

# Die Pathogeninaktivierung zur Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen, sicheren und wirtschaftlichen Versorgung mit Thrombozytenkonzentraten in Deutschland

## Pathogen Inactivation for Ensuring a High-Quality, Safe, and Cost-effective Supply of Platelet Concentrates in Germany

### Autorinnen/Autoren

Matthäus Bauer<sup>1</sup>, Andreas Buser<sup>2</sup>, Christian Dierks<sup>3</sup>, Susan Halimeh<sup>4</sup>, Reinhard Henschler<sup>5</sup>, Udo Holtick<sup>6</sup>, Andreas Humpe<sup>7</sup>, Ulrich Kalus<sup>8</sup>, Florian Kron<sup>9</sup>, Florian Langer<sup>10</sup>, Gerda Leitner<sup>11</sup>, Helmut Ostermann<sup>12</sup>, Axel Pruß<sup>13</sup>, Silke Rummler<sup>14</sup>, Christof Scheid<sup>15</sup>, Harald Schennach<sup>16</sup>, Peter Schlenke<sup>17</sup>, Stefan Schoensteiner<sup>18</sup>

### Institute

- 1 Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Germany
- 2 Hämatologie, Universitätsspital Basel, Basel, Switzerland
- 3 Dierks + Company, Berlin, Germany
- 4 Transfusionsmedizin, Hämostaseologie, Kinder- und Jugendmedizin, Gerinnungszentrum Rhein-Ruhr, Duisburg, Germany
- 5 Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany
- 6 Hämatologie, Universitätsklinikum Köln, Köln, Germany
- 7 Transfusionsmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Germany
- 8 Transfusionsmedizin, Charite - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
- 9 CEO, VITIS GmbH, Köln, Germany
- 10 Hämostaseologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
- 11 Pherese, Medizinische Universität Wien, Wien, Austria
- 12 Hämatologie und Onkologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Germany
- 13 Transfusionsmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
- 14 Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Germany
- 15 Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Köln, Germany
- 16 Bluttransfusion und Immunologische Abteilung, Tirol Kliniken GmbH, Innsbruck, Austria
- 17 Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Austria
- 18 Innere Medizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Germany

### Schlüsselwörter

Pathogeninaktivierung, Blutversorgung, Transfusionssicherheit, Infektionsrisiko, Hämotherapie

### Keywords

pathogen inactivation, blood supply, transfusion safety, infection risk, hemotherapy

eingereicht 30.10.2024

akzeptiert 05.11.2024

### Bibliografie

Gesundh ökon Qual manag 2024; 29: 329–338

DOI 10.1055/a-2464-5009

ISSN 1432-2625

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Christian Dierks

Dierks + Company

Invalidenstraße 113

10115 Berlin

Germany

christian.dierks@dierks.company

### ZUSAMMENFASSUNG

**Zielsetzung** Die Pathogeninaktivierung (PI) ist ein weltweit anerkanntes Verfahren zur Verbesserung der Sicherheit von Thrombozytenkonzentraten und Plasma. Diese Arbeit untersucht die Notwendigkeit und potenziellen Vorteile der Implementierung der PI für Thrombozytenkonzentrate in Deutschland.

**Methodik** Analysiert werden sowohl Daten zur aktuellen Blutversorgung als auch zu Infektionsrisiken von Thrombozytenkonzentraten sowie bestehender Sicherheitsstandards auch im interationalen Vergleich.

**Ergebnisse** Die Ergebnisse zeigen, dass PI die Sicherheit durch die Inaktivierung bekannter und unbekannter Pathogene verbessert, die Haltbarkeit verlängert, den Spenderkreis erweitert

und die Anzahl verworfener Thrombozytenkonzentrate reduziert. Dies stabilisiert die Versorgung und senkt Kosten.

**Schlussfolgerung** Eine Integration der PI in die deutschen Hämotherapie-Richtlinien und beschleunigte Zulassungsverfahren werden empfohlen.

#### ABSTRACT

**Aim** Pathogen inactivation (PI) is a globally recognized method for enhancing the safety of platelet concentrates and plasma. This publication examines the necessity and potential benefits of implementing PI for platelet concentrates in Germany.

**Method** The analysis includes data on the current blood supply, infection risks associated with platelet concentrates, and existing safety standards, also in international comparison.

**Results** The results show that PI improves safety by inactivating known and unknown pathogens, extends shelf life, expands the donor pool, and reduces the number of discarded platelet concentrates. This stabilizes supply and reduces costs.

