Thrombozytenkonzentrate aus Vollblutspenden – time to say goodbye

Peter Hellstern^a Walter Hitzler^b

^aInstitut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, Klinikum der Stadt Ludwigshafen,

^bTransfusionszentrale des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland

Die Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion der Thrombozyten-Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO [1] haben einen eklatanten logischen Widerspruch in unseren Sicherheitskonzepten zur Herstellung und Anwendung von Hämotherapeutika offen zutage treten lassen. Die Auswahl des Thrombozytenkonzentrats (TK) – Pool-TK aus 4–6 Vollbluteinheiten oder Apherese-TK von Einzelspendern – soll bei nichtimmunisierten Patienten allein von der Verfügbarkeit der Präparate abhängig gemacht werden. Diese Empfehlung wird mit einem Evidenzgrad 1B unterlegt, der weder durch die zitierten [2–4] noch durch eine neuere, nicht zitierte [5] Studie gestützt wird. Es ist zumindest zweifelhaft, ob man aus einer einzigen randomisierten Studie an drei Gruppen von jeweils 17 Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen [4] eine starke Empfehlung ableiten kann, Pool-TK und Apherese-TK als gleichermaßen wirksam und verträglich zu betrachten. Ist nun die Wahl des einen oder des anderen Thrombozytenpräparats bei nichtimmunisierten Patienten allein eine Frage der lokalen Versorgungslogistik? Mitnichten, wie eine genauere Analyse zeigt.

Bei oberflächlicher Betrachtung ist die Spenderexposition bei Transfusion von Pool-TK gegenüber Apherese-TK um Faktor 4–6 erhöht. Dies würde bereits den Sicherheitsgewinn durch NAT-Verfahren zunichte machen [6]. Die wahren Unterschiede in der Spenderexposition zwischen beiden Thrombozytenpräparaten sind jedoch erschreckend: Für die zirka 150 000 jährlich in Deutschland hergestellten Pool-TK werden 620 000 Vollblutspenden benötigt [7], die von durchschnittlich 485 500 Spendern (Bereich: 350 000 bei 1,8 Vollblutspenden pro Jahr bis 620 000 bei einer Vollblutspende pro Jahr) erbracht werden. Die tatsächliche Zahl an notwendigen Spendern dürfte noch wesentlich höher liegen, wenn die AB0-Blutgruppen, das Rh-Merkmal D sowie weitere spezielle Spendermerkmale wie der CMV-Antikörperstatus entsprechend der Normalverteilung in der Bevölkerung berücksichtigt werden. Derzeit

spendet ein Thrombozytenspender zirka 8 Apherese-TK pro Jahr mit steigender Tendenz aufgrund von Doppel-Thrombozytapheresen (Statistik der StKB 2005). Würden 150 000 Apherese-TK statt Pool-TK hergestellt, könnten diese von rund 18 750 Spendern erbracht werden, woraus sich für die Patienten ein Unterschied in der Spenderexposition zwischen Apherese-TK und Pool-TK von durchschnittlich 1:26 ergibt (Bereich: 1:18 bis 1:33). Zieht man auf eine möglichst niedrige Spenderexposition ab, könnte ein Stamm von 4000 Thrombozytenspendern ausreichen, diese 150 000 Pool-TK durch Apherese-TK zu ersetzen. Die Spenderexposition würde sich um nahezu zwei Log-Stufen (!) reduzieren. Abgesehen davon werden mit der Herstellung von 150 000 Pool-TK als Folge einer verminderten Ausbeute bei der Vollblut-Fraktionierung zirka 37 000 l Plasma «verfeuert», die für die Herstellung knapper Plasmaderivate fehlen.

Die Anwendung von Pool-TK begünstigt die AB0- und Rh-inkompatible Thrombozytentransfusion, die wegen möglicher schwerer unerwünschter Wirkungen weitgehend vermieden werden muss. Will man einem Patienten mit Blutgruppe A Rh– zwei AB0- und Rh-identische Pool-TK mit einem Thrombozytengehalt von jeweils mindestens $2,5 \times 10^{11}$ verabreichen, wird eine Tagesserie von mindestens 142 Vollblutspenden benötigt. Sollen die Präparate anti-CMV-negativ sein, sind bereits 315 Vollblutspenden an einem Tag notwendig. Soll ein Patient mit Blutgruppe AB Rh– zwei AB0- und Rh-identische und anti-CMV-negative Pool-TK erhalten, muss auf 3700 Vollblut-Einheiten eines Spendetages zurückgegriffen werden können. Hieraus wird deutlich, dass AB0- und Rh-identische Pool-TK nur von überregionalen Spendediensten flächendeckend bereitgestellt werden könnten, die allerdings mit erheblicher, häufig nicht vertretbarer Zeitverzögerung am Krankenbett ankämen. In der klinischen Routine stellt daher die AB0- und Rh-inkompatible Transfusion von Pool-TK wohl die Regel und nicht die Ausnahme dar. Demgegenüber kann

jegliche AB0- und Rh-gleiche und anti-CMV-negative Thrombozytentransfusion mit 2 Apherese-TK durchgeführt werden, die von einem Spender in einer Sitzung innerhalb 1 h gewonnen werden und innerhalb 1 Tages verfügbar sind.

