

## STATE-OF-THE-ART REVIEW ARTICLE

# Single-Donor (Apheresis) Platelets and Pooled Whole-Blood-derived Platelets - Significance and Assessment of both Blood Products

## Apherese- und Pool-Thrombozytenkonzentrat - Wertigkeit und Bewertung beider Blutkomponenten

WALTER E. HITZLER

*Transfusion Center, University Medical Center, Johannes Gutenberg University Mainz, Germany*

### SUMMARY

The transfusion efficacy of ATK, which contain fully functional platelets, is beyond all doubt. The equivalence of ATK and PTK has been subject of many studies. Some of those studies show the superiority of ATK's, while others do not, but there have been no studies that demonstrated a superiority of PTK's. The superiority of platelets stored in plasma and in third generation additive solution was demonstrated in clinical studies; therefore, it cannot be said that all the platelet concentrates on the German market are equivalent in efficacy.

Of decisive importance, above all, is the *risk of transfusion-transmitted infections with known pathogens, or those not yet discovered. This risk is different for ATK compared to PTK. Taking this difference in risk and the difference in donor exposure of transfused patients into account, it can definitely be said that ATK and PTK are not equivalent.*

In 2012, the Robert-Koch-Institute (RKI) published a mathematical risk model for different platelet concentrates and assessed the risk of transmitting known pathogens such as HIV, HCV, and HBV. The risk was higher for PTK compared to ATK. The relative risks for PTK derived from 4BCs were 2.2 (95% - CI: 2.1 - 2.4) for HIV, 2.7 (95% - CI: 2.5 - 3.0) for HCV, and 2.2 (95% - CI: 2.8 - 3.7) for HBV. At the present time, these are the relative risks of *transfusion-transmitted infections with the traditional pathogens for PTK compared to ATK.*

In addition to the RKI assessed risks, there is the theoretical risk of a new, unknown agent, transmitted through blood exposure. The magnitude of this risk is hardly predictable for PTK. The experience gathered so far, especially in the last three decades, with the emergence of HIV, prions, and West Nil virus, shows that the biological nature of a next transfusion-transmissible infectious agent cannot be predictable. This agent, if we think at a conventional sexually transmissible agent with nucleic acid and long latent period, would spread first in areas with high population density and thereby reduce the theoretical advantage of ATK (but definitely would not nullify it!). It is equally plausible, however, that this agent would behave like a prion, non-sexual transmission, or like a West-Nil virus, a non-contagious vector-transmitted agent. For PTK this would mean a relative risk up to 4 times (PTK from 4 BCs) or 5 times (PTK from 5 BCs) higher than the risk estimated by the Robert-Koch-Institute.

If, taking the passive surveillance data and the changing variables (donor frequency, donor population, and donor location) into account, the risk of transmission of an infection via ATK (exposure to 1 donor) with HIV, HCV, and HBV moves closer to the higher risk of PTK (exposure to 4 or 8 donors, in case of double ATK per patient), this result of the risk model calculation by no means indicates any equivalency between PTK and ATK with respect to the risk of transmission of infection.

The modifiable variables of donor frequency, donor population, and donor location need to be modified, as scientific deductions, in such a way that the avoidable risk of ATK which is influenced by these variables can be corrected to the minimum risk of a transmission of infection of HIV, HBV, and HCV via ATK in comparison to PTK. The minimum risk of a possible transmission of infection via ATK (exposure to 1 donor) is the basic intrinsic risk of each individual blood donation. The basic intrinsic risk increases relative to the number of blood donations or exposure to donors (PtK has an unalterable, production-dependent exposure to 4 or 8 donors).

Let us consider a 1:1.000 prevalence for a new pathogen, which is spread equally in each donor population (apheresis and whole blood) and the present case of approximately 500,000 transfused platelet concentrates in Germany. This means that for the production of 4 PTK about 2 million donations are processed, 2,000 infectious Buffy-Coats are obtained and, thereby, 2,000 infectious PTK. In the case of ATK, considering five (5) donations per year, theoretically, it would mean 100 donors infected and 500 infectious ATK. Considering 15 apheresis donations per donor per year, this would mean that 33 donors are infected, but still 500 infectious ATK would be produced.

The prion is an example of a pathogen that, although its existence is well known, cannot be proven or pathogen-reduced. In addition, it has a very long incubation period compared to the donation intervals. Due to the manufacturing process, PTK has a 4-fold higher donor exposure and therefore a 4-fold higher risk for transfusion-transmitted infections compared to ATK. If a patient needs the transfusion of two platelet concentrates, by transfusing a double-ATK from the same donor the risk of transfusion-transmitted infections will remain the same. On the other hand, the risk will increase by 8-fold by transfusing two PTK. The only current possibility to prevent or to minimize the risk of infection with prions is to minimize the donor exposure by transfusing ATK instead of PTK.

Hypothetical risk scenarios carry significant weight in law. This can be seen in the constant rulings of the German Federal Supreme Court (Bundesgerichtshofs (BGH)) on the so-called hypothetical risk explanations (BGH, NJW 1996, 776, 777; 2000, 1784, 1787; 2005, 2614, 2616). Therefore, a risk does not need to be confirmed to be subject to compulsory explanation. It is sufficient that serious voices in the medical scientific community point to specific risks, which cannot be set aside as insignificant outside opinions, but must be viewed as serious warnings. According to the rulings, patients must even be informed of rare and often extremely rare risks, which could, should they come true, significantly impact daily life and, despite their rarity, are specific to the treatment and are startling for the ordinary person (BGH, 15.02.2000- VI ZR 48199 -; BGH, 30.11.2004 - VI ZR 209104 -; OLG Hamm, 29.09.2010 - I-3 V 169109).

These conditions have been fulfilled for PTK according to current knowledge, especially since, in the meantime in several rulings, the federal supreme court has required the reference to as yet unknown risks (refer to BGH, 13.06.2006 - VI ZR 323104 – for the use of new medical treatment methods, BGH, 27.06.2007 - VI ZR 55105 for experimental therapy using new, unapproved medication BGH, 06.07.2010 - VI ZR 198109 – for unknown risks cannot be excluded, for example based on anatomical conditions). ATK and PTK are therapeutic alternatives with the same range of indications for treatment using thrombocytes, however, with differing risks of infection, with different exposures to donors, and with different efficacy. ATK and PTK are therapeutic alternatives in terms of pharmaceutical law based on the different risks and the different quality. Patients must be informed of therapeutic alternatives such as ATK and PTK according to the patient rights law.

Denial of reimbursement for additional fees for ATK by individual insurance companies (or *paying authorities*) deviates blatantly, as seen in the ruling of the Social Court of the Saarland in this matter, from the basic requirement of the Transfusion Law (Transfusionsgesetz (TFG)) and is legally incorrect. The legality of the question whether the transfusion of ATK is indicated or if PTK had sufficed, is not allowable within the context of an MDK-Test according to § 275 ff. SGB V. The denial is a direct infringement on the treatment authority of the attending hospital physician and is illegal according to § 275 Abs. 5 SGBV.

It is certainly possible to establish a full ATK supply and can be immediately realized by increasing donation rates from 5 to 8.3 apheresis donations per year in the current scenario of apheresis structure and donor population. The donation interval between two apheresis donations would be 49 days.

A complete supply with ATK can also be immediately implemented by enlarging the donor population, keeping the current apheresis donation frequency. The donor pool must be increased by 24,576 donors, which means a 67% increase of the existing donor population.

A transition to an ATK supply that can cover the entire demand can certainly be realized in a short period of time, while assuring a complete supply with PTK is not a realistic option.

All existing studies advise taking extreme caution with any alternative to the current German gold standard for the treatment of hyporegenerative thrombocytopenia. A prophylactic transfusion of a non-pathogen-inactivated platelet concentrate with on average  $3 \times 10^{11}$  platelets is recommended when the platelet count drops below the threshold of  $10,000/\mu\text{L}$ . All other alternatives to this strategy show an increase in intracranial bleeding events.

The existing studies on platelet dose (PLADO-Trial and StoP-Trial) do not recommend deviating from  $3 \times 10^{11}$  platelets per unit. On the contrary, these studies demonstrate that the only practicable way is to individually correlate every platelet transfusion to the patient body surface.

Considering the current knowledge, it is not justified to lower the standard dose and, for certain patient groups, to switch from prophylaxis to therapeutic platelet transfusion. Applying ATK or PTK with a lower platelet content and only for therapeutic purposes, could considerably increase the bleeding risk, especially for WHO grades III and IV. This will also affect all the patients who receive an induction treatment.

Through pathogen reduction, in parallel with platelet loss (Apoptosis), the function of the treated platelets is impaired. Alternatively, the cell destruction caused during this process could result in a release of platelet microRNA

directly into the supernatant or in microvesicles. This reduction of microRNA will affect the storage of the platelets. The quality impairment of the platelet function could be a cause for the increased bleeding incidence in patients treated with pathogen-reduced (compared to the untreated) platelets. Currently, considering the increase in bleeding risk and the additional donor exposure due to increased transfusion frequency, the pathogen-reduction cannot be recommended.

**This statement reaches the following conclusions:**

**The two platelet concentrates ATK and PTK with a valid marketing authorization have different assessment on quality and blood safety.**

**ATK in plasma remains the gold standard for platelet transfusion.**

**All published studies investigated the increase in "baseline" risk level for the use of PTK instead ATK.**

**No published studies could demonstrate the equality or superiority of PTK in blood safety or quality compared to ATK.**

**In this statement, it is shown that apheresis platelet concentrates (ATK) are not equal to whole-blood (buffy-coat)-derived platelet concentrates (PTK) with regard to the clinical efficacy (CCI, hemorrhage complications), donor exposure of transfusion recipients, and risk of blood-borne infection.**

**(Clin. Lab. 2014;60:S1-S39. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2014.140210)**

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirksamkeit von ATK zur Substitution funktionsfähiger Thrombozyten steht außer Frage. Hinsichtlich der Gleichwertigkeit der Wirksamkeit von ATK und PTK liegen Studien vor, die eine überlegene Wirksamkeit von ATK zeigen, und Studien, die keine überlegene Wirksamkeit von ATK zeigen, jedoch keine Studien, die eine überlegene Wirksamkeit von PTK zeigen. In klinischen Studien ist eine Überlegenheit von TK in Plasma oder in additiven Lösungen der 3. Generation gezeigt worden, so dass man für die Gesamtheit der derzeit in Deutschland in Verkehr befindlichen TK nicht von gleicher Wirksamkeit von ATK und BC-PTK ausgehen kann.

Vor allem kommt dem unterschiedlichen Risiko von ATK und PTK, bekannte und unbekannte Erreger zu übertragen, entscheidende Bedeutung zu. Hinsichtlich der Spenderexposition des Empfängers und des unterschiedlichen Risikos der Übertragung eines Erregers sind ATK und PTK nicht gleichwertig.

Die 2012 publizierte mathematische Risikomodellierung des Robert-Koch-Instituts (RKI) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ergaben für die bekannten Erreger HIV, Hepatitis-C-Virus (HCV) und Hepatitis-B-Virus (HBV) jeweils ein höheres Übertragungsrisiko durch PTK als durch ATK. Die relativen Risiken (RR) betragen beim Poolen von 4 Buffy-Coats für ein PTK für HIV 2.2 (95% - CI: 2.1 - 2.4), für HCV 2.7 (95% - CI: 2.5 - 3.0) und für HBV 3.2 (95% - CI: 2.8 - 3.7). Dies ist das aktuelle RR einer Infektionsübertragung durch PTK mit den traditionellen Viren HIV, HBV und HCV im Vergleich zu ATK.

Jenseits dieser aktuellen Risiken, die sich aus der RKI-Risikomodellierung ergeben, gibt es ein theoretisches Risiko durch neue, unbekannte Erreger, die durch Bluttransfusionen übertragen werden. Nicht voraussagbar ist das höhere Infektionsrisiko für PTK im Falle des Auftretens eines neuen transfusionsassoziierten Krankheitserregers. Was die bisherige Erfahrung, insbesondere die der letzten drei Jahrzehnte mit dem Auftreten von HIV, der Prionen und des WNV gezeigt hat, ist die völlige Unvorhersagbarkeit der biologischen Natur des nächsten durch Transfusionen übertragbaren infektiösen Agens. Dieses Agens kann sich z. B., wenn es ein klassischer sexuell übertragbarer Erreger mit Nukleinsäure und langer Latenzzeit sein sollte, wie seinerzeit HIV, wieder zuerst in Ballungsräumen ausbreiten und dadurch den rechnerischen Vorteil des ATK verringern (aber höchstwahrscheinlich nicht aufheben!). Ebenso wahrscheinlich ist aber, dass er wie die Prionen nicht durch Geschlechtsverkehr verbreitet oder wie das West-Nil-Virus hauptsächlich durch Insekten als Vektoren übertragen wird. Dann könnte das relative Risiko für PTK beim Auftreten des nächsten transfusionsassoziierten Erregers um den Faktor 4 (PTK aus 4 BCs) oder Faktor 5 (PTK aus 5 BCs) auch erheblich höher sein als das mathematische Risiko-Modell der RKI und PEI vorausgesagt.

Wenn sich unter Berücksichtigung von passiven Surveillance-Daten und von veränderbaren Variablen (Spendenfrequenzen, Spenderpopulationen und Spendeorten) das Risiko einer Infektionsübertragung durch ATK (Spenderexposition 1) mit HIV, HCV und HBV zum höheren Risiko durch PTK (Spenderexposition 4 bzw. 8, falls Doppel-ATK pro Patient) verschieben sollte, dann bedeutet ein solches Ergebnis von Risikomodellberechnungen keine Gleichwertigkeit von PTK mit ATK in Bezug auf das Risiko von Infektionsübertragungen.

Die veränderbaren Variablen mit Spendenfrequenzen, Spenderpopulationen und Spendeorten müssen als wissenschaftliche Schlussfolgerung aus solchen Risikomodellberechnungen so modifiziert werden, damit das über diese Variablen beeinflusste, aber vermeidbare Risiko durch ATK auf das Risiko-Minimum einer Infektionsübertragung von HIV, HBV und HCV durch ATK im Vergleich zu PTK korrigiert werden kann. Das Risiko-Minimum einer möglichen Infektionsübertragung durch ATK (Spenderexposition von 1) ist das jeder einzelnen Blutspende immanente, nicht vermeidbare

Rest-Risiko (basic intrinsic risk). Das immanente Rest-Risiko (basic intrinsic risk) erhöht sich entsprechend der Anzahl an Blutspenden bzw. an Spenderexpositionen (PTK (Spenderexposition 4 bzw. 8 (falls Doppel-ATK pro Patient) ist herstellungsbedingt und nicht veränderbar)).

Hätte ein neues, bislang unentdecktes infektiöses Agens unter Apheresespendern und unter Vollblutspendern jeweils eine Prävalenz von 1:1.000 erreicht, und würden, wie derzeit in Deutschland, ca. 500.000 TK transfundiert, so bedeutet das: Im Falle von PTK aus je 4 Buffy-Coats würden Buffy-Coats aus 2 Mio. Spenden verarbeitet, es resultierten 2.000 infektiöse Buffy-Coats und damit 2.000 infektiöse PTK. Im Falle von ATK von Spendern mit durchschnittlich 5 Spenden pro Jahr resultierten kalkulatorisch 100 infektiöse Spender und 500 infektiöse ATK. Im Falle von ATK von Spendern mit durchschnittlich 15 Spenden pro Jahr resultierten kalkulatorisch 33 infektiöse Spender, aber wiederum 500 infektiöse ATK.

Prionen sind ein Beispiel für einen Erreger, der zwar bekannt ist, aber noch nicht nachgewiesen oder pathogeninaktiviert werden kann und eine sehr lange Inkubationszeit im Vergleich zu den Spendenintervallen hat. PTK haben herstellungsbedingt eine 4-fache Spenderexposition und damit auch ein 4-fach höheres Risiko einer Übertragung von Prionen durch Bluttransfusionen im Vergleich zu ATK. Würde ein Doppel-ATK von einem Spender an einen Patienten transfundiert werden, würde sich das Risiko durch PTK auf das 8-fache Risiko erhöhen. Die derzeit einzige Möglichkeit, das Risiko einer möglichen Übertragung von Prionen durch Thrombozytenkonzentraten zu verhindern oder zu reduzieren, ist die Minimierung der Spenderexpositionen für die Patienten durch Einsatz von ATK statt PTK.

Fiktive Risikoszenarien haben in der Rechtsprechung eine enorme Bedeutung. Dies ergibt sich aus der ständigen Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs (BGH) zur so genannten fiktiven Risikoaufklärung (BGH, NJW 1996, 776, 777; 2000, 1784, 1787; 2005, 2614, 2616). Ein Risiko muss danach nicht erst feststehen, um aufklärungspflichtig zu werden. Es genügt, dass ernsthafte Stimmen in der medizinischen Wissenschaft auf bestimmte Gefahren hinweisen, die nicht lediglich als unbeachtliche Außenseitermeinungen abgetan werden können, sondern als gewichtige Warnungen angesehen werden müssen. Nach der Rechtsprechung sind Patienten auch auf seltene und sogar extrem seltene Risiken hinzuweisen, die im Falle ihrer Verwirklichung die Lebensführung schwer belasten und trotz ihrer Seltenheit für die Behandlung spezifisch, für den Laien aber überraschend sind (BGH, 15.02.2000 - VI ZR 48199 -; BGH, 30.11.2004 - VI ZR 209104 -; OLG Hamm, 29.09.2010 - I-3 V 169109).

Diese Voraussetzungen sind nach derzeitigem Wissenstand bei PTK erfüllt, zumal der Bundesgerichtshof mittlerweile in einer Reihe von Entscheidungen auch den Hinweis auf noch unbekannt Risiken fordert (so BGH, 13.06.2006 - VI ZR 323104 - bei Anwendung einer neuen medizinischen Behandlungsmethode; BGH, 27.06.2007 - VI ZR 55105 - bei einem Heilversuch mit einem neuen, noch nicht zugelassenen Medikament; BGH, 06.07.2010 - VI ZR 198109 -, wenn unbekannt Risiken z.B. nach anatomischen Gegebenheiten nicht auszuschließen sind).

Es handelt sich bei ATK und PTK um verfügbare Therapiealternativen mit gleichem Indikationsspektrum zur Behandlung mit dem Wirkstoff Thrombozyten, aber mit unterschiedlichen Infektionsrisiken, mit unterschiedlicher Spenderexposition und mit unterschiedlicher Wirksamkeit. ATK und PTK sind also aufgrund der unterschiedlichen Risiken und unterschiedlicher Qualität arzneimittelrechtlich Therapiealternativen. Patienten müssen entsprechend dem Patientenrechtegesetz über Therapiealternativen wie ATK und PTK aufgeklärt werden.

Die Weigerung einzelner Kostenträger, Zusatzentgelte für ATK zu erstatten, weicht, wie die Rechtsprechung der Sozialgerichte des Saarlands in dieser Sache, eklatant von den grundlegenden Forderungen des Transfusionsgesetz (TFG) ab und ist rechtsfehlerhaft. Die Rechtmäßigkeit der Fragestellung, ob die Transfusion von ATK indiziert oder die von PTK ausreichend gewesen wäre, ist nicht im Rahmen einer MDK-Prüfung gemäß § 275 ff. SGB V zulässig. Die Verweigerung stellt einen unmittelbaren Eingriff in die Behandlungshoheit des behandelnden Krankenhausarztes dar und ist nach § 275 Abs. 5 SGBV unzulässig.

Eine Vollversorgung mit ATK ist durch Erhöhung der Apherese-Frequenz von derzeit 5 auf 8.3 Apheresen pro Jahr mit dem gleichen Spenderstamm und mit den vorhandenen Apherese-Strukturen sofort und sicher möglich. Das Spende Intervall zwischen zwei TK-Apheresen würde 49 Tage betragen.

Eine Vollversorgung mit ATK ist alternativ auch mit einer Erhöhung des Spenderstamms bei gleicher Apherese-Frequenz und mit vorhandenen Apheresen ebenfalls sofort und sicher möglich. Der bisherige Apherese-Spenderstamm müsste um 24.576 Spender vergrößert werden, was einer Zunahme um 67% bezogen auf den bisherigen Spenderstamm bedeuten würde.

Ein Übergang zu einer Vollversorgung des gesamten TK-Bedarfs mit ATK dürfte innerhalb kürzester Zeit sicher erreichbar sein, während eine Vollversorgung des gesamten TK-Bedarfs mit PTK völlig unrealistisch ist. Alle vorliegenden Studien begründen in der Zusammenschau, dass höchste Vorsicht angebracht ist bei jeglicher Alternative zum derzeitigen Behandlungsstandard in Deutschland, der lautet: Indikation zur prophylaktischen Gabe eines nicht pathogen-inaktivierten TK mit im Mittel  $3 \times 10^{11}$  Thrombozyten bei Unterschreiten eines Thrombozytenwertes von  $10.000/\mu\text{L}$  in der Behandlung der hyporegenerativen Thrombozytopenie. Bei jeder zuletzt untersuchten Alternative zu dieser Strategie ergaben sich Häufungen intrakranieller Blutungsereignisse.

Die vorliegenden Studien zur Dosierung der Thrombozytentransfusion (PLADO-Trial und StoP-Trial) begründen nicht, dass von der derzeitigen durchschnittlichen Dosierung von  $3 \times 10^{11}$  Thrombozyten je Transfusionseinheit in Deutschland abgegangen werden sollte.

Im Gegenteil belegen diese Studien, dass dies nur dann ein gangbarer Weg wäre, wenn ausnahmslos jede TK-Gabe auf die Empfänger-Körperoberfläche bezogen einzelfallbezogen zubereitet würde.

Nach dem derzeitigen Wissenstand wäre es nicht zu verantworten, die derzeitige Standarddosis abzusenken und gleichzeitig bei definierten Patientengruppen von der prophylaktischen zu einer nur noch therapeutischen Thrombozytentransfusion überzugehen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Einsatz von ATK oder PTK mit niedrigerem durchschnittlichem Thrombozytengehalt und bei ausschließlich therapeutischer Thrombozytentransfusion das Blutungsrisiko und insbesondere das Risiko von Blutungsereignissen der WHO-Schweregrad 3 und 4 noch wesentlich höher wäre, als es sich ohnehin in diesen Studien zeigte, und auch Patienten betraf, die nicht wegen einer AML eine Induktionsbehandlung erhalten.

Die Pathogenreduktion kann die Funktion aller PR-behandelten Thrombozyten beeinträchtigen neben dem bekannten Verlust von PR-behandelten Thrombozyten (Apoptose). Alternativ kann die durch PR verursachte Zellerstörung (Apoptose) zu einer Freisetzung von microRNAs aus den Thrombozyten führen, entweder direkt in den Überstand oder in Mikrovesikel. Durch die Reduktion der microRNA in den PR-behandelten Thrombozyten wird die Proteinsynthese während ihrer Lagerung in der Blutbank beeinträchtigt. Diese qualitative Funktionsschädigung könnte eine Ursache der vermehrten Blutungen bei Empfängern von PR-behandelten (im Vergleich zu unbehandelten) Thrombozyten sein. Derzeit kann die Pathogenreduktion für Thrombozyten aufgrund der erhöhten Blutungsrisiken und zusätzlicher Spenderexposition durch vermehrte Transfusionsfrequenzen nicht empfohlen werden.

Die Stellungnahme kommt zusammenfassend zu folgenden Schlussfolgerungen:

Beide zugelassenen und verkehrsfähigen Thrombozytenkonzentrate ATK und PTK sind unterschiedlich in der Bewertung des Risikos einer Infektionsübertragung und in der Wirksamkeit.

ATK in Plasma ist nach wie vor der Goldstandard zur Substitution von Thrombozyten.

(„The apheresis (ATK) carry the "baseline" level of risk, the risk that is "intrinsic" to the intervention (plt tx) for conferring a defined benefit (i.e., a specific CCI increase). Thus, the all published studies investigate how much this baseline (or necessary) risk in-creases when pools (PTK) are used in lieu of apheresis (ATK).“ Vamvakas 2012).

Alle bisher publizierten Studien haben untersucht, wie stark das „baseline“-Risiko zunimmt, wenn PTK anstatt ATK eingesetzt werden.

Alle bisher publizierten Studien konnten die Gleichwertigkeit oder Überlegenheit von PTK in der Bewertung des Infektionsrisikos oder der Qualität im Vergleich zu ATK nicht belegen.

In der vorliegenden Stellungnahme konnte gezeigt werden, dass ATK und BC-PTK hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit (CCI, Blutungskomplikationen), der Spenderexposition des Empfängers und des Risikos einer Übertragung eines Erregers nicht einfach gleichzusetzen sind.

## INHALTSVERZEICHNIS

Summary .....	S1
Zusammenfassung .....	S3
Einführung .....	S7
Risiko-basierte Entscheidungsfindung - Hämovigilanz - Bewertung von ATK - PTK.....	S7
Grundlagen der Risiko - basierten Entscheidungsfindung für Blutsicherheit.....	S7
Hämovigilanz-System - Berichte des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) 1997-2010 (2011).....	S8
Bewertung der Gleichwertigkeit von PTK und ATK hinsichtlich der Spenderexposition .....	S9
Bewertung der Gleichwertigkeit von PTK und ATK hinsichtlich der Spenderexposition in der Zusammenschau .....	S12
Rechtliche Aspekte .....	S12
Rechtliche Rahmenbedingungen bei der Bewertung von ATK und PTK .....	S12
ATK und PTK - Herstellung, Verfügbarkeit, Vollversorgung, Demografie und Spenderperspektive.....	S13
Gewinnung von Apherese-TK (ATK), Geschichte der Thrombozytapherese .....	S13
Verfügbarkeit von ATK, Vollversorgung mit ATK .....	S14
Herstellung von Pool-TK (PTK) .....	S15
Verfügbarkeit von PTK, Vollversorgung mit PTK .....	S15
Demografische Entwicklung der Gesellschaft und die Sicherstellung der Blutversorgung unter Berücksichtigung unterschiedlicher Herstellungsverfahren von ATK und PTK.....	S18
Spenderperspektive und ethische Aspekte .....	S19
Grundsätze zur Indikation und Indikationsbereichen.....	S21
Indikation und Indikationsbereiche für die Transfusion von Thrombozyten.....	S21
Behandlung von „immunisierten Patienten“ mit Thrombozytenkonzentraten .....	S21
Thrombozytenrefraktärität.....	S21
ATK und PTK - Wirksamkeit und Bewertung .....	S22
Wirksamkeit von Thrombozytapheresekonzentraten .....	S22
Bewertung der Gleichwertigkeit von PTK und ATK hinsichtlich ihrer Wirksamkeit.....	S22
Prophylaktische und therapeutische Thrombozytentransfusion - Dosierung und Spenderexposition.....	S24
Zur Frage der Dosierung in der Thrombozytentransfusion .....	S24
Dosierung in der Thrombozytentransfusion und Spenderexposition.....	S25
Prophylaktische oder therapeutische Thrombozytentransfusion .....	S25
Die Fragen der Thrombozyten-Dosierung und der Thrombozyten-Transfusionsstrategie in der Zusammenschau.....	S30
Pathogenreduktion (Pathogeninaktivierung).....	S30
Schwere intrakranielle/intrazerebrale Blutungen in allen Studiengruppen in den verschiedenen Studien zur therapeutischen TK-Transfusion und Pathogenreduktion.....	S31
Kostenerstattung ZE von ATK und PTK - Arzt-Haftungsrecht .....	S32
Zusatzentgelte für TK im Fallpauschalenkatalog .....	S32
Therapiefreiheit des Arztes - Haftungsrecht und rechtliche Implikationen .....	S33
Liste der Abkürzungen.....	S34, S35
Anhang Daten .....	S35, S36
Literaturverzeichnis .....	S36, S37, S38, S39

## EINFÜHRUNG

Bei den nachfolgenden Ausführungen zur Herstellung und klinischen Anwendung von Apherese-Thrombozytenkonzentraten (ATK) und aus Vollblut hergestellte Pool-Thrombozytenkonzentraten (PTK) spielen aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse, die in englischsprachigen Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren publiziert wurden, eine erhebliche Rolle. Insbesondere zu Fragen der Dosierung und der klinischen Anwendung von ATK sind in letzter Zeit wichtige Studien publiziert worden. Man könnte insoweit vermuten, dass über die zentralen Fragen im Zusammenhang mit der Thrombozytentransfusion Einigkeit besteht, weil sie im Sinne einer evidenzbasierten Medizin durch Studien geklärt seien. Tatsächlich ist dies nicht der Fall, weil praktisch alle aktuellen Erkenntnisse aus prospektiven Studien zur Thrombozytentransfusion von Befürwortern der Versorgung mit PTK und von Befürwortern der Versorgung mit ATK unterschiedlich interpretiert werden.