**Conclusion** The integration of PI into the German hemotherapy guideline and accelerated approval processes are recommended.

## Ausgangslage der Versorgung mit Spenderblut in Deutschland

Spenderblut ist Ausgangsmaterial für verschiedene Blutprodukte; darunter Thrombozytenkonzentrate (TK), Erythrozytenkonzentrate (EK), Granulozytenkonzentrate (GK) und Plasma. TK sind ein Hauptbestandteil der Blutversorgung in Deutschland. Sie werden für Patienten mit Thrombozytopenie oder gestörter Thrombozytenfunktion benötigt, insbesondere bei Erkrankungen wie Leukämie, schweren Blutungen, nach Chemotherapie oder bei großen Operationen.

Für den Einsatz von TK gibt es in vielen Ländern weltweit ein effizientes und modernes Verfahren zur Inaktivierung infektiöser Erreger, die sog. Pathogeninaktivierung (PI). Anders als in vielen Ländern der Welt, gehört diese Methodik in Deutschland nicht zum Standard. Diese Arbeit beschäftigt sich nach einer Einführung in die gegenwärtige und zukünftige Versorgungslage von TK mit der Frage, welche Vor- und Nachteile die PI mit sich bringt und ob ein standardisierter Einsatz dergleichen für TK auch in Deutschland vorteilhaft erscheint.

### Versorgungsengpässe des Arzneimittelausgangsmaterials „Blut“

Blutprodukte bilden die Grundlage für eine moderne und adäquate medizinische Versorgung – rund 80 % der deutschen Bevölkerung erhalten im Laufe des Lebens mindestens einmal Spenderblut oder daraus erzeugte Produkte [1]. Da zelluläre Blutkomponenten wie die TK nach wie vor nicht künstlich bzw. biotechnologisch hergestellt, sondern ausschließlich durch Blutspenden gewonnen werden können, ist ohne den Einsatz von Blutprodukten die Behandlung lebensbedrohlicher Verletzungen oder einer Vielzahl hämatologisch-onkologischer Erkrankungen nicht möglich. Das Arzneimittelausgangsmaterial „Spenderblut“ ist also unersetzlich.

Die relevante Verknappung des Ausgangsmaterials Spenderblut ist demgegenüber nach wie vor eine andauernde Herausforderung in der sicheren und flächendeckenden 24/7/365 Versorgung der Bevölkerung. Mitte Juni 2024 hat daher die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) zusammen mit dem Bundesgesundheitsminister erneut einen dringenden Appell an die Bevölkerung gerichtet, mehr Blut zu spenden [2]. Hintergrund regelmäßiger Aufrufe sind die dramatischen Rückgänge an Vollblut- und

Plasmaspenden, so wie bei besonderen Vorkommnissen etwa in Folge der Corona-Pandemie und der Flutkatastrophe im Ahrtal.

Die wesentlichen Gründe für die Versorgungsengpässe sind hinlänglich bekannt und haben sich nicht verändert: Die demographische Entwicklung der Bevölkerung in Deutschland (eine der ältesten der Welt [3]), abnehmende Geburtenzahlen und die insgesamt nicht ausreichende Bereitschaft, Blut zu spenden, ist die eine Seite. Auf der anderen Seite ist der Bedarf an Blut nach wie vor hoch [4], etwa durch hämatologisch-onkologische Erkrankungen und die Anzahl komplexer invasiver Eingriffe (z. B. Herzoperationen und Transplantationen) nebst deren Ausdehnung auch auf ältere Patientengruppen. Moderne blutsparende Konzepte (Patient Blood Management) ändern nur wenig an dem – im Verhältnis zum Spendeaufkommen – hohen Bedarf an Blutkomponenten, insbesondere von TK. Eine Erhebung des Deutschen Roten Kreuzes ergab, dass 2020 täglich rund 12 000 Transfusionseinheiten in Deutschland benötigt wurden [4].

Diese Situation ist keine temporäre Ausnahme, sondern symptomatisch, da sie nicht nur auf die aktuelle Versorgungslage zurückzuführen ist [5].

