

# Pathogenreduktion von Blutprodukten – ein Paradigmenwechsel in der Transfusionsmedizin

Prof. Dr. med. Axel Seltsam

Institut Springe

DRK-Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige GmbH

## Zusammenfassung

*Obgleich verschärfte Spenderauswahlkriterien und sensitive Nachweisverfahren das Risiko für Infektionen durch Bluttransfusionen deutlich reduziert haben, verbleibt aufgrund von Blutspenden in der Fensterphase und Testfehlern ein Restrisiko. Ausbrüche von Virusepidemien der jüngeren Vergangenheit haben gezeigt, dass jederzeit neue Erreger das Transfusionswesen westlicher Länder bedrohen können. Die Technologie der Pathogenreduktion von Blutprodukten hat das Potenzial, diese Sicherheitslücken zu schließen. Die vorliegende Übersichtsarbeit hat das Ziel, die Relevanz der Pathogenreduktion für die Transfusionsmedizin zu diskutieren sowie verfügbare bzw. in Entwicklung befindliche Pathogenreduktions-Verfahren vorzustellen, die auf zelluläre Blutprodukte wie Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate angewendet werden können. Die Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes entwickeln derzeit ein eigenes Pathogeninaktivierungs-Verfahren, das auf der Bestrahlung mit kurzwelligem ultraviolettem Licht (UV-C) beruht und sich bereits in der klinischen Erprobungsphase befindet.*

## Summary

*Improvements in donor selection criteria and donor testing have reduced the risk of transfusion-transmitted diseases to remarkably low levels. However, residual risk remains because of window period donations and the potential for testing failure. Recent virus outbreaks have shown that emerging pathogens pose continued threats to transfusion recipients in Western countries. Pathogen reduction technologies for blood products have the potential to close this gap in blood safety. This review will discuss the relevance of pathogen reduction for the field of transfusion medicine and it will describe pathogen reduction technologies in development or use that can be applied to cellular blood products such as platelet and red blood cell units. The German Red Cross Blood Services are developing a new pathogen reduction method which is based on the application of UV-C light and is currently tested in clinical studies.*

Spätestens der HIV-Skandal der 80iger Jahre, bei dem in Deutschland fast die Hälfte aller Hämophilen (Bluter) durch aus HIV-kontaminiertem Blut hergestellte Gerinnungsfaktoren infiziert worden waren, hat das Bewusstsein geschaffen, dass jederzeit neue Erreger auftreten können, die die Blutsicherheit im Transfusionswesen gefährden. Es zeigte sich zudem, dass die meisten Infektionen durch Blutprodukte hätten verhindert werden können, wenn man nach den ersten Anzeichen einer AIDS-Epidemie im Jahre 1981 und der Isolierung des HI-Virus im Jahre 1983 gezielte Gegenmaßnahmen zeitnah und konsequent getroffen hätte. In verschiedenen Ländern wurden HIV-Tests erst mit Verzögerung, in anderen Ländern wiederum wenig zuverlässige Tests eingeführt. Weiterhin kamen Plasmaprodukte in den Umlauf, ohne dass sie mit einem damals bereits zugelassenen Hitzeinaktivierungsverfahren behandelt worden wären. In Folge der HIV-Krise wurden die Blutprodukte in Deutschland zunächst dem Arzneimittelgesetz unterworfen. Später, im Jahre 1998, wurde zusätzlich ein Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz) für eine sichere und gesicherte Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten erlassen (1-2). Durch immer strikere Spenderauswahlkriterien und die Verwen-

dung sensitiver Virusnachweisverfahren konnte das Risiko einer Übertragung von Erregern durch Blutprodukte deutlich reduziert werden. Mit der Einführung von hochempfindlichen Nukleinsäurenachweisverfahren konnte zum Beispiel das Risiko einer HIV-Übertragung durch Blutprodukte auf weit unter 1 zu 1 Millionen gesenkt werden.

