



Nebenwirkungen bei der Anwendung von Blutprodukten

PD Dr. med. Dr. med. habil. Michael Schmidt¹

Dr. med. Xuan Duc Nguyen²

Dr. phil. nat. Michael Kai Hourfar¹

Prof. Dr. med. Harald Klüter²

Dr. med. Markus M. Müller¹

Dr. med. Walid Sireis¹

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Erhard Seifried¹

¹ Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt a. M.

² Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gemeinnützige GmbH

Zusammenfassung

Der vorliegende Artikel fokussiert auf Nebenwirkungen durch Blutprodukte. Gegenwärtig besteht ein Restinfektionsrisiko für bakterielle Kontamination bei Thrombozytenkonzentraten von 1:1.428 und für schwere septische Erkrankungen bei ca. 1:50.000. Während einige Länder ein Spenderscreening mit Hilfe von Kulturmethoden eingeführt haben, wurde in Deutschland die Haltbarkeit der Thrombozytenkonzentrate von 5 Tage auf 4 Tage reduziert. Durch die Einführung von Realtime-PCR Methoden konnte das Risiko für transfusionsrelevante Viruserkrankungen z. B. für HCV auf 1:11 Millionen reduziert werden. Das Risiko für eine TRALI wird gegenwärtig mit 1:65.000 für Plasmaprodukte und 1:2,26 Millionen für Erythrozytenkonzentrate angegeben und ist damit vergleichbar zu dem Restinfektionsrisiko für schwerwiegende bakterielle Kontaminationen.

Summary

The article focuses on side effects from blood products. Currently, the residual risk for bacterial transmissions in platelet concentrates and severe septic diseases consists of 1:1,428 and approximately 1:50,000, respectively. While some countries have implemented bacterial blood donor screening programs, the shelf-life of platelet concentrates was reduced from 5 days to 4 days in Germany. With the introduction of real-time PCR methods the risk of transfusion transmitted infections such as HCV could be reduced to 1:11 million. The risk of TRALI is currently 1:65,000 and 1:2.26 million for plasma products and red cell concentrates, respectively, which is comparable to the residual risk for serious bacterial contaminations.

Einleitung

Ein Grundsatz medizinischen Handelns basiert auf dem hippokratischen und altrömischen Grundgedanken „primum nihil nocere“ (lat.: zuerst einmal nicht schaden). Dieser Grundsatz führt den Arzt häufig in eine ambivalente Situation, bei der er auf der einen Seite therapeutisch handeln muss, um Krankheiten zu heilen oder den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, und auf der anderen Seite Eingriffe in die körperliche Unversehrtheit des Patienten mit dessen Einverständnis vorübergehend in Kauf nehmen muss, um langfristig dessen gesundheitliche Situation zu verbessern.

Der vorliegende Artikel fokussiert auf Nebenwirkungen durch Blutprodukte, die trotz bestimmungsgemäßem Gebrauch auftreten. Sowohl nach den aktuellen Richtlinien der Bundesärztekammer zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) als auch nach den aktuellen Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasma-derivaten erfolgt eine Einteilung in akut und verzögert auftretende Nebenwirkungen, die in **Tabelle 1** dargestellt werden. In diesem Artikel wird im Folgenden auf drei schwerwiegende Nebenwirkungen, die

Transfusionsreaktion durch bakterielle Kontaminationen, die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) und auf transfusionsassoziierte Virusinfektionen fokussiert. Abschließend erfolgt eine aktuelle Risikobewertung von Blutkomponenten und Blutprodukten.

Akut auftretende Nebenwirkungen

Transfusionsreaktion durch bakterielle Kontaminationen

Dringen Bakterien in den Körper ein, verursachen Sie in der Regel eine Immunreaktion (Leukozytose, Anstieg von BSG und CRP). Schafft es der Organismus nicht, die Bakteriämie suffizient zu bekämpfen, kommt es unter physiologischen Bedingungen (37°C, hoher Anteil nach Nährsubstanzen, optimale Wachstumsbedingungen für viele Bakterien) zu einer starken Vermehrung der Bakterien. Klinisch kann sich eine Sepsis entwickeln, welche sich letztendlich bis zum septischen Schock und auch zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) steigern kann. Gelingt es in dieser Phase nicht, die klinische Situation zu beherrschen, ist der betroffene Patient vital bedroht.

Eine Kontamination eines Blutproduktes mit einer großen Anzahl auch bereits abgestorbener Bakterien kann durch deren Zellmembranbestandteile (Lipopolysaccharide) beim Empfänger einen Endotoxin induzierten Schock verursachen (1). Somit ist es zwingend notwendig, Blutprodukte frei von Pathogenen und Pyrogenen zu halten. Dies trifft insbesondere für Thrombozytenkonzentrate (TK) zu, da diese bei Raumtemperatur gelagert werden, und somit für viele Bakterien optimale Wachstumsbedingungen vorliegen. Bereits 1995 empfahl der Arbeitskreis Blut im Votum 8, das bakterielle Infektionsrisiko durch Blutprodukte dem Risiko für virale Infektionen gleichzusetzen, obgleich zu diesem Zeitpunkt in Deutschland keine exakten Zahlen bezüglich der Inzi-

denz und der Prävalenz bakterieller Kontamination von Blutprodukten vorlagen. Schrezenmeier et al. (2) untersuchten in einer multizentrischen Studie der Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes die Kontaminationsrate von Thrombozytenkonzentraten und kamen zu dem Ergebnis, dass sich Bakterien in 1:1.428 Thrombozytenkonzentraten (TKs) mit Hilfe des BacT/ALERT-Verfahrens nachweisen lassen und es bei 1:50.000 TKs zu schwerwiegenden septischen Reaktionen kommt.

In den meisten Fällen wurde das Bakterium *Propionibacterium acnes* nachgewiesen. In einem Fall führte eine Kontamination mit dem Bakterium *Klebsiella pneumoniae* zu einer tödlichen Transfusionsreaktion sowie zu einer schweren Sepsis (aus einem

Apherese-TK wurden zwei Einzelprodukte hergestellt) (3). Schwere Bakteriämien des Spenders können zum Zeitpunkt der Spende in der Regel ausgeschlossen werden, da sie in der Regel mit klinischen Symptomen einhergehen, sodass eine allgemeine Spendefähigkeit nicht gegeben ist. Vorübergehende Bakteriämien werden nach interventionellen Eingriffen (z. B. Endoskopien oder zahnärztlichen Untersuchungen und Behandlungen) beobachtet.

Die Spenderausschlusskriterien nehmen hierauf Bezug, sodass diese Ursache als Quelle von Bakteriämien weitgehend ausscheidet. Dem gegenüber stellt die Haut der Spender ein großes Reservoir an Bakterien dar. Bei der bakteriellen Besiedlung der Haut wird unterschieden zwischen einer transienten und einer residenten Flora. Während durch Desinfektionsreagenzien eine Dekontamination oberflächiger Bakterien suffizient erfolgt, stellt die Besiedlung der tieferen Hautschichten ein schwerwiegendes Problem für die Transfusionsmedizin dar. Hier besteht die Gefahr, dass durch die Punktion Keime in das Gefäßsystem gelangen und nach Eröffnen der Beutelventile in den Blutbeutel fließen.