### Infektionsrisiko von Spenderblut

Trotz Einführung einer Reihe von Sicherheitsstandards im Rahmen der Blutspende bleibt die Hämotherapie infolge transfusionsbedingter Infektionen durch bakterielle, parasitäre und virale Erreger weiterhin potenziell risikobehaftet [6–9]. Das bakterielle Infektionsrisiko bei TK ist im Vergleich zu anderen Blutprodukten aufgrund der Lagerung bei Raumtemperatur deutlich erhöht. Im Vergleich zu anderen Blutprodukten geht die Transfusion von Thrombozyten mit einem signifikant höheren Risiko für das Auftreten von Sepsis und Todesfällen einher [8]. Selbst die Tagespresse thematisiert die potenzielle Restinfektiosität des Spenderbluts trotz sehr guten Risikoprofils [10]. Die offiziellen Berichte des Paul Ehrlich Institutes (PEI) zeigen für Deutschland 40 bestätigte Infektionen durch Blutprodukte, davon 8 mit Todesfolge in den letzten 10 Jahren [11].

Der Arbeitskreis Blut (AK Blut) des Robert Koch-Instituts (RKI) hat bereits 2008 beschlossen, diesem Gefährdungspotenzial entgegenzutreten und die Haltbarkeit von TK für Transfusionszwecke auf 4 Tage herabgesetzt [12]. Deziert ausgenommen von dieser Regelung sind hingegen pathogeninaktivierte TK mit einer aktuellen Haltbarkeit von bis zu 5 Tagen.

Die Herabsetzung der Lagerungszeit der TK auf 4 Tage hat den Dispositionsspielraum eingeschränkt, wodurch die Versorgungslogistik herausfordernder geworden ist und Versorgungsengpässe schwerer zu vermeiden sind. Ferner müssen mehr aufwendig hergestellte, qualitätsgeprüfte, altruistisch gespendete und teure Präparate verworfen werden, sobald die Lagerungszeit überschritten ist.

## Das Underreporting von bakteriellen Kontaminationen

Passive Hämovigilanzsysteme, wie das deutsche, melden bakterielle Kontaminationen, die eine unmittelbare Gefahr für den Patienten darstellen, etwa 32-mal und Sepsisfälle etwa 10-mal seltener als es den tatsächlichen Fallzahlen entspricht [13]. Septische Ereignisse im klinischen Kontext und insbesondere Pathogene wie HIV, HBV und HCV, bei denen die Infektion oft erst Monate bis Jahre nach Transfusion diagnostiziert wird, werden oft nicht gemeldet und manchmal nur durch Zufall als transfusionsübertragen erkannt; dazu gehören zum Beispiel zwei HCV-Übertragungen in Deutschland [13, 14]. Das systematische Underreporting passiver Hämovigilanzsysteme muss bei der Einschätzung des Potenzials der PI berücksichtigt werden.

## Zukünftige Risiken in der Versorgung mit dem Arzneimittelausgangsmaterial „Blut“

Weitere zukünftige Herausforderungen für eine verlässliche und risikominimierte Versorgung mit TK ergeben sich durch neuartige, bislang unbekanntes Krankheitserreger, die mit etablierten Testverfahren im Routinebetrieb nicht erfasst werden. Die durch SARS-CoV-2 ausgelöste Pandemie hat vor Augen geführt, dass das Aufkommen neuer humanpathogener Erreger keine theoretische Überlegung, sondern eine reale Bedrohung darstellt.

Werden Infektionserreger auch hämatogen übertragen (und nicht wie bei SARS-CoV-2 nur über Tröpfcheninfektion bzw. Aerosole), steigt das Risikopotential der Übertragung bei der Transfusion von Blut und Blutprodukten beträchtlich. Erfahrungen, Erkenntnisse und Konsequenzen aus der verspäteten Reaktion auf die HIV-Kontamination von Blutspenden („Blutskandal“) legen hiervon Zeugnis ab [15]. In Deutschland stellte der HIV-Bundestagsausschuss fest, dass bis 1993 43,3% der behandelten Hämophiliepatienten mit kontaminierten HIV-Blutprodukten infiziert wurden und 423 von ihnen bis 1994 verstarben [16]. Die seither in der Transfusionsmedizin und Hämotherapie erreichten hohen Sicherheitsstandards (z. B. in Bezug auf HIV und HCV) könnten jedoch gemindert werden, wenn transfusionsbedürftige Patienten Risiken durch neue, mittels Tests nicht erfasste Viren, Bakterien oder Parasiten ausgesetzt werden [6–9, 17].

Bereits in der Stellungnahme des AK Blut von 2018 wurde die Konfrontation mit einer Pandemie diskutiert, damals nicht wissend, dass es bereits etwas mehr als ein Jahr später Realität werden würde. Mit Pandemien durch neue Erreger ist auch weiterhin zu rechnen [18]. Es ist daher nicht ausreichend, ein PI-Verfahren erst dann einzuführen, wenn eine Pandemie bereits *in processu* ist. Wäre das SARS-CoV2 durch Transfusionen übertragbar gewesen, hätte dies für Deutschland gravierende Konsequenzen gehabt.