Nach Transfusion AB0- und Rh-ungleicher TK können schwere unerwünschte Wirkungen auftreten. Die posttransfusionelle Thrombozytenzahl ist niedriger, die Zahl der benötigten TK höher und der Eintritt des Refraktärzustandes erfolgt früher, wenn AB0-inkompatible TK transfundiert werden [8–16]. Patienten, die wegen akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom eine Knochenmarkstransplantation erhielten, hatten eine ungünstigere Prognose, wenn sie AB0-inkompatible TK bekamen [17, 18]. Diese Patienten starben häufiger an Multiorganversagen oder septischem Schock. Die Beobachtung einer retrospektiven Studie, wonach bei Patienten der Herzchirurgie die Transfusion AB0-inkompatibler TK mit einer ungünstigeren Prognose einhergeht, konnte zwar in einer zweiten retrospektiven Analyse nicht bestätigt werden [19, 20]. Der Verdacht einer ungünstigen Wirkung AB0-inkompatibler TK bei diesen Patienten muss jedoch bestehen bleiben, solange er nicht in prospektiven Studien ausgeräumt wurde. Nach Transfusion von minor-inkompatiblen TK der Blutgruppe 0 können schwere Hämolysen auftreten, deren Häufigkeit wahrscheinlich unterschätzt wird [13, 21]. Schwere Hämolysen wurden auch nach Transfusion von Pool-TK beobachtet [13]. Das Risiko der Alloimmunisierung nach Rh-inkompatibler Thrombozytentransfusion ist bei nicht immungeschwächten Patienten signifikant [13]. Die Thrombozyten-Arbeitsgruppe empfiehlt, der AB0-identischen den Vorzug vor der AB0-ungleichen Thrombozytentransfusion zu geben [1]. Vor dem Hintergrund möglicher schwerer Folgen der AB0-ungleichen Thrombozytentransfusion ist diese Empfehlung zu schwach, um AB0-ungleiche Transfusionen auf begründete Ausnahmen zu beschränken, und somit kaum mit unseren Sicherheitsstandards in der Hämotherapie vereinbar. Demgegenüber fordern die britischen Leitlinien sinngemäß die Beschränkung der AB0-ungleichen Thrombozytengabe auf wenige Ausnahmefälle [22]. Würde dieser Standard ein nicht zu bewältigendes logistisches Problem darstellen? Keineswegs.

Niemand zweifelt an der Sinnhaftigkeit der Maßnahmen, die Deutschland die sicherste Hämotherapie der Welt beschert haben. Die mit Einführung der NAT verbundene Reduktion des vorher bereits sehr niedrigen Restrisikos der Übertragung von HIV, HCV und HBV um den Faktor 2–6 [6] lassen wir

uns jährlich einen zweistelligen Millionenbetrag kosten. Gäbe es einen sicheren und praktikablen Labortest zum Nachweis von Prionen, würde er ohne die in anderen Ländern übliche Kosten-Nutzen-Analyse unverzüglich in das Pflichtprogramm der Spenderentstehung einbezogen. Ob Quarantänelagerung von gefrorenem Frischplasma (GFP), Leukofiltration, NAT, «pre-donation sampling» oder Testung auf Anti-HBc, die deutschen Blutspendedienste haben alle logistischen Herausforderungen dieser Maßnahmen zur Reduzierung unerwünschter Wirkungen bewältigt. Angesichts dieser Erfahrungen muss die Frage gestellt werden, ob die mit der Anwendung von Pool-TK verbundenen Sicherheitsrisiken der beängstigend hohen Spenderexposition und der Begünstigung AB0- und Rh-ungleicher Transfusionen weiterhin vertretbar sind. Zumal die Sicherstellung der Versorgung mit Apherese-TK einfach ist, wenn man ihren logistischen Aufwand einmal mit der mittlerweile selbstverständlichen, zeitgerechten Bereitstellung von NAT-getesteten Blutprodukten vergleicht.

Darüber hinaus sprechen weitere Gesichtspunkte für Apherese- und gegen Pool-TK: Apherese-TK erlauben eine wesentlich präzisere und flexiblere Einstellung der Thrombozytenzahl im Präparat. Die derzeitigen Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) 2005 fordern einen minimalen Thrombozytengehalt von 2×10^{11} pro TK [23], der in vielen klinischen Situationen als Einzeldosis nicht ausreicht. Im Sinne einer rationellen Hämotherapie und zur weiteren Reduzierung der Spenderexposition ist in Einklang mit den britischen ($>2,4 \times 10^{11}$) und französischen Richtlinien ($4,7 \pm 1,6 \times 10^{11}$) zu fordern, den minimalen Thrombozytengehalt auf $>2,5 \times 10^{11}$ pro Präparat anzuheben [22, 24]. Zudem können Thrombozytenspenden unmittelbar vor der Apherese auf Thrombozytopathien untersucht werden. Dies ist bei Vollblutspendern, deren Spenden für die Herstellung von Pool-TK verwendet werden, kaum möglich.

