>2</sup>. Sie wer-



**Abbildung 7:** Blutbeutel nach Zentrifugation: Auftrennung in die Phasen

den mit Zentrifugenbechern, welche die komplexen Blutbeutelssysteme sicher aufnehmen, bestückt. Die Mitarbeiter werden speziell geschult und es bedarf einiger Übung, die 4-fach-Beutelsysteme so zu packen, dass weder die Beutel noch der in das System integrierte Leukozytenfilter bei den hohen Drehzahlen Schaden nehmen. Im Anschluss an die Zentrifugation zeichnen sich die Phasen – Erythrozyten (rot), Leukozyten/Thrombozyten (Buffy Coat, grau-rot) und Plasma (gelb) – deutlich im Blutbeutel ab (**Abbildung 7**) und können nachfolgend aufgetrennt

(separiert) werden. Dazu werden die Beutel äußerst vorsichtig, ohne die Phasen zu vermischen, am Separator eingehängt und die EK-/Plasma-Phasen separat über die Schlauchsysteme in die dafür vorgesehenen Beutel des Mehrfachsystems abgepresst (**Abbildung 8**). Der Plasmabeutel liegt oben (top) und der EK-Transferbeutel mit definiertem Anteil Additivilösung, isotonomischer PAGGS-

**Plasma**

**Buffy Coat**  
(Leukozyten/Thrombozyten)

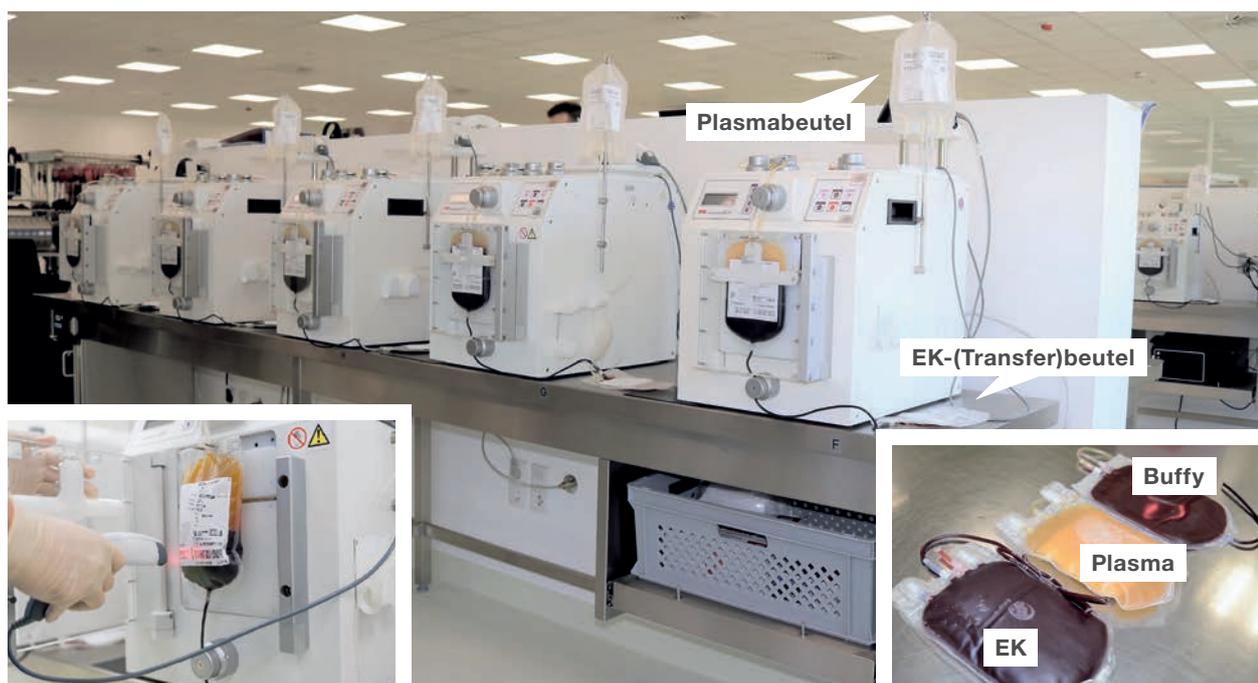
**Erythrozyten**

M- oder hypertonomischer SAG-M-Lösung, liegt unten (bottom). Daher die Bezeichnung „Top and Bottom“-Systeme. Der Vorgang des Abpressens dauert nur wenige Minuten. Der im Entnahmebeutel verbleibende ‚Rest‘ beinhaltet den sogenannten Buffy Coat, der den wesentlichen Anteil der Leukozyten und Thrombozyten der Blutspende enthält. Bei den Präparaten, die für die TK-Herstellung vorge-