Auch die sich in Deutschland zunehmend verbreitende asiatische Tigermücke als Überträger diverser gefährlicher Erreger, wie Dengue-, Chikungunya-, Gelbfieber- und Zikaviren, stellt ein erhebliches Risiko dar [19, 20].

Angesichts dieser komplexen Situation ist es nicht länger ausreichend, nur um Blutspender zu werben, sondern es ist zwingend geboten, wirksame Strategien zur Verbesserung der Versorgung zu entwickeln und Maßnahmen zur Lösung kurzfristig umzusetzen.

## Die Pathogeninaktivierung (PI) zur Stärkung der Versorgungssicherheit

Mit der PI von Thrombozytenpräparaten steht ein weltweit zunehmend genutztes und sicheres Verfahren zur Verfügung, um dem Risiko einer Infektiosität und Versorgungsknappheit von Blutspenden zu begegnen. Prinzip des Verfahrens ist eine photochemische Methode, die – über Blockade der Replikation (DNA) und Transkription (RNA) – eine Pathogenvermehrung verhindert.

## Die Pathogeninaktivierung als weltweiter Standard

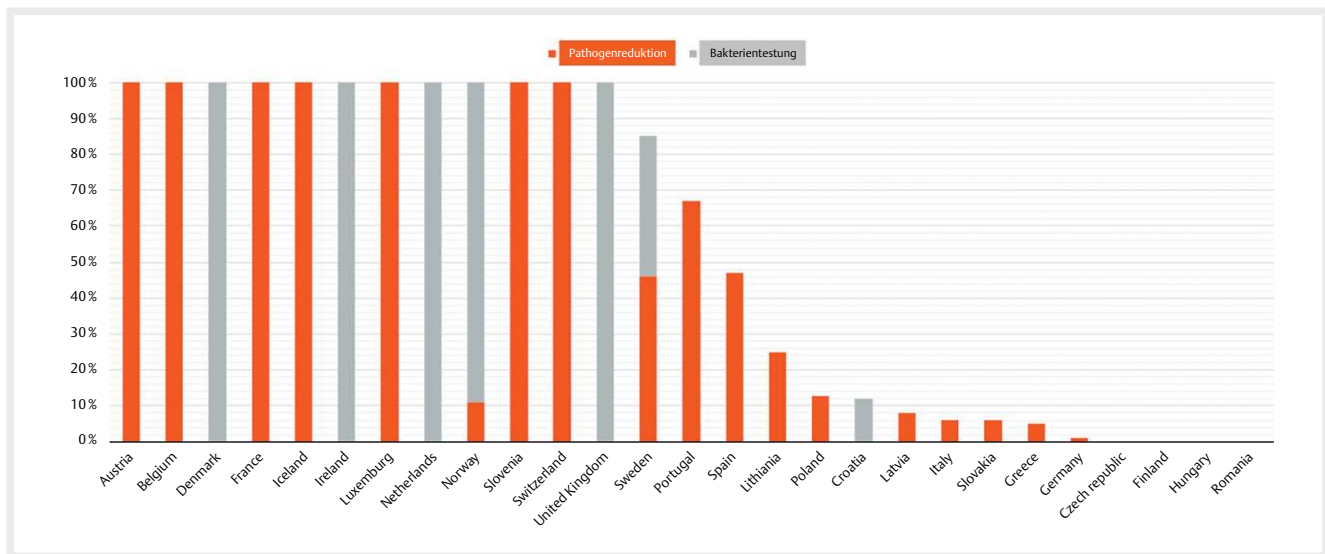
In der transfusionsmedizinischen Praxis westeuropäischer Nachbarländer (Frankreich, Schweiz, Österreich u. a.) und den USA ist die PI als Sicherheitsstandard etabliert und teilweise gesetzlich vorgeschrieben [21]. Sie kommt weltweit in über 30 Ländern zum Einsatz.