Wir streben nach weiteren Sicherheitsgewinnen in der Hämotherapie. Die wirksamste, derzeit umsetzbare Maßnahme wäre der komplette Ersatz von Pool-TK durch Apherese-TK und die weitgehende Einschränkung AB0- und Rh-inkompatibler Thrombozytentransfusionen. Sollten sich die Ergebnisse einer Langzeitbeobachtung bestätigen, wonach Pool-TK gegenüber Apherese-TK mit einem fünffach höheren Risiko septischer Transfusionsreaktionen verbunden sind [25], wäre dies ein weiterer Grund für die Verbannung der Pool-TK aus der modernen Hämotherapie.

Literatur

- 1 Greinacher A, Kiefel V, Klüter H, Kroll H, Pötzsch B, Riess H: Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion der Thrombozyten-Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO. *Transfus Med Hemother* 2006;33:528–543.
- 2 Klüter H, Dörjes I, Maass E, Wagner T, Bartels H, Kirchner H: In-vivo evaluation of random donor platelet concentrates from pooled buffy coats. *Ann Hematol* 1996;73:85–89.
- 3 Strindberg J, Berlin G: Transfusion of platelet concentrates – clinical evaluation of two preparations. *Eur J Haematol* 1996;57:307–311.
- 4 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;7:33–39.

- 5 Arnold DM, Heddle NM, Kulczycky M, Darruthers J, Sigouin C, Blajchman MA: In vivo recovery and survival of apheresis and whole blood-derived platelets: a paired comparison in healthy volunteers. *Transfusion* 2006;46:257–264.
- 6 Offergeld R, Faensen D, Ritter S, Hamouda O: Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000–2002: risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. *Euro Surveill* 2005;10:8–11.
- 7 Haschberger B, Waterkamp A, Heiden M, Seitz R: Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 2001 und 2002. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2005;48:99–119.
- 8 René J, Duquesnoy AJ, Tomasulo PA, Aster RH: ABO compatibility and platelet transfusions of alloimmunized thrombocytopenic patients. *Blood* 1979;54:595–599.
- 9 Heal JM, Blumberg N, Masel D: An evaluation of crossmatching, and ABO matching for platelet transfusions to refractory patients. *Blood* 1987;70:23–30.
- 10 Lee EJ, Schiffer CA: ABO compatibility can influence the results of platelet transfusion. *Transfusion* 1989;29:384–389.
- 11 Heal JM, Rowe JM, Blumberg N: ABO and platelet transfusion revisited. *Ann Hematol* 1993;66:309–314.
- 12 Klumpp TR, Herman JH, Innis S, Pearlman E, Culling N, Kotz KW, Slachta C, Goldberg SL, Mangan KF: Factors associated with response to platelet transfusion following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:1035–1041.
- 13 Lozano M, Cid J: The clinical implication of platelet transfusions associated with ABO or Rh(D) incompatibility. *Transfus Med Rev* 2003;17:57–68.
- 14 Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao K, Kickler T, Lee E, McFarland J, McCullough J, Rodey G, Schiffer CA, Woodson R: Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005;105:4106–4114.
- 15 Aboul Enein A, Hussein EA, Hallouda M: Factors affecting platelet yield and their impact on the platelet increment of patients receiving single donor PLT transfusion. *J Clin Apheresis* 2007;22:5–9.
- 16 Cid J, Lozano M: Lower or higher doses for prophylactic platelet transfusions: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2007;47:464–470.
- 17 Benjamin RJ, McGurk S, Ralston MS, Churchill WH, Antin JH: ABO incompatibility as an adverse risk factor for survival after allogeneic bone marrow transplantation. *Transfusion* 1999;39:179–187.
- 18 Benjamin RJ: ABO-incompatible bone marrow transplantation: the transfusion of incompatible plasma may exacerbate regimen-related toxicity. *Transfusion* 1999;39:1273–1274.
- 19 Blumberg N, Heal JM, Hicks GL, Risher WH: Association of ABO-mismatched platelet transfusions with morbidity and mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2001;41:790–793.
- 20 Lin Y, Callum JL, Coovadia AS, Murphy PM: Transfusion of ABO-nonidentical platelets is not associated with adverse clinical outcomes in cardiovascular surgery patients. *Transfusion* 2002;42:166–172.
- 21 Larsson LG, Welsh VJ, Ladd DJ: Acute intravascular hemolysis secondary to out-of-group platelet transfusion. *Transfusion* 2000;40:902–906.
- 22 British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the use of platelet transfusion. *Br J Haematol* 2003;122:10–23.
- 23 Bundesärztekammer und Paul-Ehrlich-Institut: Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Köln, Deutscher Ärzte-Verlag, 2005.
- 24 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps): Platelet Transfusion: Products, Indications. French Guidelines. French Health Products Agency, June 2003.
- 25 Ness P, Braine H, King K, Barrasso C, Kickler T, Fuller A, Blades N: Single-donor platelets reduce the risk of septic platelet transfusion reactions. *Transfusion* 2001;41:857–861.