Allerdings besteht bei der Therapie mit Blutprodukten weiterhin ein Restrisiko für die Übertragung von Viren, Bakterien, Protozoen und Prionen. So kann es durch falsch negative Testungen aufgrund von Testversagern oder durch zu niedrige Erregerkonzentrationen im peripheren Blut zur Übertragung von Erregern kommen, auf die bereits getestet wird (Trepone pallidum, Hepatitis B, Hepatitis C, HIV). Auch können Erreger, für die eine Testung nicht vorgeschrieben ist (z. B. Hepatitis A, Parvovirus B19 und verschiedene Bakterienspezies), bei Empfängern von Blutprodukten zu Infektionen führen. Das Transfusionswesen ist zudem besonders anfällig für solche Erreger, die in Regionen eindringen, in denen sie vorher nicht heimisch waren. Jüngste Ausbrüche eigentlich in tropischen Regionen beheimateter Viren in westlichen Ländern (Westnil-Virus in den USA, Chikungunya-Virus in Italien und Dengue-Virus in Frankreich und Griechenland)

### Vorteile der Pathogenreduktion von Blutprodukten

- Inaktivierung klinisch relevanter Viren: RNA- und DNA-Viren, einzel- oder doppelsträngig, umhüllt oder nicht umhüllt, intrazellulär oder extrazellulär
- Inaktivierung klinisch relevanter, gram-positiver und gram-negativer Bakterien
- Inaktivierung transfusionsmedizinisch relevanter Spirochäten, *Rickettsien* und Protozoen
- Inaktivierung kontaminierender Lymphozyten und Vermeidung einer GvHD beim Transfusionsempfänger
- Präventiver Schutz vor zukünftig in der Transfusionsmedizin auftretenden Pathogenen

Tabelle 1

zeigen, dass jederzeit mit dem Auftreten neuer Erreger zu rechnen ist (3-4). Trotz der leidvollen Erfahrungen des HIV-Skandals, der durch das Einbrechen eines bis dahin kaum bekannten Erregers in die Blutversorgung ausgelöst worden war, beruht die Blutsicherheit im Transfusionswesen nach wie vor in der Regel darauf, dass neue Testverfahren und Spenderauswahlkriterien erst dann etabliert werden, wenn eine Bedrohung für Transfusionsempfänger identifiziert worden ist. Dies führt unweigerlich dazu, dass bis zur Einführung geeigneter Gegenmaßnahmen Infektionen durch Blutprodukte bereits stattgefunden haben. So kam es z. B. während der Westnil-Virus-Epidemie in den USA zu Beginn des letzten Jahrzehnts bis zur Einführung eines geeigneten Nachweisverfahrens zu einer Reihe von Virusübertragungen durch Bluttransfusionen (3).

Vor diesem Hintergrund wurde in einer internationalen Konsensuskonferenz im Jahre 2007 von transfusionsmedizinischen Experten und anderen Interessengruppen auf dem Gebiet des Transfusionswesens ein Wandel weg von der bisherigen reaktiven Strategie hin zu einem proaktiven, vorsorglichen Prinzip in der Blutsicherheit proklamiert (5). Dabei wurde den neueren Technologien auf dem Gebiet der Pathogeninaktivierung/-reduktion, die nicht nur eine Behandlung von Plasmapräparaten, sondern auch die Behandlung von zellulären Blutprodukten erlauben, eine zentrale Rolle bei dem Schutz der Blutversorgung vor neu auftretenden Erregern zugeschrieben. Während Virusabreicherungsverfahren längst integraler Bestandteil bei der Herstellung von Plasmaderivaten aus Plasmapoolen sind und mit dem vom DRK-Blutspendedienst Springe entwickelten

Methylenblau-Verfahren seit beinahe zwei Jahrzehnten auch ein Pathogenreduktionsverfahren für Einzelspenderplasmen existiert (6), sind Pathogenreduktionsverfahren für Thrombozytenkonzentrate erst seit wenigen Jahren verfügbar (7). Nach Ansicht der Konsensuskonferenz ist jetzt der Zeitpunkt gekommen, mit der Einführung der Pathogenreduktion einen Paradigmenwechsel in der Transfusionsmedizin zu vollziehen, auch wenn bis heute nur Verfahren für die Behandlung von Plasmen und Thrombozytenkonzentraten, nicht aber für Erythrozytenkonzentrate zugelassen sind.