Diesbezüglich empfiehlt der Arbeitskreis Blut im Votum 27 aus dem Jahr 2002 die Einführung eines „Predona-

Einteilung von Nebenwirkungen bei der Anwendung von Blutprodukten

Akute Nebenwirkungen	Verzögerte Nebenwirkungen
Hämolytische Reaktion vom Soforttyp	Hämolytische Reaktion vom verzögerten Typ
Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR)	Posttransfusionelle Purpura PTP
Allergische Transfusionsreaktion	Transfusionsassoziierte (TA-) Graft-versus Host-Reaktion (GvHD)
Bakterielle Kontamination	TA Virusinfektionen
Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	TA Parasitosen
Transfusionsassoziierte akute Volumenbelastung (TACO)	vCJD
Hypothermie	Transfusionshäm siderose
Hyperkaliämie	Hemmkörperbildung bei Plasmatransfusionen
Hämolytische EKs	
Zitratreaktion	

↑
Tabelle 1

tion Samplings“. Hierunter versteht man die Ausleitung der ersten 30 – 50 ml nach der Punktion in einem separaten Untersuchungsbeutel. Sollte somit bei der Punktion eine geringe Menge an Bakterien in die Punktionskanüle gelangen, fließen diese mit dem ersten Volumenstrom in einen separaten Beutel, der für die Spendertestungen verwendet wird. Erst im Anschluss daran werden die Ventile des Blutbeutelssystems zur Gewinnung der Vollblutspende geöffnet. De Korte et al. (4) kommen zu dem Ergebnis, dass die Einführung des „Predonation Samplings“ zu einer 50%igen Reduktion der bakteriellen Kontamination in TK führt. Das „Predonation Sampling“ wurde in Deutschland bundesweit 2002/2003 eingeführt. Neben der Beschreibung der Inzidenz von Bakterien in Thrombozytenkonzentraten fanden Schrezenmeier et al. (2) heraus, dass das bakterielle Kontaminationsrisiko in allen drei untersuchten Produkten (Apherese-TK, gepooltes TK in Plasma oder gepooltes TK in Additivlösung) vergleichbar ist.

Viele Länder haben bereits ein routinemäßiges Screening aller TK auf bakterielle Kontaminationen in das Blutspenderscreening eingeführt (z. B. Schweden, Dänemark, Belgien, Norwegen, Niederlande, Kanada, USA und Australien) (5). Unabhängig voneinander berichten te Boekhorst et



al., Fang et al. und Eder et al. (6-8) von schweren septischen Transfusionsreaktionen trotz negativer Screening-Ergebnisse im BacT/ALERT. Dies ist darauf zurückzuführen, dass im Gegensatz zu viralen Infektionskrankheiten die bakterielle Konzentration im TK unmittelbar nach der Herstellung sehr gering ist (1 bis 10 Keime pro Beutel) und somit die Gefahr eines „Probenfehlers“ besteht. Darunter versteht man, dass im Probenuntersuchungsvolumen kein Bakterium enthalten war, obgleich im gesamten TK vereinzelt Bakterien vorkamen.

Unter den Lagerungsbedingungen bei Raumtemperatur besteht nun die Gefahr, dass aus wenigen lebenden Bakterien im Laufe der Zeit eine Vermehrung zu einer klinisch relevanten Konzentration erfolgt und dann, gerade bei immungeschwächten Patienten, schwere septische Reaktionen

induziert werden. Die Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut, PEI) kommt zu dem Ergebnis, dass zur Zeit keine bakterielle Nachweismethode geeignet ist, 1 bis 10 Bakterien pro TK unmittelbar nach der Herstellung nachzuweisen.

Darüber hinaus erfolgte vom PEI eine analytische Auswertung der schweren bakteriellen Transfusionszwischenfälle zwischen 1997 und 2007. Insgesamt wurden 5 Fälle einer tödlichen Transfusionsreaktion nach der Applikation von TK berichtet. In 4 von 5 Fällen handelte es sich um Produkte, die erst am Tag 5 (letzter Tag der Haltbarkeit) transfundiert wurden. Daraufhin wurde im Jahre 2008 im Votum 38 des Arbeitskreises Blut die Haltbarkeit der TKs in Deutschland von damals 5 auf 4 Tage reduziert. Die Reduktion der Gesamthaltbarkeit stellt nun für die Blutspendedienste eine logistische Herausfor-

derung, besonders für die Versorgung der Kliniken über Feiertage (Weihnachten, Ostern, Pfingsten), dar.

Pathogenreduktionsmethoden für Thrombozytenkonzentrate

Zur Inaktivierung von Bakterien (Pathogenen) in TK stehen grundsätzlich drei verschiedene Methoden zur Verfügung. Zum einen gibt es photochemische Verfahren (z. B. S59/Amotosalen, Intercept®, Firma Cerus), photodynamische Verfahren (z. B. Riboflavin, Mirasol®, Firma Gambro BCT) und eine alleinige Bestrahlung mit UV-C. Bei der Verwendung von S59/Amotosalen erfolgt zunächst eine reversible Anlagerung des Psoralenderivates an DNA oder RNA, die dann bei der Applikation von UVA-Licht irreversibel vernetzt wird und damit eine Replikation der Nukleinsäuren verhindert (9). Die Verwendung von UV-B Licht in Kombination mit Riboflavin (Vitamin B2) führt zu einem Komplex, der funktionelle Gruppen innerhalb der DNA (primär Guaninbasen) verändert, sodass eine Replikation verhindert wird (10). Bei dem Verfahren der alleinigen Anwendung von UV-C-Bestrahlung kann auf die Zugabe von additiven Reagenzien verzichtet werden, indem kurzwelliges Licht von höherer Energie genutzt wird. Bei diesem Verfahren, wie auch bei dem Mirasol®-Verfahren,

kann auf eine nachträgliche Entfernung von Spalt- oder Photoprodukten verzichtet werden (11).

Somit stellt sich das toxikologische und mutagene Risikoprofil für diese Methoden günstig dar. Es hat sich jedoch gezeigt, dass Inaktivierungsverfahren bei Pathogenen, die sowohl in einer sporoiden Form als auch in einer vegetativen Form vorkommen können (z. B. *Bacillus cereus*), eine reduzierte Wirksamkeit haben, da die Inaktivierungsreagenzien die Sporenwände häufig nicht durchdringen können (12). Die Pathogen-Inaktivierungs-Methoden Mirasol® und Intercept® haben bereits Marktreife erreicht, wohingegen die alleinige Anwendung von UV-C noch Gegenstand klinischer Forschung ist.

