



Hintergrundinformationen zur Leukozytendepletion

1. Bisheriger Ablauf des Verfahrens

Die Technik der Leukozytendepletion wurde in den letzten Jahren als eine Methode zur Verbesserung der Qualität von Transfusionen (rote Blutkörperchen, Blutplättchen) kontinuierlich weiterentwickelt. Eine konkrete Diskussion über die generelle Einführung der Leukozytendepletion setzte 1997 ein, da im Zusammenhang mit der inzwischen beobachteten neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit (vCJK) die hypothetische Annahme einer Übertragbarkeit durch Blut in den Raum gestellt wurde. Diese Frage ist nach wie vor wissenschaftlich ungeklärt, wie weiter unten ausgeführt wird. In einer Stellungnahme vom 16.9.1998 (s. Anlage) hat der Arbeitskreis Blut ausgeführt, dass die Notwendigkeit einer generellen Einführung der Leukozytendepletion wissenschaftlich nicht belegt sei, dass sie aber aus medizinisch/ärztlicher Sicht wünschenswert sei, sofern technische Schwierigkeiten und einige fachliche Bedenken ausgeräumt und die Kostenfrage geklärt werden könne. Daraufhin trat das Paul-Ehrlich-Institut als die für die Bluttransfusionen zuständige Bundesoberbehörde in ein Stufenplanverfahren nach Arzneimittelgesetz ein, um eine Entscheidung über eine Anordnung zur generellen Einführung der Leukozytendepletion vorzubereiten. Aufgrund der Rückäußerungen der betroffenen Arzneimittelhersteller, in diesem Falle also der Blutspendeeinrichtungen und der Auswertung weiteren Erkenntnismaterials, wie der publizierten Fachliteratur und der Bewertung in anderen Ländern kam das Paul-Ehrlich-Institut zu der Auffassung, dass eine generelle Einführung der Leukozytendepletion angeordnet werden sollte. Wegen der zu erwartenden Kostenbelastung für das Gesundheitssystem wurde das Bundesministerium für Gesundheit um eine Stellungnahme gebeten. Nach eingehender Prüfung und nach Diskussion des Sachverhaltes mit den Bundesoberbehörden und Repräsentanten der Blutspendeeinrichtungen machte Frau Bundesministerin Andrea Fischer den Weg frei durch die grundsätzliche Entscheidung, dass im Interesse der Sicherheit der Blutversorgung die Mehrkosten für die generelle Einführung der Leukozytendepletion vom Gesundheitssystem zu tragen sind. Allerdings gibt es gute Anhaltspunkte dafür, dass durch die verbesserte Qualität und Verträglichkeit der Bluttransfusionen eine Verminderung von Nebenwirkungen und dadurch Einsparungen an andere Stelle erwartet werden können.

2. Technologie der Leukozytendepletion

Eine Leukozytendepletion (im englischen Sprachgebrauch etwas richtiger als „leucoreduction“ bezeichnet) kann grundsätzlich auf zwei verschiedenen Wegen erreicht werden: mittels Passieren des Blutes durch spezielle Filter, welche die Leukozyten zurückhalten, oder bei einer maschinellen Spende von Blutbestandteilen durch geeignete Einstellung des Programmes. Die Filtration wiederum kann in der Blutbank (bereits unmittelbar nach Gewinnung des Blutes oder nach Lagerung) oder am Krankenbett erfolgen. Es hat verschiedene Vorteile, die Filtration bereits vor der



Lagerung des Blutes durchzuführen. Die verwendeten Filter bestehen aus Polyesterfasern, die in eine bestimmte Packungsdichte gepresst werden, so dass Poren definierter Größe entstehen oder aus einem Polyurethanschwamm mit einer definierten Porengröße. Die Leukozyten werden in den Filtern aufgrund verschiedener Mechanismen zurückgehalten. Die Technologie ist heute so weit entwickelt, dass die Leukozytenzahl in einer Konserve um mindestens vier Log-Stufen, d.h. auf weniger als ein Zehntausendstel des Ausgangswertes, vermindert werden kann.

3. Durch Leukozyten hervorgerufene unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der gezielte Einsatz der Leukozytendepletion zur Vermeidung von schädlichen Auswirkungen von Transfusionen bei bestimmten Patientengruppen und Indikationen wird heute bereits als notwendig erachtet (s. Stellungnahme des Arbeitskreises Blut vom 16.9.1998). Solche unerwünschten Wirkungen können eingeteilt werden in Immunreaktionen und die Übertragung zellständiger Erreger.