### Verfahren zur Pathogeninaktivierung von zellulären Blutprodukten

Die Technologie der Pathogenreduktion von Blutprodukten bietet nachweislich eine Reihe von Vorteilen. Die meisten klinisch relevanten Viren, Bakterien und Protozoen werden effektiv inaktiviert. Mit Hilfe der Pathogenreduktion werden auch die in den Blutprodukten verbliebenen Leukozyten effektiv inaktiviert und dadurch einer möglichen transfusionsassoziierten Transplantat-gegen-Empfänger Erkrankung (Graft-versus-host disease, GvHD) vorgebeugt. Als einzige derzeit verfügbare Technologie bietet die Pathogenreduktion

darüber hinaus einen präventiven Schutz gegen zukünftig auftretende Pathogene (**Tabelle 1**).

Alle Pathogenreduktions-Verfahren, die auch für zelluläre Blutprodukte eingesetzt werden können, haben gemeinsam, dass sie die Replikationsfähigkeit der Pathogene zerstören. Dies wird dadurch erreicht, dass durch Applikation von ultraviolettem (UV-)Licht oder durch die Verwendung alkylierender Substanzen oder die Kombination aus beidem irreversible Schäden an den Nucleinsäuren der Pathogene gesetzt werden. Daher eliminieren diese Pathogenreduktions-Verfahren effektiv die klassischen Erreger wie Viren, Bakterien, Pilze und Protozoen, während sie gegenüber Prionen, d. h. pathogenen Proteinen, die z. B. die sporadische und variante Form der von-Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung auslösen können, keine Effektivität aufweisen.

Folgende Pathogenreduktions-Verfahren für zelluläre Blutprodukte stehen zur Verfügung bzw. befinden sich in der klinischen Entwicklung:

### **INTERCEPT-Verfahren**

Bei dem INTERCEPT-Verfahren (INTERCEPT Blood System) der Firma Cerus Europe BV wird konventionell gewonnenen Blutpräparaten ein

synthetisches Psoralenderivat, Amotosalen HCl (S-59), zugesetzt. Durch externe Bestrahlung der Blutpräparate mit UV-A kommt es zu einer photochemischen Aktivierung, wodurch sich das Amotosalen kovalent an Pyrimidinbasen von im Blutprodukt befindlicher DNA oder RNA bindet (**8**). Nach einer Bestrahlung von 4-6 Minuten werden die Reste an Amotosalen und dessen Photoprodukte mit Hilfe einer Absorptionsvorrichtung während einer Inkubationsphase von bis zu 16 Stunden so weit wie möglich entfernt. Der ganze Prozess findet im geschlossenen System statt. Mit diesem Verfahren können sowohl Plasmaeinzelspenderpräparate als auch Thrombozytenkonzentrate behandelt werden. Allerdings lässt sich das INTERCEPT-System nicht auf Erythrozytenkonzentrate anwenden, da das UV-A-Licht durch das Hämoglobin in Erythrozyten absorbiert wird.