Unabhängig von der Inaktivierung von TKs besteht gegenwärtig die Herausforderung darin, die Methoden dahingehend weiter zu entwickeln, sodass möglichst alle Blutkomponenten einschließlich der Erythrozytenkonzentrate (EK) mit einer universellen Methode inaktiviert werden können. Bezugnehmend auf die Anforderungen des Votum 38 des Arbeitskreises Blut für die TKs besteht die Option, bei Anwendung geeigneter Inaktivierungsverfahren die Haltbarkeit der TK erneut auf 5 Tage auszuweiten.

Screeningmethoden zum Nachweis von bakteriellen Kontaminationen

Unabhängig vom Nachweis mit Kulturflaschen wurden verschiedene Methoden zum Screening von Bakterien in TKs entwickelt. Mit dem Pall eBDS®-Verfahren steht eine Methode zur Verfügung, bei welcher ein Probenvolumen von 2 bis 3 ml nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden bei 25°C auf eine bakterielle Kontamination untersucht wird (13-15). Nachteilig erweist sich jedoch, dass lediglich Bakterien mit aerobem Stoffwechsel nachgewiesen werden können.

Da eine Vielzahl von Bakterien jedoch fakultativ einen aeroben, als auch einen anaeroben Stoffwechsel durchführen können, besteht bei dieser Methode bedingt durch anaerobe Stoffwechselprozesse von Bakterien ein Restrisiko für falsch-negative Ergebnisse.

Darüber hinaus gibt es zahlreiche Publikationen zum generischen Nachweis von Bakterien mit Hilfe von PCR-Methoden (16-19). In der Regel erfolgt eine Amplifikation im hochkonservierten ribosomalen Bereich der Bakterien (16s-Bereich und/oder 23s-Bereich). Gegenwärtig wird die analytische Sensitivität beim Nachweis von Bakterien mit Hilfe der PCR

Verfahren zur Verlängerung der Haltbarkeit der TKs von 4 Tage auf 5 Tage

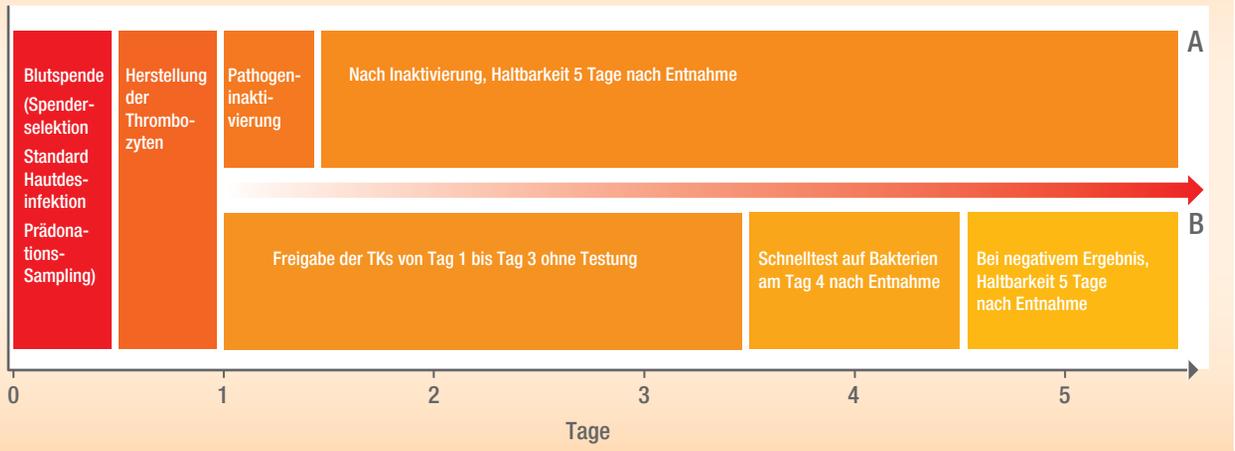


Abbildung 1

Eine Pathogeninaktivierung (Schema A) unmittelbar nach der Herstellung oder eine Untersuchung der TKs mit einem Schnelltest auf Bakterien (Schema B) kann zu einer Haltbarkeit der verbleibenden TKs auf 5 Tage nach Genehmigung durch das PEI führen.

zwischen 20 CFU/ml und 50 CFU/ml angegeben. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, Bakterien-DNA mit Hilfe von Fluoreszenzfarbstoffen wie z. B. Thiazol-Orange anzufärben und eine Analyse mit Hilfe eines FACS (Fluorescence Automated Cell Sorter) durchzuführen (20, 21). Die analytische Sensitivität dieser Methode liegt zwischen 10^3 bis 10^4 CFU/ml.

Obgleich im Votum 38 eine Verlängerung der Haltbarkeit der TK von 4 auf 5 Tage nur durch die Behandlung mit Pathogeninaktivierungsmethoden vorgesehen ist, besteht nach Aussage des PEI (KOLT 2009) die Möglichkeit, die Haltbarkeit von TKs auf insgesamt 5 Tage zu verlängern, sofern alle am Tag 4 nicht ausgegebenen TKs mit einem geeigneten, vom PEI geprüften, sensitiven bakteriellen Schnelltest untersucht werden und

ein negatives Ergebnis erzielen. Dazu eignet sich u. a. ein Verfahren aus der Lebensmittelindustrie (BactiFlow, Chemunex, Bruz Frankreich; (22)). Die Sensitivität dieses Verfahrens wird auf 10^2 bis 10^3 CFU/ml angegeben. Da jedoch eine Probenentnahme am Tag 4 nach Entnahme erfolgt, reicht nach Einschätzung der Bundesoberbehörde die analytische Sensitivität aus, um schnell wachsende Bakterien zu diesem Zeitpunkt sicher zu detektieren und somit die Haltbarkeit der TKs auf 5 Tage zu erhöhen.

Die Kombination aus dem „Pre-donation Sampling“, der unmittelbaren Freigabe von TKs an Tag 1 bis Tag 3 nach der Herstellung sowie die zusätzliche Testung an Tag 4 könnte somit eine kosteneffiziente Methode darstellen, die seltenen Nebenwirkungen durch bakterielle Kontamina-

tionen von Blutprodukten weiter signifikant zu reduzieren (Abbildung 1).

Langfristig stellt jedoch eine Inaktivierungsmethode, sofern sie auf alle Blutkomponenten anwendbar ist, eine sehr effiziente Methode dar, da hierdurch auch bislang unbekannte Pathogene mit inaktiviert werden und somit ein nachhaltiger zusätzlicher Sicherheitseffekt erzielt werden kann.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Strategien zur Risikoreduktion von immunogener TRALI nach Transfusion

Die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz („transfusion-related acute lung injury“, TRALI) ist

eine gravierende, lebensbedrohliche Transfusionsnebenwirkung und gilt als die häufigste transfusionsassoziierte Todesursache (23, 24). Epidemiologische, klinische und experimentelle Studien legen einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen leukozytenreaktiver Antikörper beim Spender und dem Auftreten von TRALI beim Transfusionsempfänger nahe (sogenannte „immunogene TRALI“) (25-27). Die genaue Inzidenz der TRALI ist bisher nicht bekannt. Die Inzidenz für die immunogene TRALI wird auf 1 Fall pro 5.000 Transfusionen plasmahaltiger Blutprodukte geschätzt (28).