sehen sind, stellt das Verwurfsprodukt Buffy Coat das Ausgangsmaterial dar. Darüber hinaus kann er auch für wissenschaftliche Zwecke, Validierungs- und Qualifizierungsuntersuchungen Einsatz finden. Die Verwertung der Vollblutspende wird bei den großen BSD damit soweit wie möglich maximiert.

## Herstellung der EK

Wie in **Abbildung 1** ersichtlich, schließt sich nun nach der Separation für jedes Produkt eine weitere Kette von Verarbeitungsschritten an. In der Schiene ‚Erythrozytenkonzentrate‘ folgt nun zunächst die Leukozytendepletion.



**Abbildung 8:** Abpressen der Komponenten in die über Schläuche verbundenen Beutel am Separator. Erfassung im IT-System durch Barcode-Scannen. Produkte unten rechts.



Abbildung 9: Filtration der EK am Filtrationsgestell

Dazu wird der Transferbeutel samt Filter (mehrschichtiger Inline-Filter) und dem damit über Schläuche verbundenen eigentlichen Produktbeutel am Filtrationsgestell aufgehängt (Abbildung 9). Per Gravitation über etwa einen Meter passiert die Erythrozytensuspension den Leukozytenfilter und sammelt sich im Produktbeutel. Bei diesem Vorgang werden die Leukozyten und die Thrombozyten förmlich ‚herausgesiebt‘, bzw. bleiben an den Kunststoffasern des Filters hängen (Adhäsion). Durch die Leukozytendepletion auf eine Restzellzahl von unter  $1 \times 10^6$  pro Einheit<sup>1</sup> und damit eine Filtrier-Effizienz von deutlich größer als 99,9 %, lassen sich sowohl die Anzahl febriler Transfusionsreaktionen und Alloimmunisierungen gegen HLA-Antigene (Ursache von Thrombozytenrefraktärzuständen) deutlich reduzieren, als auch das Infektionsrisiko durch Krankheitserreger, wie z. B. durch das Cytomegalievirus (CMV), das via Leukozyten übertragen wird. Seit dem 01.01.2001 ist die Leukozytendepletion von der Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich Institut (PEI), angeordnet; damals vor allem als Vorsichtsmaßnahme gegen die Übertragung der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (vCJD)<sup>3</sup>. Die oben genannten Vorteile der Leukozytendepletion haben Blutprodukte heute deutlich sicherer gemacht.

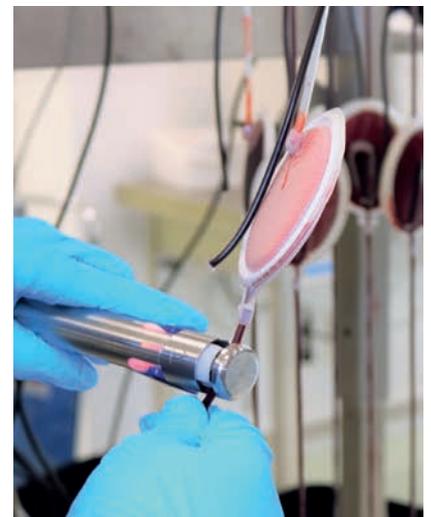


Abbildung 10: Steriles Abschneiden der EK nach Filtration (oben rechts) und Segmentierung des Schlauches (unten links). EK fertiggestellt für die Etikettierung (unten rechts).