3.1. Immunreaktionen

Nicht selten kommt es nach Transfusionen zu Fieberreaktionen, die leicht verlaufen, aber auch zur Unterbrechung oder Verzögerung der notwendigen Transfusion und zu verlängertem Krankenhausaufenthalt führen können. Wegen der mitunter schwierigen Unterscheidung von behandlungsbedürftigen bakteriellen Infektionen können aufwendige Diagnostik und ggf. prophylaktische Behandlung erforderlich werden. Die Leukozytendepletion ist eine sehr effektive Maßnahme, um solche als „febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion“ bezeichneten Nebenwirkungen zu minimieren.

Die Leukozyten tragen an ihrer Oberfläche individuelle Merkmale, die sog. „HLA-Antigene“, die z.B. auch bei der Auswahl von geeigneten Organen bei Transplantationen von Bedeutung sind. Wenn der Empfänger einer Transfusion mit den HLA-Antigenen auf den mitverabreichten Leukozyten in Berührung kommt, wird er „sensibilisiert“ und bildet Abwehrstoffe gegen diese Merkmale. Bei weiteren Transfusionen mit Leukozyten, die diese Merkmale tragen, kann der Patient dann eine Abwehrreaktion gegen diese Transfusion entwickeln. Dies kann zu schweren Nebenwirkungen und zur Unwirksamkeit der Transfusion führen, so dass der Patient zusätzliche Transfusionen von speziell ausgewählten Spendern braucht, bis er schließlich im Extremfall „refraktär“, d.h. nicht mehr transfundierbar werden kann. Da die Leukozytendepletion einer solchen Entwicklung effektiv entgegenwirkt, wird sie bei Patienten, die immer wieder Transfusionen brauchen, z.B. bei Leukämien, für notwendig gehalten.

Es gibt eine ganze Reihe von Hinweisen, dass Transfusionen immunsuppressiv wirken, das heisst die Abwehrkräfte des Körpers gegen Infektionen und Tumoren schwächen können. Das Ausmaß und die Bedeutung dieser Schwächung und die zugrundeliegenden Mechanismen sind bisher unzureichend wissenschaftlich erforscht. Es gibt aber klinische Vergleichsstudien in der Chirurgie, die zeigen, dass



die Häufigkeit postoperativer Infektionen durch die ausschließliche Verwendung leukozytendepletierter Blutkomponenten verringert werden kann. Diese Studien genügen noch nicht den strengen Anforderungen an eine wissenschaftliche Beweisführung. Sollten sich die Befunde aber bestätigen lassen, würde dies auf einen potentiell sehr wesentlichen Effekt zur Reduktion der Komplikationen und somit auch der Kosten und zur Verbesserung des Gesamtergebnisses von Operationen hindeuten.

3.2. Übertragung von Erregern

Die Sicherheit der Blutprodukte im Hinblick auf die relevantesten Viren HIV, HBV und HCV ist durch die sorgfältige Auswahl und Testung der Spender heute schon sehr hoch. Es gibt aber einige andere Viren, die in Leukozyten überleben und sich vermehren können. Ein Beispiel ist das Cytomegalievirus, das in der Bevölkerung häufig vorkommt, aber üblicherweise keine beeinträchtigende Erkrankung verursacht. Es kann allerdings bei stark immungeschwächten Patienten, z.B. nach Knochenmarkstransplantation oder bei Neugeborenen zu schwerwiegenden Erkrankungen führen. Daher wird für solche Patienten ausschließlich Blut von ausgesuchten und getesteten Spendern verwendet. Ein anderes Beispiel ist das HTLV I/II, das hierzulande extrem selten auftritt, so dass eine systematische Testung bisher nicht gerechtfertigt erscheint. Allerdings kommt dieses Virus z.B. in der Karibik oder in Asien häufiger vor, so dass die Zahl der infizierten Personen angesichts des modernen Massentourismus in naher Zukunft erheblich ansteigen könnte. Die Leukozytendepletion wird als wirksame Maßnahme angesehen, um eine Übertragung solcher zellständigen Viren zu vermeiden und die zusätzliche Testung und Auswahl von Spendern überflüssig zu machen.

Schließlich können sehr selten zellständige Bakterien, z.B. Yersinien, mit Blut übertragen werden, die lebensgefährliche Infektionen verursachen können.

Zu dieser gut belegten Wirksamkeit der Leukozytenentfernung kommt ein weiterer, noch umstrittener Aspekt. Bisher gibt es keine konkreten Hinweise, dass die mit BSE in Zusammenhang gebrachte, in Deutschland bisher nicht beobachtete neue Form der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung durch Blut übertragbar ist; diese Möglichkeit kann aber bisher aus wissenschaftlich Sicht auch nicht endgültig ausgeschlossen werden. Es gibt aus experimentellen Untersuchungen Hinweise, dass eine etwa im Blut vorhandene Infektiosität (angeschuldigt werden besondere Eiweiße, die sog. Prionen) sich vorwiegend in dem Teil des Blutes befinden könnte, der die Leukozyten enthält (sog. Buffy Coat). Die Regierung von Großbritannien hat diese Überlegung in ihre Entscheidung zur generellen Leukozytenentfernung vom Juli 1998 mit einbezogen.