So hat jüngst das Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) in seinen Empfehlungen für Krisen- und Notfallpläne für die Blutversorgung [22] die PI als ein Verfahren zur Verbesserung der Qualität, Sicherheit, Kontingenz und individuellen Eignung der Blutkomponenten im Rahmen der Blutversorgung benannt. Zum 1. Oktober 2021 ist die FDA-Guidance [23] zur Reduzierung des Sepsis-Risikos bei Thrombozyten-Transfusionen in Kraft getreten. Sie schreibt vor, dass entweder PI oder „Large Volume Delayed Sampling“ (LVDS - bakterielle Testung nach 36–48 Stunden) eingesetzt werden müssen. Die Anforderung zur Testung auf Bakterien oder Durchführung der PI zwecks Verbesserung der Sicherheit gegen bakterielle Übertragungen wäre auch für Deutschland wünschenswert. In Frankreich, der Schweiz und Österreich wurde zudem die maximale Lagerungsdauer für TK nach Einführung der PI auf 7 Tage heraufgesetzt. Dadurch konnte die Verwurftrate reduziert und die Versorgungssicherheit erhöht werden. Im Gegensatz zu den genannten Ländern wird in Deutschland die PI im Routinebetrieb der Blutspendezentren derzeit noch nicht eingesetzt (► **Abb. 1**). Die Hämotherapie-Richtlinien und die Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) erwähnen die PI, empfehlen sie jedoch nicht explizit. Der AK Blut des RKI hat bisher kein Votum mit einer positiven Empfehlung zur PI verabschiedet, auch nicht in seiner Stellungnahme zu Pathogen-Inaktivierungssystemen für die TK [24].

Zusätzlich sind die Bearbeitungszeiten für Zulassungsanträge der PI-Verfahren bei der Bundesoberbehörde (PEI) und die Verfahrensdauer für die Erteilung von Herstellererlaubnissen durch die zuständigen Landesbehörden im Blick zu behalten, damit der Einsatz der PI zeitnah möglich ist. Hier kommt es leider immer noch zu erheblichen Verzögerungen.

## Die Effekte und Vorteile der PI in der Hämotherapie

Angesichts der Herausforderungen für die Blutversorgung und des Zugewinns an Sicherheit für die Therapie mit TK sind die zahlreichen Vorteile und Auswirkungen der PI zu betrachten.



► **Abb. 1** TKs | Maßnahmen zur Erhöhung der Blutsicherheit in EEA/EFTA -Ländern und UK. Anteil (%) TKs mit weiteren Sicherheitsmaßnahmen. EEA = European Economic Area; EFTA = European Free Trade Association. Keine Daten verfügbar für Bulgarien, Zypern, Estland, Liechtenstein und Malta. In Fällen, in denen die zitierten Referenzen keine schlüssigen Angaben zum Prozentsatz der PC enthielten, die einer Pathogeninaktivierung oder einem Bakterien-Screening unterzogen wurden, wurden die genauen Prozentsätze anhand der Marktforschungs-/Verkaufsdaten von Cerus berechnet. [56–82].

## Klinische Effekte der PI

### Sequenzspezifischer Wirkmechanismus der PI

Bei der PI entstehen z. B. durch Zugabe von Amotosalen und anschließender UVA-Bestrahlung (TK, Plasma), kovalente Bindungen zwischen dem zugegebenen Molekül und Nukleinsäuresträngen von DNA bzw. RNA. Hierdurch wird die Replikation/Transkription pathogener Keime (Viren, Bakterien sowie verschiedenartiger Protozoen) irreversibel blockiert.

Die Wirkung aller PI-Verfahren beschränkt sich auf nukleinsäurehaltige Erreger. Ihr Wirkmechanismus ist sequenz-unspezifisch. Durch diesen sequenz-unabhängigen Wirkmechanismus ermöglichen PI-Verfahren nicht nur die Inaktivierung bekannter (sog. *breakthrough infections*), sondern auch bislang unbekannter, noch nicht aufgetretener Pathogene. Hierzu zählen Viren (z. B. HIV, HBV, HCV, CMV), Bakterien (grampositive und gramnegative) und Protozoen, die als Erreger verschiedener Krankheiten (z. B. Malaria, Chagas Krankheit, Babesiose u. a.) identifiziert wurden [6, 25, 26]. Dies hat positive Effekte: So können septische Transfusions-Reaktionen mit oder ohne Todesfolge verhindert bzw. minimiert werden. Auch die Anzahl und Schwere nicht-infektionsbezogener Transfusionsreaktionen werden reduziert [21, 27]. So kann auf die Behandlung von Blutkomponenten mit Gamma-Strahlen radioaktiver Nuklide oder mit Röntgen-Strahlung zur Verhinderung einer transfusions-assoziierten Graft-versus-Host-Reaktion (TA-GvHD) bei immunsupprimierten Patienten durch die PI verzichtet werden, da durch das Verfahren residuelle, proliferationsfähige Leukozyten ebenfalls effizient inaktiviert werden. Die Verwechslungsgefahr von bestrahlten mit unbestrahlten Produkten wird irrelevant (s. auch 6.4.2). Mit PI behandelte TK sind als Alternative zu bestrahlten TK zugelassen und werden seit Jahren erfolgreich auch bei besonders immunsupprimierten Patienten eingesetzt [21, 28].