### **MIRASOL-Verfahren**

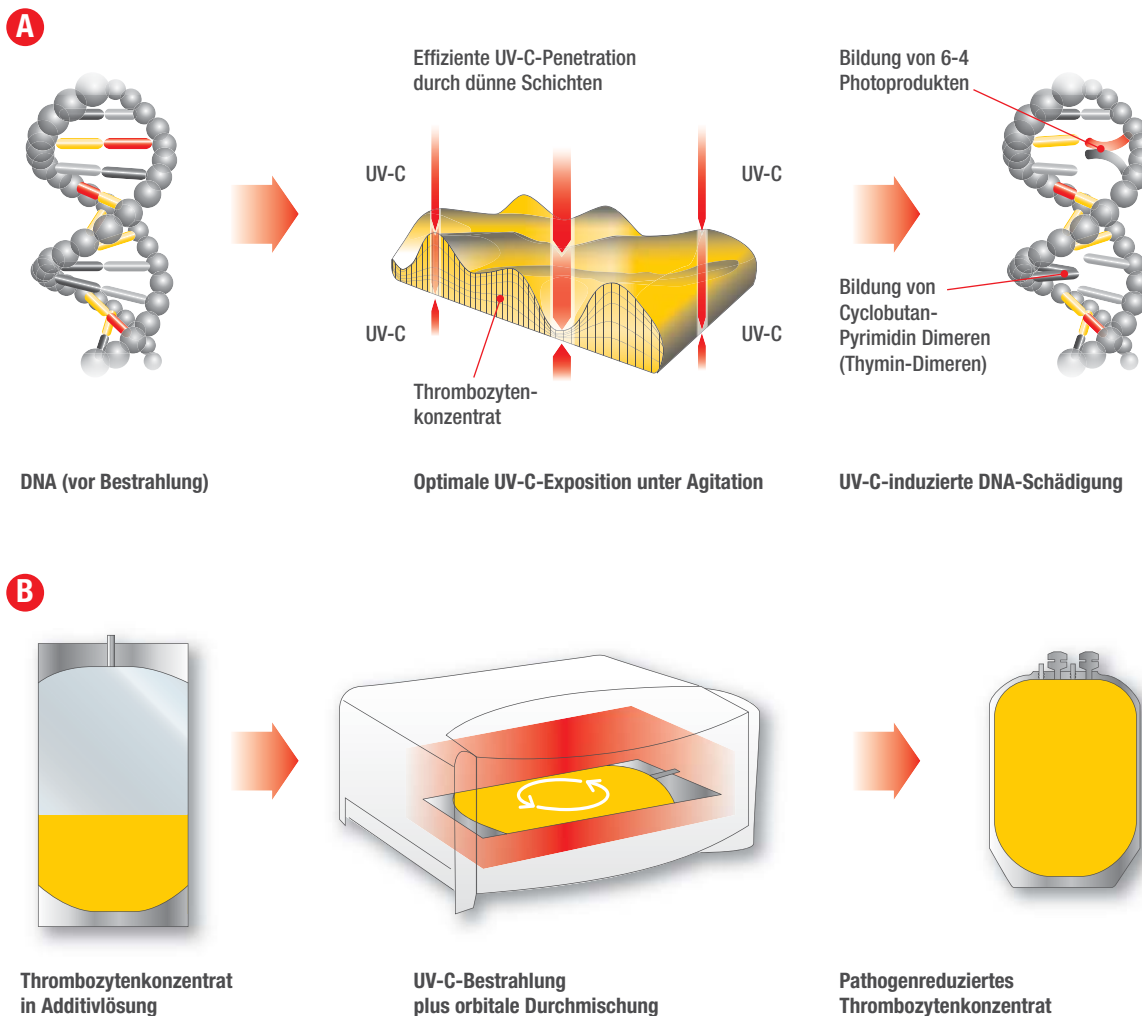
Bei dem MIRASOL-System (Caridian-BCT Biotechnologies/Terumo Corp.) handelt es sich um ein sogenanntes photodynamisches Verfahren. Es nutzt Riboflavin (Vitamin B2) plus breitbandiges UV-Licht (v. a. UV-A und UV-B), um Schädigungen von Nucleinsäure enthaltenden Krankheitserregern in Blutprodukten zu bewirken. Dabei dient Riboflavin als

Photosensitizer, der über Anregung durch UV-Licht eine Photooxidation der Nucleinsäurebausteine vermittelt (**9**). Zu Beginn des Verfahrens werden die auf herkömmlichem Wege hergestellten Blutprodukte mit Riboflavin versetzt und dann wenige Minuten mit UV-Licht bestrahlt. Wegen der zu erwartenden fehlenden Toxizität des natürlich vorkommenden Vitamins bzw. seiner Photoprodukte wird beim MIRASOL-Verfahren kein Absorptionsschritt mehr durchgeführt. Das Verfahren ist sowohl für Einzelspenderplasma als auch Thrombozytenkonzentrate geeignet. Es gibt auch erste Ansätze, das MIRASOL-Verfahren für die Behandlung von Vollblut einzusetzen.

### **THERAFLEX UV-Verfahren**

Die THERAFLEX UV-Technologie stellt ein neues Verfahren zur Pathogenreduktion von Plasma und Thrombozytenkonzentrat dar, das von der Forschungsgemeinschaft der Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes e.V. in Kooperation mit der Firma Macopharma entwickelt wurde. Das Verfahren basiert auf der Applikation von kurzwelligem UV-Licht (UV-C) einer bestimmten Wellenlänge (254 nm). Erfolgskritisch ist eine gleichförmige Behandlung aller Blutbestandteile innerhalb des Beutels, die dadurch