4. Bringt eine generelle Leukozytendepletion Vorteile?

4.1. Gesicherte Indikationen

Wie oben erwähnt, gibt es eine ganze Reihe von Indikationen, bei denen die Verwendung von leukozytendepletierten Transfusionen als medizinisch notwendig angesehen wird; sie sind in der Stellungnahme des Arbeitskreises Blut vom 16.9.1998 (s. Anlage) zusammengefasst. Patienten mit diesen Indikationen erhalten zur Zeit schätzungsweise 25% aller Transfusionen.

4.2. Nutzen einer generellen Einführung

Eine generelle Einführung der Leukozytendepletion bringt den Vorteil einer gleichmäßigeren und höheren „pharmazeutischen“ Qualität der Blutkomponenten als Arzneimittel. Die Entfernung der Verunreinigung „Leukozyten“, die zu der erwünschten Wirkung nichts beitragen, kann vorbeugend für alle Patienten die Nebenwirkungsrate nach Transfusionen senken. Die Erfahrungen in Ländern, die bereits die generelle Einführung der Leukozytendepletion vollzogen haben zeigen, dass die Verträglichkeit wesentlich besser wird, d.h. Fieberreaktionen drastisch reduziert werden. Auch die weitgehende Entfernung zellständiger Erreger kann als Vorteil angesehen werden, auch wenn die Übertragung sehr selten vorkommt, oder in der Regel harmlos verläuft.

Schließlich führt die generelle Einführung der Leukozytendepletion zu einer höheren Therapiesicherheit, da nicht mehr eine Abwägung im Einzelfall, verbunden mit dem Risiko von Fehleinschätzungen oder Verwechslungen, erforderlich ist. Auch die Logistik der Lagerhaltung in der Klinik und in der Blutbank wird einfacher, da nicht mehr zwei Arten von Transfusionen (leukozytendepletiert und nicht-leukozytendepletiert) vorrätig gehalten werden müssen.

5. Nachteile der Leukozytendepletion ?

Bei der Einführung einer Maßnahme ist immer abzuwägen, inwieweit dem potentiellen Nutzen Nachteile gegenüberstehen.

5.1. Fachliche Bedenken ausgeräumt

Zunächst bestanden gegen die Leukozytendepletion einige fachliche Bedenken. Es wurden grundsätzliche Schwierigkeiten bei technischer Durchführung und der Umstellung der Herstellungsabläufe befürchtet. Als ein kritischer Punkt wurde z.B. die Gefahr von Leckagen bei der unvermeidlichen Zentrifugation der Beutelsysteme mit integrierten Filtern gesehen. Diese fachlichen Bedenken können in der Zwischenzeit als ausgeräumt angesehen werden.



5.2. Kosten

Wie häufig bei der Einführung neuer Technologien ist auch hier zunächst mit erhöhten Kosten zu rechnen. Die Beutelsysteme mit integrierten Filtern haben einen Mehrpreis, der z.Z. in der Größenordnung von DM 20,-- pro Blutprodukt anzusiedeln ist. Mehraufwendungen für die Durchführung der Filtration (Personal- und Prozesskosten) können vermutlich teilweise durch Vereinfachungen bei Logistik und Lagerhaltung aufgefangen werden. Es ist aber damit zu rechnen, dass Mehrkosten von schätzungsweise 40 bis 60 Millionen DM pro Jahr auf das Gesundheitssystem zukommen. Welche Einsparungen u.a. durch Vermeidung von Nebenwirkungen und Komplikationen erreicht werden können, lässt sich derzeit nicht zuverlässig abschätzen.

6. Abwägung von Nutzen gegenüber Kosten einer generellen Einführung

Bei der zusammenfassenden Bewertung unter Einbeziehung der Kosten/Nutzen-Relation kam das Paul-Ehrlich-Institut zu der Auffassung, dass der zu erwartende Gewinn an Sicherheit der Blutprodukte es rechtfertigt, die Leukozytendepletion generell einzuführen und damit allen Patienten zugänglich zu machen. Nach der Zustimmung der Frau Bundesministerin Andrea Fischer wird das Paul-Ehrlich-Institut das Verfahren mit dem Ziel einer Anordnung der generellen Leukozytendepletion zügig weiterführen.