Gleichzeitig werden künftige Gefahren für die sichere Blutversorgung durch neuartige, bislang unbekannte Krankheitserreger, die mit etablierten Testverfahren im Standardbetrieb nicht erfasst werden können, erheblich reduziert.

### Verkürzte Rückstellungsfristen für Blutspenden

Die PI kann die behördlich vorgeschriebenen Sperrfristen (Rückstellungszeiten) für Spender nach Reisen in Risikogebiete (z. B. Malaria; West-Nil-Virus [9]) reduzieren oder ggfs. entfallen lassen, so dass der aktive Blutspenderpool besser erhalten bleibt und durch Reisetätigkeiten weniger reduziert wird.

### Verlängerung der Lagerungszeit von Blutspenden und ökonomische Auswirkungen

Die Lagerungsdauer der TKs könnte, wie in anderen Ländern seit Jahren praktiziert und entsprechend der CE-Konformitätskennzeichnung für PI, auf 6 oder 7 Tage heraufgesetzt werden. Derzeit ist vom PEI gemäß Hämotherapie-Richtlinie eine Lagerungsdauer von bis zu 5 Tagen für TK festgelegt, die einer PI unterzogen wurden. Bei Verlängerung der Lagerungsdauer auf 6 oder 7 Tage, wie es etwa in Frankreich, Österreich, Schweden, Schweiz und Spanien dem Standard entspricht, würde sich der Verwurf von TK deutlich verringern. Gesundheitsökonomische Kosten-Nutzen-Modelle nehmen gegenwärtig für weitere Berechnungen eine Reduktion der Verfallsrate um 1,6 % pro zusätzliche Stunde der Haltbarkeit an [17]. Für Deutschland ergäbe sich selbst bei einer Verlängerung der maximalen Haltbarkeit von derzeit 4 Tagen auf (nur) 6 Tage (um 48 Stunden, i. e. 40 Stunden zusätzliche Verfügbarkeit = 64 % Reduzierung der Verfallsrate; die Differenz aus Haltbarkeit und Verfügbarkeit ist eine Folge des Inaktivierungsprozesses von ca. 8 Stunden.) eine Verringerung des Verwurfs von 99 405 TK im Jahr 2020 [29] auf 35 786 TK (► **Abb. 2**). Dadurch wären rund 63 000 TK mehr für Transfusionen einsetzbar. Zugleich spart das deutsche Gesundheitssystem durch den verminderten Verwurf von vergeblich ge-



► **Abb. 2 Verlängerung der Haltbarkeit von Blutspenden.** \* [83]; \*\* Annahme: Erhöhung der max. Haltbarkeit um 40 Stunden, 1,6% Reduktion der Verfallsrate pro zusätzliche Stunde max. Haltbarkeit [84].

spendetem Blut jährlich Beträge in Höhe eines zweistelligen Millionenbereichs. Dies bedeutet auch eine ideelle Aufwertung der altruistischen Blutspende.

### Keine Toxizität des PI-Verfahrens

Bezüglich der bei zwei PI-Verfahren eingesetzten Substanzen (Amotosalen, Riboflavin) wird gelegentlich eine Toxizität diskutiert. Toxizität ist jedoch eine Frage der Dosis, nicht der Substanz. Für die eingesetzten Mengen der Substanzen existieren keine Toxizitätsnachweise [30, 31]. Vielmehr wurde ein umfangreiches Studienprogramm zur Feststellung eventueller Toxizität durchgeführt und es wurden Sicherheitsmargen beschrieben, die die von den meisten Pharmazeutika überschreiten. Erhöhte Konzentrationen von Endo- oder Exotoxinen konnten nach dem Einsatz der PI nicht nachgewiesen werden [32, 33].

### Nebeneinander von PI und Testung

**Die PI soll nicht die Testung auf HIV, HBV, HCV ersetzen.** Für Pathogene, für die dies ausdrücklich durch das PEI genehmigt ist (z. B. West-Nil Virus, Cytomegalovirus), kann die PI als Alternative eingesetzt werden. Da HEV nicht ausreichend inaktiviert werden kann, muss die Spendertestung auf Hepatitis E weiter erfolgen.