Exemplarisch und von grundlegender Bedeutung ist die jeweilige Einstellung zur Frage, ob die Einsparung von Spenderexpositionen nach wie vor ein zentrales Ziel der Ausgestaltung der Hämotherapie sein muss oder nicht. Von grundlegender Bedeutung ist weiterhin, ob man bei Patienten mit hyporegenerativer Thrombozytopenie Blutungen der WHO-Schweregrade 2, 3 und/oder 4 riskieren will oder nicht. Wie gezeigt werden wird, spielt hier besonders die Frage eine Rolle, wie man intrakranielle Blutungen, die per definitionem immer als Blutungen des WHO-Schweregrads 4 zu gelten haben, vermeiden kann.

Die Katastrophe der Übertragung von HIV durch Blut und Blutprodukte bis Mitte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts hat zur Beschäftigung der Politik, der Öffentlichkeit, der Rechtsprechung und ebenso der Medizin mit der Frage geführt, was künftig getan werden muss, um beim erneuten Auftreten eines bisher nicht bekannten, über Blut und Blutprodukte übertragbaren infektiösen Erregers mit größerem Erfolg Schaden von den Empfängern von Blut und Blutprodukten abzuwenden als dies in den Jahren vor der Identifizierung von HIV gelang. Als entscheidende Schritte zur Herstellung einer möglichst optimalen Sicherheit der Hämotherapie haben sich die systematische Spenderbefragung, die Definition von Spender-Ausschlusskriterien, die Optimierung der Spendentestung auf bekannte infektiöse Agentien, insbesondere die Einführung von Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT), die Minimierung der Spenderexpositionen durch kritische Indikationsstellung und andere Maßnahmen sowie die Alternative der autologen Hämotherapie bewährt.

Dreißig Jahre später scheint vieles von den Lehren aus der Katastrophe der Übertragung von HIV durch Blut und Blutprodukte in Vergessenheit zu geraten. Insbesondere wird die Bedeutung der Reduktion an Spenderexpositionen infrage gestellt. Dies erscheint deshalb als außerordentlich kritisch, weil in der Vergangenheit jede größere Serie von Übertragungen infektiöser Agentien

durch Blut und Blutprodukte von unbekanntem Erregern ausging, die noch nicht identifiziert wurden und nachgewiesen werden konnten. Solange ein über Blut und Blutprodukte übertragbarer Erreger jedoch noch nicht identifiziert wurde, gibt es nur drei (3) Methoden der Vorbeugung („precautionary principle“ [69]): Minimierung der Zahl der Spenderexpositionen für die Empfänger von Blut und Blutprodukten, das Patient Blood Management (PBM) und die Pathogeninaktivierung von Thrombozyten. Die Pathogeninaktivierung kann aber aufgrund erhöhter Blutungsrisiken und zusätzlicher Spenderexpositionen durch vermehrte Transfusionsfrequenzen derzeit nicht empfohlen werden.

Die Frage der Vermeidung von Spenderexpositionen muss und wird daher die nachfolgenden Absätze wie ein roter Faden durchziehen.

## Risiko-basierte Entscheidungsfindung - Hämovigilanz - Bewertung von ATK - PTK

### Grundlagen der Risiko-basierten Entscheidungsfindung für Blutsicherheit

Die Grundlage einer Risiko-basierten Entscheidungsfindung für Blutsicherheit ist das vorbeugende Prinzip (precautionary principle) verbunden mit einem proaktiven Risikomanagement (pro active risk management). Die Risiko-basierte Entscheidungsfindung für Blutsicherheit beruht auf 2 wesentlichen Prinzipien, die sich nach dem HIV-Skandal und dem UB-Plasma-Skandal 1993 in der Transfusionsmedizin verankert und bewährt haben: Das vorbeugende Prinzip (precautionary principle) sieht vor, dass im Interesse der öffentlichen Gesundheit ein Risikomanagement vorgenommen wird, und zwar insbesondere gerade auch in Abwesenheit von noch nicht gesichert nachweisbaren Risiken. Das proaktive Risikomanagement (pro active risk management) soll Risiken antizipieren, verhindern oder abschwächen [67-71].

Wenn ein unbekannter, neuer Erreger mit unbekannter Inkubationszeit vergleichbar der des HIV-Erregers oder der Prionen (keine Erbsubstanz, keine Nachweismöglichkeit, lange Inkubationszeit) in naher Zukunft in die Bevölkerung eindringen würde („stille Durchseuchung“), dann könnte das Risiko einer Infektionsübertragung mit dem neuen Erreger durch den generellen Einsatz von ATK frühzeitig verhindert oder erheblich abgeschwächt werden [71].

Die international verwendeten Modelle zur Abschätzung von Risiko und Restrisiken einer Infektionsübertragung als Grundlage Risiko-basierter Entscheidungsfindung für Blutsicherheit (Risk-based decision-making for blood safety) sind aktuell publiziert worden:

*„A model that can assess risks in the initial phase of the outbreak or even before it actually occurs to anticipate its impact on blood safety has the advantage that safety measures can be implemented at an early outbreak stage. The development of such a model, allowing a timely assessment of the TT risk to blood safety during*

an EID outbreak, was initiated by the European Centre for Disease Prevention and Control and resulted in the European Up- Front Risk Assessment Tool (EUFROT; <http://eufrottool.ecdc.europa.eu/> ....

*The generic EUFRAT model can be applied to quantify the TT risks of chikungunya and other EIDs using a limited amount of information concerning the pathogen and outbreak data. The flexibility of the model allows evaluating TT risks for various safety measures and to assess the risks of a visiting donor. The outcomes of the model can be useful to support targeted preventive measures for transfusion regulators and public health officers.*” [26].

Diese Modelle zur Risiko-basierten Entscheidungsfindung für Blutsicherheit sind ebenso anwendbar für unterschiedliche Herstellungsverfahren und Darreichungsformen von Blutprodukten wie PTK und ATK oder für die Verwendung unterschiedlicher Medizinprodukte in der Herstellung von Blutprodukten.

Die Problematik und die kritische Bedeutung von passiven Surveillance-Systemen (Hämovigilanz) als Grundlage Risiko-basierter Entscheidungsfindung für Blutsicherheit im Vergleich zu den mathematischen Modellen der Risikoberechnung sind publiziert worden:

*„Thus, surveillance systems grossly underestimate the risk of even acute adverse events following transfusion, such as TRALI or TAS. Surveillance systems are not designed to detect adverse events that do not occur in close proximity to the transfusion, such as transfusion-transmitted infections that do not cause clinical signs or symptoms until months or years after the transfusion. Such is the case with HIV, HCV, and HBV infection, of which several cases are expected to occur every year in the US based on the findings of the current incidence/window-period model, but hardly any are reported.*

*In fact, surveillance systems are likely to miss even acute transfusion-transmitted infections, as has been demonstrated for TAS, and as was likely the case with some WNV infections occurring in New York in the summer of 1999 (when no transfusion-transmitted cases were reported in the course of the first WNV epidemic in North America), as well as with some dengue fever virus (DFV) infections occurring in endemic areas over many decades. The effectiveness of the current surveillance systems may thus be low, particularly at the point of recognition of events by physicians and their subsequent reporting to transfusion services. As a result, the transmission of DFV through transfusion had gone undetected until recently.*” [20].

Passive Surveillance-Systeme (Hämovigilanz) können mit ihren Daten mathematische Risikomodelle unterstützen, aber passive Surveillance-Systeme können keine Grundlage für eine Risiko-basierte Entscheidungsfindung für Blutsicherheit sein [20,67-71].

### **Hämovigilanz-System - Berichte des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) 1997-2010 (2011)**

In Deutschland besteht ein Hämovigilanz-System zur Erfassung von produktspezifischen Problemen bei der

Spende, der Herstellung und der Anwendung von Blutprodukten. Für die Blutspendeinrichtungen gelten die gleichen Meldepflichtungen wie für andere Arzneimittelhersteller, weil seit 1976 die Blutkomponenten als zulassungspflichtige Arzneimittel dem Arzneimittelgesetz (AMG) unterliegen. Das Transfusionsgesetz (TFG) in §16 und das AMG in § 63c regeln die Meldungen von Transfusionsreaktionen durch den behandelnden Arzt, die innerhalb von 15 Tagen erfolgen müssen, falls schwerwiegende Transfusionsreaktionen aufgetreten sind. Ebenfalls sind schwerwiegende Zwischenfälle sowie Spenderreaktionen dem Hämovigilanz-System des PEI zu melden.

Diese Meldungen erfolgen an die Bundesoberbehörde Paul-Ehrlich-Institut (PEI), das die erfassten Daten auswertet und in jährlichen Hämovigilanz-Berichten veröffentlicht.

Aus der Auswertung der gemäß § 63c Arzneimittelgesetz (AMG) gemeldeten Transfusionsreaktionen von 1997 bis September 2011 mit einer geringen Anzahl an Infektionen nach Thrombozytentransfusion, ergibt sich ein sehr geringes Risiko einer Infektionsübertragung durch ATK und PTK [57].

Wie aus Tabelle 7 des Hämovigilanz-Berichtes 2010 des PEI entnommen werden kann, wurden im Zeitraum 1997 - 2010 folgende Infektionen durch transfundierte Blutkomponenten bestätigt übertragen und haben eine Infektion beim Empfänger verursacht [58]:

20 HCV-Infektionen, davon

- 8 Fälle durch EK,
- 9 Fälle durch GFP,
- 2 Fälle durch ATK und
- 1 Fall durch PTK

6 HIV-Infektionen, davon

- 6 Fälle durch EK und
- keinen (0) Fall durch GFP oder TK

23 (24) HBV Infektionen, davon

- 16 Fälle durch EK,
- 4 Fälle durch ATK,
- 3 Fälle durch GFP und
- keinen (0) Fälle durch PTK.
- Eine (1) HBV-Infektionsübertragung, die noch nicht in Tabelle 7 aufgenommen ist, fand im Jahr 2011 durch ATK statt

Im Zeitraum von 1997 bis September 2011 wurden insgesamt 50 virale Infektionen mit HIV, HCV und HBV durch Transfusion mit Blutkomponenten gemäß den Hämovigilanz-Berichten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) übertragen [58].

Betrachtet man die tatsächlich gemeldeten Infektionsübertragungen durch Thrombozytenkonzentrate für ATK und PTK im Einzelnen, dann wurden in dem Zeitraum von 1997 bis September 2011 sieben (7) Fälle durch ATK und ein (1) Fall durch PTK übertragen.

Den Hämovigilanz-Berichten kann nicht entnommen werden, ob aus den Vollblutspenden, die ursächlich für die Übertragung der gemeldeten Infektionsübertragungen durch EK respektive GFP verantwortlich waren, auch ein BC bzw. ein PTK jeweils hergestellt wurde.



In dem Zeitraum von 1997 bis 2011 wurden rund 59 Millionen Vollblutspenden entnommen und zu EK, GFP sowie BC (zur Herstellung von PTK) verarbeitet. In den 15 Jahren wurden gleichzeitig auch ungefähr 3 Millionen PTK zur Transfusion für Patienten hergestellt. Bei einer anfänglichen Poolgröße von 4 bis eher 5 BCs aus Vollblutspenden zur Herstellung von jeweils einem PTK waren insgesamt rund 13-15 Vollblutspenden hierfür erforderlich. Dies entspricht einem Anteil ca. 25% der im Zeitraum 1997 bis September 2011 entnommenen 59 Millionen Vollblutspenden.

Unter der Annahme, dass 25% aller Vollblutspenden von 1997 bis 2011 für die Gewinnung jeweils eines Buffy Coats (BC) verwendet wurden und diese BCs zur Herstellung von PTK eingesetzt wurden, dann müssten - statistisch betrachtet - auch insgesamt 11 BCs respektive 11 PTK mit denselben viralen Erregern infiziert gewesen sein (25% von 43 Infektionen, ohne die 7 Infektionen durch ATK). Aufgrund der kurzzeitigen Lagerbarkeit von PTK im Vergleich zu EK oder GFP sind PTK immer schon transfundiert, bevor eine mögliche Infektionsübertragung bei dem Patienten vermutet werden kann (Inkubationszeiten der Infektion, längere Lagerbarkeit von EK oder GFP im Vergleich zu PTK) und an das Hämovigilanz-System gemeldet wird.

Betrachtet man die tatsächlich gemeldeten Infektionsübertragungen durch Thrombozytenkonzentrate unter Berücksichtigung der ebenfalls - statistisch betrachtet - zusätzlichen 11 potentiell „infektiösen“ PTK, dann wären 12 (statt 1) Infektionen durch PTK zu erwarten gewesen. Damit hätten insgesamt 71% mehr Infektionen durch PTK als durch ATK (7 Infektionen) übertragen werden können. Diese 11 „infektiösen“ PTK bedeuten ein zusätzliches Infektionsrisiko für Patienten, das mit ATK sicher verhindert werden kann.

Hämovigilanz-Daten nach §63c TFG erfassen die tatsächlich stattgefundenen Infektionsübertragungen von Blutkomponenten, die eine Infektion beim Empfänger verursacht haben, und nicht potentiell infektiöse Blutprodukte, die - aus welchen Gründen auch immer - zu keiner Infektion geführt haben.

Diese Angaben über den Verbleib der jeweiligen BCs aus der für die Infektionsübertragung verantwortlichen Vollblutspende sind - auch retrospektiv - für die Risikobewertung von Infektionsübertragungen durch PTK im Vergleich mit ATK von prinzipieller Bedeutung, weil dadurch das unterschiedliche real-potentielle Risiko einer Übertragung von Erregern durch PTK im Vergleich ATK konkretisiert werden kann.

Aus diesem Grund sind mathematische Modelle als wissenschaftlicher Standard und Grundlage zur Risikoeermittlung im Blutspendewesen notwendig und immer einem Hämovigilanz-System (passive Surveillance) überlegen [20,67-71].

#### **Bewertung der Gleichwertigkeit von PTK und ATK hinsichtlich der Spenderexposition**

Jedes ATK entstammt der Spende eines einzelnen Spenders am Zellseparator. Jedes PTK wird aus mindestens

vier BCs, also aus mindestens vier (4) Vollblut-Spenden einzelner Spender hergestellt. Rein rechnerisch bedeutet daher die Applikation eines ATK für den Empfänger eine (1) Spenderexposition, die Applikation eines PTK dagegen vier (4) Spenderexpositionen. Ein Patient, der fünf (5) TK erhält, wird maximal 5 Spenderexpositionen ausgesetzt, wenn er ATK erhält, dagegen 20 Spenderexpositionen, wenn er PTK erhält. Die Applikation von 2 ATK desselben Spenders bedeutet für den Empfänger eine Spenderexposition von 1 ( $2 \times 0,5$ ), die Applikation von 2 PTK dagegen eine Spenderexposition von 8. Ein Patient, der fünf (5) TK erhält, kann bei einer Strategie von je 2 ATK desselben Spenders auch nur 3 Spenderexpositionen ausgesetzt werden, wenn er ATK erhält ( $2 \times 0,5 + 1 \times 0,5$ ), dagegen 20 Spenderexpositionen, wenn er PTK erhält.

Solchen einfachen Kalkulationen ist entgegengehalten worden, dass einzelne infektiöse Apheresespender viel mehr Empfänger infizieren können als einzelne Vollblutspender, weil pro Jahr bis zu 26 Apheresespenden erlaubt sind, aber nur 6 Vollblutspenden bei Männern bzw. vier bei Frauen. Allerdings belegen die Daten von RKI und PEI, dass jeder Apherese-Spender durchschnittlich nur 5 Apheresen pro Jahr leistet und dass pro Apherese 1,87 ATK hergestellt werden. Die Spendenintervalle unterscheiden sich nach diesen jährlichen Erhebungen nur geringfügig zwischen Vollblutspenden und Apheresespenden. Richtig an diesem Einwand ist, dass ein einzelner infizierter Apheresespender wesentlich mehr Patienten infizieren könnte, wenn er sehr regelmäßig ATK spendet. Falsch an diesem Einwand ist aber, dass er belege, auch hinsichtlich des potentiellen Infektionsübertragungsrisikos bestehe zwischen PTK und ATK doch weitgehende Gleichwertigkeit. Denn auf ein ganzes Land wie Deutschland gesehen, zählt lediglich die Prävalenz eines infektiösen Agens [20].

Hätte ein neues, bislang unentdecktes infektiöses Agens unter Apheresespendern und unter Vollblutspendern jeweils eine Prävalenz von 1:1.000 erreicht, und würden, wie derzeit in Deutschland, ca. 500.000 TK transfundiert, so würde dies bedeuten: Im Falle von PTK aus je 4 BCs würden Buffy Coats aus 2.000.000 Vollblutspenden verarbeitet werden mit 2.000 infektiösen Buffy Coats respektive 2.000 infektiöse PTK. Im Falle von ATK von Spendern mit durchschnittlich 5 Spenden pro Jahr resultierten kalkulatorisch 100 infektiöse Spender und 500 infektiöse ATK. Im Falle von ATK von Spendern mit durchschnittlich 15 Spenden pro Jahr resultierten kalkulatorisch 33 infektiöse Spender, aber wiederum 500 infektiöse ATK.

Gemäß statistisch-mathematischer Risikomodelle sind ATK daher beim Auftreten eines neuen, bislang unentdeckten infektiösen Agens immer sicherer [17,18,20]. Selbstverständlich aber sind biologische Einflussgrößen einzubeziehen, die das tatsächliche Risiko von PTK und ATK im Falle des Auftretens eines neuen, bislang unentdeckten infektiösen Agens beeinflussen können. Solche Einflussgrößen können unter anderem der hauptsächliche Übertragungsweg eines neuen infektiösen

Agens sein. Die letzten drei neu aufgetretenen infektiösen Agentien, die die Blutversorgung bedrohten, zeigten hier jeweils ganz unterschiedliche Eigenschaften. HIV wird über Blut und durch Sexualkontakte übertragen. Pathologische Prionen, die nukleinsäurefreien pathogenen Agentien der neuen Variante der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, werden oral aufgenommen. Das West-Nil-Virus schließlich wird durch Stechmücken von Mensch zu Mensch übertragen.

Vor kurzem haben das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und das Robert-Koch-Institut (RKI) eine gemeinsame Risikomodellierung für ATK und PTK vorgenommen und die Ergebnisse der mathematischen Risikomodellierung auf dem DGTI-Kongress in Graz 2012 publiziert [20, 55]. Sie haben dabei den Effekt des Poolens ebenso berücksichtigt wie Unterschiede zwischen den Spenderpopulationen in ländlichen Regionen, wo viele Vollblutspenden gewonnen werden, und Ballungsräumen, wo Apherese-Spendendienste anzutreffen sind. Diese Risikomodulationen ergaben für die bekannten Erreger HIV, Hepatitis-C-Virus (HCV) und Hepatitis-B-Virus (HBV) jeweils ein höheres Übertragungsrisiko durch PTK als durch ATK. Die relativen Risiken (RR) betragen beim Poolen von 4 Buffy-Coats für ein PTK für HIV 2.2 (95% - CI: 2.1 - 2.4), für HCV 2.7 (95% - CI: 2.5 - 3.0) und für HBV 3.2 (95% - CI: 2.8 - 3.7). Dies ist das aktuelle RR einer Infektionsübertragung durch PTK mit den traditionellen Viren HIV, HBV und HCV im Vergleich zu ATK. Angesichts des insgesamt extrem niedrigen Restrisikos bei bekannten Erregern wie HIV, HBV und HCV, dass eines dieser Viren bei den vorgenommenen Blutspendertestungen unerkannt bleibt, ändert diese Risikomodellierung aus Sicht der Bundesoberbehörde nichts an der derzeitigen Verkehrsfähigkeit von PTK. Diese Auffassung teilt die StKB nicht, vor allem unter juristischen Aspekten und unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des BGH im Hinblick auf die Aufklärungsverpflichtung dem Patienten gegenüber/Patientenrechtsgesetz bezüglich der Anwendung von PTK mit einem höheren Spenderexpositionsrisikos im Vergleich zu ATK.

Yasui et al. haben 2002 in ihrer Publikation eine statistische Methode zur Berechnung des Risikos einer HIV-Übertragung im diagnostischen Fenster (window-period risk) während des Blutspenderscreenings unter „non-steady state“ Bedingungen vorgeschlagen [72]. Im Gegensatz zu den üblichen sogenannten Inzidenz/Fensterphasen-Modellen („incidence/window-period (IWP) models), die davon ausgehen, daß Blutspenden und HIV-Infektionsübertragungen stochastisch gleichbleibend und unabhängig voneinander sind, werden in dem vorgeschlagenen neuen statistischen Modell nach Yasui diese Beschränkungen des IWP-Modells gelockert [72]. Mit diesem neuen Ansatz wird das Fensterphasen-Risiko für jede einzelne Blutspende mit einer definierten Verteilung des Fensterphasen-Risikos berechnet. Dabei werden die tatsächlichen Spendenintervalle einschließlich der Intervalle von Serokonversionen berücksichtigt. Die von Yasui vorgeschlagene statistische Methode be-

nutzt das sog. Bootstrapping, eine Methode des wiederholten Berechnens von Statistiken auf Grundlage einer Stichprobe, wird zur Berechnung des Konfidenzintervalls eingesetzt ohne die komplexe Dynamik des Spenden- und Infektionsprozesses zu spezifizieren. Dieses Verfahren kann für die Berechnung des Fensterphasen-Risikos die jeweiligen Besonderheiten jeder einzelnen Blutspendeinrichtung angepasst werden, z.B. Alter und Geschlecht der Blutspender, Anzahl bisher geleisteter Blutkomponenten und die Zeit des letzten Spendenintervalls. Eine Limitation der von Yasui et al. vorgeschlagenen Methode im Vergleich zum IWP-Modell ist die Annahme (Assumption 4), dass Spender, die während der Studienperiode keine HIV-Antikörper-positive Blutspende hatten, auch keine HIV-Infektion vor ihren letzten Spenden in der Studienperiode hatten. Diese Annahme mit dem Wert Null (zero-approximation) ist bei zeitlich kurzen Spendenintervallen in Bezug zu der Dauer der Fensterphasen-Periode der verwendeten Testverfahren nicht haltbar und wirkt sich nachteilig auf Spendeverfahren mit kurzen Intervallen zwischen den beiden letzten Spenden aus [72]. Die Anwendung dieser Methode von Yasui setzt den Abgleich der Spendenintervalle mit der Verteilung der Fensterphasen-Länge voraus. Es stellt sich die Frage, inwieweit diese vorgeschlagene Methode von Yasui ohne oder mit welchen Modifikationen geeignet ist, die Risiken von Infektionsübertragungen durch verschiedene hergestellte Thrombozytenkonzentrate ATK und PTK zu kalkulieren.

Unabhängig der Tatsache, welche statistischen Modelle zur Risiko-Bewertung von ATK und PTK herangezogen werden, und unabhängig der Ergebnisse daraus, sind zwei wesentliche Gesichtspunkte hierbei zu beachten. Die verschiedenen Rechenmodelle berücksichtigen bei der Bewertung von ATK und PTK Einflussgrößen (Variablen), die veränderbar sind, wie z.B. Spendenintervalle, Spenderpopulationen oder Spendeorte und Einflussgrößen (Variablen), die herstellungsbedingt nicht veränderbar sind, wie z. B. die unterschiedlichen Spenderexpositionen von ATK (Spenderexposition 1) und PTK (Spenderexposition 4 bzw. 8).

Nach Erhebungen 19 StKB-Einrichtungen mit 131.877 ATK (entspricht 38% der jährlich in Deutschland hergestellten ATK) (Abbildung 5) und aufgrund eigener Daten der Transfusionszentrale der Universitätsmedizin Mainz (Abbildung 1) liegen die Spendenfrequenzen und Spendenintervalle erheblich unter den durch die Richtlinien erlaubten von maximal 26 Apherese pro Spender und pro Jahr oder des 5-Tage-Zyklus [5]. Die Spendenfrequenzen liegen bei jährlich 5,43 respektive 4,9 Apherese pro Spender und die Intervalle zwischen zwei Apherese betragen 67 respektive 70 Tage im Vergleich zum Mindestabstand von 56 Tagen bei Vollblutspenden. Die jährlich erhobenen Daten durch das Robert-Koch-Institut (RKI) über die Demografie und Spendeaktivitäten von Blut- und Plasmaspendern in Deutschland bestätigen diese Angaben [73]. Die in den Risikomodellberechnungen berücksichtigten hohen Spendenfrequenzen von Apheresespender und im Vergleich zu

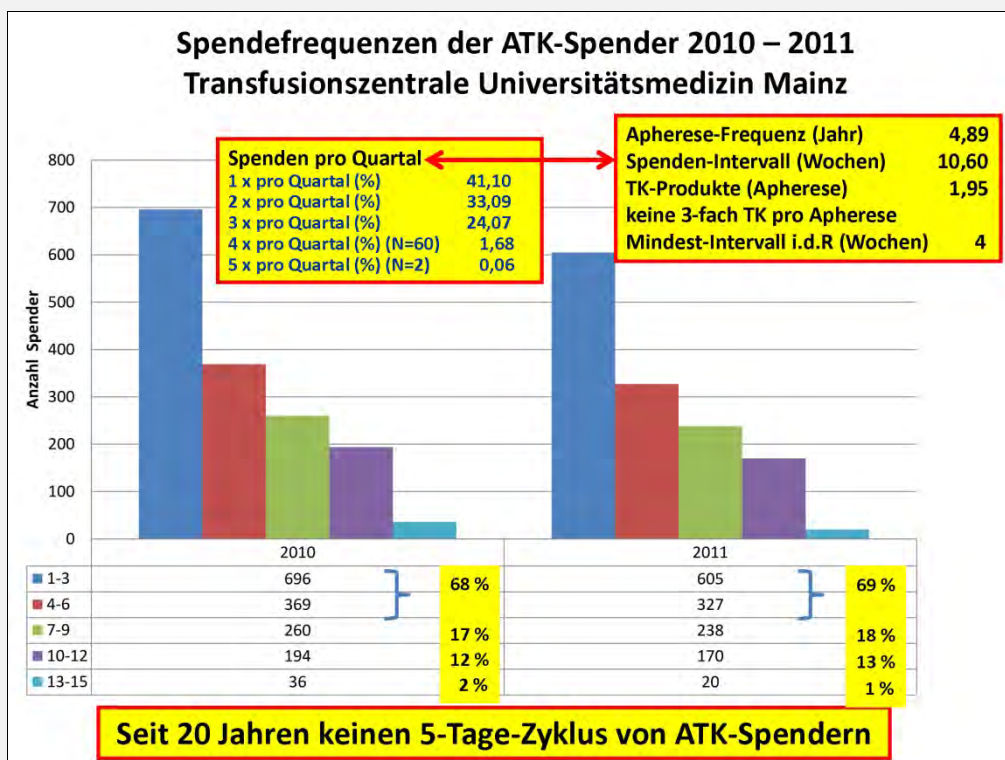


Abbildung 1. Spendeaktivitäten von Apheresespender der Transfusionszentrale der Universitätsmedizin in den Jahren 2010 und 2011.

Vollblutspenden kurzen Spendenintervallen werden durch die jährlichen erhobenen und eigene Daten zur Spendeaktivitäten von Apheresespendern in Deutschland nicht bestätigt.