## THERAFLEX UV-Platelets



**Abbildung 1**

Dieses von den DRK-Blutspendediensten und der Firma Macopharma gemeinsam entwickelte Verfahren für die Pathogenreduktion von Thrombozytenkonzentraten beruht auf einer durch UV-C 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 UV-C (A). In diesem einfachen und schnellen Verfahren werden konventionell hergestellte Thrombozytenkonzentrate für weniger als eine Minute in einer Bestrahlungsmaschine plaziert (B). Anschließend können die pathogenreduzierten Präparate für die Transfusion verwendet werden.

erreicht wird, dass die Beutel während des Bestrahlungsvorganges für eine optimale Durchmischung stark geschüttelt werden und dabei die Schichtdicke zeitlich und räumlich variiert (10). Über eine UV-C-vermittelte kovalente Vernetzung von Nucleotiden in den Nucleinsäuren kommt es zu einem Verlust der Replikationsfähigkeit von Pathogenen und auch von kernhaltigen Blutzellen

(Abbildung 1A). Aufgrund der unterschiedlichen Absorptionsmaxima von Nucleinsäuren und Proteinen werden gezielt nur die Nucleinsäuren degradiert, so dass Viren, Bakterien, Protozoen und auch Leukozyten inaktiviert werden, während die Funktion der Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren erhalten bleibt. Das THERAFLEX UV-Verfahren unterscheidet sich von den anderen

Verfahren vor allem dadurch, dass den Blutpräparaten keine photoaktiven Substanzen zugesetzt werden. Mit einer Bestrahlungsdauer für Thrombozytenkonzentrate von weniger als einer Minute handelt es sich um ein einfaches und schnell durchführbares Verfahren, das sich leicht in die bestehenden Herstellungsprozesse einer Blutbank integrieren lässt (Abbildung 1B). Das THERAFLEX

UV-Verfahren wurde bisher vor allem zur Behandlung von Thrombozytenkonzentraten entwickelt, eignet sich aber prinzipiell für alle Arten von Blutprodukten.

### S303-Verfahren

Das S303-Verfahren (INTERCEPT Blood System, Cerus Europe BV) wurde speziell für die Pathogenreduktion von Erythrozytenkonzentraten entwickelt. Es verwendet die chemische Substanz S303, ein modular aufgebautes Molekül, welches eine hohe Affinität zu Nukleinsäuren besitzt und in der Lage ist, Nukleotide irreversibel miteinander zu vernetzen, so dass die Nukleinsäurereplikation gestoppt wird. Das S303-Molekül wird den Erythrozytenkonzentraten zugesetzt, wo es aufgrund seiner amphipathischen Eigenschaft die Membranen von Blutzellen und Pathogenen durchdringt und in die helikalen Bereiche der Nukleinsäuren interkaliert. Nach einem Inkubationsschritt von bis zu 20 Stunden folgt eine weitere Inkubationsphase von mehreren Stunden, in der das nicht mehr reaktive Reaktionsprodukt S300 mit Hilfe einer Absorptionsvorrichtung im Erythrozytenkonzentrat abgereichert wird (11). Im Gegensatz zu den anderen beschriebenen Pathogenreduktions-Verfahren wird beim S303-Verfahren keine UV-



Strahlung appliziert. Wegen der Eigenschaft von S303, mit kleinen Molekülen wie Phosphaten und Wasser und mit Makromolekülen wie Proteinen im Erythrozytenkonzentrat zu reagieren, wird dem S303 noch Glutathion, ein natürliches Antioxidanz, als Quencher beigemischt, um die unspezifische Reaktivität des S303 mit Proteinen zu verringern.

Während das INTERCEPT-Verfahren und das MIRASOL-Verfahren eine präklinische und klinische Entwicklung durchlaufen haben und in manchen Ländern Europas und Asiens bereits zugelassen wurden, befinden sich das THERAFLEX-System und das S303-Verfahren noch in der klinischen Entwicklung. Die Markteinführung des Pathogenreduktions-Systems der DRK-Blutspendedienste wird in 3-5 Jahren erwartet.

Die wichtigsten Charakteristika der vorgestellten Pathogenreduktions-Verfahren sind in **Tabelle 2** noch einmal zusammengefasst.