Abbildung 11: Plattenfreezer mit eingefrorenen Plasmen

Alternativ zur Verwendung eines 4-fach-Beutelsystems mit eingegliedertem EK-Inline-Leukozytenfilter, können auch sehr viel weniger komplexe sog. Vollblutfiltrationssysteme für die ausschließliche Herstellung von EK und Plasma Verwendung finden. Bei diesem Verfahren wird das gesamte gespendete Vollblut der Filtration unterzogen, woraus sich dann aber keine Thrombozyten mehr gewinnen lassen (Buffy Coat praktisch im Filter ‚abgefangen‘). Daraus ergibt sich dann die Notwendigkeit einer empirischen Auswahl solcher Spender, bei denen die Blutentnahme zum Zwecke der Herstellung von TK im 4-fach-Beutelsystem erfolgen soll, bereits auf dem Spendeterrain.

Das filtrierte EK wird mittels einer Schweißzange steril vom Restsystem getrennt und an dem anhängenden Schlauchende werden unter Einsatz einer Segmentieranlage die für die Kreuzprobe notwendigen Segmente steril unterteilt (i. d. R. 7–9 Stück). Damit sind diese mit Blut aus dem EK gefüllten Schlauchsegmente unverwechselbar mit dem EK verbunden (Abbildung 10). Alternativ kann ein mit antikoaguliertem Spenderblut des betreffenden Spenders gefülltes sog. „Pilot“-Röhrchen am betreffenden EK befestigt werden. Nach Abschluss der Laborbefundung für die betreffende Spende, kann das Produkt etikettiert und von der Sachkundigen Person nach Arz-

neimittelgesetz (§14 AMG) freigegeben werden. Die Lagerung der EK muss konstant und kontrolliert bei +2 bis +6 °C erfolgen, damit die Stabilität der Produkte gewährleistet bleibt. Je nach Stabilisator ist auf diese Weise eine Haltbarkeit von 42–49 Tagen zulässig.

### Herstellung von Plasma

In der Schiene ‚Blutplasma‘ (Abbildung 1) ist der weitere Verlauf der Herstellung von therapeutischem Plasma skizziert. Essenziell ist dabei, dass das Plasma zügig auf < -30 °C gefroren wird, um die Gerinnungsfaktoren nicht zu kompromittieren. Der Einfrierprozess darf dabei eine Stunde nicht überschreiten.<sup>1</sup> Um einen geeigneten Großdurchsatz gewährleisten zu können, werden dazu in den großen BSD jeweils mehrere Plattenfreezer mit hoher Kapazitätsleistung (z. B. 60–120 Plasmen/Einfriervorgang) betrieben (Abbildung 11). Die dabei verwendete Sole hat eine Temperatur von -60 °C. Nach dem aufwändigen Einfrierprozess werden die Plasmen, die für therapeutische Zwecke vorgesehen sind, für mind. vier Monate Quarantäne-zwischengelagert (Q-Lagerung)<sup>1</sup>. Dazu sind sehr große Lagerkapazitäten bei unter -30 °C erforderlich, die in einer großen zentralisierten Betriebsstätte mehrere 100 m<sup>2</sup> umfassen können. Der Prozess der Etikettierung stellt eine Herausforderung dar, da die Etiketten (mit zertifiziertem lebensmittelechtem Kleber) auf den gefro-

renen Produkten nur schlecht haften. Es gibt daher verschiedene Lösungen in den BSD. Ein praktiziertes Szenario ist z. B., alle Plasmen im flüssigen Zustand mit einem Universal-Etikett ‚Humanplasma‘ zu etikettieren. Dieses Etikett genügt den Ansprüchen der Plasmafraktionierer (keine behördliche Zulassung erforderlich) zur Gewinnung klinisch relevanter Plasmaderivate (z. B. Immunglobuline, Albumin, Faktor VIII) aus den Plasmen. Solche Plasmen, die bedarfsorientiert zwecks therapeutischer Anwendung einer Q-Lagerung unterzogen werden, müssen dann jedoch im gefrorenen Zustand mit dem zugelassenen Etikett (PEI) neu etikettiert werden. Dieses Verfahren ist praktikabel, da die Umverpackung, in die diese therapeutischen Plasmen (Gefrorenes Frischplasma, GFP) eingeschweißt werden, dem Etikett Stabilität verleiht. Die Abarbeitung setzt eine zeitliche Taktung in einem stringenten Prozess voraus, der gewährleistet, dass eine Erwärmung der Plasmen über die zulässige Temperatur unter keinen Umständen erfolgt.