Wenn sich unter der Berücksichtigung von passiven Surveillance-Daten und von veränderbaren Variablen (Spendenfrequenzen, Spenderpopulationen und Spendeorten) das Risiko einer Infektionsübertragung durch ATK (Spenderexposition 1) mit HIV, HCV und HBV zum höheren Risiko durch PTK (Spenderexposition 4 bzw. 8, falls Doppel-ATK pro Patient) verschieben sollte, dann bedeutet ein solches Ergebnis von Risikomodellberechnungen keine Gleichwertigkeit von PTK mit ATK in Bezug auf das Risiko von Infektionsübertragungen.

Die veränderbaren Variablen mit Spendenfrequenzen, Spenderpopulationen und Spendeorten müssen als wissenschaftliche Schlussfolgerung aus solchen Risikomodellberechnungen so modifiziert werden, damit das über diese Variablen beeinflusste, aber vermeidbare Risiko durch ATK auf das Risiko-Minimum einer Infektionsübertragung von HIV, HBV und HCV durch ATK im Vergleich zu PTK korrigiert werden kann. Das Risiko-Minimum einer möglichen Infektionsübertragung durch

ATK (Spenderexposition von 1) ist das jeder einzelnen Blutspende immanente, nicht vermeidbare Rest-Risiko (basic intrinsic risk). Das immanente Rest-Risiko (basic intrinsic risk) erhöht sich entsprechend der Anzahl an Blutspenden bzw. an Spenderexpositionen (PTK (Spenderexposition 4 bzw. 8, herstellungsbedingt nicht veränderbar)).

Jenseits dieser höheren Risiken einer Infektionsübertragung mit HIV, HBV und HCV durch PTK im Vergleich zu ATK gibt es ein theoretisches Risiko eines neuen, unbekanntem Erregers, der durch Bluttransfusionen übertragen wird. Nicht voraussagbar ist das höhere Infektionsrisiko für PTK im Falle des Auftretens eines neuen, unbekanntem transfusionsassoziierten Krankheitserregers. Was die bisherige Erfahrung, insbesondere die der letzten drei Jahrzehnte mit dem Auftreten von HIV, der Prionen und des WNV gezeigt hat, ist die völlige Unvorhersagbarkeit der biologischen Natur des nächsten durch Transfusionen übertragbaren infektiösen Agens. Dieses Agens kann sich z. B., wenn es ein klassischer sexuell übertragbarer Erreger mit Nukleinsäure und langer Latenzzeit sein sollte, wie seinerzeit HIV, wieder zuerst in Ballungsräumen ausbreiten und dadurch den rechnerischen Vorteil des ATK verringern

(aber höchstwahrscheinlich nicht aufheben!). Ebenso wahrscheinlich ist aber, dass er wie die Prionen nicht über Geschlechtsverkehr verbreitet oder wie das West-Nil-Virus hauptsächlich durch Insekten als Vektoren übertragen wird. Dann könnte das relative Risiko für PTK beim Auftreten des nächsten transfusionsassoziierten Erregers um den Faktor 4 (PTK aus 4 BCS) oder Faktor 5 (PTK aus 5 BCS) auch erheblich höher sein als das mathematische Risiko-Modell der RKI und PEI vorausgesagt [20,55].

In den letzten Jahren wurden in großen Untersuchungen Prionen in Lymphdrüsengewebe des Gastrointestinaltrakts und in Tonsillen gefunden [75,76,78]. 2013 publizierten Gill et al. in BMJ die Ergebnisse aus einer Untersuchung auf Prionen in 32.441 archivierten Proben von Appendektomien, die seit 2000 in Krankenhäusern in UK entnommen wurden [77]. Es fanden sich 16 Prionen-positive Befunde mit einer Prävalenz von 493 vCJK-Infektionen pro 1 Millionen Einwohner (95%-Koinfidenzintervall 282-801 pro Million). Die Patienten hatten eine klinische inapparente vCJK-Infektion. Würden alle diese Personen später eine vCJK-Erkrankung entwickeln, müßte mit einer zweiten Erkrankungswelle mit vCJK gerechnet werden. In einer aktuellen Studie von Douet et al. wurde die Infektiosität von Erythrozyten, Leukozyten und Plasma von Patienten mit vCJK bestätigt [79]. Andererseits gibt es Hinweise, daß Prionen durch Bluttransfusionen von klinisch inapparenten Spendern übertragen werden könnten [80-86]. Prionen sind ein Beispiel für einen Erreger, der zwar bekannt ist, aber noch nicht nachgewiesen oder pathogeninaktiviert werden kann und eine im Vergleich zu den Spendenintervallen sehr lange Inkubationszeit hat. PTK haben herstellungsbedingt eine 4-fache Spenderexposition und damit auch ein 4-fach höheres Risiko einer Übertragung von Prionen durch Bluttransfusionen im Vergleich zu ATK. Würde ein Doppel-ATK von einem Spender an einen Patienten transfundiert werden, würde sich das Risiko durch PTK auf das 8-fache Risiko erhöhen. Die derzeit einzige Möglichkeit, das Risiko einer möglichen Übertragung von Prionen durch Thrombozytenkonzentraten zu verhindern oder zu reduzieren, ist die Minimierung der Spenderexpositionen für die Patienten durch Einsatz von ATK statt PTK [87]. Zudem gehen alle diese Überlegungen vom rechnerischen Vergleich der Applikation jeweils eines ATK oder eines PTK aus. Gerade Patienten mit hyporegenerativer Thrombozytopenie erhalten jedoch häufig während der Dauer einer Zytopeniephase mehrere TK. Im Falle klinikintegrierter Spendedienste mit einer ATK-Produktion mit vielen Doppel-ATK oder sogar Dreifach-ATK ist es durchaus möglich, einem einzelnen Patienten nacheinander 2 oder gar 3 ATK aus einer einzelnen Spende zukommen zu lassen. In jedem Einzelfall, in dem dies gelingt, stehen dann 1 Spenderexposition bei Versorgung mit ATK nicht nur 4 Spenderexpositionen, sondern 8 oder gar 12 gegenüber, wenn mit PTK versorgt wird.

### **Bewertung der Gleichwertigkeit von PTK und ATK hinsichtlich der Spenderexposition in der Zusammenschau**

PTK führen herstellungsbedingt durch verschiedene Vollblutspenden von verschiedenen Spendern immer zu einer 4-fachen respektive 8-fachen Spenderexposition im Vergleich zu ATK, wenn Patienten, die mit einem oder zwei Thrombozytenkonzentrat(en) behandelt werden (ATK als ein TK oder zwei TKs (Doppel-TKs) von einem Spender während einer Apherese).

Wenn sich in den Risikomodellrechnungen unter Berücksichtigung von passiven Surveillance-Daten und von veränderbaren Variablen wie Spendenfrequenzen und Spenderpopulationen das Risiko einer Infektionsübertragung von HIV, HCV und HBV durch ATK (Spenderexposition 1) an das höhere Risiko durch PTK (Spenderexposition 4 bzw. 8 falls Doppel-ATK pro Patient) angleichen sollte, dann müssen zunächst die veränderbaren Variablen für ATK modifiziert werden. Das dadurch erreichbare Risiko-Minimum von ATK ist das jeder Blutspende immanente Rest-Risiko (basic intrinsic risk) einer Infektionsübertragung. Das immanente Rest-Risiko (basic intrinsic risk) erhöht sich entsprechend der Anzahl an Blutspenden bzw. an Spenderexpositionen. Prionen sind ein Beispiel für einen Erreger, der zwar bekannt ist, aber noch nicht nachgewiesen oder pathogeninaktiviert werden kann und eine sehr lange Inkubationszeit im Vergleich zu den Spendenintervallen hat. PTK haben herstellungsbedingt eine 4-fache Spenderexposition und damit auch ein 4-fache höheres Risiko einer Übertragung von Prionen durch Bluttransfusionen im Vergleich zu ATK. Würde ein Doppel-ATK von einem Spender an einen Patienten transfundiert werden, würde sich das Risiko durch PTK auf das 8-fache Risiko erhöhen. Die derzeit einzige Möglichkeit, das Risiko einer möglichen Übertragung von Prionen durch Thrombozytenkonzentrate zu verhindern oder zu reduzieren, ist die Minimierung der Spenderexpositionen für die Patienten durch Einsatz von ATK statt PTK [80-87].

### **Rechtliche Aspekte**

#### **Rechtliche Rahmenbedingungen bei der Bewertung von ATK und PTK**

Solange ein neues infektiöses Agens nicht identifiziert ist, handelt es sich bei allen Überlegungen über die Folgen seines Auftretens um so genannte fiktive Risikoszenarien. Das geltende Arzneimittelrecht gibt den Behörden keine Handhabe, die Zulassung von Arzneimitteln mit nachgewiesener Wirkung aufgrund fiktiver Risikoszenarien zu verweigern oder zurückzunehmen. Wenn daher unter Transfusionsmedizinern ein heftiger, beiderseits mit wissenschaftlichen Argumenten unterfütterter Dissens über die Bedeutung des derzeit fiktiven Risikos des Neuauftretens eines HIV-artigen infektiösen Agens für die Entscheidung zwischen PTK und ATK besteht, kann dieser Dissens weder die Verkehrsfähigkeit von PTK noch die Verkehrsfähigkeit von ATK infrage stel-

len. Trotzdem haben fiktive Risikoszenarien eine enorme Bedeutung. Dies ergibt sich aus der ständigen Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs (BGH) zur so genannten fiktiven Risikoauflärung (BGH, NJW 1996, 776, 777; 2000, 1784, 1787; 2005, 2614, 2616). Ein Risiko muss danach nicht erst feststehen, um aufklärungspflichtig zu werden. Es genügt, dass ernsthafte Stimmen in der medizinischen Wissenschaft auf bestimmte Gefahren hinweisen, die nicht lediglich als unbeachtliche Außenseitermeinungen abgetan werden können, sondern als gewichtige Warnungen angesehen werden müssen. Derzeit ist die Frage, ob diese BGH-Rechtsprechung in der Frage des Einsatzes von ATK oder PTK von Bedeutung ist, umstritten. Es gibt jedoch namhafte, auf Arzthaftungsrecht spezialisierte Juristen, die aus dem Nebeneinander von Stimmen in der Medizin, die ATK und PTK für gleichwertig, und solchen, die PTK für riskanter halten, heute bereits eine Aufklärungspflicht über die Alternativen zumindest beim PTK-Einsatz konstatieren und damit ein Entscheidungsrecht des Patienten postulieren. Die betroffenen Patienten sind zu informieren und sollen selbst entscheiden dürfen, ob sie sich mit dem statistisch höheren Risiko eines Blutproduktes wie z. B. eines PTK zufrieden geben wollen oder nicht. Die damit ggf. ausgelöste Kostenbelastung hat die Haftungsrechtsprechung bisher noch nie interessiert.

Nach der Rechtsprechung sind Patienten auch auf seltene und sogar extrem seltene Risiken hinzuweisen, die im Falle ihrer Verwirklichung die Lebensführung schwer belasten und trotz ihrer Seltenheit für die Behandlung spezifisch, für den Laien aber überraschend sind (BGH, 15.02.2000 - VI ZR 48199 -; BGH, 30.11.2004 - VI ZR 209104 -; OLG Hamm, 29.09.2010 - I-3 V 169109). Diese Voraussetzungen sind nach dem derzeitigen Wissenstand bei PTK erfüllt, zumal der Bundesgerichtshof mittlerweile in einer Reihe von Entscheidungen auch den Hinweis auf noch unbekannte Risiken fordert (so BGH, 13.06.2006 - VI ZR 323104 - bei Anwendung einer neuen medizinischen Behandlungsmethode; BGH, 27.06.2007 - VI ZR 55105 - bei einem Heilversuch mit einem neuen, noch nicht zugelassenen Medikament; BGH, 06.07.2010 - VI ZR 198109), wenn unbekannte Risiken z.B. nach anatomischen Gegebenheiten nicht auszuschließen sind.

Aufgrund des Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten (Patientenrechtegesetz) 2013 müssen Patienten nach § 630e des Gesetzes verständlich und umfassend über die konkrete Maßnahme und ihre Risiken aufgeklärt und auch auf Alternativen zur Maßnahme hingewiesen werden, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken und Heilungschancen führen können.

## **ATK und PTK - Herstellung, Verfügbarkeit, Vollversorgung, Demografie und Spenderperspektive**

### **Gewinnung von Apherese-TK (ATK), Geschichte der Thrombozytapherese**

ATK werden vom Einzelspender mittels des Verfahrens der maschinellen Thrombozytapherese gewonnen. Dabei handelt es sich um ein aufwändiges Spendeverfahren mit extrakorporalem Kreislauf.

Für die Thrombozytensubstitution bestand vor Einführung der Aphereseverfahren das Problem, dass die zur adäquaten Substitution notwendige Thrombozytenzahl im Regelfall nur durch die Transfusion von jeweils 4 bis 6 einzelnen Thrombozytenkonzentraten aus Vollblutkonserven erzielt werden konnte, was den Empfänger auch 4 bis 6 Nebenwirkungsrisiken aussetzte. Ferner war die Gewinnung von Thrombozytenkonzentraten an das Vorhandensein einer entsprechenden Anzahl frischer Vollbluteinheiten, die im Herstellungsbetrieb aufbereitet werden mussten, gekoppelt. Diese Probleme konnten erst reduziert werden, nachdem Zellseparatoren, die ursprünglich zur Glycerolentfernung aus tiefgefrorenen Erythrozyten (Haemonetics) oder zur Granulozytengewinnung (IBM) konzipiert waren, zur Thrombozytengewinnung eingesetzt wurden.

Tullis modifizierte den von ihm 1956 zum Waschen von Erythrozyten entwickelten „Cohn Fraktionierer“ zu einem am Spender einsetzbaren Gerät weiter, um Einzelspenderthrombozyten zur Versorgung hämatologischer Patienten zu gewinnen. Nachdem sich der Wechsel von einer ursprünglich aus Edelstahl gefertigten Zentrifugenkammer zu einer Zentrifugenkammer aus Polycarbonat, der nach dem Entwickler benannten „Latham-Glocke“, bewährt hatte, konnte Tullis zeigen, dass mit diesem Zentrifugensystem ohne Gefährdung des Spenders Thrombozyten gesammelt werden konnten, die qualitativ den aus Vollblutspenden gewonnenen Thrombozyten entsprachen. Der später als „Haemonetics M30“ vertriebene Zellseparator entsprach weitestgehend dem von Tullis beschriebenen Gerät, aus dem in der Folgezeit der programmierbare Zellseparator V50 entwickelt wurde.

Parallel zur Entwicklung dieses Gerätes wurden zwei weitere Gerätetypen unter Mitwirkung der Firmen IBM und Aminco entwickelt. In einer Kooperation der National Institutes of Health (NIH) mit der Firma IBM wurde ein zunächst für die Granulozytengewinnung entwickelter Zellseparator weiterentwickelt und auf die Eignung zur Gewinnung von funktionsfähigen Thrombozyten erprobt. Aus diesem mit NCI-IBM 2990 bezeichneten Gerät, das mit einer Mehrweg-Zentrifugenkammer arbeitete, wurde 1977 das Gerät IBM 2997 weiterentwickelt, das mit Einwegsets betrieben wurde. Nachdem IBM den Bereich Zellseparatoren an die Fa. Cobe verkauft hatte, wurde von Cobe das Nachfolgegerät Spectra entwickelt, das mit einem geschlossenen Einmalset betrieben wurde und eine weitestgehend automatisierte Zellseparation erlaubte. Im Gegensatz zu der bei Hae-

monetics und IBM eingesetzten Technik, eine Rutschkupplung (rotating seal) als Verbindung des rotierenden Zentrifugenkörpers mit dem Schlauchsystem zu verwenden, wurde von Aminco ein kupplungsfreies Zentrifugensystem entwickelt und zunächst in der Plasmapheresemaschine "Aminco Celltrifuge" eingesetzt. Dieses kupplungsfreie Zentrifugensystem wurde auch für das Nachfolgergerät CS-3000 beibehalten, nachdem die Fa. Baxter die Fa. Aminco aufgekauft hatte. Da das kupplungsfreie Zentrifugensystem besonders wegen der erheblich geringeren Zellzerstörung den Systemen mit Kupplung überlegen war, wurde es auch von der Fa. Cobe im Zellseparator Spectra sowie in dem 1987 von der Fa. Fresenius eingeführten Zellseparator AS104 und in deren jeweiligen Nachfolgemodellen eingesetzt.

Mit allen Systemen war es fortan zuverlässig möglich, innerhalb einer Apherese eine geplante Mindestmenge Thrombozyten zu gewinnen. Die Präparate enthielten allerdings beachtliche Mengen kontaminierender Leukozyten. Obgleich schon in den siebziger Jahren bekannt war, dass diese Leukozyten Immunisierungen und Transfusionszwischenfälle hervorrufen können, und auch die lange vermutete immunmodulierende und immunsupprimierende Wirkung transfundierter Leukozyten Ende der achtziger Jahre belegt wurde, war es zunächst nicht möglich, Thrombozytenkonzentrate mit geringem Leukozytengehalt herzustellen.

Nachdem in den achtziger Jahren Filter zur Leukozyten-depletion in größerem Umfang verfügbar waren, wurden erstmals 1991 in den AABB-Standards verbindliche Grenzwerte für leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate definiert. Zur Vermeidung febriler nichthämolytischer Transfusionsreaktionen wurde ein Grenzwert von 500 Millionen (CALL = critical antigenic leukocyte load) festgelegt, obwohl bereits seit 1985 bekannt war, dass die damals als „very small dose of leucocytes“ bezeichnete Dosis von 15 Millionen Leukozyten zur Induktion von HLA-Antikörpern reichte. Für andere Ziele - die erst in der übernächsten Auflage der AABB-Standards als Vermeidung von CMV-Infektionen oder HLA-Alloimmunisierungen definiert wurden - wurde ein Grenzwert von 5 Millionen Leukozyten (CILL = critical immunogenic leukocyte load) angegeben. In den 1992 erschienenen Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion wurde für das „leukozytenarme, gefilterte Erythrozytenkonzentrat“ noch kein Leukozytengrenzwert, sondern nur eine anzustrebende Reduktion auf 98 - 99,8% der Ausgangswerte gefordert, was ca. 5 - 50 Millionen Leukozyten entsprach. In der gleichen Richtlinienauflage wurde für ATK ein Leukozytengrenzwert von 500 Millionen gefordert. 1994 wurde durch die Hämapheresekommission der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie empfohlen, diesen Grenzwert auf 50 Millionen zu reduzieren, was in der 1996 erschienenen Richtlinienüberarbeitung umgesetzt wurde.

Im Gegensatz zu den guten Ergebnissen der leukozytendepletierenden Filtration von Erythrozytenkonzentraten waren die Filtrationsergebnisse bei Thrombozytenkon-

zentraten zunächst nicht zufriedenstellend, da entweder der Thrombozytenverlust mit 10 bis über 35% inakzeptabel hoch oder die Leukozytenreduktion ungenügend war. Dies machte Thrombozytenpräparationstechniken erforderlich, die zu einem leukozytenarmen Produkt ohne Filtrationsschritte führten.

Verglichen mit den publizierten Daten der Leukozytenfiltrationsstudien waren bereits die ersten Optimierungsmaßnahmen beim Einsatz verschiedener Zellseparationsysteme, z. B. des Zellseparators Fresenius AS.TEC 204 oder der Cobe Spectra, äußerst erfolgreich. Verändert wurden unter anderem Details der Kammergeometrie und der Flussraten von Vollblut sowie plättchenreichem Plasma durch die Separationskammern. Einen weiteren Fortschritt bedeutete das 1995 von der Firma Cobe neu eingeführte System zur Leukozytenreduktion (LRS). Es ermöglichte erstmals, Thrombozytapheresen so durchzuführen, dass die Präparate ohne Nachbehandlung und nahezu ohne Ausreißer weniger als eine Million Leukozyten enthielten.

Inzwischen wurde von der Firma Terumo BCT, vormals Caridian BCT, die wiederum die Firma Cobe BCT übernommen hatte, ein reiner Zellseparator zur optimierten Thrombozytapherese, die Trima, entwickelt, mit der bei Weiternutzung des LRS in kurzer Zeit ATK gesammelt werden können. Der technische Druck, der von diesen äußerst konkurrenzfähigen Zellseparatoren und Verfahren ausging, führte auch bei anderen Herstellern zu Weiterentwicklungen. Namentlich seien hier der Zellseparator Amicus von Baxter und der Zellseparator ComTec von Fresenius genannt.

Im Regelfall können mit den heutigen Systemen von einem Blutspender innerhalb eines Zeitraums von 40 bis 90 Minuten zwei, ja sogar drei Einheiten ATK gewonnen werden. Diese sind mit außerordentlich hoher Zuverlässigkeit ohne leukozytendepletierende Filtration extrem leukozytenarm, enthalten also weniger als  $1 \times 10^6$  Leukozyten, aber zumeist im Mittel um  $3 \times 10^{11}$  Thrombozyten [5].

Dabei ist das Verfahren der Apheresespende für die Blutspender statistisch besser verträglich als das Verfahren der Vollblutspende, weil der Entnahmezeitraum länger ist, vermutlich aber auch, weil in vielen Zentren noch strenger auf den Gesundheitszustand der Spender geachtet wird als bei Vollblutspendern [6,59].

#### **Verfügbarkeit von ATK, Vollversorgung mit ATK**

Ausweislich des vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) veröffentlichten Berichts nach § 21 TFG wurden im Jahr 2012 in Deutschland 573.784 TK hergestellt, von denen 226.202 (39,4%) PTK und 347.582 (60,6%) ATK waren. Zur ATK-Gewinnung wurden von 36.791 Spendern 185.517 Apheresespenden gemeldet, so dass je Apherese im Mittel 1,87 ATK gewonnen wurden. Dies zeigt, dass heute überwiegend Doppel-ATK hergestellt werden (Anhang).

Zehn Jahre vorher, im Jahr 2002, wurden in Deutschland 381.390 TK hergestellt, von denen 154.294 (40,5%) PTK und 227.096 (59,5%) ATK waren. Der

Bericht des Jahres 2002 enthält keine Angaben zur Zahl der Thrombozytapheresespenden. Man darf aber annehmen, dass die Spende von 2 Transfusionseinheiten bei einer Apheresespende damals noch die Ausnahme war. Der erste PEI-Bericht, der dazu Zahlen enthält, ist der Bericht zum Jahr 2005. Damals wurden je Apherese im Mittel 1,48 ATK gewonnen.

### **Vollversorgung mit ATK**

Die Spender für ATK werden bedarfsgerecht sowohl für die erforderliche Anzahl als auch mit den notwendigen AB0-Rh-Blutgruppen einbestellt. Insofern ist ein zufälliges Abwarten auf die Apherese-Spender mit respektive Blutgruppenanforderung wie bei der Herstellung von PTK aus den Vollblutspenden des jeweiligen Tages nicht erforderlich.

Aus diesem Grund ist die Berechnung eines Multiplikationsfaktors wie bei PTK für die Frage der Vollversorgung mit ATK grundsätzlich nicht erforderlich (siehe Vollversorgung mit PTK).

### **Ist-Zustand der Versorgung mit ATK (Daten RKI 2010, 2012 PEI 2011, 2012) [73,74]**

- 347.582 ATK pro Jahr
- 36.791 ATK-Spender pro Jahr
- 185.517 Apheresen pro Jahr
- 5 Apheresen pro Jahr
- 10 Wochen Intervall zwischen den Apheresen
- 1,87 Doppel-ATK

### **Vollversorgung mit 573.784 ATK pro Jahr bei gleichem Spenderstamm durch Erhöhung der Apherese-Frequenz:**

- $573.784 : 1,87 : 36.791 = 8,3$  Apheresen pro Jahr
- Erhöhung um 3 Apheresen pro Spender pro Jahr
- 7 Wochen Intervall zwischen den Apheresen (49 Tage)

Eine Vollversorgung mit ATK ist durch Erhöhung der Apherese-Frequenz von derzeit 5 auf 8,3 Apheresen pro Jahr mit dem gleichen Spenderstamm und mit den vorhandenen Apherese-Strukturen sofort und sicher möglich. Das Spendeintervall zwischen zwei Apheresen würde 49 Tage betragen.

### **Vollversorgung mit 573.784 ATK pro Jahr bei gleicher Apherese-Frequenz durch Erhöhung des Spenderstamms:**

- $573.784 : 1,87 : 5 = 61.367$  Spender pro Jahr
- Erhöhung des Spenderstamms um 24.576 Spender pro Jahr
- 5 Apheresen pro Jahr
- 10 Wochen Intervall zwischen den Apheresen (70 Tage)

Eine Vollversorgung mit ATK ist alternativ auch mit einer Erhöhung des Spenderstamms bei gleicher Apherese-Frequenz und mit den derzeit vorhandenen Aphe-

rese ebenfalls sofort und sicher möglich. Der bisherige Apherese-Spenderstamm müsste um 24.576 Spender vergrößert werden, was einer Zunahme um 67% bezogen auf den bisherigen Spenderstamm bedeuten würde.

### **Herstellung von Pool-TK (PTK)**

In Deutschland werden Pool-Thrombozytenkonzentrate (PTK) über die Zwischenstufe Buffy-Coat (BC) aus Vollblutspenden hergestellt, wobei die Buffy-Coats (BCs) bzw. die Thrombozyten aus mehreren Einheiten Vollblutspenden, meist zwischen 4 und 6 gepoolt werden [4,5,52,53]. Die Anzahl der zur Herstellung eines PTK notwendigen BCs ist abhängig von der vorgesehenen mittleren Thrombozytenzahl pro Einheit. In der Regel genügen 4 BCs, um ein PTK mit im Mittel  $3 \times 10^{11}$  Thrombozyten herzustellen. Ist ein höherer Zellgehalt notwendig oder ist eine Pathogenreduzierung des PTK geplant, müssen in der Regel deutlich mehr als 4 BCs, in der Regel 5 - 7 BC, gepoolt werden.

Die Herstellung von PTK erfolgt entweder durch schnelle Zentrifugation der Vollblutkonserve mit anschließender Komponentenaufftrennung mit Separation des Buffy-Coats und langsamer Zentrifugation des Buffy-Coats (BC-Methode), wobei im letzten Produktionsschritt der Überstand das TK darstellt. Eine weitere Herstellungsmethode besteht aus langsamer Zentrifugation der Vollblutkonserve und Komponentenaufftrennung mit Abtrennung von plättchenreichem Plasma (PRP) und rascher Zentrifugation des PRP (PRP-Methode) und Resuspension der abzentrifugierten Thrombozyten zum TK [53]. Eine führende Rolle spielt die PRP-Methode in den USA, während in Europa und insbesondere in Deutschland praktisch nur die BC-Methode angewendet wird [7]. Der vorliegende Text konzentriert sich daher im Folgenden auf das durch die BC-Methode gewonnene PTK (BC-PTK) im Vergleich mit dem ATK. Für das PTK werden aus den nachfolgend zitierten Studien vorrangig die Daten berichtet und bewertet, die BC-PTK betreffen, während die Daten zu PRP-PTK weitestgehend ausgeblendet werden, da sie hier ohne jede Bedeutung sind.

Die in den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten“ (Hämotherapie-Richtlinien) der Bundesärztekammer [5] ausgewiesenen Qualitätsanforderungen sind für BC-PTK und ATK gleich. Nach Abschnitt 3.1.2.2 der Richtlinien müssen die Präparate mindestens  $2 \times 10^{11}$  Thrombozyten je Einheit enthalten. Der Restleukozytengehalt muss unter  $1 \times 10^6$ /Einheit, der Resterythrozytengehalt unter  $3 \times 10^9$ /Einheit liegen.