## Klinische Studien

### Plasmen

Mehrere Studien analysierten den Gehalt an Gerinnungsfaktoren nach Pathogenreduktion. Für das INTERCEPT-Verfahren zeigten der Faktor VIII und Fibrinogen den größten Abfall, allerdings blieben die Werte dieser beiden Faktoren wie auch die Werte aller anderen Plasmafaktoren in dem für therapeutisches Plasma vorgeschriebenen Bereich (12). Gleiches gilt für MIRASOL-behandelte Plasmen: selbst nach einer Lagerung der Plasmen für zwei Jahre bei  $-30^{\circ}\text{C}$  kam es zu keiner signifikanten

Verschlechterung der Proteinqualität (13). In klinischen Studien erwiesen sich INTERCEPT-Plasmen als effizient für die Behandlung von Patienten mit angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen sowie für die Behandlung von Patienten, welche einen therapeutischen Plasmaaustausch benötigten (14-15). Die Hämovigilanzdaten zeigen, dass pathogenreduzierte Plasmen einen hohen Standard an Sicherheit und Verträglichkeit besitzen und im Vergleich zu konventionellem Plasma eine niedrigere Rate an akuten Transfusionsreaktionen aufweisen (16).

## Thrombozyten

Die klinischen Studien zeigen, dass die hämostaseologische Effizienz der Thrombozyten nach Pathogenreduktion erhalten bleibt. In der bisher ein-

zigen Studie, die höhergradige Blutungsereignisse als primären Endpunkt hatte, war kein Unterschied zwischen INTERCEPT-behandelten und unbehandelten Thrombozytenkonzentraten nachweisbar (17). Allerdings sprechen die Ergebnisse sämtlicher klinischer Studien dafür, dass die Überlebens- und Wiederfindungsraten pathogenreduzierter Thrombozyten leicht reduziert sind (18-20). Dies drückt sich im Vergleich zum Standardpräparat in einem geringeren Anstieg der Thrombozytenwerte nach Transfusion, in kürzeren Transfusionsintervallen sowie in einem bis zu einem Drittel höheren Verbrauch an Thrombozytenkonzentraten aus. In der routinemäßigen Anwendung von pathogenreduzierten Thrombozytenkonzentraten außerhalb von klinischen Studien läßt sich jedoch kein



erhöhter Verbrauch an Blutpräparaten feststellen (21). Auch scheint die Rate an akuten Transfusionsreaktionen bei pathogenreduzierten Thrombozytenkonzentraten niedriger

## Pathogenreduktions-Verfahren

	Verfahren			
	INTERCEPT	MIRASOL	THERAFLEX	S303
Wirkprinzip	UV-A plus alkylierendes Reagenz Amotosalen	UV plus Photosensitizer Riboflavin (Vitamin B2)	UV-C plus Agitation	Alkylierendes Reagenz
Blutprodukte	Plasma Thrombozytenkonzentrate	Plasma Thrombozytenkonzentrate (Vollblut)	Plasma Thrombozytenkonzentrate (Erythrozytenkonzentrate)	Erythrozytenkonzentrate
Status	In manchen Ländern zugelassen	In manchen Ländern zugelassen	Klinische Prüfung	Klinische Prüfung

Tabelle 2

zu sein als bei unbehandelten Blutprodukten. Inwieweit pathogenreduzierte Thrombozytenkonzentrate vermehrt zu transfusionsassoziierten Lungenkomplikationen führen, ist derzeit Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Während Tierstudien ein Risiko für Lungenschädigungen durch aktivierte Thrombozyten aus pathogenreduzierten Blutprodukten nahelegen (22), läßt sich ein derartiger Zusammenhang durch klinische Daten hingegen nicht belegen (23). Es laufen derzeit Studien oder sind in Planung, die anhand sehr großer Patientenzahlen noch offene Fragen hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils von pathogenreduzierten Thrombozytenkonzentraten klären sollen.

## Erythrozyten

Das S303-Verfahren ist die einzige Technologie für die Pathogenreduktion von Erythrozyten, die sich in der klinischen Erprobungsphase befindet. Bei dem zur Zeit in der Erprobung befindlichen Verfahren handelt es sich um die 2. Generation des Pathogenreduktions-Verfahrens. S303-behandelte Erythrozyten der 1. Generation erwiesen sich in ihrer Qualität und Funktion kaum beeinträchtigt. Nachdem jedoch Immunreaktionen in Patienten gegen patho-

