

Reduktion des Septikämierisikos bei der Anwendung von Thrombozytenkonzentraten

Bei der 66. Sitzung des Arbeitskreises Blut am 9. Juni 2008 wurde folgende Ergänzung zum Votum 38 (V 38) verabschiedet:

Seit 1995 hat der Arbeitskreis Blut (AK Blut) mit Voten und Stellungnahmen einen kontinuierlichen Verbesserungsprozess bei der Gewinnung von Blut und der Herstellung von Blutkomponenten im Hinblick auf die Vermeidung bakteriell bedingter Transfusionsreaktionen gefördert.

Die 1997 im Votum 16 des AK Blut festgelegten Mindestanforderungen zur Sterilitätstestung von Blutkomponenten definieren einheitliche Testbedingungen und sind Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der in den Jahren 1998, 2001 und 2005/6 deutschlandweit ermittelten Kontaminationsraten von verschiedenen Blutkomponenten. Die auf dieser Basis erhobenen Daten aus den transfusionsmedizinischen Einrichtungen ergeben eine signifikante Reduktion der bakteriellen Kontaminationsraten insbesondere nach Einführung des Predonation Sampling durch das Votum 27 des AK Blut. Insgesamt zeigt sich innerhalb der letzten Jahre eine Reduktion der bakteriellen Kontaminationsraten z.B. bei Erythrozytenkonzentraten (EK) von 0,15 % in 1998 auf 0,029 % in 2005/2006.

Trotzdem zeigen die Hämovigilanzdaten aus der Spontanerfassung, dass in

Deutschland bis heute schwerwiegende septische Transfusionsreaktionen auftreten (■ **Tabelle 1**).

Thrombozytenkonzentrate (TK) bergen im Vergleich zu EK und therapeutischem Plasma das höchste Risiko der bakteriellen Kontamination. In den publizierten Daten zum Screening auf Bakterien liegt die Kontaminationsrate von TK je nach Methodik zwischen 0,01 % [1] und 0,72 % [2]. In Deutschland haben die zuletzt erhobenen Daten zur Qualitätskontrolle aller transfusionsmedizinischen Einrichtungen ergeben, dass sowohl für Pool- als auch Apherese-TK die am Ende der Haltbarkeitsdauer ermittelte Kontaminationsrate bei 0,15 % liegt.

Das Ziel der hier vorgestellten Analyse ist die Identifikation von Risikofaktoren für schwerwiegende septische Reaktionen bei der Transfusion von TK. Die sich daraus ergebende Empfehlung soll mit etablierten Methoden umsetzbar sein und nicht zu einer Einschränkung bei der Patientenversorgung führen.

Spontanerfassung transfusionsvermittelter bakterieller Infektionen nach Arzneimittelgesetz und Transfusionsgesetz

Im Zeitraum von 1997–2007 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut im Rahmen der Spontanerfassung 145 Verdachtsfälle von bakteriellen Infektionen durch Blutkomponenten gemeldet.

In 68 Fällen wurde der Kausalzusammenhang als wahrscheinlich bzw. gesichert eingestuft, davon 34 Fälle mit TK. Bei 20 % der Fälle konnte die Meldung nicht abschließend bewertet werden. Insgesamt kam es zu 9 tödlichen Verläufen, von denen 4 nach der Gabe von EK und 5 nach der Gabe von TK auftraten. Die durch EK übertragenen Erreger waren *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* und *Yersinia enterocolitica* (2 Fälle). Bei den durch TK verursachten Todesfällen fanden sich *Klebsiella pneumoniae* (2 Fälle), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und *Streptococcus pyogenes*. Die 5 TK, die tödliche Septikämien auslösten, wurden am Tag 4 (1 Fall) bzw. am Tag 5 der Haltbarkeitsdauer verabreicht.

Für die Risikobewertung ist zu berücksichtigen, dass im beobachteten Zeitraum

Tabelle 1

Daten aus der Spontanerfassung transfusionsvermittelter bakterieller Infektionen beim Paul-Ehrlich-Institut (Meldungen nach § 16 TFG und § 63 AMG)

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
Verdachtsfälle	5	18	10	10	15	17	11	8	25	16	10	145
gesichert	4	11	5	2	8	6	6	5	10	6	5	68
Todesfälle nach EK-Transfusion	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Todesfälle nach TK-Transfusion	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	5

pro Jahr in Deutschland etwa die 10-fache Menge an EK (um 4 Millionen) im Vergleich zu TK (300.000 bis 400.000) transfundiert wurde. Daraus ergibt sich, dass das Risiko einer schwerwiegenden transfusionsvermittelten bakteriellen Infektion bei der Anwendung von TK am höchsten ist.

Strategien zur Risikoreduktion

Screening auf bakterielle Kontamination mittels Kulturverfahren

Die vollständige Untersuchung aller TK auf eine bakterielle Kontamination wurde z.B. in den Niederlanden und den USA auf breiter Basis eingeführt. Dabei werden Proben aus allen TK mittels Kulturverfahren auf die Anwesenheit von Bakterien untersucht. Die Probenentnahme erfolgt dabei zu Beginn der Haltbarkeit, die Präparate müssen zum Zeitpunkt der Ausgabe im Kulturverfahren unauffällig sein („Negative-to-date“-Konzept).