### **Verfügbarkeit von PTK, Vollversorgung mit PTK**

Als Grundlage zur Einschätzung einer möglichen Vollversorgung mit PTK und der Verfügbarkeit von PTK werden folgende zwei unterschiedlichen Modelle als Berechnungsgrundlage herangezogen, um den Multiplikationsfaktor zu ermitteln, der die Anzahl erforderlicher Vollblutspenden berechnet, die zur Herstellung eines PTK erforderlich sind.

**Einfaches Modell 1:****Retrospektive Betrachtung einer möglichen Vollversorgung mit PTK**

Diese Berechnung ist unabhängig von verschiedenen AB0/Rh-Blutgruppen, von dem jeweiligen Blutspendendienst BSD und dessen Größe. Die Berechnung ist nur abhängig von der Gesamt-Vollblutspendenanzahl pro Jahr, von dem Anteil an Ausschlüssen und an Neuspendern und von der Nichtverwertbarkeit von BCs. Umfangreiche Berechnungen, die Berücksichtigung einzelner BSD und deren Größe sind grundsätzlich nicht erforderlich und bringen keine zusätzlichen Informationen.

Bei dieser Betrachtung wird ein Multiplikationsfaktor errechnet, um die für eine definierte Anzahl an PTK erforderlichen Vollblutspenden zu ermitteln. Dieser Multiplikationsfaktor ist erforderlich, um die Möglichkeit der Vollversorgung mit PTK zu modellieren.

Die Daten und Abkürzungen siehe Tabelle im Anhang.

a) Berechnung der Anzahl von verwendbaren Vollblutspenden (VB) zur Herstellung von PTK:

$$A - (B + C + D) = E$$

A (Vollblutspenden) - B (Ausschluss wg. Anamnese o.ä.) + C (Neuspender) + D (Verlust BC bei Herstellung) = E

b) Berechnung der Anzahl daraus hergestellter PTK:

$$E : 4 = F + \text{Rest G}$$

E (Anzahl Vollblutspenden für PTK): 4 (Anzahl der BC für PTK)  
= F (Anzahl hergestellter PTK unabhängig der Blutgruppen) +  
Rest G (nicht zu verwendende VB wg. nicht durch 4 teilbar)

c) Berechnung des Multiplikationsfaktor:

$$A : F = \text{Multiplikationsfaktor}$$

A (Vollblutspenden) : F (Anzahl hergestellter PTK unabhängig der Blutgruppen)

**Beispiel:**

$$100 - (12 + 10 + 5) = 73 \text{ VB}$$

$$73 : 4 = 18,25 \text{ PTK (18 PTK + Rest 1 PTK)}$$

$$100 : 18,25 = 5,5 \text{ (Multiplikationsfaktor)}$$

A = 100 Vollblutspenden, B = 12% entspricht 12, C = 10% (\* 7 und 9) entspricht 10, D = 5% entspricht 5 in diesem Beispiel.

A (Vollblutspenden), B (Ausschluss wg. Anamnese o.ä.), C (Neuspender), D (Verlust [BC bei Herstellung])

Es wird sich nichts Grundsätzliches an dem ermittelten Multiplikationsfaktor ändern, wenn unterschiedliche Zahlen an Vollblutspenden eingesetzt würden.

Die einzigen Variablen sind B (Ausschluss von Spendern wg. Hb, Anamnese oder keine Freigabe), C (Anzahl an Neuspendern) und D (Anteil nicht verwertbarer Buffy-Coats (BCs)).

Berücksichtigt man diesen Multiplikationsfaktor für die Möglichkeit einer Vollversorgung mit PTK, so ergibt sich folgende Situation ohne Berücksichtigung des „Teiler 4-Problems“:

573.784 PTK (\*14) x 5,5 = 3.155.812 erforderliche VB pro Jahr

226.202 PTK (\*16) x 5,5 = 1.244.111 erforderliche VB pro Jahr

Das einfache Modell 1 beinhaltet erhebliche Fehlerquellen und führt zu einer Fehleinschätzung der realen

Möglichkeiten einer Vollversorgung mit PTK. Es fehlt der aktuelle Tagesbedarf an Blutgruppen- und Rh (D) identischen Thrombozytenkonzentraten, der sich nicht an dem täglichen Vollblutspenden-Aufkommen orientieren kann. Dies wird in der folgenden prospektiven Betrachtung mit dem multivarianten Modell 2 deutlich.

**Anmerkung („Teiler 4-Problem“ bei PTK-Herstellung):**

Aufgrund der Poolgröße von jeweils 4 können immer nur durch 4 teilbare Vollblutspenden respektive BCs für ein PTK verwendet werden.

Grundsätzlich muss mit einem „Verlust“ von BCs gerechnet werden, und zwar je

- AB0/Rh-Blutgruppe (insgesamt 8 verschiedene AB0/Rh-Blutgruppen)
- Anzahl der Blutspendendienste (BSD)

Insgesamt würden im

a) worst case: max. 8 x 3 = 24 BCs pro Tag und pro BSD „verfallen“, d.h. an 250 Arbeitstagen 6.000 nicht verwendbare BCs pro BSD

b) best case: 0 buffy coats pro Tag und pro BSD „verfallen“.

Dieser herstellungsbedingte BC-Verlust ist definitiv unabhängig von der Spendenanzahl, von der Größe des BSD und von der täglichen Anzahl an Vollblutspenden. Laut PEI Bericht 2011 haben 59 StKB-BSD, 12 DRK-BSD und 16 private BSD ihre Produktionsdaten gemeldet, insgesamt 87 BSD (87 BSD werden im Folgendem angenommen (falls 12 DRK-BSD zentral alles verarbeiten oder 16 private BSD z.T. auch Apheresezentren sind, müssen diese Berechnungen angepasst werden)):

87 BSD x 6.000 („Teiler 4-Problem“) = 522.000 VB für Poolen nicht verwendbar (3 BCs).

87 BSD x 4.000 („Teiler 4-Problem“) = 348.000 VB für Poolen nicht verwendbar (2 BCs).

87 BSD x 2.000 („Teiler 4-Problem“) = 174.000 VB für Poolen nicht verwendbar (1 BC).

87 BSD x 0 („Teiler 4-Problem“) = 0 VB für Poolen nicht verwendbar (0 BC).

Realistisch kann von einem jährlichen „Verlust“ von durchschnittlich 266.000 BCs aus Vollblutspenden ausgegangen werden, die nicht für das Poolen verwendbar sind (Bereich 0 - 522.000 VB („Teiler 4-Problem“)).

**Multivariantes Modell 2:****Prospektive Betrachtung einer möglichen Vollversorgung mit PTK**

Mit dieser Betrachtung wird der Multiplikationsfaktor errechnet, um die für eine definierte Anzahl an PTK erforderlichen Vollblutspenden, die für die Herstellung der jeweiligen Anzahl an AB0- und Rh (D)-identischen PTK erforderlich sind, zu ermitteln. Das reale Aufkommen an Vollblutspenden entspricht einer zufälligen Tagesverteilung der Blutgruppen der Vollblutspender und ist nicht vorher bestimmbar.

Die Daten und Abkürzungen siehe Tabellen im Anhang.



- a) Berechnung der Anzahl von verwendbaren Vollblutspenden zur Herstellung von PTK:

$$A - (B + C + D) = E$$

A (Vollblutspenden) - B (Ausschluss wg. Anamnese o.ä.) + C (Neuspender) + D (Verlust BC Herstellung) = E

- b) Berechnung der Anzahl von AB0-Rh-identischen Vollblutspenden zur Herstellung von PTK:

$$E \times I \times H = J$$

E (Anzahl Vollblutspenden für PTK) x I (prozentuale Häufigkeit von Rh (D) positiv bzw. negativ) x H (prozentuale Häufigkeit von AB0-Blutgruppe) = J (Anzahl der Vollblutspenden mit gleicher Blutgruppe)

- c) Berechnung der Anzahl daraus hergestellter PTK:

$$J : 4 = K + \text{Rest G}$$

J (Anzahl der Vollblutspenden mit gleicher Blutgruppe): 4 (Anzahl der BC für PTK) = K (Anzahl hergestellter PTK, die AB0 identisch sind) + Rest G (nicht zu verwendende VB wg. nicht durch 4 teilbar)

- d) Berechnung des Multiplikations-Faktors:

$$A : K = \text{Multiplikationsfaktor}$$

A (Vollblutspenden) : K (Anzahl hergestellter PTK, die AB0 identisch sind)

Beispiel:

0 Rh (D) pos

$$100 - (12 + 10 + 5) = 73 \text{ VB}$$

$$73 \times 0,8 \times 0,42 = 24,6 \text{ VB 0 Rh (D) pos}$$

$$24,6 : 4 = 6,15 \text{ (6 PTK 0 Rh (D) pos + Rest 0,6 BC)}$$

$$100 : 6,15 = 17 \text{ (Multiplikationsfaktor)}$$

Falls 100 Vollblutspenden „verlustfrei“ zur BC-Herstellung eingesetzt werden könnten:

$$100 \times 0,8 \times 0,42 = 33,6 \text{ VB 0 Rh (D) pos}$$

$$33,6 : 4 = 8,4 \text{ (8 PTK 0 Rh (D) pos + Rest 1,6 BC)}$$

$$100 : 8,4 = 12 \text{ (Multiplikationsfaktor)}$$

A = 100 Vollblutspenden, B = 12% entspricht 12, C = 10% (\*7 und 9) entspricht 10, D = 5% entspricht 5 in diesem Beispiel. I = 20% entspricht 0,20, H = 40% entspricht 0,40

A (Vollblutspenden), B (Ausschluss wg. Anamnese o.ä.), C (Neuspender), D (Verlust Buffy-Coat [BC] Herstellung), I (Rh (D) positiv bzw. negativ), H (AB0-Blutgruppe)

Für die PTK mit der Blutgruppen 0 Rh (D) neg, A Rh (D) pos und A Rh (D) neg werden die jeweiligen Multiplikationsfaktoren unter Berücksichtigung ihrer entsprechenden prozentualen Verteilung und der Annahme, dass der aus den Vollblutspenden nicht verwendbare Anteil 27% (A+B+C), wie auch bei dem Beispiel 0 Rh (D) pos beträgt, berechnet:

0 Rh (D) pos (42% Blutgruppe 0, 80% Rh (D) pos)

$$MF = 17 \text{ (s.o.)}$$

0 Rh (D) pos (42% Blutgruppe 0, 80% Rh (D) pos)

$$MF = 12 \text{ (s.o. „verlustfrei“)}$$

0 Rh (D) neg (42% Blutgruppe 0, 20% Rh (D) neg)

$$MF = 66$$

A Rh (D) pos (40% Blutgruppe A, 80% Rh (D) pos )

$$MF = 18$$

A Rh (D) neg (40% Blutgruppe A, 20% Rh (D) neg)

$$MF = 69$$

Die Blutgruppen B und AB mit 18% Anteil wurden wegen ihrer vergleichsweise seltenen Ausprägung und Verwendung nicht berücksichtigt.

Würde der kleinste Multiplikationsfaktor mit MF = 12 der Blutgruppe 0 Rh (D) pos, der aufgrund von Rückstellungen oder von Neuspendern oder durch BC-Verlust nie erreicht werden kann, zur Berechnung einer möglichen Vollversorgung mit 573.784 PTK (siehe \*14 im Anhang) zugrunde gelegt, dann wären insgesamt 6.885.408 Vollblutspenden notwendig. Es ist also offensichtlich, dass die derzeitige Anzahl an Vollblutspenden von 4.926.540 (siehe \*7 im Anhang) nicht ausreichen würde, um eine sichere Vollversorgung mit PTK zu gewährleisten.

Im Gegensatz zum einfachen Modell 1 wird in diesem multivarianten Modell 2 die erforderliche Anzahl an Vollblutspenden ausschließlich durch die Erfordernisse der Versorgung mit AB0- und Rh (D)-identischen Thrombozytenkonzentraten, die tagesabhängig schwanken können, bestimmt. Das Aufkommen an Vollblutspenden, der Ausschluss von Spendern und der Verlust durch Herstellung/Freigabe sind ebenfalls nicht im Voraus berechenbar und planbar.

Obwohl in beiden Rechenmodellen aus den zur Verfügung stehenden 73 Vollblutspenden (von 100 Vollblutspenden) noch weitere PTK aller Blutgruppen hergestellt werden können, bleibt die für ein PTK angeforderte Blutgruppe mit dem größten MF für die erforderliche Anzahl an Vollblutspenden bestimmend („Driving Force“). Beispielsweise: Für zwei (2) PTK mit der Blutgruppe 0 Rh(D) neg müssten mindestens 132 Vollblutspenden pro Tag entnommen werden, um, statistisch gesehen, bei einer Blutgruppennormalverteilung 8 BCs mit der Blutgruppe 0 Rh (D) neg herstellen zu können. Im Gegensatz hierzu wäre nur ein (1) bekannter Apheresespenders mit der Blutgruppe 0 Rh (D) neg erforderlich, um die gleiche Anzahl, also zwei (2) ATK (Doppel-ATK) zu gewinnen.

Die Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) fordern eine Transfusion mit Thrombozytenkonzentraten „AB0-kompatibel, bevorzugt AB0-gleich bzw. eine Berücksichtigung des Rh (D)-Faktors bei „D-negativen Mädchen und gebärfähigen Frauen“.

Alle Hauptanwender von ATK sind i.d.R. Krankenhäuser der (Supra)maximal-Versorgung wie Universitätskliniken oder große kommunale Krankenhäuser, welche fast ausschließlich ATK im Rahmen ihrer klinischen Hämotherapie einsetzen. Die bisherige, sichere und gesicherte Vollversorgung ihrer Patienten mit ATK wäre bei einem Wechsel auf PTK nicht mehr gewährleistet, ohne die Patientenversorgung zu gefährden. Die Anzahl der Vollblutspenden in diesen klinikintegrierten Einrichtungen ist zu gering, um durch eigenhergestellte PTK die Versorgung in gleicher Weise wie mit ATK sicher zu stellen (Abbildung 2). In dieser Berechnung der 45 größten aller 64 universitären und kommunalen, krankenhausintegrierte Blutspendedienste (StKB) sind nur Anforderungen von allgemein ATK zugrunde gelegt worden. Blutgruppen (0, A, B, AB), Rhesus (D pos, D neg), unterschiedliche Tagesentnahmen und saisonal bedingte Schwankungen von Vollblutspenden sind dabei

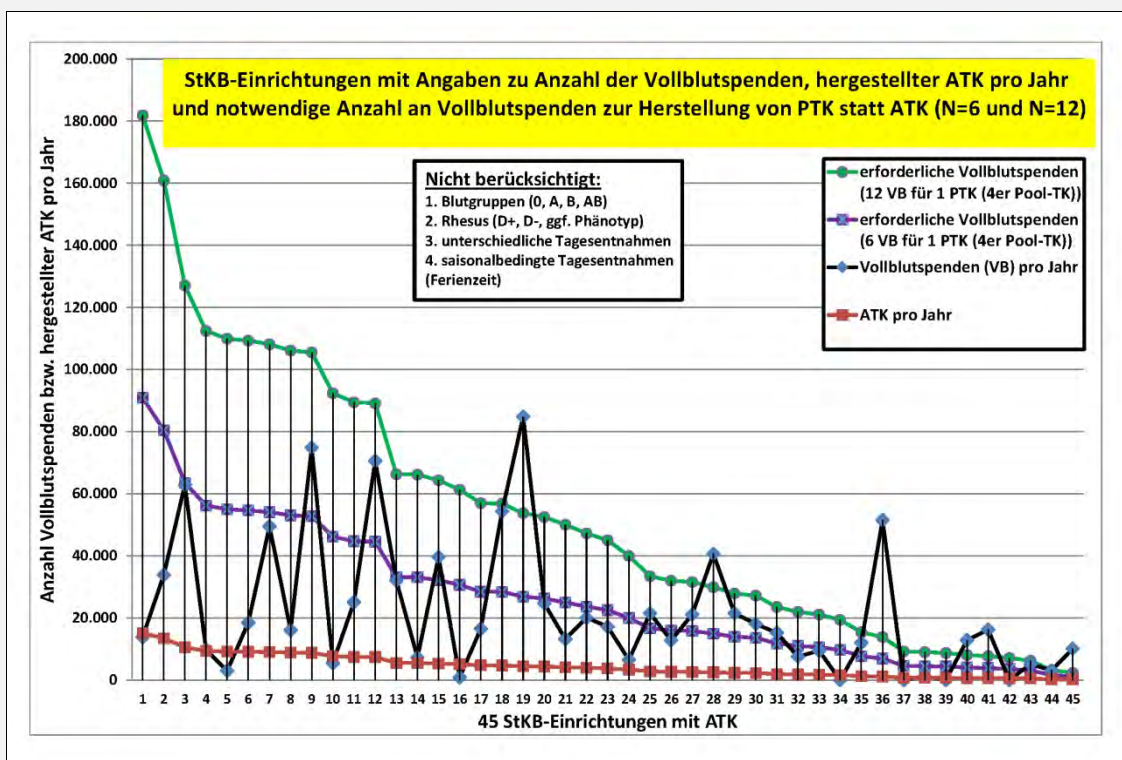


Abbildung 2. 45 universitäre und kommunale, krankenhausintegrierte Blutspendedienste (StKB) mit Angaben der jeweiligen Anzahl an Vollblutspenden pro Jahr, hergestellter ATK pro Jahr und die Berechnung der erforderlichen Vollblutspenden mit Modell 1 (Faktor 6) und Modell 2 (Faktor 12), die zur Herstellung von PTK notwendig wären, wenn eine Vollversorgung mit PTK statt ATK umgesetzt werden würde.

nicht berücksichtigt worden.

Die Herstellung von 573.784 PTK aus 4.756.917 Vollblutspenden ist dagegen völlig unrealistisch, weil alle Spendedienste in Deutschland weder über eine Zulassung von PTK noch über genügend Spender für eine sichere Vollversorgung mit PTK verfügen. Selbst die Heranziehung aller in Deutschland anfallenden VB-Spenden würde zur PTK-Herstellung nicht ausreichen, weil von einem erforderlichen Bedarf von 10 VB-Spenden für ein PTK auszugehen ist.

#### Demografische Entwicklung der Gesellschaft und die Sicherstellung der Blutversorgung unter Berücksichtigung unterschiedlicher Herstellungsverfahren von ATK und PTK

Die demografische Entwicklung einer älter werdenden Gesellschaft in Deutschland und ihre Auswirkung auf die Blutversorgung wird wissenschaftlich hauptsächlich im Hinblick auf die Versorgung mit Erythrozytenkonzentraten (ca. 4,5 Millionen jährlich) diskutiert. Aus diesem Grund wurde die Altersgrenze für die Vollblut-

spenden mit 68 Jahren aufgehoben. Dagegen hat die demografische Entwicklung einer älter werdenden Gesellschaft in Deutschland nur eine geringe Bedeutung für die jährliche Versorgung mit 573.784 Thrombozytenkonzentraten [60].

Bei der Herstellung von PTK entsteht in der Regel ein durchschnittlicher Verlust von 6 (4-8) g Hämoglobin pro Vollblutspende [25]. Eine Vollversorgung mit 573.784 PTK könnte zu einem zusätzlichen jährlichen Verlust an Erythrozytenkonzentraten von 250.378 (Hb-Gehalt 55 g pro EK) bis 344.270 (Hb-Gehalt 40 g pro EK) und damit die sichere und gesicherte Versorgung der Bevölkerung mit Erythrozytenkonzentraten entsprechend § 1 Transfusionsgesetz (TFG) gefährden, insbesondere auch unter Berücksichtigung der demografischen Entwicklung einer älter werdenden Gesellschaft in Deutschland [60]. Durch eine Vollversorgung mit ATK dagegen wären diese 250.378 bis 344.270 Erythrozytenkonzentrate jährlich für die sichere und gesicherte Versorgung mit Blutkomponenten in der Hämotherapie zusätzlich verfügbar.

Bei der Herstellung von PTK aus Vollblutspenden ist bis zur Abtrennung der Zwischenstufe BC die Zwischenlagerung von Vollblut bei  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  erforderlich. Je länger diese Vollblutkonserve bei einer Temperatur von  $22^\circ\text{C}$  statt bei  $4^\circ\text{C}$  gelagert wird, desto schneller geht das 2,3-DPG der Erythrozyten verloren [54]. Ohne jeden Zweifel hat die Produktion von PTK aus Vollblutkonserven einen negativen Einfluss auf die messbare In-vitro-Qualität der in Umlauf befindlichen Erythrozytenkonzentrate. Derzeit kann man nicht beantworten, welche klinischen Konsequenzen dies im Einzelnen hat. Die negative Beeinflussung der In-vitro-Qualität von Erythrozytenkonzentraten durch in gleicher Produktionslinie stattfindende PTK-Produktion lässt sich aber nicht bezweifeln.

### Spenderperspektive und ethische Aspekte

Grundlage der Transfusionsmedizin ist die Bereitschaft gesunder Personen, freiwillig und unentgeltlich Blut- und Blutkomponenten zu spenden. Das Transfusionsgesetz (TFG) stellt hierzu fest: „Die spendenden Personen leisten einen wertvollen Dienst für die Gemeinschaft. Sie sind aus Gründen des Gesundheitsschutzes von den Spendeinrichtungen besonders vertrauensvoll und verantwortungsvoll zu betreuen.“ (TFG §3 Abs.3).

Kontrovers wird im Rahmen der Versorgung der Patienten mit den unterschiedlichen Thrombozytenkonzentraten ATK und PTK die Frage diskutiert, inwieweit die Risiken der Vollblutspende und der Thrombozytapherese differieren und ob es ethisch vertretbar sei, die Thrombozyten aus den Vollblutspenden zu verwerfen [52]. Die Risiken einer Vollblutspende und einer Thrombozytapherese sind für die Blutspender jedoch nachweislich sehr gering [59]. Publierte wissenschaftliche Daten zu Spenderkomplikationen und Nebenwirkungsraten bei Apherese- und Vollblutspenden zeigen aus historischen Daten eine große Streubreite und ergeben kein einheitliches Bild zu den Risikounterschieden beider Spendearten.

Bedeutend in dieser Diskussion ist das Argument, dass jede Spenderreaktion bei der Thrombozytapherese ein zusätzliches und nicht zu rechtfertigendes Risiko darstellen würde [53], weil alle mit Thrombozyten transfusionsbedürftigen Patienten, die keine Alloimmunisierung gegen humane Leukozyten-Antigene (HLA) aufweisen, mit schon verfügbaren PTK aus Vollblutspenden transfundiert werden könnten [52]. Nach Schrezenmeier und Seifried würde die Anzahl der Vollblutspenden für eine Vollversorgung mit PTK ausreichen, Apheresespenden seien für die Versorgung nicht mehr erforderlich (siehe Kapitel Verfügbarkeit von PTK, Vollversorgung mit PTK) und der Verwurf des BC zur PTK-Herstellung sei ethisch nicht zu vertreten. Diesen Argumenten hat Vamvakas in einem Letter to the Editor ausführlich geantwortet [66]. Andererseits kann die maschinelle Multikomponentenspende/Thrombozytapherese unter Berücksichtigung des sehr geringen Spendenrisikos alle Transfusionsanforderungen für ATK und Plasma mit einer kleinen Anzahl an Spendern sicherstellen. Dabei

ist die große Anzahl an Vollblutspenden für die Herstellung von PTK nicht erforderlich (Spenderexposition für den Patienten). Der Verlust von im Mittel 250.378 (Hb-Gehalt 55 g pro EK) bis 344.270 (Hb-Gehalt 40 g pro EK) Erythrozytenkonzentraten pro Jahr, der mit dem PTK-Herstellungsverfahren zwangsläufig verbunden ist, wäre ethisch und vor allem aus Gründen der Versorgungssicherheit mit EK definitiv nicht zu vertreten.

Mit der ATK könnte dieser EK-Verlust vermieden werden. Die geringe Anzahl an Spendern für die maschinelle Multikomponentenspende/Thrombozytapherese ist möglich, weil der Bedarf an EK den Bedarf an TK/Plasma um ein Vielfaches übersteigt.

Die historischen Übersichtsarbeiten über Spenderreaktionen bei der Spende stammen ganz wesentlich aus der Zeit vor dem Aufkommen der modernen Apherese-Technologie. Neuere Untersuchungen zur maschinellen Multikomponentenspende/Thrombozytapherese zeigen keine höhere Inzidenz von Spenderreaktionen im Vergleich zu Vollblutspenden. Entgegen den Vermutungen von Schrezenmeier und Seifried in ihrem historischen Review hinsichtlich vermehrter Spenderreaktionen bei der maschinellen Multikomponentenspende/Thrombozytapherese [52] sollte es bei einer Steigerung der maschinellen Multikomponentenspende/Thrombozytapherese nicht zu vermehrten Spenderreaktionen als Nebenwirkung der modernen Apherese-Technologie kommen. In einer der größten Multivarianten-Analyse von mittelschweren bis schweren Spenderreaktionen beobachtete Kamel et al. keine Zunahme der Nebenwirkungen bei Spender bezogen auf die drei Apherese-Verfahren Thrombozytapherese, Plasmapherese und Doppel-Erythrozytapherese im Vergleich zur Vollblutspende [59]. Diese Daten basierten auf 793.293 allogenen Blutspenden mit 552.183 Vollblutspenden, 54.841 Thrombozytapheresen/Plasmapheresen und 167.179 Doppel-Erythrozytapheresen sowie 18.790 Erythrozytapheresen kombiniert mit Plasmapherese und/oder Thrombozytapherese. Tatsächlich zeigten die Spender, die sich für die Thrombozytapherese respektive Plasmapherese respektive Doppel-Erythrozytapherese entschieden hatten, weniger Reaktionen ( $p < 0.05$ ) als die Vollblutspender (Abbildung 3 und 4) [20,59].

Zusätzlich zu solchen Nebenwirkungen bei Apheresespenden bestehen Bedenken wegen der möglicherweise nachhaltigen Verminderung der Thrombozytenzahl nach wiederholten Apheresespenden sowie eine Abnahme der Knochendichte in Lendenwirbelsäule und im Oberschenkelhals aufgrund der Zitratanreicherung bei wiederholten Apheresespenden [64,65,66]. Lazarus und Kollegen berichteten über eine mittlere Abnahme von 40.000/uL Thrombozyten bei regelmäßigen Apheresespenden über 4 Jahre, verglichen mit den Basiswerten dieser Spender [65]. 84 von 993 (9%) regelmäßigen Apheresespendern wurden schließlich von weiteren Spenden aufgrund einer niedrigen Thrombozytenzahl ausgeschlossen. Die meisten von ihnen konnten nach einer vorübergehenden Spende-pause wieder zur Spende zugelassen werden. Die Autoren schlossen daraus, dass

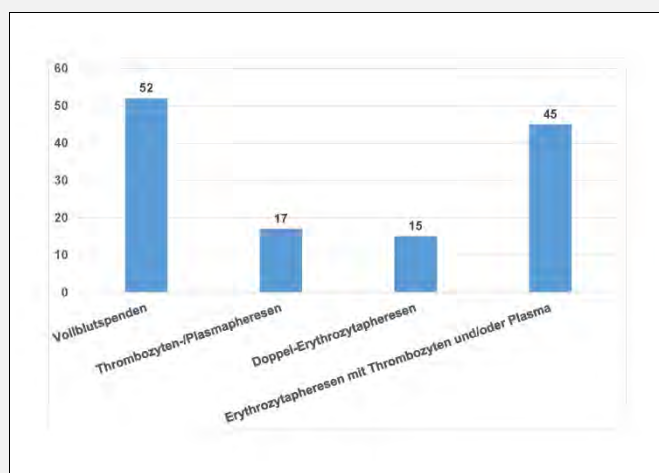


Abbildung 3. Anzahl mittelschwerer oder schwerer Spenderreaktionen pro 10,000 Spenden in einem Blutspendezentrum in USA in 2007 [59].

Diese Daten basieren auf 793.293 allogenen Blutspenden mit 552.183 Vollblutspenden, 54.841 Thrombozytapheresen/Plasmapheresen und 167.179 Doppel-Erythrozytapheresen sowie 18.790 Erythrozytapheresen kombiniert mit Plasmapherese und/oder Thrombozytapherese. Basierend auf Daten von Kamel et al. [60] und modifiziert nach Vamvakas EG publiziert: Entscheidungsfindung in der Transfusionsmedizin, Bethesda, MD: AABB Press, 2011, S.133 [20].