genreduzierte Erythrozyten beobachtet worden waren, wurde eine neue Generation des Pathogenreduktions-Verfahrens entwickelt. In der 2. Generation des Verfahrens wurde die Konzentration des Quenchers Glutathion von 2 auf 20 mmol/l erhöht, um die Affinität von S303 zu Proteinen zu verringern und damit die Bildung von Neoantigenen auf der Erythrozytenoberfläche möglichst zu vermeiden (24). Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass auch nach Modifikationen des Pathogenreduktions-Prozesses Antikörper gegen S303-behandelte Erythrozyten auftreten (25). Insbesondere ließen sich auch bei gesunden Spendern, die nie mit pathogenreduzierten Erythrozytenkonzentraten transfundiert worden waren, spezifische Antikörper gegen S303-Erythrozyten nachweisen. Diese Daten machen deutlich, dass die Verwendung von chemischen Stoffen zur Pathogenreduktion von zellulären Blutpräparaten

das Risiko erhöht, Immunreaktionen gegen Blutkomponenten bei den Empfängern auszulösen.

## Stand der Routineanwendung

Das INTERCEPT-Verfahren und das MIRASOL-Verfahren werden in einigen Regionen Europas und Asiens bereits eingesetzt. Innerhalb Europas ist die Bereitschaft, pathogenreduzierte Plasmen und Thrombozytenkonzentrate einzusetzen, sehr unterschiedlich ausgeprägt. Während z. B. das INTERCEPT-System zur Pathogenreduktion von Thrombozytenkonzentraten in Frankreich und der Schweiz routinemäßig eingesetzt wird, befinden sich die Pathogenreduktions-Verfahren in anderen Ländern, wie z. B. Deutschland und Polen, noch in der Evaluierungsphase. Ein Grund dafür ist, dass die Notwendigkeit der Einführung unterschiedlich beurteilt wird. So ordnete die Schweizer Aufsichtsbehörde Swiss-



medic die landesweite Einführung pathogenreduzierter Thrombozytenkonzentrate für das Jahr 2011 an. Ziel dieser vorsorglichen Maßnahme ist in erster Linie, tödliche Verläufe von septischen Transfusionsreaktionen durch bakteriell kontaminierte Thrombozytenkonzentrate zu vermeiden. Berechnungen hatten ergeben, dass in der Schweiz ohne die Einführung der Pathogenreduktion im Mittel alle zwei Jahre ein tödlicher Transfusionszwischenfall durch mit Bakterien belastete Thrombozytenkonzentrate zu erwarten wäre. In Deutschland hatte die Analyse der eigenen Hämovigilanzdaten ergeben, dass im Gegensatz zu den Schweizer Daten derartige schwere Transfusionszwischenfälle vorwiegend durch Thrombozytenkonzentrate verursacht werden, die sich am Ende der Laufzeit von 5 Tagen befinden. Auf Basis dieser Daten wurde in Deutschland die Haltbarkeit von Thrombozytenkonzentraten um einen Tag verkürzt (26).

Das präventive Potenzial der Pathogenreduktion wurde während einer Chikungunya-Virus-Epidemie im Jahre 2006 auf der französischen Kolonialinsel La Réunion im indischen Ozean deutlich (27). Da etwa 30 % der dortigen Inselbewohner infiziert waren, wurde die Versorgung mit den haltbareren Erythrozytenkonzentraten durch Importe aus Frankreich auf-

rechterhalten, während die gesamte lokale Herstellung der labileren Thrombozytenkonzentrate komplett auf das INTERCEPT-Verfahren umgestellt wurde, welches in Frankreich zu diesem Zeitpunkt bereits in der Routineversorgung eingesetzt worden war. Es zeigte sich, dass auf diese Weise eine sichere und gesicherte Versorgung der Inselbevölkerung mit Blutprodukten aufrechterhalten werden konnte.

### Ausblick

Trotz der profunden Datenlage, die die Sicherheit und Effizienz der Hämotherapie mit pathogenreduzierten Blutprodukten belegt, gibt es nach wie vor eine Reihe von Bedenken, die einer breiteren Einführung der Pathogenreduktion noch im Wege stehen.

Bei dem INTERCEPT-Verfahren für Thrombozytenkonzentrate kommt es aufgrund der Inkubations- und Absorptionsschritte zu einem Zellverlust von bis zu 15 %. Dieser ließe sich jedoch z. B. dadurch kompensieren, dass zu Beginn des Pathogenreduktions-Prozesses größere Thrombozytenzahlen eingesetzt werden, indem man z. B. bei der Herstellung von gepoolten Plättchenkonzentraten 5 anstelle von 4 Buffy-Coats verwendet.