Zur Bewertung dieses Konzepts wurden Veröffentlichungen aus den Jahren 2004–2007 zum systematischen Screening von TK auf bakterielle Kontamination mittels eines Kulturverfahrens herangezogen [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Die publizierten Daten von insgesamt über 1,4 Millionen getesteter TK zeigen:

- Es gibt kein einheitliches Verfahren für das Screening auf bakterielle Kontamination in TK. Unterschiede bestehen z.B. in der Nachweismethodik, im Zeitpunkt der Probenziehung, den Probenvolumina und im Freigabeverfahren.
- Es wurden in unterschiedlicher Häufigkeit TK mit Verdacht auf Kontamination erkannt, nur zu einem geringen Teil wurde das Ergebnis durch eine zweite Kultur bestätigt. Ein Teil

der bestätigt positiven TK konnte von der Transfusion ausgeschlossen werden.

- Ein anderer Teil der bestätigt positiven TK wurde „negativ to date“ abgegeben und transfundiert. Die Empfänger dieser TK entwickelten in weniger als 1% der Fälle klinische Symptome einer bakteriellen Infektion, zeigten aber in keinem Fall schwerwiegende Reaktionen.
- In den analysierten Studien wurden insgesamt 30 Fälle von septischen Komplikationen beschrieben, die durch TK verursacht wurden, bei denen die Bakterienkulturen zu keinem Zeitpunkt ein reaktives Ergebnis zeigten. In 6 Fällen kam es zu einem tödlichen Ausgang. In allen tödlich verlaufenden Fällen wurden die TK am 4. Tage nach Entnahme oder später transfundiert.

Zusammenfassend entspricht der prädikative Wert des „Negative-to-date“-Konzepts nicht den Erwartungen. Besonders schwerwiegend ist hierbei, dass die falsch negativen Ergebnisse als systemimmanent beurteilt werden müssen. Die Sensitivität der Kulturmethode zur Detektion von bakteriellen Kontaminationen ist zwangsläufig abhängig vom Zeitpunkt der Probenziehung. Bei einer sehr geringen Ausgangskontamination von wenigen Keimen pro Präparat ist es wahrscheinlich, dass die gezogene Probe keine Bakterien enthält und zu einem negativen Ergebnis führt. Eine späte Probenziehung, die eine vorherige Anreicherung der Bakterien im Präparat erlaubt, ist wegen der kurzen Haltbarkeitsdauer der TK und der langen Untersuchungszeit in den automatisierten Kulturverfahren in der Praxis nicht umsetzbar.

Screening auf bakterielle Kontamination mit Schnelltests

Verfahren zum Nachweis von Bakterien, ohne Anreicherung in einer Kultur, sind wenig sensitiv, können dafür das Ergebnis in kurzer Zeit liefern [8]. Die Probenahme für diese Nachweisverfahren muss möglichst spät nach der Herstellung erfolgen, also zu einem Zeitpunkt, an dem die kontaminierenden Bakterien sich im TK bereits ausreichend vermehrt haben. Damit ist die Testung in der Blutspendeeinrichtung aus logistischen Gründen kaum realisierbar. Eine Testung direkt vor der Transfusion wäre optimal für die Anwendung von Schnellmethoden, stellt aber besondere Anforderungen an die patientennahe Laborstruktur. Für keine der verfügbaren Schnellmethoden (z.B. Durchflussszytometrie, Nukleinsäure-Amplifikations-Technik (NAT), Antigen-Nachweis) gibt es bislang ausreichende Erfahrungen in der Praxis. Eine Empfehlung zur Anwendung dieser Methoden kann daher zurzeit noch nicht gegeben werden.

Pathogeninaktivierung

Thrombozytenkonzentrate, die einem Verfahren zur Pathogeninaktivierung unterworfen wurden, sind in Deutschland erst seit kurzem zugelassen. Diese Verfahren basieren auf der Inaktivierung von Bakterien durch Amotosalen/Licht, deren Effektivität gegen relevante Erreger in mehreren Analysen beschrieben wurde [9]. Dabei ist zurzeit bekannt, dass lediglich Sporenbildner nicht vollständig eliminiert werden können. Die Anzahl der bereits angewendeten pathogeninaktivierten TK weltweit ist noch nicht ausreichend, um das bakterielle Restrisiko abschließend zu beurteilen.

Schlussfolgerung und Konsequenzen

Die analysierten Literaturberichte beschreiben Ergebnisse zum Bakterien-Screening auf Basis des „Negative-to-date-Konzepts“, bei dem Proben innerhalb einer frühen Zeit nach der Spende entnommen und kultiviert werden. Die Daten zeigen, dass mit diesem Verfahren transfusionsassoziierte Todesfälle nicht sicher verhindert werden können. Die Einführung eines Screenings auf bakterielle Kontamination mittels Kulturverfahren („Negative-to-date-Konzept“) ist deshalb nicht zu empfehlen.