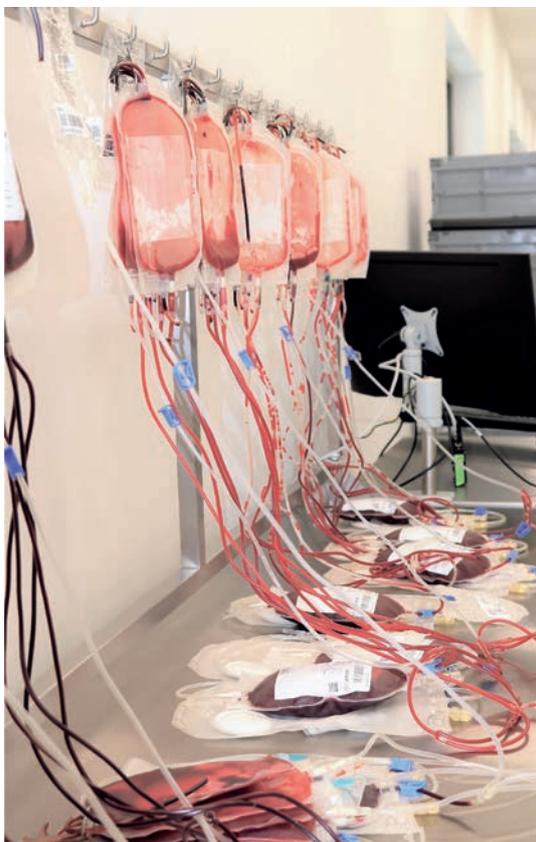
Voraussetzung für die erfolgreiche Etikettierung nach Q-Lagerung ist dabei immer eine vom Labor freigegebene Nachfolgespende desselben Spenders. Dieses u. a. in Deutschland etablierte Prozedere der Plasma-Q-Lagerung trägt damit dem Umstand – aufwändig, aber nachhaltig – Rechnung, dass der Nachweis relevanter Viren,

z. B. HIV, sog. ‚Fensterperioden‘ bedingt, in denen der Virustiter unter der Nachweisgrenze heutiger Testverfahren liegt, der Spender jedoch bereits infektiös sein kann. Dieses Verfahren ist sehr effektiv, sodass in Deutschland seit Jahren durch Quarantänegelagertes Plasma keine Transfusionsassoziierten HIV-, HCV- oder HBV-Infektionen aufgetreten sind.

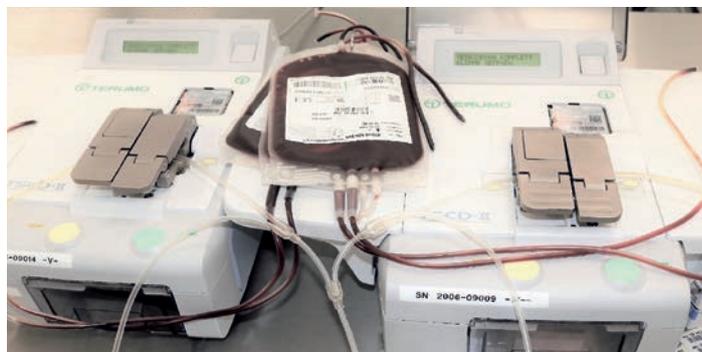
Als Besonderheit ist im DRK-BSD West die Gewinnung von lyophilisierten Plasma aus Q-Plasma etabliert. Hierbei wird in einem aufwendigen Gefriertrocknungsprozess schonend ‚Plasmapulver‘ erzeugt, das bei Raumtemperatur lagerfähig ist und sich direkt am Patientenbett zügig mit Wasser rekonstituieren lässt. Damit entfällt die Herausforderung einer aufwendigen Tiefkühlagerung in den anwendenden Einrichtungen der Krankenversorgung.