### Ethische und gesellschaftspolitische Erwägungen

Da in Deutschland die Blutspende grundsätzlich freiwillig und bis auf eine Aufwandsentschädigung unentgeltlich erfolgt, ist es auch aus ethischen Gründen geboten, sorgsam und schonend mit den knappen Ressourcen umzugehen. Dies steht auch im Sinne des Wirtschaftlichkeitsgebots für die Gesetzliche Krankenversicherung (vgl. § 12 SGB V).

### Kosten – und Erstattung beim Einsatz des PI-Verfahrens

Hämovigilanzdaten und retrospektive Studien aus Frankreich, der Schweiz und Österreich zeigen, dass es durch Einsatz der PI nicht zu einem erhöhten Bedarf an Blutprodukten (TKs) kommt [21, 27, 34, 35].

Außerdem wird die Verfügbarkeit der TK durch die Möglichkeit der verlängerten Lagerzeit von 4 Tage auf 5 Tage (bis max. auf 7 Tage) erhöht. Ebenso erhöht sich die Verfügbarkeit an Spendern durch die mögliche Lockerung von Spenderausschlüssen z. B. aufgrund Reisetätigkeit in Endemiegebieten.

Aus Sicht des Krankenhausmanagements sind hämatologische oder onkologische Fälle, die eine TK-Transfusion erfordern, mit einem hohen Case Mix Index (CMI, Erstattung pro DRG-Pauschale)

und moderaten Zusatzkosten bei ausreichender Zusatzvergütung für PI auf Fallebene verbunden. Die Investitions- und Prozesskosten für die PI-Implementierung können für standortspezifische Szenarien analysiert und optimiert werden [36].

Ob die Fallpauschalenanteile und die für das Pathogeninaktivierungsverfahren abrechenbaren Zusatzentgelte im Fallpauschalensystem, die mit der PI verbundenen Kosten decken, ist derzeit zu hinterfragen, da reale Kostendaten ins DRG System mangels Anwendung des Verfahrens noch nicht in die Kataloge rückgespielt wurden und patientenbezogene PI TK im stationären Setting noch nicht über Zusatzentgelt abrechenbar sind (► **Abb. 3**).

### Haftungsrechtliche Aspekte

Patienten, die auf Bluttransfusionen angewiesen sind, haben Anspruch auf Schutz und Sicherheit sowie Behandlung nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik. Bakterielle und virale Infektionen, unbekannte Krankheitserreger, Spenderknappheit und abnehmende Reserven sind ernstzunehmende Risiken, die aus haftungsrechtlicher Sicht minimiert werden müssen.

In der Medizin ist nicht der übliche Standard, sondern die gebotene Sorgfalt der Maßstab für die ärztliche Haftung. Es reicht zur Verteidigung eines vorgeworfenen Behandlungsfehlers, z. B. aufgrund einer Infektion durch die Verabreichung eines TK, nicht aus, den üblichen Standard eingehalten zu haben, wenn eine weitere Maßnahme bestehende Risiken hätte reduzieren können. Die gesetzliche Vermutung einer Einhaltung der Sorgfaltspflicht bei Beachtung der Hämotherapie-Richtlinie der Bundesärztekammer kann in einem Arzthaftungsprozess widerlegt werden. Dies wäre etwa dann der Fall, wenn der geschädigte Patient plausibel darlegen kann, dass bei Einsatz eines Pathogen-inaktivierten Produktes die Infektion unterblieben wäre [37].

### Aktueller Stand der Forschung und Entwicklung von PI-Verfahren

#### Regulatorischer Status der PI

Gegenwärtig haben drei PI-Verfahren eine CE-Konformitätskennzeichnung. Die in Deutschland zusätzlich erforderlichen arzneimittelrechtlichen Zulassungen haben INTERCEPT und THERAFLEX UVC (► **Abb. 4**). Es sollte Prärogative eines jeden Transfusionszentrums bleiben, welches der PI-Verfahren zum Einsatz gelangen soll. Das INTERECEPT Verfahren wird in Deutschland vereinzelt schon seit mehreren Jahren eingesetzt. Auch in anderen Ländern wurde für

INTERCEPT von den nationalen Behörden eine Zulassung erteilt. Das Verfahren ist flächendeckend im Einsatz, bspw. in Österreich (AGES), Frankreich (ANSM), der Schweiz (Swissmedic), den USA (FDA) und Kanada (Health Canada). PI-Verfahren können vor der Übertragung schützen, aber nur, wenn sie implementiert sind.