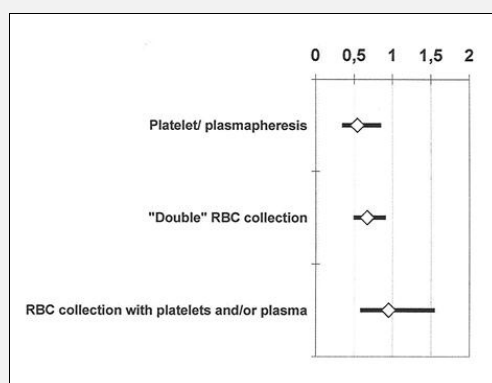


Abbildung 4. Risikorate (RR) von mittelschweren oder schweren Reaktionen mit Thrombozytenspende/oder Plasmapherese oder „Doppel“-Erythrozytapherese oder Erythrozytapherese mit gleichzeitiger Sammlung von Plasma und/oder Thrombozyten verglichen mit Vollblutspenden [20,59].

Diese Daten basieren auf 793.293 allogenen Sammlungen (einschließlich 552.183 Vollblutspenden, 54.841 Thrombozytapheresen/Plasmapheresen und 164.179 „Doppel“-Erythrozytapherese sowie 18.790 Erythrozytapheresen kombiniert mit gleichzeitiger Sammlung von Plasma und/oder Thrombozyten) an den Blutspendezentren USA 2007 und auf einem Multivarianten-Modell mit (zusätzlich zum Blutspendeverfahren) folgenden Variablen als Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie: Spendenort (stationäre versus mobile Spende), Organisation (Schule, Hochschule, Kolleg oder andere), Alter, Geschlecht, Rasse, Spendenanamnese, Blutvolumen, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Puls, systolischer und diastolischer Blutdruck und Blut-Center-ID [60]. Vorausgesetzt, dass die 95%-CI des RR nicht den Null-Wert von 1 beinhaltet, dann entspricht eine  $RR < 1$  einer geringeren ( $p < 0,05$ ) Spenderreaktion-Rate mit jeder der drei Arten von Apherese-Verfahren im Vergleich zur Vollblut-Spende. Die Spenderreaktion-Raten waren signifikant geringer ( $p < 0,05$ ) mit Thrombozytapheresen/Plasmapheresen oder Doppel-Erythrozytapheresen im Vergleich zu Vollblutspenden. Unabhängig der historischen Literatur, die von einem größeren Risiko an Spenderreaktionen mit Plasmapheresen im Vergleich zu Vollblutspenden berichtet [53], zeigen die Spender, die sich für eine Thrombozytapherese entschieden haben, eine geringere ( $p < 0,05$ ) Nebenwirkungsrate im Vergleich zu Vollblutspendern, vor allem aufgrund der heute verfügbaren Zellseparatoren und des geschulten Personal, das große Erfahrung mit der Durchführung dieser Verfahren hat. Basierend auf Daten von Kamel et al. [59] und von Vamvakas in Vamvakas EG publiziert: Entscheidungsfindung in der Transfusionsmedizin, Bethesda, MD: AABB Press, 2011, S.134 [20].

regelmäßige Apheresespender eine nachhaltige Verringerung der Thrombozytenzahl entwickeln könnten, dass aber eine klinisch signifikante Thrombozytopenie eher ungewöhnlich ist, wenn die Thrombozytenzahlen regelmäßig überprüft und die Spenderauswahlkriterien eingehalten werden [63]. Zuvor hatten Stohlawetz und Kollegen keinen Unterschied der Thrombozytenzahlen im peripheren Blut zwischen Erst- und Mehrfachapheresespendern beobachtet, obwohl die Mehrfachspender verglichen mit Erstspendern signifikant niedrigere Thrombozytenwerte am Tag 3 nach der Apherese hatten, allerdings die Ausgangswerte wieder am Tag 4 erreichten. Die Autoren schlugen vor, die Anzahl der Thrombozyten als Marker für die Langzeitüberwachung der thrombopoetischen „Kapazität“ der Thrombozyten-spender zu verwenden [62].

Ob regelmäßige Apheresen (bei denen Zitrat routinemäßig als Antikoagulanzen eingesetzt wird) sich nachteilig auf den Knochen- und Mineralstoffwechsels auswirken könnten, ist unbekannt und wissenschaftlich nicht belegt. Eine aktuelle Beobachtungsstudie zeigt im Vergleich zu Kontrollpersonen eine signifikant ( $p < 0,05$ ) niedrigere Knochendichte in der Lendenwirbelsäule von regelmäßigen Apheresespendern. Die Knochendichte war auch in den Oberschenkelknochen und am Oberschenkelhals (wenn auch nicht signifikant) niedriger [64]. Amrein et al. schlussfolgerten aus ihrer Studie, dass, wenn sich ihre Ergebnisse durch kontrollierte randomisierte Studien (RTC) wissenschaftlich bestätigen sollten, Strategien aufgezeigt werden sollten, wie solche langfristigen Auswirkungen von regelmäßigen Apheresespenden auf den Knochen- und Mineralstoffwechsel zu verhindern sind [64].

## Grundsätze zur Indikation und Indikationsbereichen

### Indikation und Indikationsbereiche für die Transfusion von Thrombozyten

Der Begriff »Indikation« ist von zentraler Bedeutung sowohl für die Medizin als auch bei Arzneimitteln ein Kernbegriff. Die Indikation bezeichnet die für ein Medikament geeigneten Anwendungsgebiete. Als Indikation wird daher die mit dem Arzneimittel behandelbare Störung oder Krankheit angegeben. Die Indikation zur Therapie mit Thrombozytenkonzentraten bezieht sich auf den Wirkstoff Thrombozyten und definitiv nicht auf die unterschiedlichen Darreichungsformen, die diesen Wirkstoff Thrombozyten enthalten. Die Thrombozyten im ATK oder PTK stellen ja den relevanten und gewollten Wirkstoff dar und es ist evident, dass beide Produkte Thrombozyten enthalten.

Der Wirkstoff Thrombozyten an sich ist in allen unterschiedlichen Darreichungsformen (ATK, PTK, Intercept-TK, Additivlösung SSP+, etc.) grundsätzlich gleich. Thrombozyten in PTK unterscheiden sich nicht in der Zusammensetzung und Funktionalität von Thrombozyten in ATK z.B. in ihrer Hämostase-Funk-

tionalität, in ihrem Adhäsions- und Aggregationsverhalten, in Transkriptionsfaktoren (Transcription Factors wie GATA-1 oder NF-E2), im Zytoskelet (Cytoskeletal Proteins wie  $\beta 1$  Tubulin, Glycoprotein-Komplex oder „Nonmuscle Myosin Heavy Chain-A“), in der „Rab Geranylgeranyl Transferase“ oder im Zellgehalt der über 300 verschiedenen microRNAs, mRNAs oder anderen Proteomics.

### Behandlung von „immunisierten Patienten“ mit Thrombozytenkonzentraten

„Immunisierung von Patienten“ in dieser Fragestellung bedeutet, dass Patienten Antikörper gegen bestimmte Antigene, die sich auf der Oberfläche von Thrombozyten befinden, gebildet haben. Diese Antikörper können dazu führen, dass transfundierte Thrombozyten, die das entsprechende Antigen besitzen, durch den Antikörper des Patienten beschleunigt abgebaut und zerstört werden. Damit haben die transfundierten Thrombozyten keine adäquate Wirksamkeit und demzufolge hat der Patient ein höheres Blutungsrisiko.

Dabei ist es für die therapeutische Behandlung absolut unbedeutend, in welcher Darreichungsform – ATK oder PTK - der Wirkstoff Thrombozyten dem Patienten verabreicht wird.

Es gibt keine Indikationen/Indikationsbereiche für die Auswahl der Blutkomponenten ATK oder PTK bei immunisierten Patienten. Es gibt eine medizinische Indikation zur Behandlung mit dem Wirkstoff Thrombozyten, die die entsprechende Antigen-Konstellation, gegen die der Patient immunisiert ist, nicht besitzen. Dabei spielt die Darreichungsform mit ATK oder PTK, die diesen spezifischen Wirkstoff Thrombozyten enthält, für die Therapie grundsätzlich keine Rolle.

Wenn aber unterschiedliche Herstellungsverfahren den Wirkstoff Thrombozyten in ihren originären Qualität und im Infektionsrisiko dergestalt verändern, dass der Wirkstoff Thrombozyten in PTK nicht mehr gleichwertig mit dem Wirkstoff Thrombozyten in ATK ist, dann spielt die Darreichungsform allerdings eine maßgebliche und entscheidende Rolle.

### Thrombozytenrefraktärität

Mit der Transfusion von Thrombozyten verbindet der anwendende Arzt die Erwartung, dass die Thrombozytenzahl im Blut des Empfängers post transfusionem signifikant ansteigt. Dies ist jedoch keineswegs immer der Fall. Es gibt eine ganze Reihe von Faktoren, die zu einem so raschen Verbrauch oder Abbau transfundierter Thrombozyten führen, dass die Thrombozytenzahl beim Empfänger überhaupt nicht oder nur für sehr kurze Zeit ansteigt. Dazu gehören, um nur die wichtigsten zu nennen: Die Splenomegalie mit vermehrtem Pooling von Thrombozyten in der Milz, Fieber, Blutungen, große Wundflächen sowie die Sepsis.

Daneben gibt es aber den ausbleibenden Erfolg der Thrombozytentransfusion auch, ohne dass irgendeine dieser Bedingungen vorliegt. In diesen Fällen spricht man von der so genannten Thrombozytenrefraktärität

im eigentlichen Sinn. Ursache der Thrombozytenrefraktärität sind im Empfängerblut zirkulierende Antikörper gegen Antigene, die sich auf der Oberfläche transfundierter Thrombozyten finden. Hier spielen insbesondere Antikörper gegen HLA-Klasse-I-Antigene die Hauptrolle (siehe auch Kapitel Seite 19-20).

Im Falle der Thrombozytenrefraktärität besteht die Indikation zur Gabe von TK, die entsprechend dem HLA-Antigen-Muster von Spender und Empfänger speziell ausgewählt werden. Zusätzliche Voraussetzung ist, dass entweder die HLA- und/oder HPA-Merkmale des Empfängers bestimmt wurden oder dass die genaue Spezifität der Antikörper des Patienten geklärt wurde, damit man weiß, welche HLA- und/oder HPA-Merkmale Spender aufweisen bzw. nicht aufweisen dürfen (Positiv- bzw. Negativselektion geeigneter Spender). Da in Deutschland nur regelmäßige Apherese-Spender HLA- und/oder HPA-typisiert werden, kommen zur Gabe patientenbezogener Thrombozytenkonzentrate nur ATK speziell ausgewählter Spender in Frage.

Die Mehrzahl der Thrombozytapherese-Spender in den universitären und kommunalen, krankenhausintegrierten Blutspendediensten (StKB) sind regelmäßige Dauer-spender und in den wichtigsten HLA-Merkmalen typisiert. HLA-ausgewählte (kompatible) Thrombozytentransfusionen werden nicht nur im Falle von immunisierten Patienten transfundiert, sondern oft auch prophylaktisch. Doppel-ATK werden, soweit es logistisch möglich ist, dem gleichen Patienten transfundiert, um die Spenderexposition zu minimieren (Abbildung 5).

Um solche ATK gewinnen zu können, müssen typisierte ATK-Spender zur Verfügung stehen. Gleichzeitig müssen die Wege und Zeitabläufe kurz sein. Gerade Patienten mit Thrombozytenrefraktärität durchleben überdurchschnittlich oft Episoden schwerer Thrombozytopenie, weil zu den Phasen der hyporegenerativen Thrombozytopenie die Phasen der persistierenden schweren Thrombozytopenie trotz TK-Transfusion hinzukommen. Bei solchen Patienten treten signifikant häufiger Blutungen aller Schweregrade auf, bis hin zu akut lebensgefährdenden Hirnblutungen. Das mediane Überleben hämatologischer Patienten ist bei Thrombozytenrefraktärität nahezu halbiert. Die Frage der raschen Verfügbarkeit geeigneter ATK ist daher für diese Patienten von immenser Bedeutung (quoad vitam!), ganz besonders gerade auch noch solche hämatologischen Patienten keine prophylaktische, sondern eine therapeutische Thrombozytentransfusion erhalten.

Eine sichere und gesicherte Versorgung thrombozytopenischer Patienten mit Thrombozytenrefraktärität gemäß §1 TFG könnte mit nur wenigen Apheresezentren im Bundesgebiet nicht mehr gewährleistet werden. Erstens stände einer zu kleinen Anzahl von Apheresezentren auch nur eine kleine Anzahl an typisierten ATK-Dauer-spendern zur Verfügung. Zweitens wären die Wege vom Apheresezentrum zum Patienten viel länger als sie es derzeit sind. Würden Umstände eintreten, die wegen nicht erfolgreicher Gegenfinanzierung von ATK in großem Umfang zur Schließung von Apheresezentren

führen würden, dann wäre das derzeitige Niveau der Versorgung thrombozytenrefraktärer Patienten mit ausgewählten ATK definitiv nicht mehr aufrecht zu erhalten. Das Ergebnis wäre eine gravierende Gefährdung der derzeit exzellenten Versorgung spezieller, hochgradig blutungsgefährdeter Patienten in Deutschland.

## ATK und PTK - Wirksamkeit und Bewertung

### Wirksamkeit von Thrombozytapheresekonzentraten

Die wichtigste klinische Wirkung von ATK besteht in der Vermeidung von Blutungen im Falle ihres prophylaktischen Einsatzes bzw. in der Beendigung von Blutungen im Falle ihres therapeutischen Einsatzes.

Des Weiteren soll es infolge einer Thrombozytentransfusion zu einem Anstieg der Thrombozytenwerte im Blutbild der Patienten kommen. Da eine ganze Reihe von Faktoren einen Einfluss darauf haben, unter anderem der Thrombozytengehalt des transfundierten Blutprodukts, aber auch das Körperblutvolumen des Empfängers sowie weitere Faktoren, orientiert man sich hier an einem errechneten Wert, dem so genannten Corrected Count Increment (CCI), der nach folgender Formel ermittelt wird:

$$CCI = (\text{Thr.-Anstieg pro } \mu\text{L}) \times (\text{Körperoberfläche in m}^2) / \text{Zahl der transfundierten Thrombozyten in } 10^{11}$$

Dass ATK geeignet sind, sowohl Thrombozytenanstiege im Blutbild hervorzurufen als auch Blutungen vorzubeugen bzw. auch thrombozytopeniebedingte Blutungen zum Sistieren zu bringen, steht außer Frage. In Frage steht, inwieweit hier ATK und PTK gleichwertig sind. Die Mehrzahl aller Thrombozytenpräparate wird bei Patienten mit hyporegenerativer Thrombozytopenie verabreicht. Aktuelle Studien zur Dosierung von TK wurden daher auch an diesem Patientenkollektiv durchgeführt. Man sollte allerdings nicht vergessen, dass ein Teil der TK bei anderen Patienten gegeben wird, zum Beispiel in der operativen Medizin bei herzchirurgischen Patienten oder bei Patienten mit komplexer dynamischer Hämostasestörung im Schock oder in der Sepsis. Studienergebnisse bei hämodynamisch und klinisch stabilen Patienten mit hyporegenerativer Thrombozytopenie können auf andere Patientengruppen nicht einfach ohne weitere randomisierte kontrollierte Studien (RCT) übertragen werden.

### Bewertung der Gleichwertigkeit von PTK und ATK hinsichtlich ihrer Wirksamkeit

Ob der Therapieeffekt von PTK und ATK gleich ist, ist nicht eindeutig geklärt, sondern nach wie vor wissenschaftlich umstritten. Nicht umstritten ist, dass der Therapieeffekt schlechter ist, wenn es sich bei PTK um TK aus einer Produktionslinie handelt, bei der das TK über die Zwischenstufe eines plättchenreichen Plasmas entsteht (sog. PRP-Methode der PTK-Herstellung). Diese Methode findet sich nach wie vor auf dem nordamerikanischen Kontinent. In Europa allerdings werden PTK über die Zwischenstufe des BC hergestellt (sog. BC-

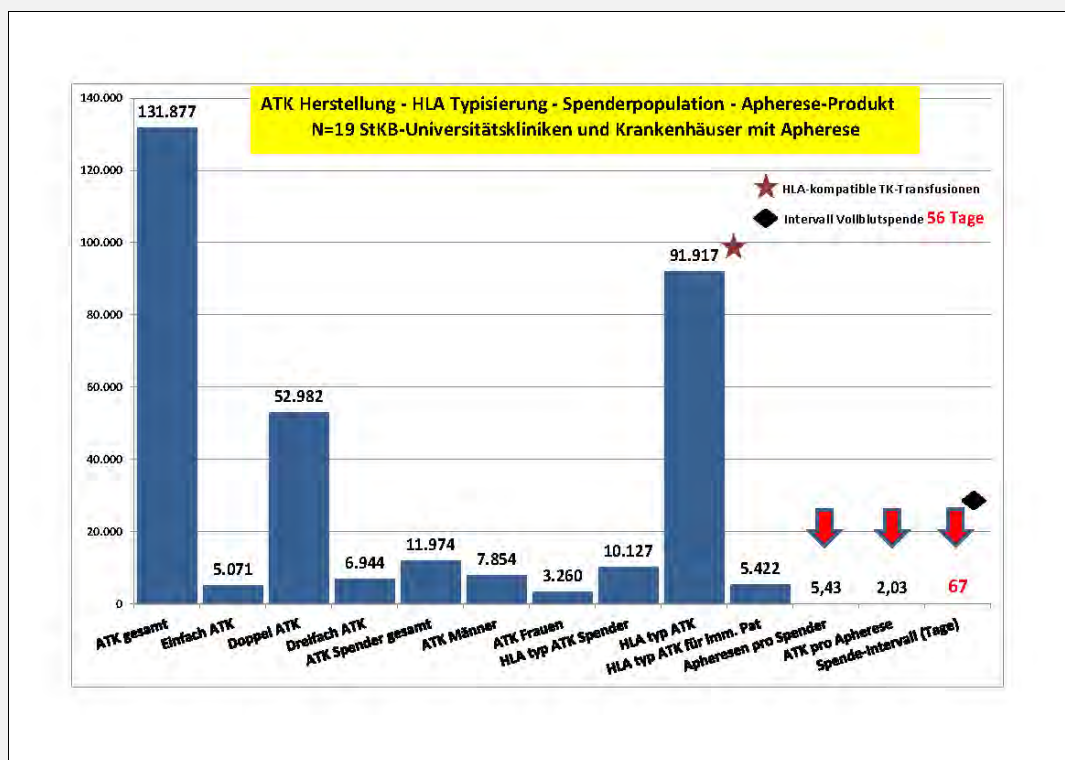


Abbildung 5. ATK-Herstellung, HLA-Typisierung, Spenderpopulation und Anzahl der Split-ATK aus einer Apherese sowie das Spendenintervall von 19 Universitätskliniken und Krankenhäuser, deren Blutspendedienste ATK herstellen.

Methode der PTK-Herstellung). Der Therapieeffekt von PTK ist besser als der Therapieeffekt von PRP-PTK. Ob der Therapieeffekt von PTK und ATK hingegen gleichwertig ist, ist wissenschaftlich umstritten. Die Querschnitts-Leitlinien der BÄK enthalten trotzdem zu dieser Frage den Satz: "Der Therapieeffekt ist für beide Präparate gleich." [4] Dies wird mit drei Literaturstellen belegt, die alle auf fast 20 Jahre alte Arbeiten verweisen. Diese Arbeiten beinhalten insgesamt nur 119 Patienten, von denen jeweils die Hälfte mit PTK oder mit ATK behandelt wurde [1,10,16]. Jede der drei Arbeiten weist gravierende methodische Schwächen auf. In einer Arbeit fehlen für 33% der transfundierten Produkte die CCI-Werte. Dazu fehlt jeder Hinweis, wie sich dieser gravierende Fehler auf die verglichenen Präparatgruppen verteilte [1]. In der zweiten Arbeit zeigten sich deutlich bessere Transfusionsergebnisse für ATK, denen aber jede Bedeutung abgesprochen wurde, weil die beiden zu vergleichenden Gruppen so oft unterteilt wurden, dass sich eine statistische Signifikanz für die gefundenen Unterschiede nicht mehr ergab [10]. Nancy Heddle merkte mit Hinweis gerade auf diese Studie an, dass die Datenlage zum Vergleich von PTK und ATK auffällig heterogen sei [7]. In der dritten Studie

schließlich wurden die meisten ATK HLA-gematched verabreicht, was darauf hinweist, dass deren Empfänger immunisierte Patienten waren, so dass es durchaus bemerkenswert ist, dass die Transfusionserfolge mit ATK bei diesen Patienten so gut waren wie diejenigen von PTK bei nicht immunisierten Patienten [16]. Es gibt keine vergleichbaren Beispiele, die auf einer so schlechten Datenlage basieren, in denen eine so eindeutige Aussage mit so weitreichenden Konsequenzen getroffen wird wie die in den Querschnitts-Leitlinien der BÄK, nämlich, dass der Therapieeffekt von PTK und ATK gleich sei. Näheres hierzu ist im Detail in einem Gutachten ausgeführt, das der Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner (BDT) 2011 in Auftrag gab [24]. In Summe liegen in der Literatur allerlei Arbeiten vor, die zu erheblichem Teil durchaus fragwürdige Vergleiche anstellen. Nur zum geringen Teil wurden ATK in Spenderplasma mit PTK im Spenderplasma verglichen, häufiger handelte es sich um Vergleiche von ATK in Spenderplasma mit PTK in additiven Lösungen. In der Summe aller Ergebnisse kann man konstatieren, dass wissenschaftliche Studien vorliegen, die Vorteile für ATK zeigen bzw. dass Studien vorliegen, welche eine Gleichwertigkeit zeigen, aber dass keine wissenschaftli-

chen Studien vorliegen, welche eine Überlegenheit von PTK belegen würden. Es ist diese Gesamtschau, die dazu führen muss, ATK in Spenderplasma für den Goldstandard in der Thrombozytentransfusion zu erklären.

Ein weiterer, wichtiger Aspekt kommt allerdings hinzu: Das Alter der TK zum Transfusionszeitpunkt. In zahlreichen Studien zu ATK ebenso wie zu PTK ist klar gezeigt worden, dass das Alter von TK zum Transfusionszeitpunkt den Transfuserfolg maßgeblich beeinflusst. Je frischer Thrombozyten zum Transfusionszeitpunkt sind, desto höher ist der mit ihnen erzielte CCI-Wert. Daten zum Alter der außerhalb von Studien applizierten TK bei Transfusion liegen leider nicht in nennenswertem Umfang vor. Man ist hier also nolens volens auf Spekulationen angewiesen. Bei einer Vielzahl krankenhauses integrierter Blutspendedienste mit Thrombozytapherese handelt es sich um in Häuser der Maximalversorgung mit in aller Regel sehr kurzen Intervallen zwischen Herstellung und Freigabe der Thrombozytenkonzentrate. Sollte es so sein, dass ATK zum Zeitpunkt der Transfusion im Schnitt frischer sind als PTK - und es deutet viel daraufhin -, so wären ATK alleine aus diesen produktionstechnischen und logistischen Gründen im Vergleich klinisch deutlich wirksamer [24].

### **Prophylaktische und therapeutische Thrombozytentransfusion - Dosierung und Spenderexposition**

#### **Zur Frage der Dosierung in der Thrombozytentransfusion**

Zur Frage der richtigen Dosierung in der Thrombozytentransfusion sind in den letzten Jahren wichtige Studien publiziert worden. Die meiste Beachtung gefunden hat hierbei der so genannte PLADO-Trial [14]. Hierbei handelte es sich um eine multizentrische klinische Studie an 1272 Patienten in den USA, von denen am Ende 1152 voll auswertbar waren. Diese Patienten erhielten wegen hyporegenerativer Thrombozytopenie prophylaktisch ATK oder PTK, wobei ein Transfusionstrigger von 10.000/ $\mu$ L verwendet wurde. Die Patienten wurden in drei Vergleichsgruppen randomisiert und erhielten je Transfusionsereignis 1,1 oder 2,2 oder 4,4  $\times 10^{11}$  Thrombozyten pro  $m^2$  Körperoberfläche. Die Frequenz von Blutungsereignissen aller WHO-Schweregrade war in den drei Behandlungsgruppen gleich.

Die mediale Körperoberfläche der in dieser Studie behandelten Patienten war in allen drei Behandlungsgruppen jeweils 1,9  $m^2$ . Diese Körperoberfläche entspricht auch der durchschnittlichen Körperoberfläche in Deutschland lebender Patienten. Verwendet man die Formel nach DuBois zur Kalkulation der Körperoberfläche und die Daten des Mikrozensus 2009 zu den durchschnittlichen Körpermaßen in Deutschland lebender Menschen, so ergibt sich für erwachsene Frauen eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,75  $m^2$ , für erwachsene Männer eine von 2,02  $m^2$  und für alle Erwachsenen

zusammen eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,88  $m^2$ .

Für den Durchschnittsempfänger mit 1,9  $m^2$  Körperoberfläche bedeutete die körperoberflächenadaptierte Dosierung in PLADO-Trial also eine Einzeldosis von 2,1 bzw. 4,2 bzw. 8,4  $\times 10^{11}$  Thrombozyten. Bisher wurden in Deutschland zumeist ein durchschnittlicher Thrombozyten-Gehalt von 3  $\times 10^{11}$  Thrombozyten je hergestelltem ATK bzw. PTK angestrebt. Bezogen auf den Durchschnittsempfänger liegt also die bisher gebräuchliche Standarddosierung in der Thrombozytentransfusion hierzulande genau in der Mitte zwischen der niedrigen und der mittleren Dosis im PLADO-Trial. Evidenzbasiert ist seit dieser Studie die Aussage, dass es möglich ist, bei körperoberflächenadaptierter Dosierung die Einzeldosis auf 1,1  $\times 10^{11}$  Thrombozyten pro  $m^2$  Körperoberfläche zu begrenzen, sofern Patienten mit hyporegenerativer Thrombozytopenie prophylaktisch mit Thrombozyten transfundiert werden. Zumindest erwähnt sei dabei, dass im Niedrigdosisarm des PLADO-Trials die Thrombozyten-Einzeldosis nur bei 86% der Transfusionen im Zielbereich lag, in den anderen beiden Armen dagegen bei 98% bzw. 93%. Zieldosisüberschreitungen kamen kaum vor, Abweichungen waren in der Regel Zieldosisüberschreitungen. Keineswegs evidenzbasiert ist mit dem PLADO-Trial allerdings die weitergehende Annahme, dass man den derzeit in Deutschland noch üblichen durchschnittlichen Thrombozyten-Gehalt von 3  $\times 10^{11}$  Thrombozyten je hergestelltem ATK bzw. PTK gefahrlos absenken kann oder sollte.

Im Gegenteil ist hier Vorsicht angebracht. Dies ergibt sich aus der zweiten wichtigen Studie zur Frage der Dosierung in der Thrombozytentransfusion, dem so genannten StoP-Trial [8]. In dieser ebenfalls prospektiven randomisierten klinischen Studie in den USA, Kanada und Norwegen wurden ebenfalls Patienten mit hyporegenerativer Thrombozytopenie prophylaktisch unter Verwendung eines Transfusionsträgers von 10.000/ $\mu$ L mit ATK oder PTK transfundiert. In dieser Studie erfolgte die Randomisierung in zwei Arme mit jeweils *nicht* körperoberflächenadaptierter Dosierung. Im so genannten Standarddosisarm erhielten die Patienten je Transfusionsereignis 3 - 6  $\times 10^{11}$  Thrombozyten, im so genannten Niedrigdosisarm 1,5 - 3  $\times 10^{11}$  Thrombozyten, jeweils ohne Anpassung an die Körperoberfläche. Diese Studie musste nach Einschluss von nur 120 Patienten abgebrochen werden, nachdem im Niedrigdosisarm insgesamt bei drei von 58 Patienten Blutungsereignisse des WHO-Schweregrades 4 aufgetreten waren: einmal unilaterale Retina-Einblutungen, einmal bilaterale Retina-Einblutungen und einmal ein subdurales Hämatom.