Alle genannten Verfahren weisen Lücken in ihrer Pathogenreduktionseffizienz auf. So ist das INTERCEPT-Verfahren für nichtumhüllte Viren, wie Hepatitis A und Parvovirus B19, und sporenbildende Bakterien ineffektiv. Neuere Daten zum MIRASOL-Verfahren wiederum lassen eine generelle Schwachstelle bei der Inaktivierung von Bakterien vermuten (28). Das von den DRK-Blutspendediensten entwickelte THERAFLEX-Verfahren ist hoch effektiv gegen Bakterien und die meisten Viren, erreicht aber für HIV nur moderate Abreicherungsraten (29). Dies ist aber im Hinblick auf die Effizienz des Verfahrens unkritisch, da in der Routine hochsensitive Nachweisteste für HIV bei Blutspenden eingesetzt werden. Generell können alle diese Pathogenreduktions-Verfahren trotz mancher Schwachstelle dazu beitragen, die Sicherheit im Transfusionswesen zu erhöhen.

Insbesondere bei all denjenigen Verfahren, die den Blutprodukten chemische Stoffe zusetzen, können theoretisch akute und chronische Toxizitäten auftreten. Auch wenn ausgiebige präklinische Studien keinen Hinweis auf eine schädigende Wirkung der im Präparat verbleibenden Substanzen liefern, ist nicht auszuschließen, dass gerade alkylierende Stoffe wie das Amotosalen bei



einem kleinen Teil der Transfusionsempfänger langfristig kanzerogen wirken. Der Vorteil des THERAFLEX-Verfahrens liegt darin, dass keine photoaktiven Substanzen verwendet werden und somit Nebenwirkungen durch Photoprodukte ausgeschlossen sind.

Kritisch wird auch gesehen, dass bisher kein Verfahren existiert, welches auf alle Blutprodukte angewendet werden kann. Insbesondere steht derzeit keine Technologie zur Pathogenreduktion von Erythrozytenkonzentraten für die Routineanwendung zur Verfügung. Bis es soweit ist, bliebe bei einer Einführung der Pathogenreduktion das Erythrozytenkonzentrat als das am häufigsten transfundierte Blutprodukt unberücksichtigt. Trotzdem wird von

vielen Experten und auch von einigen Behörden der Sicherheitsgewinn durch die bereits verfügbaren Pathogenreduktions-Verfahren als signifikant angesehen. Laut eines kanadischen Risikomodells würde beim Auftreten eines neuen Erregers allein durch die Verwendung pathogenreduzierter Plasmen und Thrombozytenkonzentrate das Risiko für Infektionsübertragungen durch Blutkonserven um 40 % gesenkt werden (30).

Vermutlich sind es häufig die höheren Präparatekosten, die die Akzeptanz bei den Anwendern und Kostenträgern verringern und so die Einführung der Pathogenreduktion behindern. Bisherige Kosteneffizienz-Berechnungen haben allenfalls eine marginale Kosteneffizienz ergeben, ähnlich der Effizienz anderer Maßnahmen zur Erhöhung der Blutsicherheit (31). Das ist erst einmal nicht weiter überraschend, da für die meisten bekannten Bedrohungen bereits effektive Maßnahmen existieren. Allerdings wurde bei den Berechnungen das theoretische, aber durchaus reale Risiko eines neuen Erregers ausgeblendet. Hinzu kommt, dass eine wichtige Variable, nämlich das Risiko einer unentdeckten bakteriellen Kontamination von Blutkonserven, in den bisherigen Berechnungen deutlich zu niedrig angesetzt wurde (32). Letztendlich

werden die Politik und die verantwortlichen Behörden entscheiden müssen, wie sie das Sicherheitsbedürfnis in der Transfusionsmedizin mit Blick auf die vorhandenen Ressourcen befriedigen. Sollte sich die Pathogenreduktion im klinischen Einsatz weiter bewähren, wird im Falle des Auftretens schwerer transfusionsassoziierter Infektionen schwer zu vermitteln sein, warum die Pathogenreduktion als verfügbare Methode nicht zur Risikoreduktion eingeführt wurde.



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