Darüber hinaus sind Fälle von TRALI beschrieben, bei denen keine Antikörper beim Spender nachzuweisen waren. Der genaue Pathomechanismus dieser TRALI-Fälle ist nicht bekannt, es werden biologisch aktive Lipide angeschuldigt. Neben leukozytenreaktiven Antikörpern können wahrscheinlich weitere Auslöser, z. B. Zytokine, lösliche Granulozytenaktivierende Lipide etc., zu einer TRALI führen („nicht-immunogene TRALI“) (29, 30).

TRALI ist definiert als ein klinisches Syndrom bestehend aus akuter Atemnot während oder innerhalb von sechs Stunden nach Bluttransfusion verbunden mit einer radiologisch nachweisbaren, bilateralen Lungen-

infiltration. Differentialdiagnostisch ist eine Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung (TACO, transfusion associated circulatory overload) abzugrenzen. Bei Vorliegen weiterer Ursachen für eine akute Lungeninsuffizienz spricht man von einer möglichen TRALI-Reaktion (29).

Pathomechanismus immunogener TRALI

Der zugrundeliegende Mechanismus ist weitestgehend verstanden. Leukozytäre Antikörper des Spenders werden mit plasmahaltigen Blutpräparaten auf den Empfänger übertragen, wo sie an dessen Granulozyten binden, sofern diese das korrespondierende Antigen exprimieren. Die aktivierten Granulozyten bilden Sauerstoffradikale und setzen Enzyme frei, die die Endothelzellen schädigen. Letzteres steigert die Kapillarpermeabilität, in deren Folge sich die Lungeninfiltrate ausbilden (31).

Leukozytäre Antikörper

Die leukozytären Antikörper, die TRALI auslösen können, richten sich spezifisch gegen HLA-Klasse I- und HLA-Klasse II-Merkmale sowie Granulozyten-spezifische Merkmale des Humanen Neutrophilen Antigen (HNA)-Systems. Es besteht keine Korrelation zwischen der Häufigkeit

der Antikörper und dem Auftreten einer TRALI beim Transfusionsempfänger. Anti-HLA-Klasse I konnten bei weiblichen Spendern mit positiver Schwangerschaftsanamnese im Vergleich zu anti-HLA-Klasse II und HNA-Antikörpern am häufigsten nachgewiesen werden (HLA-Klasse I=15 %, HLA-Klasse II= 3,6 %; HLA-Klasse I und II= 4,2 %; HNA= 1,4 %) (32). Insbesondere agglutinierende Antikörper, darunter anti-HNA-3a, sind besonders gefährlich, da sie in der Lage sind, Granulozyten direkt zu aktivieren. HLA-Klasse I-Antigene sind im Gegensatz zu HLA-Klasse II- und HNA-Antigenen auf fast allen Zellen und Geweben nachzuweisen.

Es kann deshalb vermutet werden, dass diese zahlreichen Antigenstrukturen einen großen Teil der transfundierten Antikörper abfangen (33), weshalb TRALI-Reaktionen nach Transfusion dieser vergleichsweise häufig vorliegenden Antikörper eher selten sind.

Beurteilung der Blutprodukte

Nach der bisherigen Datenlage wird die überwiegende Zahl der immunogenen TRALI-Fälle durch antikörperhaltige plasmareiche Blutkomponenten von weiblichen Blutspendern mit positiver Schwangerschaftsanamnese ausgelöst.

Von Erythrozytenkonzentraten (EK) geht dabei aufgrund des geringeren Plasmaanteils eine geringere Gefährdung des Transfusionsempfängers aus. Es wurden jedoch auch TRALI-Fälle beschrieben, in die EK von Spendern mit HNA-Antikörpern (34) bzw. HLA-Klasse I- in Kombination mit HLA-Klasse II-Antikörpern (35, 36) involviert waren. Man vermutet, dass die nachgewiesenen Antikörper so aktiv sind, dass auch eine geringe Menge im Plasma ausreicht, um eine TRALI auszulösen.

Präventivmaßnahmen im DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen

Spenderauswahl

Das Votum 39 (V39) des Arbeitskreises Blut und der Stufenplan zur Abwehr von Arzneimittelrisiken (Stufe II) des Paul-Ehrlich-Instituts sehen vor, dass therapeutische Einzelplasmen im Falle von weiblichen Spendern nur aus Spenden hergestellt werden dürfen, bei denen die Spenderin anamnestisch niemals schwanger war.

Eine Blutspende kann desweiteren trotz positiver Schwangerschaftsanamnese zur Herstellung von therapeutischem Plasma verwendet werden, wenn die Spende mit negativem Ergebnis auf humane leukozytäre

Antikörper der Klassen I und II (HLA-Klasse I, HLA-Klasse II) sowie humane neutrophile Antikörper (HNA-1a, HNA-1b, HNA-2a, HNA-3a) getestet wurde.

Die Präventivmaßnahmen des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg - Hessen bei der Spenderauswahl beinhalten den Ausschluss von Spendern, die bereits in TRALI-Fälle involviert waren und bei denen der Nachweis leukozytärer Antikörper gelang. Zusätzlich werden nur männliche Spender und Spenderinnen mit negativer Schwangerschaftsanamnese zur Gewinnung von therapeutischem Plasma (aus der Vollblutspende oder Apherese) und Apherese-TK herangezogen. Frauen mit positiver Schwangerschaftsanamnese werden primär von der Gewinnung von therapeutischem Plasma und Apherese-TK ausgeschlossen, sofern kein Ausschluss von leukozytären Antikörpern durch Testung vorliegt. Nach gegenwärtigem Erkenntnisstand ergeben sich keine gesonderten Anforderungen an die Spender von EK und gepoolten TK in Additivlösung zur Reduktion des TRALI-Risikos.

Serologische Untersuchung auf leukozytäre Antikörper

Neben anamnestischen Spenderkriterien werden zunehmend Testsys-

teme zur Untersuchung auf leukozytäre Antikörper bei Spenderinnen mit positiver Schwangerschaftsanamnese (ca. 50 % aller Spenderinnen) eingesetzt, um den sonst notwendigen Ausschluss von Blutspenden zu reduzieren.