Das höchste Risiko geht zweifellos von TK am Ende der Haltbarkeitsdauer aus. Um die Gefahr einer tödlichen Transfusionsreaktion durch kontaminierte TK zu verringern, ist es sinnvoll, die Lagerdauer für TK auf 4 Tage (4×24 h) zu begrenzen, gerechnet ab Mitternacht des Entnahmetages.

Gleichzeitig wird durch die im Votum empfohlene Regelung die Dauer der Verwendbarkeit von TK in Deutschland vereinheitlicht. Diese war bisher, abhängig vom Datum der Erstzulassung, auf 120 Stunden bis maximal 144 Stunden festgelegt.

Durch das Votum wird die Lagerdauer für TK in Deutschland im Mittel um bis zu knapp einem Tag verkürzt. Dadurch wird das Risiko von transfusionsbedingten Septikämien verringert, ohne größere Probleme bei der Patientenversorgung zu verursachen.

Maßnahmen zur Vermeidung von Septikämien bei der Anwendung von Thrombozytenkonzentraten müssen auch vom transfundierenden Arzt ergriffen werden. Daher müssen bei der Anwendung von TK qualitätssichernde Maßnahmen verbindlich gemacht werden. Dazu zählen:

- eine visuelle Präparatekontrolle, um kontaminierte TK bereits vor der Transfusion zu erkennen;
- eine korrekte Transfusionstechnik zur Vermeidung von sekundären Kontaminationen;
- eine engmaschige Patientenüberwachung durch qualifiziertes Personal, um erste Anzeichen einer septischen Reaktion erkennen und adäquate Maßnahmen ergreifen zu können.

Ausblick

Die Vermeidung von Septikämien bei der Transfusion von TK liegt nicht nur in der Verantwortung des Herstellers sondern auch in der des transfundierenden Arztes. Dazu ist es notwendig, die in den Hämotherapie-Richtlinien festgelegten allgemeinen Vorgaben für die Anwendung bei TK zu konkretisieren. Ferner ist ein Standard zu etablieren, der die konsequente Dokumentation, Meldung und Aufklärung von Verdachtsfällen beschreibt.

Unabhängig davon sollte in Studien geprüft werden, ob zur Zeit erhältliche bzw. neu entwickelte Testverfahren für den schnellen Nachweis von Mikroorganismen (Durchflusszytometrie, NAT, andere Testprinzipien) geeignet sind, schwerwiegende Transfusionsreaktionen zu vermeiden.

Sobald ausreichende Hämovigilanzdaten vorliegen, ist eine abschließende Beurteilung des bakteriologischen Restrisikos bei der Verwendung von pathogeninaktivierten TK vorzunehmen.

Dieses Manuskript wurde vom Arbeitskreis Blut am 9.6.2008 verabschiedet. Es wurde von den Mitgliedern der Untergruppe „Bakterielle Sicherheit von Blutkomponenten“ erarbeitet: Dr. Gabriele Walther-Wenke, Dr. Jochen Hoch, Dr. Margarethe Heiden, Prof. Dr. Carl H. Wirsing von König, PD Dr. Markus Funk, Dr. Britt Hornei, Prof. Dr. Walter Däubener

Literatur

1. Ramirez-Arcos S, Jenkins C, Dion J, et al. (2007) Canadian experience with detection of bacterial contamination in apheresis platelets. *Transfusion* 47:421–429
2. te Boekhorst PAW, Beckers EAM, Vos MC, et al. (2005) Clinical significance of bacteriologic screening in platelet concentrates. *Transfusion* 45:514–519
3. Larsen CP, Ezligini F, Hermansen NO, Kjeldsen-Kragh J (2005) Six years' experience of using the BacT/ALERT system to screen all platelet concentrates, and additional testing of outdated platelet concentrates to estimate the frequency of false-negative results. *Vox Sang* 88:93–97
4. De Korte D, Curvers J, de Kort WLAM, et al. (2006) Effects of skin disinfection method, deviation bag, and bacterial screening on clinical safety of platelet transfusions in the Netherlands. *Transfusion* 46:476–485
5. Kleinmann DH, Kamel HAT, Harpool DR, et al. (2006) Two-year experience with aerobic culturing of apheresis and whole blood-derived platelets. *Transfusion* 46:1787–1794

6. Eder AF, Kennedy JM, Dy BA, et al. (2007) Bacterial screening of apheresis platelets and the residual risk of septic transfusion reactions: the American Red Cross experience (2004–2006). *Transfusion* 47:1134–1142
7. Schrezenmeier H, Walther-Wenke G, Müller TH, et al. (2007) Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole blood-derived platelets and apheresis platelets. *Transfusion* 47:644–652
8. Montag T (2006) Möglichkeiten und Grenzen des Screenings von Thrombozyten-Konzentraten auf bakterielle Kontamination. *J Lab Med* 30(2):60–65
9. Knutson F, Alfonso R, Dupuis K, et al. (2000) Photochemical inactivation of bacteria and HIV in buffy-coat derived platelet concentrates under conditions that preserve in vitro platelet function. *Vox Sang* 78:208–216