### Herstellung von Pool-TK

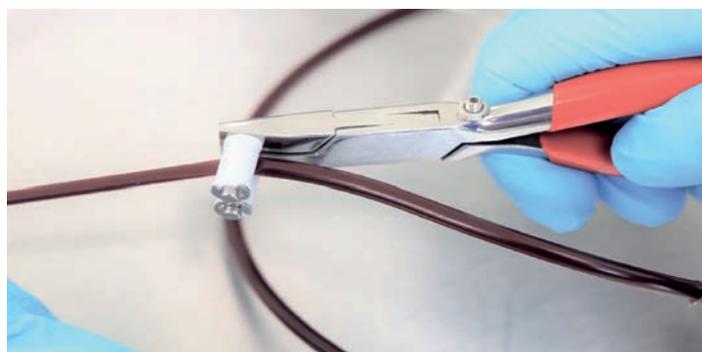
Als letzte Schiene der Routine-Blutkomponentenherstellung steht noch die Pool-TK-Herstellung aus Buffy Coats aus, wie sie in der Abbildung dargestellt ist (**Abbildung 1**). Die Herstellungsprozesse der Produkte EK und Plasma erfolgen ausschließlich in den geschlossenen Beutelsystemen. Wir reden daher hier von der „Primärproduktion“. Bei der Pool-TK-Herstellung dagegen handelt es sich um einen Vorgang, der nicht direkt in dem Ausgangsbeutel-



**Abbildung 12:** Aufbereitung von Buffy-Coats zur Pool-TK-Herstellung



**Sterile Schlauchschweißungen**



**Rollzangentest: Druck auf die Schweißnaht zur Dichtigkeitsprüfung**

system abbildbar bleibt. Daher bietet sich hier die Bezeichnung „Sekundärpräparation“ an, für die erfahrene Mitarbeiter speziell geschult werden. Da der Gehalt an Thrombozyten einer einzelnen Vollblutspende zu gering für ein gut wirksames Präparat ist, werden ABO- und RhD-Blutgruppen-gleiche Buffy Coats mehrerer Spenden, in aller Regel vier, vereint (= gepoolt). Es bedarf eines genügend großen Spenderpools des jeweiligen BSD, um aus den Spenden solche auswählen zu können, die die erforderlichen stringenten Voraussetzungen erfüllen und gleichzeitig den hohen Bedarf an diesen Produkten decken zu können (s. o.).

Für die Herstellung von Pool-Thrombozytenkonzentraten werden nun zunächst die Buffy Coats mehrerer Spenden mit einem Beutel Additivlösung zusammengeführt. Auch das geschieht im geschlossenen System mit speziellen Schlauchschweißgeräten und einem geeigneten kommerziellen Pooling-Beutelset mit integriertem Leukozytenfilter (**Abbildung 12**). Es schließen sich nochmals ein Zentrifugationsschritt und eine Separation an und das fertige Produkt ist dann ein Pool-TK in Additivlösung mit definiertem Restplasmaanteil (mind. 30 %). Dieser Prozess erfordert sehr viel Erfahrung und manuelles Geschick. Alternativ besteht eine automatisierte Lösung, bei der die Zwischenschritte Zentrifugation und Separation in einer automatisierten Zentrifuge erfolgen. Die Pool-TK-Herstellung im geschlossenen System ist erst durch die Einführung von Sterilschweißgeräten möglich geworden, ohne die an dieser Stelle eine Eröffnung des Systems erfolgen müsste. Zwei kompatible Schläuche können hierbei in einem Schweißvorgang mit hochoverhitzten Klingen steril geschnitten und neu konnektiert werden. Die Dichtigkeit der Schweißnähte wird durch den sog. Rollzangentest überprüft, bei dem kontrollierter Druck auf die Schweißnaht ausgeübt wird (wichtige In-Prozess-Kontrolle; **Abbildung 12**). Die frisch gepoolten TK müssen recht aufwändig manuell entlüftet und innerhalb enger Temperaturgrenzen (+20 bis +24 °C) unter permanenter Agitation gelagert werden (**Abbildung 13**). Die Qualität eines Pool-TK lässt sich gut anhand des sog. ‚Swirling-Effektes‘, sichtbarer ‚Schlieren‘, die beim Schwenken des Präparates erkennbar sind, in der Abwesenheit von Verklumpungen, visuell beurteilen. Die Haltbarkeit dieser fragilen Präparate beschränkt sich z. Zt. auf nur vier Tage mit der Möglichkeit der Verlängerung um einen Tag bei Sicherstellung, dass keine mikrobiologische Kontamination vorliegt. Die Möglichkeit bakterieller Kontaminationen ist bei TK durch die Lagerung bei Raumtemperatur deutlich höher als bei den kühlgelagerten EK und gefrorenen Plasmen.