Erforderlich ist der Ausschluss von Antikörpern gegen HLA-Klasse I, HLA-Klasse II und gegen die granulozytären Antigene HNA-1a, HNA-1b, HNA-2a sowie HNA-3a mittels validierter Testverfahren. Aufgrund der besonderen Eigenschaften von granulozytären Antikörpern werden derzeit ein mikroskopischer Granulozyten-Immunfluoreszenz- (GIFT) und -Agglutinationstest (GAT) in Kombination eingesetzt. Dabei erwies sich häufig die Untersuchung einer großen Anzahl von Spenderblutproben als schwer durchführbar. Im Institut Mannheim wurde ein neues Flow-GIFT-Verfahren (Flow Cytometric Granulocyte Immunofluorescence Test) unter der Anwendung von Durchflusszytometrie entwickelt, das eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität mit dem GIFT und GAT aufweist (37). Dieses Verfahren ermöglicht es, granulozytäre Antikörper in einer großen Spenderpopulation zu untersuchen.

Zum Nachweis von HLA-Klasse I und II Antikörpern stehen Methoden wie ELISA, Durchflusszytometrie

unter Verwendung von Mikrobeads, Lymphozytotoxizitätstest und Lymphozyten-Immunfluoreszenztest zur Verfügung.

Ein negatives Antikörperergebnis erlaubt die Freigabe des therapeutischen Plasmas bzw. Apherese-TKs. Bei Nachweis eines Antikörpers gegen HNA-3a wird die Spenderin von der Blutspende (Vollblut, Apherese) ausgeschlossen. Die Antikörperuntersuchung ist nach jeder weiteren Schwangerschaft zu wiederholen.

Die Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) gilt als die häufigste transfusionsassoziierte Todesursache. Besondere Bedeutung kommt hierbei der immunogenen TRALI bei, welche durch leukozytenspezifische Antikörper in plasmahaltigen Blutkomponenten ausgelöst wird. Basierend auf den gegenwärtigen Kenntnissen über den antikörperabhängigen Pathomechanismus der immunogenen TRALI und dem gehäuftem Auftreten von Leukozytenantikörpern bei Frauen mit Schwangerschaftsanamnese, sollen verschiedene Maßnahmen im Blutspendedienst das Risiko der Übertragung von Spenderantikörpern durch plasmahaltige Blutpräparate minimieren.

Neben anamnestischen Spendenkriterien werden validierte Testsys-

teme zur Untersuchung auf leukozytäre Antikörper bei Spenderinnen mit positiver Schwangerschaftsanamnese eingesetzt.

Nebenwirkungen mit verzögertem Auftreten

Transfusionsassoziierte Virusinfektionen

Seit dem HIV-Skandal Mitte der 90er Jahre stehen transfusionsassoziierte Virusübertragungen im Fokus der Transfusionsmedizin (38). Obwohl durch zahlreiche Maßnahmen (z. B. Spenderselektion, Quarantänelagerung von Plasma, Entwicklung von Antikörperassays der 3. und 4. Generation (Entwicklung von Antigen-Antikörper-Kombinationsassays) und schließlich auch Entwicklung von molekularbiologischen

Nachweismethoden) das reale Restinfektionsrisiko, durch eine Transfusion von Blutkomponenten und Blutprodukten eine transfusionsassoziierte Virusinfektion zu bekommen, überaus gering ist, ist die Sorge vor einer Übertragung von Pathogenen bei den Empfängern von Blutprodukten fortbestehend hoch. Hourfar et al. (39) berichten über das transfusionsmedizinisch bedingte Restinfektionsrisiko, basierend auf einer Datengrundlage von mehr als 31 Millionen Untersuchungen in den DRK-Blutspendediensten, und kommen unter Anwendung eines mathematischen Risikomodels zu einem gegenwärtigen Risiko bezüglich des diagnostischen Fensters von 1:10,88 Millionen für Hepatitis C-Viren, 1:4,3 Millionen für HIV-1-Viren und 1:360.000 für Hepatitis B-Viren (Abbildung 2).





Hepatitis B-Virusinfektionen, Risiko durch chronisch infizierte Blutspender (okkult Hepatitis B infizierte Spender, OBI)

Erste Berichte für eine transfusionsassoziierte Hepatitis B-Übertragung wurden bereits 1943 publiziert. Blumberg et al. (40) beschrieben das neue Virus und schon kurze Zeit später stand mit dem HBsAg-Test ein erster Screeningtest zur Verfügung. Eine generelle Impfung gegen Hepatitis B-Virusinfektionen wird in Deutschland seit 1995 empfohlen. Trotz der frühen Entdeckung und der Möglichkeit, das Virus mit Hilfe des HBsAg-Tests nachzuweisen, spielt es heute, ca. 40 Jahre nach der Einführung des Untersuchungstests, weiter eine relevante transfusionsmedizinische Rolle. Bei dem HB-Virus zeigt sich eine geographisch unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der einzelnen Genotypen. Während in Europa bei akuten Hepatitis B-Infektionen der Genotyp A und D und bei chronischen Hepatitis B-Infektionen (Occult Hepatitis B Infections, OBIs) der Genotyp D überwiegt, findet man in Asien fast ausschließlich die Genotypen B und C (41). Zur Erhöhung der Sicherheit der Blutprodukte hat der Arbeitskreis Blut im Jahr 2005 mit dem Votum 31 die Einführung des Anti-HBc-Blutspenderscreenings empfohlen. Seit 2006 ist dieser

Aktuelles Restinfektionsrisiko für transfusionsassoziierte Virusinfektionen und Bakterien

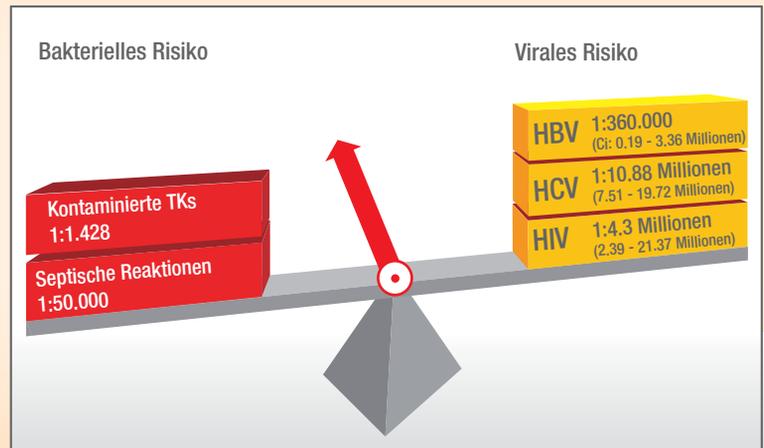


Abbildung 2

Das transfusionsassoziierte Restinfektionsrisiko für HCV und HIV-1 bei Fremdblutprodukten ist nahezu ein Nullrisiko, dem steht ein um eine Log-Stufe höheres Risiko für HBV und ein um zwei Log-Stufen höheres Risiko für bakterielle Infektionen gegenüber.