Es ist im Nachhinein vielerorts bedauert worden, dass in diesem StoP-Trial vorab das Abbruchkriterium von 5% Blutungsereignissen des WHO-Schweregrades 4 definiert worden war. Es ist darüber spekuliert worden, ob es sich bei den zum Studienabbruch führenden Blu-



tungsereignissen um bedauerliche Zufälle gehandelt haben könnte.

Betrachtet man jedoch weitere Daten aus den publizierten Studienergebnissen des PLADO-Trial und des StoP-Trial genauer, so muss man sich schon fragen, warum das sehr ernst zu nehmende Ergebnis dreier Blutungsereignisse des WHO-Schweregrades 4 im StoP-Trial klein geredet wird. Immerhin entsprach diese Studie in einer sehr entscheidenden Hinsicht viel mehr dem allort üblichen Vorgehen in der Thrombozytentransfusion, das sich dadurch charakterisieren lässt, dass erwachsene Empfänger Standardpräparate mit einem in einem bestimmten Korridor liegenden Thrombozytengehalt ohne jede Anpassung der Dosierung an die Körperoberfläche erhalten. Insofern entspricht der StoP-Trial der verbreiteten klinischen Routine, der PLADO-Trial jedoch nicht. Es steht außer Frage, dass bei einer Dosierung von  $1,5 - 3 \times 10^{11}$  Thrombozyten je Transfusionsereignis ohne Anpassung an die Körperoberfläche bei schwereren Patienten im StoP-Trial eine bezogen auf die Körperoberfläche deutlich niedrigere Dosierung resultieren konnte als im Niedrigdosis-Arm des PLADO-Trial.

Auch im Hinblick auf die Ergebnisse des StoP-Trial muss man wieder darauf hinweisen, dass man mit dem derzeit in Deutschland noch üblichen durchschnittlichen Thrombozyten-Gehalt von  $3 \times 10^{11}$  Thrombozyten je hergestelltem ATK bzw. PTK genau an der Grenze zwischen dem Niedrigdosis-Arm und dem Standarddosis-Arm des StoP-Trial transfundiert. Solange es in der klinischen Routine dabei bleibt, dass erwachsene Empfänger Standardpräparate mit einem in einem bestimmten Korridor liegenden Thrombozytengehalt ohne Anpassung der Dosierung an die Körperoberfläche erhalten, ist vor einer Absenkung der derzeit üblichen durchschnittlichen Thrombozyten-Dosis von  $3 \times 10^{11}$  Thrombozyten je hergestelltem ATK bzw. PTK zu warnen. Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass sowohl der PLADO-Trial als auch der StoP-Trial an stabilen Patienten mit hyporegenerativer Thrombozytopenie durchgeführt wurde. Weder ist klar, inwieweit die Ergebnisse auf Patienten mit hyporegenerativer Thrombozytopenie und zusätzlichen Risikofaktoren für Blutungen übertragbar sind, noch ist klar, welche Auswirkungen eine Absenkung des durchschnittlichen Thrombozytengehalts eines TK auf die Ergebnisse des Thrombozyteneinsatzes in der operativen Medizin haben würde.

### **Dosierung in der Thrombozytentransfusion und Spenderexposition**

Ausgehend von den Ergebnissen des PLADO-Trials könnte die These vertreten werden, dass die mittlere Zieldosis bei der TK-Herstellung und TK-Transfusion in Deutschland von  $3 \times 10^{11}$  auf  $2 \times 10^{11}$  abgesenkt werden könnte, was einerseits bei den PTK den Übergang von der Verwendung von BCs aus 4 Vollblutspenden zu 3 BCs zur Herstellung eines PTK ermöglichen und andererseits ohne weitere Maßnahme automatisch zu einer nennenswerten und klinisch relevanten Reduktion sämtlicher

Transfusionsrisiken bei der prophylaktischen TK-Transfusion führen würde. Darüber hinaus wäre durch diese Umstellung der Spezifikation der TK ein nicht unerheblicher Effekt zur Kostenreduktion zu erwarten. Diese Forderungen sind weder durch die publizierten Ergebnisse des PLADO-Trials noch durch die Ergebnisse des ebenfalls publizierten StoP-Trials gedeckt. Vielmehr belegen die publizierten Ergebnisse dieser beiden multizentrischen Studien das genaue Gegenteil:

Im PLADO-Trial erhielten die Patienten im mittleren Dosierungsarm während der Studienteilnahme im Median bei 3,0 Transfusionsepisoden  $11,25 \times 10^{11}$  Thrombozyten transfundiert. Im Niedrigdosisarm erhielten die Patienten im Median bei 5,0 Transfusionsepisoden  $9,25 \times 10^{11}$  Thrombozyten transfundiert. Während also die mediane Zahl transfundierter Thrombozyten um 18% niedriger lag, stieg die mediane Zahl der Transfusionsepisoden um 67%. Aber auch, wenn man die Gesamtzahl der Transfusionsepisoden im Niedrigdosisarm von 2.547 mit der der Transfusionsepisoden im mittleren Dosierungsarm von 1.912 vergleicht, entspricht dies einer Steigerung der Transfusionsepisoden um 33% durch Absenkung der Dosis.

Im Fall der Gabe von ATK würde eine solche Strategie eine dramatische Mehrung der Spenderexpositionen bedeuten. Aber auch im Fall der Gabe von PTK steht der möglichen Senkung der eingebrachten Buffy Coats (BCs) von 4 auf 3, also um 25%, eine Steigerung der Spenderexpositionen um mindestens 33% gegenüber. Noch deutlicher wird es, wenn man die Ergebnisse des StoP-Trial differenzierter betrachtet: Hier wurden im Standarddosisarm 325, im Niedrigdosisarm jedoch 553 TK-Einheiten gegeben, was einer Steigerung um 70% entspricht.

Die Ergebnisse der StoP-Trial Studie würden in der prophylaktischen Routine (und dies sind in der Praxis 80 - 90% der Transfusionen) bei Dosiserniedrigung von  $3 \times 10^{11}$  auf  $2 \times 10^{11}$  automatisch zu einer nennenswerten und klinisch relevanten Erhöhung sämtlicher Transfusionsrisiken führen, da sich die Transfusionsfrequenz mit TK deutlich erhöht wäre!

### **Prophylaktische oder therapeutische Thrombozytentransfusion**

In den letzten Jahren sind drei Maßnahmen eingesetzt worden mit dem Ziel, die Anzahl der Thrombozytentransfusionen zur Prävention von Blutungen bei Patienten mit hypoproliferativer Thrombozytopenie, die routinemäßig prophylaktische Thrombozytentransfusionen zur Vermeidung von Blutungen in Folge von Chemotherapie oder Stammzellentransplantation erhalten, zu verringern und um damit letztendlich das Risiko von Infektionsübertragungen oder von immunologischen Komplikationen zu reduzieren. Diese Maßnahmen sind 1. die Reduzierung des Thrombozytengrenzwertes (Transfusionstrigger) für eine prophylaktische Transfusion, 2. die therapeutische Gabe von Thrombozyten im Vergleich zu prophylaktischen Thrombozytentransfusionen [27] und 3. die Gabe niedrig-dosierte (low-

dose) im Vergleich zu Standard-dosierte Thrombozytenkonzentraten. Vor kurzem haben Estcourt et al. [28] eine umfangreiche Darstellung der verfügbaren Evidenz zur Effektivität und Sicherheit dieser drei Maßnahmen als Cochrane Review erstellt.

In Tabelle 1 wird zusammenfassend die Sicherheit der 3 genannten Maßnahmen bezüglich ihrer Eignung zur Prävention von Blutungen dargestellt, wie aus den Metaanalysen berichtet wurden [28]. Die Maßnahmen haben das Risiko von klinisch signifikanten Blutungen in den randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) nicht erhöht. Trotzdem haben die Meta-Analysen [28] für jedes vorteilhafte Ergebnis der jeweiligen Maßnahme bezüglich der Prävention von Blutungen mindestens einen kritischen Vorbehalt, wie in Tabelle 1 erläutert, mit einbezogen.

Es fanden sich in allen erwähnten Studien keine Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungsraten (adverse reactions) durch die Thrombozytentransfusion. Die Metaanalysen erklären diesen Umstand damit, dass Nebenwirkungen statistisch sehr selten auftreten und aus diesem Grund keine Unterschiede in den Studienkollektiven, die in die RCTs aufgenommen wurden, aufgefallen sind [28].

Das Ziel, die Anzahl der Thrombozytentransfusionen zur Prävention von Blutungen bei Patienten mit hypoproliferativer Thrombozytopenie, die routinemäßig prophylaktische Thrombozytentransfusionen zur Vermeidung von Blutungen in Folge von Chemotherapie oder Stammzell-transplantation erhielten, zu verringern wurde in 2 der 3 Maßnahmen erreicht. Die Reduktion des Thrombozytentriggers sowohl für prophylaktische Transfusionen als auch für therapeutische (eher als mit prophylaktischen) Thrombozytentransfusionen hat zu einer signifikanten ( $p < 0,05$ ) Reduzierung der Anzahl an Thrombozytentransfusionen geführt [28]. In 2 RCTs führte die Reduktion des Thrombozytentriggers von 20,000/ $\mu\text{L}$  auf 10,000/ $\mu\text{L}$  zu einer insgesamt durchschnittlichen Reduktion der Anzahl an prophylaktischen Thrombozytenkonzentrationen um den Faktor 2,09 (95% CI, 0,99 zu 3,20;  $p \leq 0,05$ ) [28]. Im RCT von Rebulli et al. 1997 [29] erhielten die Patienten in der Studiengruppe mit dem niedrigen Transfusionstrigger (Mittelwert  $\pm$  SD)  $7,05 \pm 4,56$  Thrombozytentransfusionen, während die Patienten in der Studiengruppe mit dem hohen Transfusionstrigger  $8,97 \pm 5,17$  Thrombozytentransfusionen erhielten ( $p < 0,05$  – nicht publizierte Daten vom RCT von Rebulli et al., die in die Metaanalysen aufgenommen wurden [28]).

Wenn diese RCT von Rebulli mit dem Studiendesign durchgeführt worden wäre, 1 PTK aus 5 Vollblutspenden für die Transfusion zu verwenden, dann wären Patienten mit niedrigem Transfusionstrigger nur einer Spenderexposition von 35,25 (7,05 x 5) Spendern vergleichbar mit 44,85 (8,97 x 5) Spendern in dem Patientenkollektiv mit hohem Transfusionstrigger ausgesetzt gewesen - ein Unterschied von 9,6 Spenderkontakten pro Patient (Spenderexposition).

Dagegen hätten Patienten, die ausschließlich mit ATK transfundiert worden wären, nur 7,05 respektive 8,97 Spenderkontakte (Spenderexposition) ausgesetzt worden. Entscheidend in dieser Betrachtung der RCT von Rebulli ist, dass Patienten mit ATK und hohem Transfusionstrigger 8,97 Spenderkontakte gehabt hätten, während die Patienten mit PTK und niedrigem Transfusionstrigger 35,25 Spenderkontakte gehabt hätten – ein Unterschied von 26,28 Spenderkontakten (Spenderexpositionen). Aus diesen Gründen wäre der Vorteil (benefit) für Patienten, die ausschließlich mit ATK aus Thrombozytapheresen (all-apheresis platelet supply) versorgt worden wären, um den Faktor 2,7-fach größer (26,28 geteilt durch 9,6) als der Vorteil der vorgesehenen Maßnahme der Reduktion des Transfusionstriggers von 20,000/ $\mu\text{L}$  auf 10,000/ $\mu\text{L}$ , um die Anzahl an Thrombozytentransfusionen bzw. Spenderexpositionen zu verringern [29].

Die erste randomisierte kontrollierte Studie zu therapeutischer versus prophylaktischer Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit hypoproliferativer Thrombozytopenie [22] hat gezeigt, dass die therapeutische im Vergleich zur prophylaktischen Transfusionsstrategie die Anzahl an Thrombozytentransfusionen im Mittel um 33,5% (95% Konfidenz-Intervall [CI], 22,2% zu 43,1%;  $p < 0,0001$ ) bei allen Patienten mit hämatologischen bösartigen Tumoren reduzieren konnte. In die Studie wurden fast ausschließlich ATK mit einer Standarddosis von  $3 \times 10^{11}$  Thrombozyten pro ATK verwendet [22]. Die mittlere Anzahl an Thrombozytentransfusionen war im Mittel 2,44 Einheiten in der Studiengruppe mit prophylaktischer Thrombozytentransfusionen gegenüber 1,63 Einheiten in der Gruppe mit therapeutischer Thrombozytentransfusionen. Jeder Patient in der „therapeutischen“ Gruppe wurde daher im Durchschnitt von 0,81 Transfusionen verschont. Dieser Vorteil wurde zum Teil durch vermehrte EK-Transfusionen in der „therapeutischen“ Gruppe aufgrund verstärkter Blutungen wieder aufgehoben. Obwohl der Unterschied statistisch nicht signifikant war, hatten Patienten in der Gruppe mit therapeutischen Thrombozytentransfusionen durchschnittlich 3,14 Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert im Vergleich zu den Patienten mit prophylaktischen Thrombozytentransfusionen, die mit nur 2,85 EK behandelt wurden. Aber viel entscheidender ist die Tatsache, dass in der Studie von Wandt et al. die Reduktion der Anzahl an Thrombozytentransfusionen um durchschnittlich 0,81 Transfusionen nur mit einer deutlichen Zunahme ( $p < 0,05$ ) von sowohl der klinisch signifikanten (World Health Organization [WHO] Grad 2 oder höher) als auch der lebensbedrohlichen (WHO Grad 4) Blutungen geführt hat. Es kam zu vier (4) Episoden von WHO Grad 4 Blutungen mit prophylaktischen Thrombozytentransfusionen im Vergleich zu 14 WHO Grad 4 Blutungen mit therapeutischen Thrombozytentransfusionen ( $p = 0,016$ ). Die „prophylaktische“ Studiengruppe hatte keine intrazerebralen Blutungen im Vergleich zu 8 intrazerebralen Blutungsepisoden in der „therapeutischen“ Gruppe, von denen 2 tödlich ausgingen.

**Tabelle 1. Sicherheit der Maßnahmen zur Reduzierung prophylaktischer Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit hypoproliferativer Thrombozytopenie\*.**

Maßnahme	Anzahl der RCTs	Positive Ergebnisse auf der Grundlage aller verfügbaren Daten aus den RCTs bezogen auf die Prävention von Blutungen	Kritische Vorbehalte
Reduktion des Transfusions - triggers, der die prophylaktische Thrombozytentransfusion einleitet	3 (2‡)	Im Verhältnis der Probanden mit klinisch-signifikanten† Blutungen fand sich kein Unterschied zwischen der Studiengruppe mit niedrigem und hohem Transfusionstrigger (RR = 1.35; 95% CI, 0.95 zu 1.9)	Die Patienten, die mit dem niedrigen (im Vergleich zu hohem) Thrombozytentrigger transfundiert wurden, hatten mehr klinisch signifikante† Blutungstage (RR = 1.72; 95% CI, 1.22 zu 1.33; p < 0.05)
Therapeutische (statt prophylaktische) Thrombozytentransfusionen	3	Der Anteil der Patienten mit klinisch-signifikanten† Blutungen unterschied sich nicht in beiden Gruppen (RR = 1.66; 95% CI, 0.9 zu 3.04)	Die Zeit, bis eine klinisch signifikante† Blutung stattfand, war (p < 0.05) in der therapeutischen Studiengruppe im Vergleich zur prophylaktischen Gruppe kürzer. Der 95% CI der therapeutischen (statt prophylaktischen) Transfusionen (0.9 zu 3.04) - obwohl statistisch nicht relevant – wurde von den Metaanalysen [28] als “zu breit” angesehen.
Dosisreduktion in den Thrombozytenkonzentraten	6	Der Anteil der Patienten mit klinisch-signifikanten† Blutungen mit der niedrigen Thrombozytendosis pro TK unterschied sich nicht von denen mit der Thrombozyten-Standarddosis (RR = 1.02; 95% CI, 0.93 zu 1.1)	Obwohl die Metaanalysen es mit einbezogen hatten [28], war eine Tendenz zu beobachten, dass ein größerer Anteil der Patienten lebensbedrohliche§ Blutungen hatte (RR = 1.87; 95% CI, 0.86 zu 4.08; p > 0.05)

\* Grundlage ist der systematische Review von Estcourt et al. [28,65].

‡ Zwei randomisierte kontrollierte Studien verglichen die Reduktion des Thrombozytengrenzwerts von 20,000/µL zu 10,000/µL.

† World Health Organization (WHO) Grad 2 oder größer (oder gleich).

§ WHO Grad 4.

Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studien; RR = Risikorate; CI = Konfidenzintervall

gen. Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass alle WHO Grad 4 Blutungen bei Patienten auftraten, die mit einer intensiven Chemotherapie wegen akuter myeloischer Leukämie behandelt wurden. Patienten nach autologer Stammzelltransplantationen hatten keine WHO Grad 4 Blutungen. Wandt et al. [22] kamen zu der Schlussfolgerung, dass die therapeutische Thrombozytentransfusions-Strategie in Verbindung mit einem intensivem Patient Blood Management (PBM), das zeitnahe Therapien bei möglichen zerebralen Blutungsepisoden mit therapeutischen Thrombozytentransfusion einleitet, ein neuer Standard für die Behandlung von Patienten nach autologer Stammzelltransplantation werden könnte. Aufgrund dieser Studie sollte dennoch die prophylaktische Transfusionsstrategie wegen des erhöhten Risikos für lebensgefährlichen Blutungen auch weiterhin die Standardtherapie für Patienten bleiben, die mit Chemotherapie wegen akuter myeloischer Leukämie behandelt werden.

Die Möglichkeit, dass therapeutische (im Gegensatz zu prophylaktischen) Thrombozytentransfusionen zum neuen Therapiestandard von Patienten nach autologer Stammzelltransplantation - und nur für dieses Patientenkollektiv - werden könnten, wird auch von zwischenzeitlichen (2012) Ergebnissen der Trial of Platelet Prophylaxis (TOPP) [30], das zur Zeit in Großbritannien und Australien durchgeführt wird, bestätigt. Abbildung 6 vergleicht die Ergebnisse von Wandt et al. [22] mit denen der TOPP RCT [30], die bisher nicht erhältlich waren. Es muss in diesem Zusammenhang erneut daraufhin gewiesen werden, dass in der Studie von Wandt et al. [22] und die TOPP RCT [30] in beiden Studienarmen (prophylaktische versus therapeutische Thrombozytentransfusion) fast ausschließlich ATK mit der Standard-Dosis von 3 x 10<sup>11</sup> Thrombozyten und keine niedrig-dosierten (low-dose) ATK verwendet wurden.

Im Fall der dritten Maßnahme mit Dosisreduktion der

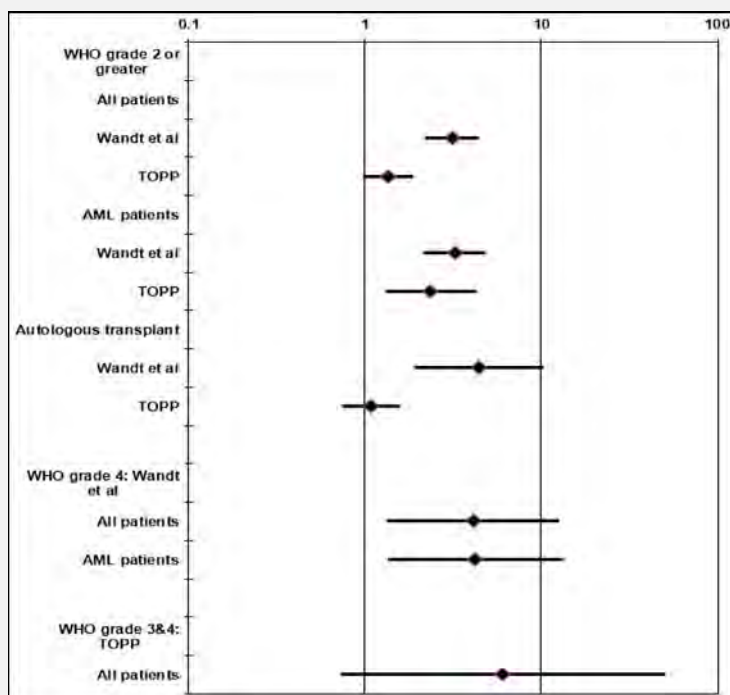


Abbildung 6. Sicherheit von therapeutischen im Vergleich zu prophylaktischen Thrombozytentransfusionen in der Prävention von Blutungen bei hypoproliferativer Thrombozytopenie, basierend auf den Ergebnissen des ersten abgeschlossenen RCT von Wandt et al. [22] und der zwischenzeitlichen Analyse von Trial of Platelet Prophylaxis (TOPP) [30] das im Dezember 2012 beim Meeting of the American Society of Hematology (aufgerufen 6. März 2013) präsentiert wurde [50,65].

Risikorate (RR) und 95% CIs der RR wurden für die klinisch signifikanten Blutungen (WHO Grad 2 oder höher) in jeder RCT für alle Patienten, Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und Patienten nach autologer Stammzellentransplantation ermittelt; in der RCT von Wandt et al. für lebensbedrohliche Blutungen (WHO Grad 4) für alle Patienten und Patienten mit AML; in der TOPP Studie für schwere Blutungen (WHO Grad 3 und 4) für alle Patienten. Jede RR in der Abbildung hat ein 95% CI. Wenn das 95% CI nicht den Nullwert von 1 beinhaltet, ist die Zunahme der Blutungen in der therapeutischen (im Gegensatz zur prophylaktischen) Strategiegruppe statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). In der TOPP Studie beinhaltet daher die Untergruppe "AML" auch manche nicht-AML Patienten nach allogener Stammzellentransplantation. Kein Patient nach autologer Stammzellentransplantation entwickelte lebensbedrohliche Blutungen (WHO Grad 4) in den beiden Studiengruppen der RCT von Wandt et al. Die Studie von Wandt et al. hatte mehr schwere Blutungen verglichen mit der TOPP Studie. Von 391 Patienten mit 644 Behandlungszyklen in der Studie von Wandt et al. hatten 10 WHO Grad 3 Blutungen und 18 WHO Grad 4 Blutungen. Von 598 Patienten in der TOPP Studie haben zum aktuellen Zeitpunkt nur 7 Blutungen von WHO Grad 3 oder 4. Weder die 35%ige Zunahme an WHO Grad 2 oder höheren Blutungen noch die 6-fache Zunahme der WHO Grad 3 und 4 Blutungen in Verbindung mit therapeutischen (im Gegensatz zu prophylaktischen) Thrombozytentransfusionen in der TOPP Studie hat eine statistische Signifikanz erreicht. In der TOPP Studie war der Unterschied in WHO Grad 2 oder höheren Blutungen in Patienten nach autologer Stammzellentransplantation ebenfalls nicht signifikant. Alle vergleichbaren Analysen in der Studie von Wandt et al. zeigen eine signifikante ( $p < 0,05$ ) Erhöhung der Blutungen in der therapeutischen (im Gegensatz zu prophylaktischen) Studiengruppe.

Abkürzungen: AML = akute myeloische Leukämie; TOPP = Trial of Platelet Prophylaxis; WHO = World Health Organization

Thrombozyten in den Thrombozytenkonzentraten (niedrig-dosierte statt Standard-dosierte Thrombozytentransfusion) konnte die Metaanalyse [28] keinen Einfluss auf die Reduzierung der Anzahl an Thrombozytentransfusionen nachweisen. In allen sechs randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), die prophylaktische Thrombozytentransfusionen mit entweder niedrig-dosierten (low-dose) versus standard-dosierten und standard-dosierten versus hoch-dosierten (high-dose) Thrombozytenkonzentraten verglichen, führte eine niedrig-dosierte

Thrombozytentransfusion zu einer deutlichen Zunahme ( $p < 0,05$ ) der Anzahl an Thrombozytentransfusionen mit gleichzeitiger Reduktion der Gesamtdosis an transfundierten Thrombozyten [28]. In allen Studien konnte kein Hinweis gefunden werden, dass die niedrig-dosierte (low-dose) prophylaktische Thrombozytentransfusion zu einer Zunahme an klinisch-signifikanten WHO Grad 2 oder höher bzw. lebensbedrohlichen WHO Grad 4 Blutungen führen. Insgesamt konnten die publizierten Ergebnisse nach abgeschlossenen RCTs keine Un-

terschiede in der Häufigkeit von Transfusionsreaktionen zwischen der Transfusionsstrategie mit niedrig-dosierten und Standard-dosierten Thrombozytenkonzentraten belegen [28].

Im PLADO RCT [14] wurden Patienten nach Stammzelltransplantation oder mit hämatologischen Erkrankungen oder Tumoren und jeweils Chemotherapie mit prophylaktischen Thrombozytentransfusionen mit unterschiedlichen Thrombozytendosen pro ATK oder PTK (niedrig ( $1,1 \times 10^{11}$ ), medium ( $2,2 \times 10^{11}$ ) und hoch ( $4,4 \times 10^{11}$ )) Thrombozyten pro  $m^2$  Körperoberfläche behandelt und verglichen. Im PLADO RCT konnte keine Zunahme der Blutungen mit WHO Grad 2 und höher gefunden werden. Die Inzidenz von Blutungskomplikationen oder anderer Nebenwirkungen war in den drei Dosisgruppen vergleichbar. Patienten im Niedrigdosisarm (low-dose) erhielten im Median  $9,25 \times 10^{11}$  im Vergleich zu  $11,25 \times 10^{11}$  im Standarddosisarm (medium-dose) ( $p = 0,002$ ) und benötigten im Median eine höhere Anzahl an Transfusionen 5 im Vergleich zu 3 im Standarddosisarm ( $p < 0,001$ ) [14] (siehe auch hierzu die Kapitel Seite 31-34).

Eine niedrig-dosierte Thrombozytentransfusionsstrategie kann für Patienten nur dann von Vorteil sein, wenn dieses Therapiekonzept auch mit dem Patient Blood Management (PBM) kombiniert, den Verbrauch von aus Vollblut hergestellten PTK reduziert und die jeweils zweite Hälfte des ATK für die Transfusionen desselben Patienten verwendet wird [32,20]. Eine solche Strategie begrenzt die mediane Spenderexposition für den Patienten während der Phase der hypoproliferativen Thrombozytopenie auf 2,5 Spender im Vergleich zu 15 Spender, falls PTK statt ATK verwendet würden.

Insgesamt kamen die Metanalysen [28] über die Maßnahmen mit der Reduzierung des Thrombozytengrenzwertes (Transfusionstrigger), der eine prophylaktische Transfusion notwendig werden lässt, über die Gabe von therapeutischen im Vergleich zu prophylaktischen Thrombozytentransfusionen [27] und über die Gabe von niedrig dosierter (low-dose) im Vergleich zu standard-dosierter Thrombozytenkonzentraten zu folgenden Schlussfolgerungen, dass:

1. die Sicherheit von Thrombozytentransfusionen mit niedrig-dosierten (low-dose) im Vergleich zu Standard-dosierten ( $3 \times 10^{11}$  Thrombozyten) Thrombozytenkonzentraten basierend auf den vorhandenen Ergebnissen als gesichert angesehen werden kann. Allerdings war in den Metaanalysen eine Tendenz zu beobachten, dass Patienten mit niedrig-dosierten (low-dose) Thrombozytenkonzentraten lebensbedrohliche Blutungen entwickelten [28],
2. weitere randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) erforderlich sind, um die Sicherheit von niedrigen im Vergleich zu hohen Thrombozytengrenzwerten (Transfusionstrigger), die eine prophylaktische Thrombozytentransfusion auslösen, wissenschaftlich zu sichern,
3. randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zu der Sicherheitsfrage von therapeutischen im Vergleich

zu prophylaktischen Thrombozytentransfusionsstrategien wissenschaftlich fehlen und dringend erforderlich sind und

4. randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) erforderlich sind, um die Sicherheit der therapeutischen Thrombozytentransfusionsstrategie in Kombination mit niedrig-dosierten (low-dose) im Vergleich zu standard-dosierten ( $3 \times 10^{11}$  Thrombozyten) Thrombozytenkonzentraten wissenschaftlich zu belegen.