In **Abbildung 14** sind die nun hergestellten Blutprodukte und die jeweiligen Spezifikationen gezeigt.



**Abbildung 13:** TK-Lagerung im Wärmeschüttler unter permanenter Agitation

## Erythrozytenkonzentrat

(leukozytendepletiert, in Additivlösung)

- Volumen: ca. 285 ( $\pm$  40) ml
- Gesamt Hb:  $\geq$  40 g / Einheit
- Hämatokrit: 50–70 %
- Restplasma: ca. 6–10 %
- Additive Lösung: ca. 30–35 %  
(Phosphat, Glucose, Adenin, Guanosin, Mannitol)
- CPD: ca. 1–2 %  
(Citrat, Phosphat, Dextrose)
- Restleukozyten:  $< 1 \times 10^6$  / Einheit



## Thrombozytenkonzentrat

(Pool in Additivlösung)

- Volumen: 200–300 ml
- Thrombozyten:  $> 2 \times 10^{11}$  / Einheit
- Plasma IIIM: ca. 60 %
- Plasma: ca. 30 %
- Citrat: ca. 10 %  
(CPD)
- Resterythrozyten:  $< 3 \times 10^9$  / Einheit
- Restleukozyten:  $< 1 \times 10^6$  / Einheit
- Pool: 4–5 Spender



## Plasma

(quarantänegelagert oder pathogeninaktiviert)

- Volumen: ca. 200–250 ml
- Plasma: ca. 80 %
- Faktor VIII-Gehalt:  $\geq$  0,7 IU / ml
- CPD: ca. 20 %  
(Citrat)
- Resterythrozyten:  $< 6 \times 10^9$  / l
- Restthrombozyten:  $< 50 \times 10^9$  / l
- Restleukozyten:  $< 1 \times 10^9$  / l  
 $< 1 \times 10^6$  / Einheit  
(wenn leukozytendepletiert)



## Plasma

(quarantänegelagert, lyophilisiert)

- Volumen: ca. 200–250 ml
- Faktor VIII-Gehalt:  $\geq$  0,7 IU / ml
- Resterythrozyten: zellfrei filtriert
- Restthrombozyten: zellfrei filtriert
- Restleukozyten: zellfrei filtriert



Abbildung 14: Blutprodukte aus der Vollblutverarbeitung mit Spezifikationen

## Blutkomponenten als Arzneimittel für die Krankenversorgung

An die Herstellung der Blutprodukte schließt sich die Verteilung entweder direkt an die Einrichtungen der Krankenversorgung oder im Falle zentralisierter Verarbeitungen an die anderen Standorte der BSD zur weiteren lokalen Verteilung an. Perspektivisch wäre es denkbar, die Logistik dahingehend zu optimieren, mittels geeigneter Radio Frequency Identification (RFID)-Tags, die auf die Blutkonserven aufgebracht werden, eine permanente Visibilität der Blutprodukte auch in den Kliniken zu erreichen. Der Kostenfaktor solcher Ansätze ist vor allem auch im Hinblick auf die signifikant gesteigerte Patientensicherheit durch Ausschluss von Spenderblutverwechslungen am Krankenbett zu erwägen. Etwas problematischer gestaltet sich die Implementierung eines derartigen Tracking-System jedoch im Rahmen der komplexen Herstellungsprozesse. Insbesondere die Arbeitsschritte Zentrifugation, Einfrierprozess im Plattenfreezer, Lagerung bei Tiefkühlbedingungen und Bestrahlungen mit  $\gamma$ -Strahlenquellen bzw. Röntgeneräten könnten eine zerstörende Wirkung auf RFID-Tags ausüben (4). Die Entwicklung alternativer Elektronikkonzepte insbesondere auch zum Einsparen unzähliger Barcode-Scan-Schritte wird in den großen BSD untersucht.