Test verbindlich in Deutschland vorgeschrieben. Die Verdoppelungszeit des Hepatitis B-Virus beträgt ca. 2,56 Tage (42). Damit repliziert sich das Hepatitis B-Virus im Vergleich zu anderen transfusionsmedizinisch relevanten Viren langsam. Hierdurch bedingt, beträgt das diagnostische Fenster für infektionsserologische Tests (HBsAg-Test) ca. 36 Tage und für sensitive PCR-Verfahren etwa 20 Tage (43). Das diagnostische Fenster bei Hepatitis B-Viren unterscheidet sich somit signifikant vom aktuellen diagnostischen Fenster bei Hepatitis C-Viren (HCV) und HIV-1. Diesbezüglich wird das Restinfektionsrisiko gegenwärtig auch um ca. 1 Log-Stufe höher angegeben als bei HCV und HIV-1.

Hepatitis C-Virusinfektionen

Nachdem bereits in den 1970er Jahren bekannt war, dass es neben

Hepatitis A-Virusinfektionen und Hepatitis B-Virusinfektionen weitere Hepatitisinfektionen gab, die zunächst als Non-A Non-B Hepatitis bezeichnet wurden, erfolgte die Erstbeschreibung des Hepatitis C-Virus 1989 mit Hilfe von gentechnologischen Methoden. Bereits 1990 stand ein erster Antikörpersuchtest (ELISA der ersten Generation) zur Verfügung. 1999 wurde für dieses Virus verpflichtend von der Bundesoberbehörde eine molekularbiologische Testung für das Blutspenderscreening vorgeschrieben. Vor Einführung der Testung lag das Restinfektionsrisiko bei 1:200 (44). Die Prävalenz in der Bevölkerung liegt bei ca. 0,63 %, wohingegen die Prävalenz bei Blutspendern bei 0,01 % liegt. Bei Mehrfachspendern ist die Prävalenz bzw. Inzidenz noch einmal um eine Log-Stufe reduziert (0,001 %).

Beim Hepatitis C-Virus handelt es sich um ein RNA-Virus, welches eine Verdopplungszeit von ca. 10 bis 11 Stunden besitzt. Die schnelle Verdopplungszeit führt dazu, dass das diagnostische Fenster gegenwärtig für eine Minipool-PCR (Poolgröße bis 96 Proben pro Pool) bei ca. 6 Tagen liegt. Auch durch eine Testung in kleineren Pools (diagnostisches Fenster bei einer Einzelprobe ca. 4 Tage) lässt sich das diagnostische Fenster nur geringfügig reduzieren. Nach §19 des Transfusionsgesetzes werden virusassoziierte Infektionen durch Blutprodukte dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldet. Die Daten des Paul-Ehrlich-Instituts (**Abbildung 3**) zeigen eindrucksvoll, dass vor Einführung der molekularbiologischen Methode dem PEI jährlich im Mittel 6,5 HCV-Infektionen gemeldet wurden.

In den Jahren 1999 bis 2009 wurde lediglich ein einzelner Fall einer HCV-Infektion durch Blutprodukte im Jahr 2005 gemeldet (**45**). Die Viruskonzentration in der infektiösen Fensterphasenspende betrug nur ca. 10 IU/ml und lag damit deutlich unter der analytischen Nachweisgrenze des Screeningverfahrens. Der dargestellte Fall zeigt deutlich, dass trotz Reduktion des diagnostischen Fensters auf wenige Tage für den Parameter HCV sehr vereinzelt infizierte Spender zur Spende erscheinen, die

sich unmittelbar vor der Spende infiziert haben. In den Jahren 2006 bis 2009 wurden keine weiteren Übertragungen von Hepatitis C dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldet. Gegenwärtig befinden sich auch Kombinationstests (Antigen- und Antikörpertests) in der Entwicklung und stellen möglicherweise eine Alternative zur PCR und den Antikörperscreeningtests dar. Das diagnostische Fenster ist jedoch bei den reinen molekularbiologischen Nachweisverfahren. Somit besteht derzeit kein Anlass, die vorgeschriebene Testung im Spenderscreening auf HCV-Viren mit Hilfe der PCR in Deutschland zurückzunehmen.

Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1)

Historisch wurden bereits 1982 erste Fälle beschrieben, bei denen eine Immunschwäche nach Übertragung von Blutprodukten festgestellt wurde. Im darauf folgenden Jahr 1983 wurde das HI-Virus als Verursacher des erworbenen Immundefektsyndroms (AIDS) entdeckt. Wenig später wurde ein Nachweistest für das HI-Virus entwickelt. Dieser stand 1985/1986 zur Verfügung. Leider waren zu diesem Zeitpunkt bereits viele Patienten, die an Hämophilie A oder Hämophilie B erkrankt waren und regelmäßig mit Gerinnungsfaktoren wie z. B. Faktor VIII, Faktor IX oder

Meldungen von transfusionsassoziierten Hepatitis C-Virusinfektionen an das PEI

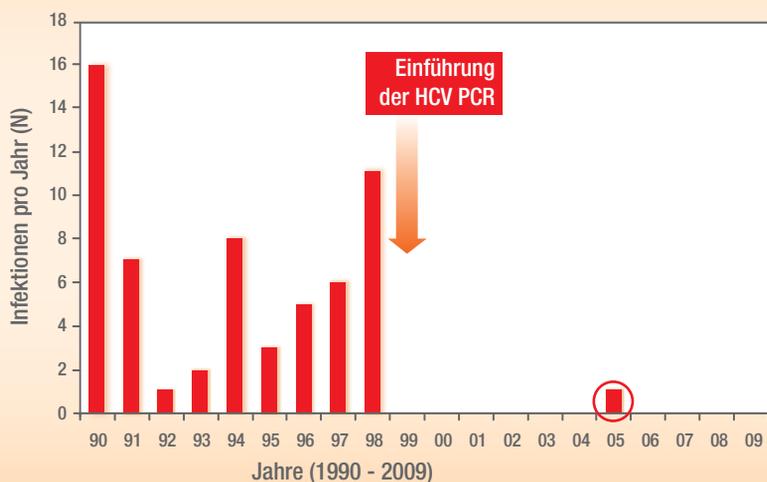


Abbildung 3

Nach verpflichtender Einführung der HCV-PCR in das Blutspenderscreening kam es zu einem signifikanten Rückgang der gemeldeten transfusionsassoziierten HCV-Virusübertragungen durch Blutprodukte. Im Jahr 2005 wurde ein Rückverfolgungsverfahren eingeleitet, dass eine HCV Übertragung Ende 2004 belegt. Die Viruskonzentration des Spenders lag mit ca. 10 IU/ml unter der Nachweisgrenze der Mini-Pool PCR.

Quelle: Keller-Stanislawski, Paul-Ehrlich-Institut, 2009

PPSB substituiert wurden, durch infektiöse Plasmaproducte infiziert worden.