Insofern greifen alle genannten Aspekte und Vergleiche ineinander, nämlich die Untersuchungen mit den Vergleichen zwischen niedrig-dosierten und hoch-dosierten Thrombozytentransfusionen, den Vergleichen mit Reduktion des Transfusionstriggers für die Auslösung der prophylaktischen Thrombozytentransfusion und die Vergleiche zwischen prophylaktischen und therapeutischen Thrombozytentransfusionsstrategien.

Somit stellt sich abschließend die kritische Frage, ob man nach den vorliegenden wissenschaftlichen Studien bei bestimmten Patienten mit hyporegenerativer Thrombozytopenie die bisherige Standardstrategie der prophylaktischen, nach Thrombozytenwerten im Blutbild als Trigger gesteuerten Thrombozytentransfusion verlassen und zu einer nur bei Blutungen intervenierenden Strategie der therapeutischen Thrombozytentransfusion übergehen und/oder ob man die Standarddosis eines Thrombozytenkonzentrates (niedrig-dosiert/halbieren) reduzieren sollte.

In den zwei vorgestellten prospektiven Studien von Wand et al. [22] und Stanworth et al. [15] traten lebensbedrohliche Blutungen der WHO-Schweregrade 3 und 4 häufiger bei Patienten in den Studienarmen mit therapeutischer Thrombozytentransfusion verglichen mit den Patienten mit prophylaktischer Thrombozytentransfusion auf. In der multizentrischen Studie von Wandt et al. kam es in der Behandlungsgruppe mit therapeutischer Thrombozytentransfusion zu acht (8) intrazerebralen Blutungen, von denen zwei (2) tödlich verliefen. Dabei ist zu dieser Studie [22] anzumerken, dass in beiden Studienarmen die Thrombozytentransfusionen mit standard-dosierten ( $3 \times 10^{11}$  Thrombozyten) und *nicht* niedrig-dosierten (low-dose) ATK erfolgte.

Die Ergebnisse dieser beiden Studien werden seither zu Recht äußerst kontrovers diskutiert und bewertet. Professor Wandt hebt in seiner Beurteilung darauf ab, dass die schwerwiegenden intrazerebralen Blutungsereignisse ausschließlich bei Patienten mit AML unter Induktionstherapie auftraten, nicht jedoch bei der zweiten Patientengruppe, nämlich bei Patienten mit autologer Stammzelltransplantation [22]. Andere interpretieren die Studienergebnisse ganz anders, zum Beispiel Frau Professor Slichter, Seattle, die im New England Journal of Medicine vehement darauf insistierte, dass mit den beiden genannten prospektiven Studien klar belegt sei, dass bei Patienten mit hyporegenerativer Thrombozytopenie auch weiterhin die Strategie der prophylaktischen Thrombozytentransfusion die Therapie der Wahl dar-

stelle [13]. Sie verwies insbesondere darauf, dass auch bei Patienten mit autologer Stammzelltransplantation insgesamt an mehr Behandlungstagen Blutungsereignisse der WHO-Schweregrade 2, 3 und 4 auftraten. Außerdem merkte sie kritisch an, dass die intensive Untersuchung der Patienten auf klinische Blutungsereignisse, wie sie in den beiden prospektiven Studien durchgeführt wurde, im klinischen Alltag mit größter Wahrscheinlichkeit nicht entsprechend eingehalten würde, was zu einer inakzeptablen Patientengefährdung führen würde.

### **Die Fragen der Thrombozyten-Dosierung und der Thrombozyten-Transfusionsstrategie in der Zusammenschau**

Bei unkritischer Interpretation der Ergebnisse des PLADO-Trial, des StOP-Trial sowie der prospektiven Studien von Wandt et al. und von Stanworth et al. könnte man zu der Auffassung kommen, daß man gefahrlos die derzeitige durchschnittliche Dosierung in der Thrombozytentransfusion, wie sie in Deutschland mit  $3 \times 10^{11}$  Thrombozyten je ATK oder PTK üblich ist, absenken *und* gleichzeitig bei definierten Patientengruppen von der prophylaktischen zu einer ausschließlichen therapeutischen Thrombozytentransfusion übergehen könne.

Man muss jedoch in aller Deutlichkeit konstatieren, dass die Therapie, die sich dann ergäbe, wenn die therapeutische Thrombozytentransfusion mit niedrig-dosierten (low-dose) Thrombozytenkonzentraten kombiniert würde, hochriskant und nicht im Geringsten evidenzbasiert wäre. Die prospektiven Studien von Wandt et al. und von Stanworth et al. setzten Präparate ein, die überwiegend einer Dosis von  $3 \times 10^{11}$  Thrombozyten je ATK oder PTK entsprachen.

Aus diesen Gründen kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Einsatz von ATK oder PTK mit niedrigerem durchschnittlichem Thrombozytengehalt bei ausschließlich therapeutischer Thrombozytentransfusion das Blutungsrisiko und insbesondere das Risiko von Blutungsereignissen der WHO-Schweregrades 3 und 4 noch wesentlich höher wäre, als es sich ohnehin in diesen Studien zeigte, und auch Patienten betraf, die nicht wegen einer AML eine Induktionsbehandlung erhalten.

### **Pathogenreduktion (Pathogeninaktivierung)**

Zwei Methoden der Pathogenreduktion in TK wurden bisher klinisch getestet. Es handelt sich dabei um die Kombination von Amotosalen-HCl mit UV-A-Licht (Intercept, Cerus Corp., Concord, CA) bzw. von Riboflavin mit UV-A-Licht (Mirasol, TerumoBCT, Lakewood, CO). Zur Pathogeninaktivierungsmethode mit Amotosalen (Intercept) liegen insgesamt vier (4) randomisierte klinische Studien vor, zur Pathogeninaktivierungsmethode mit Riboflavin (Mirasol) liegt nur eine (1) randomisierte klinische Studie vor [9,11,12,19,21]. Die Pathogenreduktion wurde eingeführt und klinische Studien durchgeführt, bevor bekannt wurde, dass Thrombozyten erhebliche Mengen an funktionell wich-

tigen Nukleinsäuren enthalten. Wir wissen heute, dass Thrombozyten ein vielfältiges Transkriptom von ihren Megakaryozyten-Vorläufern enthalten, so dass bis zu ein Drittel aller menschlichen Gene in thrombozytären mRNAs vorhanden sind [34-36]. Thrombozyten nutzen ihre mRNAs als Vorlage für eine De-novo-Proteinsynthese sowohl im Kreislauf als auch während der Lagerung von Thrombozyten in der Blutbank [37-43]. Thrombozyten enthalten auch eine zahlreich vorhandene und vielfältige microRNAs - das sind kurze, 19 - bis 24 -Nukleotide lange, nicht-kodierende RNA-Spezies - und in der Tat einen funktionierenden microRNA-Signalweg, der die mRNAs und die Gen-Transkription reguliert. Dies kann somit die Thrombozytenproteintranslation und Thrombozytenfunktion beeinflussen [42-47]. PR kann die Funktion aller PR-behandelten Thrombozyten zusätzlich neben dem bereits bekannten Verlust von PR-behandelten Thrombozyten (Apoptose) beeinträchtigen [9,19]. Genauer gesagt, kann die PR den Gehalt an thrombozytären microRNAs durch Hemmung der microRNA-Synthese und durch Vernetzung der Doppelstrang-Vorstufen reduzieren [49]. Alternativ kann die durch PR verursachte Zellzerstörung (Apoptose) zu einer Freisetzung von microRNAs aus den Thrombozyten entweder direkt in den Überstand oder in Mikrovesikel führen. Durch die Reduktion der microRNA in den PR-behandelten Thrombozyten wird die Proteinsynthese während ihrer Lagerung in der Blutbank beeinträchtigt. Die qualitative Funktionsschädigung könnte eine Ursache der vermehrten Blutungen bei Empfängern von PR-behandelten (im Vergleich zu unbehandelten) Thrombozyten sein [Osman A, Hitzler WE, Meyer CU, Landry P, Corduan A, Laffont B, Hellstern P, Vamvakas EC and Provost P. Effect of pathogen reduction systems on platelet microRNAs, mRNAs, activation and function. in press].

Thrombozyten erleiden im Rahmen des Prozesses der Pathogenreduktion funktionelle Schäden. Über deren klinische Bedeutung wird heftig diskutiert. Die Frage, ob man den Sicherheitsgewinn oder den Wirkungsverlust stärker gewichten soll, ist bis auf weiteres geklärt. Seit die 2010 publizierte Studie von Kerkhoffs et al. [9] ergab, dass Patienten, die mit Amotosalen (Intercept) pathogenreduzierte TK in der additiven Lösung PAS-III erhielten, signifikant häufiger Blutungsereignisse zeigten als die Patienten, die nicht pathogenreduzierte TK in Plasma oder in PAS-III erhielten, und seit eine Metaanalyse aller Therapiestudien zum Einsatz pathogenreduzierter TK dies bestätigte [19], muss der Einsatz pathogenreduzierter TK kritisch gesehen werden. Auch scheint es so, dass der schädigende Effekt der Pathogeninaktivierung selbst durch Steigerung der Thrombozytenzahl und -menge je Transfusionseinheit nicht vollständig kompensiert werden kann.

Vamvakas hat in einer Metaanalyse der bisher vorliegenden Studien zum Einsatz pathogenreduzierter TK zusätzlich Erklärungen für die in den verschiedenen randomisierten Studien unterschiedlich ausgeprägt gefundene Erhöhung des Risikos klinisch relevanter Blu-

tungen herausgearbeitet [19,50]. Er konnte mit seiner Metaanalyse nachweisen, dass das erhöhte Blutungsrisiko beim Einsatz einer Pathogeninaktivierung der TK umso klarer hervortritt, je weniger die Patienten selektiert werden. Bei einem unselektierten Patientengut hämato-/onkologischer Patienten in der Studie von Kerkhoffs et al. zeigte sich der negative Einfluss der Pathogeninaktivierung am deutlichsten.

In der Studie von Kerkhoffs gab es einen Fall mit einer tödlichen intrazerebralen Blutung im Studienarm mit pathogenreduzierter TK, der allerdings erst nach Beendigung der protokollgemäßen Studienteilnahme eintrat. In der Mirasol-Studie gab es in der Gruppe der Patienten, die pathogenreduzierte TK erhielten, 2 Fälle von intrazerebralen Blutungen, von denen einer tödlich ausging. Schließlich gibt es noch eine kleine Pilotstudie zum Einsatz von mit dem Intercept-Verfahren pathogenreduzierten TK an herzchirurgischen Patienten [23]. Auch in dieser Studie war der CCI-Wert nach Gabe pathogenreduzierter TK statistisch signifikant geringer als nach der Gabe nicht pathogenreduzierter TK. Vor allem in der Studiengruppe, die mit pathogenreduzierten Thrombozytenkonzentraten transfundiert wurde, traten auch intrazerebrale Blutungen bei mehreren Patienten auf (persönliche Mitteilung).

### **Schwere intrakranielle/intrazerebrale Blutungen in allen Studiengruppen in den verschiedenen Studien zur therapeutischen TK-Transfusion und Pathogenreduktion**

Im StoP-Trial, der Studie, in der dosisreduzierte TK ohne Dosisanpassung an die Körperoberfläche der Empfänger gegeben wurden, traten bei drei von 58 Patienten intrakranielle Blutungsereignisse des WHO-Schweregrades IV auf: zweimal Retina-Einblutungen und einmal ein subdurales Hämatom [8].

In der Studie von Wandt et al. zur Frage der Durchführbarkeit einer ausschließlich therapeutischen TK-Gabe bei Patienten mit hyporegenerativer Thrombozytopenie traten bei acht von 197 Patienten im Studienarm mit ausschließlich therapeutischer TK-Gabe intrazerebrale Blutungen auf, von denen 2 tödlich verliefen. Des Weiteren traten in dieser Studie sowohl im Arm der therapeutischen als auch im Arm der prophylaktischen TK-Gabe je 4 Retinablutungen auf [22].

In der Studie von Stanworth et al. zur Frage der Durchführbarkeit einer ausschließlich therapeutischen TK-Gabe bei Patienten mit hyporegenerativer Thrombozytopenie trat bei 1 von 300 Patienten im Studienarm mit ausschließlich therapeutischer TK-Gabe eine intrakranielle Blutung auf, deren Art nicht näher beschrieben ist, im Prophylaxe-arm wiederum keine [15].

In der Studie von Kerkhoffs gab es einen Fall mit einer tödlichen intrazerebralen Blutung im Studienarm mit pathogenreduzierter TK, der vermerkt werden muss, auch wenn er erst nach Beendigung der protokollgemäßen Studienteilnahme eintrat [9].

Im EuroSprint-Trial traten bei Patienten, die pathogenreduzierte TK erhielten, 6 Fälle von Blutungen am Auge, davon 3 Retinaeinblutungen auf [21].

In der Mirasol-Studie gab es in der Gruppe der Patienten, die pathogenreduzierte TK erhielten, 2 Fälle von intrazerebralen Blutungen, ein Patient starb [12].

Intrakranielle Blutungen treten im Zusammenhang mit schweren Thrombozytopenien, aber auch mit sehr hohen Leukozytenzahlen bei akuten Leukämien sowie bei anderen raumfordernden Prozessen wie intrazerebralen Mykosen bei solchen Patienten auf. Man unterscheidet hierbei frühe intrazerebrale Blutungsereignisse, die zum Teil erst zur Diagnose Leukämie und Thrombozytopenie führen, von späten Blutungsereignissen, die erst während der Therapie zum Beispiel einer Leukämie oder eines Lymphoms auftreten. Begleitende plasmatische Gerinnungsstörungen, z. B. die häufige Verbrauchskoagulopathie bei akuter Promyelozytenleukämie, erhöhen das Risiko intrakranieller Blutungen erheblich.

In diesen prospektiven Studien mit intrakraniellen Blutungsereignissen wurden Modifikationen gegenüber dem etablierten Standard der prophylaktischen TK-Transfusion bei Patienten mit hyporegenerativer Thrombopenie untersucht: 1. Dosisreduktion jedes einzelnen TK-Transfusionsereignisses; 2. therapeutische statt prophylaktische TK-Gabe; 3. Pathogeninaktivierung von TK. In den klinischen Studien zu allen drei Modifikationen traten in den Patientengruppen, die mit Modifikationen gegenüber dem Standardvorgehen der prophylaktischen Gabe von ausreichend dosierten und nicht pathogenreduzierten TK behandelt wurden, intrakranielle Blutungen auf. Zum Teil waren es Retinaeinblutungen, zum Teil sogar intrazerebrale Blutungen. In den Vergleichsgruppen gab es jeweils viel weniger solche Ereignisse, insbesondere keine intrazerebralen Blutungen.

Da Patienten mit bestimmten Risiken wie begleitenden plasmatischen Gerinnungsstörungen oder schon eingetretenen WHO Grad 4 Blutungen in den genannten prospektiven Studien ausgeschlossen waren, handelt es sich bei den hier zu bewertenden intrakraniellen Blutungen um so genannte spät auftretende Ereignisse.

Zusammenfassend lässt sich für die zitierten Studien folgender Unterschied in der Studiengruppe zur Kontrollgruppe hinsichtlich schwerer intrakranieller/intrazerebraler Blutungen festhalten:

- Patienten mit hyporegenerativer Thrombozytopenie, die prophylaktisch nicht pathogenreduzierte TK in herkömmlicher Dosierung erhalten, erleiden mit beachtlich großer Wahrscheinlichkeit keine intrakraniellen und vor allem keine intrazerebralen Blutungen. In allen aufgeführten Studien bis auf die Studie von Wandt et al. gab es in den Standard-Behandlungsarmen keine intrakraniellen und in ausnahmslos allen Studien keine intrazerebralen Blutungen.
- Patienten, bei denen die Dosis je Thrombozytentransfusionsereignis ohne Anpassung an das Körper-

gewicht reduziert wird, sind von intrakraniellen Blutungen bedroht.

- Patienten, die pathogenreduzierte TK erhalten, sind von intrakraniellen Blutungen bedroht.
- Patienten, die TK nicht mehr prophylaktisch mit einem Transfusionstrigger von 10.000/ $\mu$ L erhalten, sondern nur noch therapeutisch, sind von intrakraniellen Blutungen und vor allem interzerebralen Blutungen ganz besonders bedroht.

### **Kostenerstattung ZE von ATK und PTK - Arzt-Haftungsrecht**

#### **Zusatzentgelte für TK im Fallpauschalenkatalog**

Gemäß § 17b Abs. 1 und 3 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) ist für die Vergütung der allgemeinen Krankenhausleistungen ein durchgängiges, leistungsorientiertes und pauschalierendes Vergütungssystem eingeführt worden. Der GKV-Spitzenverband und der Verband der privaten Krankenversicherung vereinbaren gemeinsam mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft gemäß § 17b Abs. 2 KHG auch dessen jährliche Weiterentwicklung und Anpassung, insbesondere an medizinische Entwicklungen, Kostenentwicklungen, Verweildauerverkürzungen und Leistungsverlagerungen zu und von anderen Versorgungsbereichen, und die Abrechnungsbestimmungen, soweit diese nicht im Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) vorgegeben werden. In diesem Zusammenhang vereinbaren sie gemäß § 9 Abs. 1 Nrn. 1 bis 3 KHEntgG einen Fallpauschalenkatalog nach § 17b Abs. 1 Satz 10 KHG, einen Katalog ergänzender Zusatzentgelte nach § 17b Abs. 1 Satz 12 KHG sowie die Abrechnungsbestimmungen für diese Entgelte.

Seit Jahren sieht der jeweils gültige Fallpauschalenkatalog bei der Anwendung von TK bei stationären Behandlungsfällen Zusatzentgelte vor, mit denen zwar nicht der gesamte Aufwand einer TK-Applikation, aber doch zumindest die Beschaffungskosten refinanziert werden sollen. Dazu existieren in der derzeit, 2013, gültigen, aber auch in der für 2014 anzuwendenden Fassung des Fallpauschalenkatalogs drei verschiedene Zusatzentgelte:

- Das ZE 84 für ATK
- Das ZE 94 für PTK
- Das ZE 108 für speziell ausgewählte TK bei immunisierten Pat., wobei es sich dabei in aller Regel um ATK von bestimmten Spendern handelt.

Dabei existieren nur folgende einschränkende Abrechnungsbestimmungen: 1 einzelnes ATK kann nur bei unter 15 Jahre alten Empfängern mit einem ZE 84 abgerechnet werden. 2 oder auch 3 PTK können nur bei unter 15 Jahre alten Empfängern mit einem ZE 94 abgerechnet werden. Ein einzelnes PTK kann überhaupt nicht abgerechnet werden. Warum in Fällen mit Gabe von 2 oder 3 TK an über 15 Jahre alte Empfänger während eines stationären Aufenthalts das ZE 84 bei Anwendung von ATK, nicht aber das ZE 94 bei Anwen-

dung von PTK abgerechnet werden kann, wird nicht begründet.

In einzelnen Fällen mit Gabe von 2 oder 3 TK während eines stationären Aufenthalts kann die Anwendung von ATK nicht nur mittels eines ZE 84 abgerechnet werden, sondern es kann im Grouper zur Ermittlung einer erheblich abweichenden DRG kommen, je nachdem, ob abrechenbare ATK oder nicht abrechenbare PTK eingesetzt werden.

Vor diesem Hintergrund erklärt sich die seit einigen Jahren von Kostenträgern verfolgte Strategie, die Bezahlung des ZE 84 komplett zu verweigern oder sie nur mit Rückforderungsvorbehalt vorzunehmen.

Diese Vorgehensweise ist für die Krankenhäuser in Deutschland in keinster Weise akzeptabel, denn in § 5 Abs. 1 der Fallpauschalenvereinbarung heißt es eindeutig und klar: „Zusätzlich zu einer Fallpauschale oder zu den Entgelten nach § 6 Abs. 1 KHEntgG dürfen bundeseinheitliche Zusatzentgelte nach dem Zusatzentgeltkatalog nach Anlage 2 bzw. 5 abgerechnet werden. Die Zusatzentgelte nach Satz 1 sind mit Inkrafttreten der Vereinbarung (§ 12) abrechenbar.“

Einige Kostenträger agieren in völliger Missachtung dieser von den Spitzenverbänden im gesetzlich vorgesehenen Verfahren geschlossenen Vereinbarung anders und verweigern die Bezahlung des ZE 84 komplett oder formulieren einen Rückforderungsvorbehalt.

Bedauerlicherweise existiert zu diesem Vorgehen derzeit nur sozialgerichtliche Rechtsprechung über 2 Instanzen aus dem Saarland, die auch noch die Position eines Kostenträgers bestätigte, der die Bezahlung des Zusatzentgelts für ATK verweigerte. Es handelt sich um Verfahren des SG Saarbrücken (S 23 KR 525/08, S 23 KR 530/08 und S 23 KR 100/09) und ein zweitinstanzliches Urteil des LSG Saarland (Urt. v. 22. 8. 2012 - L 2 KR 39/09 / S 23 KR 100/09). In den Urteilen spielen die Gutachten medizinischer Sachverständiger eine wesentliche Rolle [2,3]. Es handelt sich zum einen um das Gutachten eines Chefarztes für Chirurgie im Ruhestand, der in einem Fall ATK für nicht angezeigt erklärte, was das LSG Saarland übernommen hat sowie eines Facharztes für Innere Medizin, der in einem anderen Fall ATK für angezeigt erklärte, aber vom LSG Saarland zitiert wurde, als hätte er das Gegenteil getan.

Aus der zweiten Instanz der Sozialgerichte liegt derzeit weiterhin eine einzige Entscheidung eines einzigen Landessozialgerichts vor, welches die Frage der Abrechenbarkeit von ATK bei einem nicht-immunisierten Empfänger verneint, wobei die vorliegenden medizinischen Gutachten, die sich widersprechen, so behandelt werden, als widersprächen sie sich nicht. Tatsächlich hebt die Entscheidung des LSG Saarland alleine darauf ab, dass PTK billiger sind als ATK, weil unter sachlich fehlgehender Berufung auf medizinische Sachverständigenutachten von einer Gleichwertigkeit von ATK und PTK in jeder Hinsicht ausgegangen wird.



### Therapiefreiheit des Arztes - Haftungsrecht und rechtliche Implikationen

Thrombozytopenische Patienten können sowohl mit ATK oder PTK behandelt werden. Beide Produkte ATK und PTK enthalten den gleichen Wirkstoff Thrombozyten. Ernstzunehmende internationale, wissenschaftliche Stimmen und Publikationen in anerkannten, peer-reviewed Journals sehen keine Gleichwertigkeit von PTK im Vergleich zu ATK hinsichtlich Qualität (CCI, Blutungskomplikationen) und Infektionsrisiken. PTK haben nach einer mathematischen Risikomodellierung des RKI und PEI ein höheres aktuelles Risiko für eine Infektionsübertragung mit bekannten Viren HIV, HBV und HCV im Vergleich zu ATK, wie ebenfalls schon ausführlich dargestellt wurde [56].

Damit handelt es sich bei ATK und PTK um verfügbare Therapiealternativen mit gleichem Indikationsspektrum zur Behandlung mit dem Wirkstoff Thrombozyten, aber mit unterschiedlichen Risiken (bekannte und unbekannte Erreger), mit unterschiedlicher Spenderexposition und mit unterschiedlicher Wirksamkeit und Qualität (CCI, Blutungskomplikationen). ATK und PTK sind aufgrund der unterschiedlichen Risiken und unterschiedlicher Qualität - arzneimittelrechtlich betrachtet - Therapiealternativen. Patienten müssen entsprechend dem Patientenrechtegesetz bei Behandlung mit dem Wirkstoff Thrombozyten über diese Therapiealternative der unterschiedlichen Blutprodukte ATK und PTK aufgeklärt werden.

Beide Präparate, ATK ebenso wie PTK, sind verkehrsfähig. Dies kommt durch ihre arzneimittelrechtliche Zulassung nach den §§ 21 ff AMG zum Ausdruck. Fertigarzneimittel werden nach Überprüfung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nach dem AMG durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen. Mit der Zulassung von ATK durch das PEI wird nicht nur die Verkehrsfähigkeit i. S. des AMG bescheinigt, sondern zugleich auch die Verordnungsfähigkeit im Rahmen der GKV festgestellt, sofern nicht spezielle Regelungen im SGB V das Gegenteil bestimmen. Solche gesetzlichen Ausschlüsse, z. B. auf der Grundlage des § 31 SGB V, gibt es für das Arzneimittel ATK nicht. ATK müssen damit Kraft ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung zum gesetzlichen Leistungsumfang der GKV gehören. Die anderslautenden Urteile des SG Saarbrücken und des LSG Saarland sind daher nach Meinung namhafter Autoren rechtsfehlerhaft [2].

In den ersten zwei Jahrzehnten nach der Welle von Übertragungen von HIV auf Empfänger von Arzneimitteln aus Blut bestand in der Medizin, der Politik und in der Rechtsprechung kein Zweifel, dass ein zentrales Instrument zur Vermeidung der Übertragung transfusionsassoziierteter Infektionen in der Vermeidung vermeidbarer Spenderexpositionen liegt. Das wichtigste Instrument ist insoweit die strenge Indikationsstellung, also der Verzicht auf nicht unbedingt notwendige Transfusionen. In diesem Kontext war aber immer auch die Aufklärung über Eigenblut als Behandlungsalternative ein zentraler Baustein der Risikominimierung - eine

Möglichkeit, die bei der Thrombozytentransfusion medizinisch ausscheidet. Besteht wie bei der Thrombozytentransfusion ein Nebeneinander von vom Einzelspender gewonnenen oder aus Spenderpools hergestellten Präparaten, so ist die Entscheidung für die vom Einzelspender gewonnenen Präparate ein wichtiges Instrument zur Vermeidung nicht notwendiger Spenderexpositionen [2].

Man darf den geschichtlichen Hintergrund des HIV-Skandals nicht verdrängen, sondern muss aus ihm auch heute noch die richtigen Konsequenzen für die Sicherheit im Blutspende- und Transfusionswesen ziehen. In diesem Rahmen muss man dem einzelnen Arzt und insbesondere dem Transfusionsverantwortlichen der Einrichtung das Recht zugestehen, das Blutprodukt auszuwählen, das er für das sicherste erachtet [2]. In der Entscheidung zwischen ATK und PTK spielt die ärztliche Bewertung der Vermeidung von Spenderexpositionen die zentrale Rolle. Es handelt sich bei dieser Entscheidung für eine von zwei Alternativen um einen typischen Fall der so genannten ärztlichen Therapiefreiheit. Diese ärztliche Therapiefreiheit aber ist ein zentrales Element der ärztlichen Profession [2]. Auf dieser ärztlichen Therapiefreiheit zu bestehen ist auch deshalb essentiell, weil Jahre und Jahrzehnte später immer nur der transfundierende Arzt oder der Träger der Einrichtung des transfundierenden Arztes für unerwünschte Transfusionsfolgen haftet.

Prinzipiell hat der behandelnde Arzt Patienten nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik zu behandeln. Dass ein Arzt jedoch generell dazu auch verpflichtet ist, nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik zu handeln, wurde durch ein Urteil des OLG Koblenz vom 20.06.2012 (5 U 1450/11) nochmals ausdrücklich bestätigt. Hiernach besteht für den Arzt grundsätzlich die Verpflichtung, sich auf seinem Fachgebiet regelmäßig weiterzubilden. In führenden Fachzeitschriften publizierte neue Erkenntnisse muss er zeitnah im Berufsalltag umsetzen, wenn sie wissenschaftlich gesichert sind [56].