Die BSD als pharmazeutische Unternehmer stellen damit in großem Umfang und bedarfskonform Blutprodukte als Arzneimittel her. Trotz der intrinsischen Variabilität des biologischen Ausgangsmaterials jeder einzelnen Spende, z. B. in Bezug auf Hämoglobingehalt, Plasmagehalt und Thrombozytengehalt, resultieren durch die stabilen Herstellungstechniken, die regelmäßigen Sicherheitskontrollen unterliegen, spezifikationskonforme Standardprodukte. Im Unterschied zur gigantischen Chargenproduktion eines Tablettenerzeugers jedoch, handelt es sich dennoch bei jedem Blutprodukt um eine Produktionseinheit mit der Konsequenz der erforderlichen Einzelfreigabe durch die Sachkundige Person. Der administrative Aufwand ist damit in großen BSD auch hinsichtlich dieses Gesichtspunkts enorm.

## III. AUSBLICKE / ZUKUNFT

Die DRK-Blutspendedienste bemühen sich, die Qualität der Blutkomponenten kontinuierlich zu verbessern. Neben Optimierungen bei der Prozessierung der Blutspenden durch Intensivierung der Prozessüberwachung und durch Automatisierung von Arbeitsschritten ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Einführung von

Techniken zur Pathogenreduktion zu erwähnen.

Thrombozytenkonzentrate werden in einigen europäischen Ländern wie z. B. der Schweiz, Frankreich und Belgien entweder ausschließlich oder zum Großteil in pathogenreduzierter Form abgegeben, um das Risiko einer bakteriellen Kontamination zu reduzieren.

In Deutschland wird die Einführung von Pathogeninaktivierungstechniken für Thrombozytenkonzentrate kontrovers diskutiert. Dies ist auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass jedes Verfahren der Pathogeninaktivierung (korrekterweise sollte man eigentlich von Pathogenreduktionstechniken sprechen) unweigerlich eine Manipulation der Produkte, insbesondere der empfindlichen Thrombozyten, beinhaltet.

Für Erythrozytenkonzentrate befindet sich ein Verfahren zur Pathogeninaktivierung in der klinischen Prüfung. Erste klinische Studien bei chronisch transfundierten Thalasämie-Patienten zeigten eine gute klinische Wirksam-

keit und Verträglichkeit im Vergleich zum konventionellen Erythrozytenkonzentrat<sup>5</sup>.

Aufgrund des in Deutschland sehr hohen Sicherheitsniveaus und des niedrigen Preisniveaus der etablierten Blutkomponenten liegt die Hürde für die Einführung neuer Verfahren bei der Herstellung von Blutkomponenten hoch, da bei dem bereits erreichten hohen Sicherheitsniveau jeder darüber hinaus erreichbare Sicherheitsgewinn sehr großen operativen, personellen und auch finanziellen Aufwand erfordert. Wir haben jedoch in der Vergangenheit gelernt, dass wir uns immer wieder mit „neuen“ Infektionserregern auseinandersetzen müssen, denen wir mit Techniken zur Pathogeninaktivierung möglicherweise präventiv begegnen können. Um für zukünftige infektionsepidemiologische Herausforderungen gewappnet zu sein, ist daher neben einer kontinuierlichen Verbesserung beim Spenderscreening auch die weitere Entwicklung von Methoden zur Pathogenreduktion ein wichtiger Faktor zum Erhalt des hohen Sicherheitsniveaus in der Transfusionsmedizin.

## Die Autoren



**Dr. rer. nat. Garnet Suck**

Bereichsleiterin Herstellung Präparation  
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige GmbH  
Zentrum für Transfusionsmedizin Hagen  
g.suck@bsdwest.de



**Dr. med. Markus M. Müller**

Facharzt für Transfusionsmedizin,  
Zusatzbezeichnung Hämostaseologie  
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –  
Hessen gemeinnützige GmbH  
Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie  
m.mueller@blutspende.de



**Dr. med. Veronika Brixner**

Fachärztin für Transfusionsmedizin  
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –  
Hessen gemeinnützige GmbH  
Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie  
v.brixner@blutspende.de



**PD Dr. med. Thomas Zeiler**

Ärztlicher Geschäftsführer DRK-Blutspendedienst  
West gemeinnützige GmbH  
Zentrum für Transfusionsmedizin Breitscheid  
t.zeiler@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum  
Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)