Bei den HI-Viren handelt es sich ebenfalls um RNA Viren, welche in die drei Gruppen M (Major-Gruppe), O (Outlier-Gruppe) und N (New-Gruppe) eingeteilt werden. Die M-Gruppe kann weiter subspezifiziert werden in die Subtypen A, B, C, D, F, G, H, J, und K sowie in zirkulierende rekombinante Formen (CRFs). Die Verdopplungszeit des Virus liegt bei ca. 17 Stunden und das diagnostische Fenster in einer Minipool PCR (96 Proben pro Pool) bei ca. 8-9 Tagen.

Das Screening kleinerer Pools (bis zur Einzeltestung) verringert das diagnostische Fenster um ca. 3 Tage (Einzelprobenbestung ca. 5,5 Tage) (43). Die Prävalenz in der deutschen Bevölkerung liegt bei 0,05 % und

reduziert sich bei Blutspendern um 2 Log-Stufen. Im Jahr 2004 wurde auch für dieses Virus ein generelles Blutspenderscreening mit Hilfe der PCR von der Bundesoberbehörde verpflichtend vorgeschrieben. Nach Einführung der vorgeschriebenen PCR ereignete sich im Jahr 2007 eine transfusionsassoziierte Übertragung des HI-Virus (46).

Ursache für die Transmission waren Mutationen im Primer-Sonden-Bereich des Nachsverfahrens. Damit wird ein weiteres Risiko, welches mit dem PCR-Screening verbunden ist, deutlich. Aufgrund der kontinuierlichen Veränderung vor allem der RT-Viren (revers transkribierende Viren) sind die Hersteller von In-Vitro-Diagnostika verpflichtet, kontinuierlich zu prüfen, ob ihre „Assays“ in der Lage sind, alle relevanten Genotypen in der jeweiligen geographischen Anwendung des

Tests zu erkennen. Gegenwärtig zeichnet sich ein Trend ab, in dem eine Amplifikation in mindestens 2 Genombereichen angestrebt wird.

Transfusionsassoziierte Parvovirus B19-Infektionen

Das Parvovirus B19 war 1975 in einem Blutprodukt eines gesunden Spenders entdeckt worden. Es handelt sich um ein nicht Lipid-umhülltes DNA-Virus, welches bei Spendern in hohen Konzentrationen bis zu 10^{14} Viren pro ml vorkommt und häufig nur mit einer milden Erkrankung oder sogar mit einem asymptomatischen Verlauf einhergeht. Kleinere Epidemien zeigen eine Periodizität von 2 bis 3 Jahren (47). Die Infektiosität von Parvovirus B19-positiven Blutprodukten wird derzeit kontrovers diskutiert.

Look-Back Untersuchungen in den USA (48) und in Deutschland ergeben eine Übertragung des Virus vor allem bei hohen Viruskonzentrationen des Spenders (größer 10^6 IU/ml). Aus diesem Grund werden derzeit in den aktuell gültigen Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten von 2008 keine Evidenz-basierten Empfehlungen zur Indikation für Blutkomponenten mit reduziertem Risiko für eine Parvovirus B19-Übertragung gegeben.



Hepatitis A-Virus (HAV)

Bei dem Hepatitis A-Virus handelt es sich um ein RNA-Virus, welches zur Familie der Picornaviren gehört. Es handelt sich ebenfalls um ein nicht-umhülltes Virus und lässt sich von daher nur schwer durch das SD-Verfahren oder durch eine Hitzeinaktivierung neutralisieren. Der klinische Verlauf ist in der Regel günstig, chronische Infektionen sind bisher nicht beschrieben worden. In seltenen Fällen kann es jedoch zu einem fulminanten Leberversagen und sogar zum Tode der infizierten Menschen führen. Gegen Hepatitis A besteht die Möglichkeit einer effektiven Immunisierung. Der Hauptinfektionsweg ist fäkal-oral. Vor allem in Mittelmeer-Anreiner-Staaten wird eine Prävalenz bei 30-jährigen Erwachsenen von nahezu 100 % erreicht. In den DRK-Blutspendediensten werden alle Blutspenden seit ca. dem Jahr 2000 mit Hilfe der Realtime-PCR auf Hepatitis A-Viren getestet. Während über viele Jahre kein PCR-positiver Spender detektiert wurde, konnten im Jahr 2009 mehrere HAV-PCR-positive Spender in Deutschland diagnostiziert werden.

Blutspenderscreening mit Hilfe der PCR in Minipools

Die maximal zulässige und sinnvolle Größe für die molekularbiologische



Testung im Spenderscreening ist gegenwärtig Stand einer weltweiten Diskussion. Historisch gesehen haben viele Länder bei Einführung der PCR Testung Minipools bis zu 500 Proben (z. B. Japan) gebildet, wobei sich im Laufe der Entwicklung die maximale Poolgröße kontinuierlich reduziert hat. Gegenwärtig werden lediglich in Deutschland, Österreich und Luxemburg für das Spenderscreening mit Hilfe der Realtime-PCR Pools bis maximal 96 Proben eingesetzt, wohingegen im europäischen Ausland Pools von 24 Proben, 6 Proben oder auch Einzelprobenuntersuchungen durchgeführt werden. Die Diskussion muss vor dem biologischen Hintergrund der Viren geführt werden. Dabei spielt die Verdopplungszeit der transfusionsrelevanten Viren eine wesentliche Rolle. Während die Verdopplungszeit bei HCV und HIV-1 lediglich 10,8 Stunden und 17 Stunden beträgt, beträgt

die Verdopplungszeit bei Hepatitis B-Viren 2,56 Tage (42). Basierend auf diesen Ergebnissen ergeben sich für die Parameter HCV und HIV-1 lediglich eine geringfügige Verkürzung des diagnostischen Fensters und damit eine geringe Erhöhung der Sicherheit der Blutprodukte bei einer eventuellen Reduktion der Spenderpool-Größen. Dem gegenüber steht jedoch ein um 1 bis 2 Log-Stufen höherer finanzieller Aufwand. Auf der anderen Seite stehen heute kommerzielle Extraktionsroboter zur Verfügung, die ein Spenderscreening in kleineren Poolgrößen ermöglichen. Für das Hepatitis B-Virus ist somit eine separate Betrachtung notwendig. Während niedrig-virämische, chronisch infizierte Hepatitis B-positive Spender durch die Einführung der Anti-HBc-Testung detektiert werden können, lässt sich das erste diagnostische Fenster (Antikörper-negative Spender) nur durch eine sehr



sensitive PCR reduzieren. Diesbezüglich sollte zum Screening ein Verfahren gewählt werden, welches auch im Minipool eine Sensitivität von kleiner 100 IU/ml bezogen auf die Einzelspende aufweist.