In der Frage der Verwendung von ATK oder PTK entscheidet heute der einzelne Arzt, in Krankenhäusern insbesondere der Transfusionsverantwortliche der Einrichtung die Frage, ob ATK oder PTK eingesetzt werden sollen. Solange der Arzt die Therapiealternative zwischen ATK und PTK hat, haftet er auch für die Folgen seiner Auswahlentscheidung. Würden PTK über den Fallpauschalenkatalog weiterhin gegenfinanziert werden, dagegen ATK nicht mehr, dann gäbe es einerseits keine ärztliche Therapiefreiheit in der Behandlung mit Thrombozyten, andererseits wäre der verantwortliche Arzt weiterhin haftungsrechtlich verantwortlich. Mit § 1 TFG sollen Wirtschaftlichkeitserwägungen im Blutspende- und Transfusionswesen zurückgedrängt und Sicherheitsaspekte in den Vordergrund gestellt werden. Auslöser war der so genannte „Blutskandal“ vom Herbst 1993. Als Reaktion auf diesen „Blutskandal“ setzte der Bundestag durch Beschluss vom 29.10.1993 gemäß Art. 44 GG den Untersuchungsausschuss „HIV-

Infektionen durch Blut und Blutprodukte“ ein, der am 21.10.1994 seinen 672-seitigen Schlussbericht vorgelegt hat [2]. Ein wesentliches Ergebnis der Arbeit dieses Untersuchungsausschusses war die Feststellung, dass in Hinblick auf die retrospektiv erkennbaren Möglichkeiten, HIV-Übertragungen zu vermeiden, von der Ärzteschaft, der pharmazeutischen Industrie und den zuständigen Behörden des Bundes und der Länder vieles versäumt und wirtschaftliche Überlegungen zu Unrecht in den Vordergrund gerückt worden waren [2]. Im Blutspende- und Transfusionswesen sollen sich daher seit dem Inkrafttreten des TFG im Jahr 1998 Wirtschaftlichkeitsüberlegungen gegenüber Sicherheitsüberlegungen grundsätzlich nicht mehr durchsetzen, wie der normative Programmsatz aus § 1 TFG belegt.

Daher ist es außerordentlich kritisch zu sehen, dass zahlreiche Kostenträger ATK nicht mehr über das im Fallpauschalenkatalog vereinbarte ZE 84 vergüten wollen. Eigentlich müssten sie, ausgehend von ihrer Annahme, ATK seien unwirtschaftlich, was sie tatsächlich gar nicht sind, den gesetzlich vorgesehenen Weg über § 137c SGB V gehen. Nach § 137c Abs. 1 S. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) auf Antrag jede Untersuchungs- und Behandlungsmethode „daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich“ ist [2]. Diesen gesetzlich vorgezeichneten Weg wollen die Kostenträger aber offenbar nicht einschlagen, vermutlich,

weil sie um die geringen Erfolgsaussichten dieses Vorhabens wissen.

Tatsächlich wird ein anderer Weg beschritten, indem versucht wird, über Urteile von Sozialgerichten zur vermeintlichen Unwirtschaftlichkeit von ATK diese vollständig aus der Patientenversorgung zu verdrängen. Dies würde, daran kann kein Zweifel bestehen, tiefgreifend in die derzeitige Struktur des Blutspendewesens in Deutschland eingreifen. Da dies ausschließlich unter so genannten Wirtschaftlichkeitserwägungen geschieht, spielt sich vor allen Augen ab, dass erstmals nach dem Blutskandal 1993 und dem Inkrafttreten des TFG 1998 in einer zentralen strukturellen Entscheidung zur Entwicklung des Blutspendewesens in Deutschland Wirtschaftlichkeitsüberlegungen wieder gegenüber Sicherheitsüberlegungen durchsetzen.

#### **Declaration of Interest:**

No relevant conflict of interest to declare.

Disclosure of financial interests in any company or institution.

Disclosure of any and all pharmaceutical company funding (partial or total).

No involvement of a pharmaceutical/other company.

No competing interests against primary interest, e.g., patients' welfare.

#### **Liste der Abkürzungen**

<b>AMG</b>	Arzneimittelgesetz
<b>ATK</b>	Apherese-Thrombozytenkonzentrat
<b>BC</b>	Buffy Coat
<b>BCs</b>	Buffy Coats
<b>BSD</b>	Blutspendedienst
<b>CALL</b>	Critical Antigenic Leukocyte Load
<b>CCI</b>	Corrected Count Increment
<b>CI</b>	Confidence Intervall
<b>CILL</b>	Critical Immunogenic Leukocyt Load
<b>CMV</b>	Cytomegalie-Virus
<b>EK</b>	Erythrozytenkonzentrat
<b>GFP</b>	Gefrorenes Frischplasma
<b>HBV</b>	Hepatitis B Virus
<b>HCV</b>	Hepatitis C Virus
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz Virus
<b>HLA</b>	Humane Leukozyten Antigene
<b>HPA</b>	Humane Plättchen Antigene

APHERESE- UND POOL-THROMBOZYTENKONZENTRAT

<b>NAT</b>	Nukleinsäure-Amplifikations-Test
<b>PEI</b>	Paul-Ehrlich-Institut
<b>PRP</b>	Plättchen-reiches Plasma
<b>PTK</b>	Pool-Thrombozytenkonzentrat
<b>RKI</b>	Robert-Koch-Institut
<b>RR</b>	Risikorate
<b>RCT</b>	Randomisierte kontrollierte Studien
<b>StKB</b>	Arbeitsgemeinschaft Ärzte staatlicher und kommunaler BSD
<b>TFG</b>	Transfusionsgesetz
<b>TK</b>	Thrombozytenkonzentrat
<b>VB</b>	Vollblut

**Anhang Daten**

**Daten RKI Spendeaktivität 2010; 2012 [73]**

*1	Anzahl Neuspender	514.061	
*2	Anzahl Zytapherese-Spender	36.791	
*3	Anzahl Apherese (s. PEI)	185.517	
*4	Frequenz Apherese	5	*3 geteilt durch *2
*5	Anzahl Mehrfach-ATK	1,87	*15 geteilt durch *3
*6	Intervall Apherese	10 Wochen = 70 Tage	56 Wochen geteilt durch *10

**Daten PEI Herstellung von Blutprodukten 2011;2012 [74]**

*7	Vollblutspenden	4.926.540	
*8	Freigegebene EK	4.756.917	Nach Abbruch und Verlust
*9	Neuspender (s. RKI)	514.061	ca. 10% von *7
*10	Vollblutspenden	4.242.856	verfügbar für PTK nach *8 minus *9
*11	DRK BSD Anteil	3.055.705	72,02% von *10
*12	StKB BSD Anteil	869.362	20,49% von *10
*13	VUBD Anteil	317.366	7,48% von *10
*14	Anzahl TK	573.784	
*15	Anzahl ATK	347.582	
*16	Anzahl PTK	226.202	

**Blutgruppenverteilung (AB0 und Rh (D))**

*17	0	42%
*18	A	40%
*19	B	15%
*20	AB	3%
*21	Rh (D) pos	80%
*22	Rh (D) neg	20%

**Abkürzungen**

A	Vollblutspenden	N
B	Ausschluss wg. Anamnese (z. B. Hb) und wg. Freigabe	Annahme ca. 12,5%
C	Neuspender	Annahme ca. 10%
D	Verlust Buffy-Coat (BC) Herstellung	Annahme ca. 5%
E	Anzahl Vollblutspenden für PTK	N
4	Anzahl der BC für PTK	N
F	Anzahl hergestellter PTK unabhängig der Blutgruppe	N
Rest G	Nicht zu verwendende Vollblutspenden wg nicht durch 4 teilbar	N (0 - 3); Pro Blutgruppe (8) und pro Tag und pro BSD; Unabhängig von BSD und Größe
H	ABO Blutgruppe	%
I	Rh (D) pos bzw. neg	%
J	Anzahl der Vollblutspenden mit gleicher Blutgruppe	N
K	Anzahl hergestellter PTK, die ABO identisch sind	N

**Literaturverzeichnis:**

- Anderson NA, Gray S, Copplestone JA, Chan DC, Hamon M, Prentice AG, Johnson SA, Phillips M, van Waeg G, Oakhill A, Abeyasekera S, Pamphilon DH. A prospective randomized study of three types of platelet concentrates in patients with haematological malignancy: corrected platelet count increments and frequency of nonhaemolytic febrile transfusion reactions. *Transfus Med* 1997;7:33-9.
- Bender AW, Zimmermann R. Vergütung von Apherese-Thrombozytenkonzentraten. Entscheidungsaufbereitung und Anmerkung. *MedR* 2010;28:524-7.
- Bender AW, Zimmermann R. Einsatz von Apherese-Thrombozytenkonzentraten und deren Vergütung im DRG-System. *MedR* 2013;31:237-242.
- Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2008. Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2008.
- Bundesärztekammer und Paul-Ehrlich-Institut. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2010.
- Eder AF, Dy BA, Kennedy JM, Notari Iv EP, Strupp A, Wissel ME, Reddy R, Gibble J, Haimowitz MD, Newman BH, Chambers LA, Hillyer CD, Benjamin RJ. The American Red Cross donor hemovigilance program: complications of blood donation reported in 2006. *Transfusion* 2008;48:1809-19.
- Heddle NM, Arnold DM, Boye D, Webert KE, Resz I, Dumont LJ. Comparing the efficacy and safety of apheresis and whole blood-derived platelet transfusions: a systematic review. *Transfusion* 2008;48:1447-58.
- Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, Kouroukis CT, Hervig T, Klapper E, Brandwein JM, Szczepiorkowski ZM, AuBuchon JP, Barty RL, Lee KA; SToP Study Investigators of the BEST Collaborative. A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood* 2009;113:1564-73.
- Kerkhoffs JL, van Putten WL, Novotny VM, Te Boekhorst PA, Schipperus MR, Zwaginga JJ, van Pampus LC, de Greef GE, Luten M, Huijgens PC, Brand A, van Rhenen DJ. Clinical effectiveness of leukoreduced, pooled donor platelet concentrates, stored in plasma or additive solution with and without pathogen reduction. *Br J Haematol* 2010;150:209-17.
- Klüter H, Dörge L, Maass E, Wagner T, Bartels H, Kirchner H. *In-vivo* evaluation of random donor platelet concentrates from pooled buffy coats. *Ann Hematol* 1996;73:85-9.
- McCullough J, Vesole DH, Benjamin RJ, Slichter SJ, Pineda A, Snyder E, Stadtmauer EA, Lopez-Plaza I, Coutre S, Strauss RG, Goodnough LT, Friley JL, Raife T, Cable R, Murphy S, Howard F 4th, Davis K, Lin JS, Metzler P, Corash L, Koutsoukos A, Lin L, Buchholz DH, Conlan MG. Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT Trial. *Blood* 2004;104:1534-41.
- Mirasol Clinical Evaluation Study Group. A randomized controlled clinical trial evaluating the performance and safety of platelets treated with MIRASOL pathogen reduction technology. *Transfusion* 2010;50:2362-75.
- Slichter SJ. Eliminate prophylactic platelet transfusions? *N Engl J Med* 2013; 368: 1837-8.
- Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, Gernsheimer TB, Ness PM, Brecher ME, Josephson CD, Konkle BA, Woodson RD, Ortel TL, Hillyer CD, Skerrett DL, McCrae KR, Sloan SR, Uhl L, George JN, Aquino VM, Manno CS, McFarland JG, Hess JR, Leissinger C, Granger S. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010;362:600-13.
- Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, Dyer C, Choo L, Bakrania L, Llewelyn C, Littlewood T, Soutar R, Norfolk D, Copplestone A, Smith N, Kerr P, Jones G, Raj K, Westerman DA, Szer J, Jackson N, Bardy PG, Plews D, Lyons S, Bielby L, Wood EM, Murphy MF; TOPPS Investigators. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2013;368:1771-80.

16. Strindberg J, Berlin G. Transfusion of platelet concentrates – clinical evaluation of two preparations. *Eur J Haematol* 1996;57:307-11.
17. Vamvakas EC. Relative safety of pooled whole blood-derived versus single-donor (apheresis) platelets in the United States: a systematic review of disparate risks. *Transfusion* 2009;49:2743-58.
18. Vamvakas EC. The relative safety of pooled whole-blood-derived platelets prepared by the buffy-coat method versus single-donor (apheresis) platelets. *Clin Lab* 2010;56:263-79.
19. Vamvakas EC. Meta-analysis of the randomized controlled trials of the hemostatic efficacy and capacity of pathogen-reduced platelets. *Transfusion* 2011;51:1058-71.
20. Vamvakas EC, Hitzler WE. Consistency and proportionality in policy decision-making in blood safety: the case for an all-apheresis platelet supply in Germany. *Clin Lab* 2013;59:1-22.
21. van Rhenen D, Gulliksson H, Cazenave JP, Pamphilon D, Ljungman P, Klüter H, Vermeij H, Kappers-Klunne M, de Greef G, Laforet M, Lioure B, Davis K, Marblie S, Mayaudon V, Flament J, Conlan M, Lin L, Metzler P, Buchholz D, Corash L; euroSPRITE trial. Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the euroSPRITE trial. *Blood* 2003;101:2426-33.
22. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, Pilz B, Wilhelm M, Thalheimer M, Mahlknecht U, Ho A, Schaich M, Kramer M, Kaufmann M, Leimer L, Schwerdtfeger R, Conradi R, Dölken G, Klenner A, Hänel M, Herbst R, Junghans C, Ehninger G; Study Alliance Leukemia. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* 2012;380:1309-16.
23. Weber CF, Meininger D, Byhahn C, Seifried E, Zacharowski K, Adam E, Henschler R, Müller MM. Konventionelle vs. Pathogen-inaktivierte Thrombozytenkonzentrate bei perioperativer Koagulopathie. Eine prospektive Kohortenstudie. *Chirurg* 2011;82:348-58. Weber CF, Meininger D, Byhahn C, Seifried E, Zacharowski K, Adam E, Henschler R, Müller MM. Konventionelle vs. Pathogen-inaktivierte Thrombozytenkonzentrate bei perioperativer Koagulopathie. Eine prospektive Kohortenstudie. *Chirurg* 2011;82:348-58.
24. Zimmermann R, Bender AW. Pool- versus Apherese-Thrombozytenkonzentrate. Wissenschaftliches Gutachten zur Wertigkeit der Präparate und den rechtlichen Implikationen. Auftraggeber: Berufsverband der Deutschen Transfusionsmediziner e.V. (BDT), Köln, erstellt zum 07.10.2011, veröffentlicht vom BDT am 05.11.2011. Link: <http://www.bdtev.de/wp-content/uploads/2011/05/BDT-Gutachten-ATK-vs-PTK-20111007-Zimmermann-Bender.pdf>
25. Carmen Hurtado, Santiago Bonanad, M<sup>a</sup> Angeles Soler, Vicente Mirabet, Ignacio Blasco, M<sup>a</sup> Dolores Planelles, Alicia De Miguel. Quality analysis of blood components obtained by automated buffy-coat layer removal with a Top & Bottom system (Optipress ©II). *Haematologica* 2000;85:390-395.
26. Oei W, Janssen MP, van der Poel CL, van Steenberghe JE, Rehmet S, Kretzschmar ME. Modeling the transmission risk of emerging infectious diseases through blood transfusion. *Transfusion* 2013 Jul;53(7):1421-8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03941.x. Epub 2012 Nov 1.
27. Stanworth SJ, Hyde C, Brunskill S, Murphy MF. Platelet transfusion prophylaxis for patients with hematological malignancies: Where to now? *Br J Haematol* 2005;131:588-95.
28. Estcourt L, Stanworth S, Doree C, et al. Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with hematological disorders after chemotherapy and stem-cell transplantation. *Cochrane Datab System Rev* 2012:CD004259.
29. Rebullia P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:1870-5.
30. Stanworth SJ, Dyer C, Choo L, et al. Do all patients with hematologic malignancies and severe thrombocytopenia need prophylactic platelet transfusions? Background, rationale, and design of a clinical trial (Trial of Platelet Prophylaxis) to assess the effectiveness of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev* 2010;24:163-71.
31. Department of Health and Human Services. The 2007 National Blood Collection and Utilization Survey Report. Washington, DC:DHHS, 2008.
32. Vamvakas EC. Reasons for moving toward a patient-centric paradigm of clinical transfusion medicine practice. *Transfusion* 2012; DOI 10.1111/j.1537-2995.2012.03825.x
33. Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, et al. Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long in Vamvakas EC. Establishing causation in transfusion medicine and related tribulations. *Transfus Med Rev* 2011;25:81-8.cuba-tion periods. *Lancet* 2006;367:2068-74.
34. Buger P, Dugrillon A, Gunaydin A, Eichler H, Kluter H. Messenger RNA profiling of human platelets by microarray hybridization. *Thromb Haemost* 2003;90:738-48.
35. Gnatenko DV, Dunn JJ, McCorkle SR, Weissmann D, Perrotta PL, Bahou WF. Transcript profiling of human platelets using microarray and serial analysis of gene expression. *Blood* 2003;101:2285-93.
36. Rowley JW, Oler A, Tolley ND, et al. Genomewide RNA-seq analysis of human and mouse platelet transcriptomes. *Blood* 2011;118:e101-11.
37. Tsao CH. Rough endoplasmic reticulum and ribosomes in blood platelets. *Scand J Haematol* 1971;8:134-40.
38. Kieffer N, Guichard J, Farcet JP, Vainchenker W, Breton-Gorius J. Biosynthesis of major platelet proteins in human blood platelets. *Eur J Biochem* 1987;164:189-95.
39. Booyse FM, Rafelson ME, Jr. Studies on human platelets. I. Synthesis of platelet protein in a cell-free system. *Biochim Biophys Acta* 1968;166:689-97.
40. Weyrich AS, Dixon DA, Pabla R, et al. Signal-dependent translation of a regulatory protein, Bcl-3, in activated human platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:5556-61.
41. Evangelista V, Manarini S, Di Santo A, et al. De novo synthesis of cyclooxygenase-1 counteracts the suppression of platelet thromboxane biosynthesis by aspirin. *Circ Res* 2006;98:593-5.
42. Landry P, Plante I, Ouellet DL, Perron MP, Rousseau G, Provost P. Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets. *Nat Struct Mol Biol* 2009;16:961-6.
43. Edelstein LC, Bray PF. MicroRNAs in platelet production and activation. *Blood* 2011;117:5289-96.
44. Bruchova H, Merkerova M, Prchal JT. Aberrant expression of microRNA in polycythemia vera. *Haematologica* 2008;93:1009-16.

45. Nagalla S, Shaw C, Kong X, et al. Platelet microRNA-mRNA co-expression profiles correlate with platelet reactivity. *Blood* 2011; 117:5189-97.
46. Osman A, Falker K. Characterization of human platelet microRNA by quantitative PCR coupled with an annotation network for predicted target genes. *Platelets* 2011;22:433-41.
47. Kondkar AA, Bray MS, Leal SM, et al. VAMP8/endobrevin is overexpressed in hyperreactive human platelets: suggested role for platelet microRNA. *J Thromb Haemost* 2010;8:369-78.
48. Hitzler W, Vamvakas EC. Platelet microRNA profiles and the effect of pathogen reduction on platelet function. *Clin Lab* 2011;57: 451-4.
49. Vamvakas EC. Meta-analysis of the studies of bleeding complications of platelets pathogen-reduced with the Intercept system. *Vox Sang* 2012;102:302-16.
50. <https://login.medscape.com/login/sso/getlogin?urlCache=aHR0cDovL3d3dy5tZWZRzY2FwZS5jb20vdmld2FydGJjbGUvNzc1OTI3&ac=401>
51. Ringwald J, Zimmermann R, Eckstein R. The new generation of platelet additive solution for storage at 22°C: development and current experience. *Transfus Med Rev* 2006; 20: 158-64.
52. Schrezenmeier H, Seifried E. Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? *Vox Sang* 2010;99:1-15.
53. Hardwick J. Blood processing. *Vox Sang ISBT Science Series* 2008;3:148B76.
54. Wilsher C, Garwood M, Sutherland J, Turner C, Cardigan R. The effect of storing whole blood at 22 degrees C for up to 24 hours with and without rapid cooling on the quality of red cell concentrates and fresh-frozen plasma. *Transfusion* 2008;48:2338-47.
55. Offergeld R, Ritter S, Kamp C, et al. Differences in infection risks between pool and apheresis platelets - a mathematic model. *Transfus Med Hemother* 2012;39(suppl 1):1-66. Abstract # P3.02.
56. OLG Koblenz, Urteil vom 20.06.2012, 5 U 1450/11
57. Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zur Sicherheit von Pool-Thrombozytenkonzentraten (PTK) und Apherese-Thrombozytenkonzentraten (ATK) (German). Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 29.11.2011 und 06.11.2012. Available at: <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archivsicherheitsinformationen/2011/ablage2011/2011-11-29-haemovigilanz-stellungnahme-sicherheit-ptk-atk.html>
58. Funk MB, et al. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2010: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen nach § 63c AMG, 2012 (German). Available at: <http://www.pei.de/haemovigilanzbericht>
59. Kamel H, Tomasulo P, Bravo M, et al. Delayed adverse reactions to blood donation. *Transfusion* 2010;50:556-65.
60. Greinacher A, Fendrich K, Brzenska R, et al. Implications of demographics on future blood supply: A population-based cross-sectional study. *Transfusion* 2011;51:702-9.
61. Winters JL. Complications of donor apheresis. *J Clin Apher* 2006;21:132-41.
62. Stohlawetz P, Stiegler G, Jilma B, et al. Measurement of the levels of reticulated platelets after plateletpheresis to monitor activity of thrombopoiesis. *Transfusion* 1998;38:454-8.
63. Lazarus EF, Browning J, Norman J, et al. Sustained decreases in platelet count associated with multiple, regular plateletpheresis donations. *Transfusion* 2001;41:756-61.
64. Amrein K, Katsching C, Sipurzynski S, et al. Apheresis affects bone and mineral metabolism. *Bone* 2010;46:789-95.
65. Vamvakas EC, Hitzler WE. Interventions to Reduce Platelet Prophylactic Transfusions in Patients with Hypoproliferative Thrombocytopenia: Providing Patients with the Full Benefit. *Clin Lab* 2013;59:459-464.
66. Vamvakas EC. The ethics of wasting the donor's gift of buffy coat. *Vox Sang* 2011;100:256-7.
67. Stein J, Besley J, Brook C, Hamill M, Klein E, Krewski D, Murphy G, Richardson M, Sirna J, Skinner M, Steiner R, van Aken P & Devine D. Risk-based decision-making for blood safety: preliminary report of a consensus conference. *Vox Sanguinis* (2011) 101,277-281.
68. Bennett JL, Blajchman MA, Delage G, Fearon M, and Devine D. Proceedings of a Consensus Conference: Risk-Based Decision Making for Blood Safety *Transfusion Medicine Reviews*, Vol 25, No 4 (October), 2011: pp 267-292.
69. Kleinman S, Cameron C, Custer B, Busch M, Katz L, Kralj B, Matheson I, Murphy K, Preiksaitis J, and Devine D. Modeling the risk of an emerging pathogen entering the Canadian blood supply. *TRANSFUSION* Volume 50, December 2010.
70. Watkins NA, Dobra S, Bennett P, Cairns J, and Turner ML. The Management of Blood Safety in the Presence of Uncertain Risk: A United Kingdom Perspective. *Transfusion Medicine Reviews*, Vol 26, No 3 (July), 2012: pp 238-251.
71. Dietz K, Raddatz G, Wallis J, Müller N, Zerr I, Duerr HP, Lefèvre H, Seifried E, and Löwer J. Blood Transfusion and Spread of Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 13, No. 1, January 2007.
72. Yasui Y, Yanai H, Sawanpanyalert P, Tanaka H. A statistical method for the estimation of window-period risk of transfusion-transmitted HIV in donor screening under non-steady state. *Biostatistics* (2002), 3, 1, pp. 133-143.
73. Ritter S, Hamouda O, Offergeld R. Demografie und Spendeaktivität von Blut- und Plasmaspendern in Deutschland Update 2010 und 5-Jahres-Vergleich. *Bundesgesundheitsblatt* 2012,55:914-922,DOI 10.1007/s00103-012-1515-2.
74. Henseler O, Heiden M, Haschberger B, Hesse J, Seitz R. Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 2010 und 2011. *Bundesgesundheitsblatt* 2013, 56:1352-1367,DOI 10.1007/s00103-013-1802-6.
75. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCauley L, Ritchie D, Penney M, Hegazy D and Ironside JW. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004;203:733-739.
76. Frosh A, Smith LC, Jackson CJ, Linehan JM, Brandner S, Wadsworth JDF, Collinge J. Analysis of 2000 consecutive UK tonsillectomy specimens for disease-related prion protein *Lancet* 2004; 364:1260-62.
77. Gill ON, Spencer Y, Richard-Loendt A, Kelly C, Dabaghian R, Boyes L, Linehan J, Simmons M, Webb P, Bellerby P, Andrews N, Hilton DA, Ironside JW, Beck J, Poulter M, Mead S, Brandner S. Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: large scale survey. *BMJ* 2013;347:f5675 doi: 10.1136/bmj.f5675 (Published 15 October 2013).

78. Clewley JP, Kelly CM, Andrews N, Vogliqi K, Mallinson G, Kaisar M, Hilton DA, Ironside JW, Edwards P, McCardle L, Ritchie DL, Dabaghian R, Ambrose HE, Gill ON. Prevalence of disease related prion protein in anonymous tonsil specimens in Britain: cross sectional opportunistic survey. *BMJ* 2009;338:b1442 doi:10.1136/bmj.b1442.
79. Douet JY, Zafar S, Perret-Liaudet A, Lacroux C, Lugan S, Aron N, Cassard H, Ponto C, Corbière F, Torres JM, Zerr I, Andreoletti O. Detection of Infectivity in Blood of Persons with Variant and Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 20, No. 1, January 2014.
80. Martin M, Legras JF, Pouchol E, Trouvin JH. Évaluation du risque transfusionnel vis-à-vis de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France Transfusion risk analysis with regard to vCJD in France. *Transfusion Clinique et Biologique* 13 (2006) 298-303.
81. Lefrère JJ. Le risque de contamination par le prion lors de la transfusion de produits sanguins labiles. The risk of prion contamination through the transfusion of cellular products. *Transfusion Clinique et Biologique* 14 (2007) 25-34.
82. Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood transfusion and blood therapies. *Haemophilia* (2006), 12, (Suppl. 1), 8-15.
83. McCutcheon S, Blanco ARA, Houston EF, Wolf C, Tan BCh, Smith A, Groschup MH, Hunter N, Hornsey VS, MacGregor IR, Prowse CV, Turner M, Manson JC. All Clinically-Relevant Blood Components Transmit Prion Disease following a Single Blood Transfusion: A Sheep Model of vCJD. *PLoS ONE* 6(8): e23169. doi:10.1371/journal.pone.0023169.
84. Lefrère JJ and Hewitt P. From mad cows to sensible blood transfusion: the risk of prion transmission by labile blood components in the United Kingdom and in France. *Transfusion* 2009;49:797-812.
85. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417-21.
86. Dobra SA, Bennett PG. vCJD and blood transfusion: risk assessment in the United Kingdom Variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et transfusion sanguine: estimation du risque au Royaume-Uni. *Transfusion Clinique et Biologique* 13 (2006) 307-311.
87. Vamvakas EC. Decision making in transfusion medicine. ISBN 978-1-56395-828-1. AABB Press 2011.

**Correspondence:**

Walter E. Hitzler  
 Transfusion Center  
 University Medical Center  
 Johannes Gutenberg University Mainz  
 55131 Mainz, Germany  
 E-mail: hitzler@uni-mainz.de