Neue Nachweismethoden zur Detektion von Virusinfektionen

Gegenwärtig sind für das molekularbiologische Spenderscreening 3 zertifizierte automatische Verfahren erhältlich. Mit dem s201 MPX Test der Firma Roche (49, 50) steht ein Verfahren zur Verfügung, welches auf der Taqman-Sondentechnologie basiert. Dieses Verfahren wird in den USA, Niederlande, Japan, Polen, Italien und auch in Deutschland angewandt, wobei 6er-Pools, 24er, 48er oder 96er-Pools möglich sind. Mit dem Verfahren werden die Parame-

ter HBV, HCV, HIV-1 und HIV-2 nachgewiesen. Ein weiteres automatisches Verfahren (Tigris Ultrio und Tigris Ultrio Plus) wird von der Firma Novartis Diagnostics angeboten (51, 52). Es basiert auf der Transcription Mediated Amplification (TMA-Technologie). Dieses Verfahren wird eingesetzt in den USA, Südafrika, Spanien, Polen und Italien. Es werden Poolgrößen von 16-Proben, 8-Proben oder als Einzeltestung untersucht. Mit dem Verfahren werden im Multiplex die Parameter HBV, HCV und HIV-1 untersucht oder als zusätzliches Verfahren der Parameter West-Nil-Virus. Darüber hinaus wurde vom DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen ein automatisches CE-zertifiziertes Verfahren (Zelos x100) etabliert, welches ebenfalls mittels einer Magnetpartikel-basierenden Extraktion und einer mit einer

nachfolgenden Taqman-Technologie-basierten Amplifikation erfolgt. **Tabelle 2** zeigt synoptisch die analytischen Sensitivitäten der drei verfügbaren Verfahren bezogen auf das prozessierte Volumen.

Aktuelle Risikobewertung von Blutkomponenten und Blutprodukten

Basierend auf den Entwicklungen der letzten Jahrzehnte und hinsichtlich des Nachweises von transfusionsrelevanten Viren im Spenderscreening, hat sich die Sicherheit der Blutprodukte gravierend gesteigert, sodass die Indikation für eine autologe Transfusion in vielen Fällen neu bewertet werden muss. Grundsätzlich bleibt jedoch ein schwer zu definierendes Restrisiko für neue Pathogene, die derzeit nicht im Spenderscreening untersucht werden (z. B. SARS, Influenza-Viren, West-Nil-Viren, HIV-2, HTLV-1/2, HEV und andere). Die Liste der Pathogene ist lang und bedarf einer kontinuierlichen Neubewertung bezüglich der transfusionsmedizinischen Relevanz. Darüber hinaus bestehen auch für die bisher transfusionsmedizinisch relevanten Viren ein Restrisiko basierend auf der Neu-Mutationsrate, sodass gegebenenfalls neue Genotypen von bisherigen Tests nicht oder mit geringerer analytischer Sensitivität detektiert werden. Diesem Risiko

Synoptischer Vergleich bezüglich der analytischen Sensitivität pro prozessiertem Volumen zwischen dem MPX Test auf der s201 Plattform, dem Tigris Ultrio Plus und dem Zelos x100

Parameter	MPX Test auf s201 Plattform	Tigris Ultrio Plus	Zelos x100
HAV	NV	NV	0,8 IU/ml
HBV	3,7 IU/ml	2,1 IU/ml	0,6 IU/ml
HCV	10,7 IU/ml	3,1 IU/ml	9,6 IU/ml
HIV-1	49,0 IU/ml	27,6 IU/ml	8,9 IU/ml
HIV-2	2,2 Kopien/ml	NV	1,3 Kopien/ml*
PB19	NV	NV	9,7 IU/ml

Tabelle 2

NV = nicht verfügbar. Die Angaben entsprechen der 95 % Nachweisgrenze und geben somit die Viruskonzentration bzw. die Konzentration eines internationalen Standards an, bei dem der Test in 95 von 100 Untersuchungen ein positives Ergebnis erzielt. Je kleiner der Zahlenwert ist, desto sensitiver ist der Test.

* = Test befindet sich in der Zertifizierung



müssen sich die Hersteller der In-Vitro-Diagnostika stellen und dafür Sorge tragen, dass die Screeningtests alle bekannten Genotypen und Subtypen detektieren. Eine Reduktion der Poolgröße führt zu einer Verkleinerung des diagnostischen Fensters, welches jedoch für die Parameter HCV und HIV-1, wie bereits aufgeführt, nur zu einer marginalen Verkürzung des diagnostischen Fensters beiträgt.

Bezüglich des bakteriellen Infektionsrisikos liegt das Restinfektionsrisiko für schwerwiegende septische Reaktionen und tödliche Transfusionsreaktionen bei 1:50.000 bzw. 1:150.000. Ein Screening unmittelbar nach Herstellung ist möglich, birgt jedoch die Gefahr eines Probenfehlers, da die bakterielle Kontamination nach Herstellung sehr gering ist.

Gegenwärtig zeichnet sich eine Erhöhung der Sicherheit der Blutprodukte durch die Verkürzung der Haltbarkeit sowie gegebenenfalls durch ein Screening am Tag 4 nach Herstellung ab. Diesbezüglich müssen weitere Studien hinsichtlich der Effektivität dieser Maßnahme abgewartet werden. Die Einbindung von Pathogeninaktivierungsmethoden stellt gerade für potentiell neue Pathogene eine sehr attraktive Option dar, hat gegenwärtig jedoch den Nachteil, dass für die unterschiedlichen Blutkomponenten unterschiedliche Inaktivierungsverfahren angewandt werden müssen. Darüber hinaus ist es unstrittig, dass eine Inaktivierung eine Kapazität bis zu 6 Log-Stufen umfasst, sodass gerade für Pathogene, die in sehr hohen Konzentrationen in Spenden vorkommen, wie z. B. Parvovirus B19 eine Kombination von Screeningtests und Pathogeninaktivierungsmethoden notwendig bleibt.

Das Risiko für eine TRALI wird gegenwärtig im Votum 39 mit 1:65.000 für Plasmaproducte und 1:2,26 Millionen für EK angegeben und ist damit vergleichbar zu dem Restinfektionsrisiko für schwerwiegende bakterielle Kontaminationen. Die statistische Bewertung bei TRALI ist zum aktuellen Zeitpunkt schwierig, da zum einen in der Vergangenheit sehr wahrscheinlich nicht alle

TRALI klinisch diagnostiziert wurden, zum anderen schon Maßnahmen zur Reduktion von TRALIs eingeleitet wurden. Stabile Daten über die Effektivität der eingeleiteten Maßnahmen sind somit erst in einigen Jahren zu erwarten.

Die gegenwärtig hohe Sicherheit der Blutprodukte darf jedoch nicht zu der Erkenntnis verführen, dass weitere Anstrengungen nicht notwendig sind, da derzeit ein hohes Qualitätsniveau erreicht wurde. Es kann lediglich geschlussfolgert werden, dass durch die intensiven Anstrengungen der letzten Jahre ein hohes Sicherheitsniveau erreicht wurde. Somit muss der Kampf um die Sicherheit der Blutprodukte täglich neu geführt und gewonnen werden.



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