**Besonderheiten der zugelassenen PI-Verfahren**

Es gibt Unterschiede in der Inaktivierungskapazität der derzeit zugelassenen PI-Verfahren.

**INTERCEPT Blood System**

Die Wirksamkeit von INTERCEPT auch gegen transfusionsübertragbare Arboviren (Dengue-Virus, West-Nil-Virus, Zika-Virus) konnte für TK und Plasma mit guten Ergebnissen dargestellt werden [26, 38]. Soweit in Studien unterschiedliche Inaktivierungsraten gezeigt wurden, sind diese eine Folge der unterschiedlichen Ausgangstitern für die verschiedenen Pathogene. Dementsprechend ergeben sich für Viren in klinischen Isolaten selbst bei vollständiger Inaktivierung aller im Isolat enthaltenen Viren nur in Relation niedrigere Inaktivierungsraten [26, 39]. Eine erhöhte HLA-Immunsierung bei Nutzung von INTERCEPT-Komponenten konnte bislang nicht festgestellt werden [40].

Es gibt dokumentierte septische Transfusionsreaktionen nach der Transfusion INTERCEPT-behandelter TKs. In Frankreich wurde eine Übertragung des Sporenbildners Bacillus cereus gemeldet (Sporen können nicht inaktiviert werden). Die gemeldete Inzidenz septischer Transfusionsreaktionen wurde nach der landesweiten Einführung von INTERCEPT für TKs in Frankreich bei ca. 300 000 TK-Transfusionen pro Jahr von 1/93 000 auf 1/1,6 Millionen reduziert [41]. In den USA kam es zur Übertragung von Acinetobacter baumannii and Staphylokokus saprophyticus nach Transfusion INTERCEPT-behandelter TKs. Als Ursache wurde nach eingehender Untersuchung, auch von den Aufsichtsbehörden, das Auftreten von Mikrorissen in den Lagerungsbeuteln vermutet. Durch Kontamination des TK-Lagerungsbereichs kam es vermutlich zur exogenen Kontamination nach INTERCEPT Behandlung [42].

Die Analysen der ANSM-Daten über 10 Jahre zeigen einen deutlichen Rückgang der TK-transfusionsassoziierten Nebenwirkungen – insbesondere der allergischen Transfusionsreaktionen – nach der landesweiten Einführung von INTERCEPT-behandelten TKs in Frankreich. Eine signifikante Reduktion TK-transfusionsassoziierten Nebenwirkungen nach der landesweiten Einführung von INTERCEPT-behandelten TKs wurde auch in der Schweiz beschrieben [21].

Eine detaillierte Vergleichsstudie aus Straßburg belegt, dass die Reduktion der Nebenwirkungen nicht ausschließlich der zeitgleichen Einführung von TK in Additivlösung in der Schweiz zuzurechnen ist, sondern zu ca. 50 % der Additivlösung und 50 % der PI [28].

**THERAFLEX-UVC**

Bislang liegt nur eine klinische Phase 3 Studie an Erwachsenen vor. Die Studie hat ihren primären Endpunkt, die Nichtunterlegenheit beim 1 h CCI, nicht erreicht [43]. Die Frage nach der Bedeutung des CCI als klinischem Endpunkt wird seit einiger Zeit diskutiert, da dieser Wert keine qualitative Aussage über die hämostatische Kapazität der Thrombozyten erlaubt [44].

THERAFLEX-UVC ist wegen potentiell karzinogener Substanzen am/im Kunststoff (Ethylenoxid) für unter 18-jährige, Schwangere und Stillende kontraindiziert.

**Mirasol**

Für die PI mit dem MIRASOL PRT System (MIRASOL) werden Riboflavin und UVB-Licht (teilweise auch Licht im UVA und UVC-Spektrum) eingesetzt [8].

Mehrere in-vitro Studien zeigen, dass die wesentliche Wirkung der Technologie auf dem UV-Licht beruht, durch die Zugabe von Riboflavin ändert sich die Effektivität nur marginal [45].

Es wurde gezeigt, dass nach Mirasol-Behandlung die Inaktivierung für 6/10 Bakterienspezies, auch bei Inokulation mit niedrigster Bakterienlast, nicht über 7 Tage lagerungsstabil ist. Die Bakterien wachsen wieder während der Lagerungsphase, die Inaktivierung ist reversibel [46].

				Arbeitsbeispiel		
				ZE	Schwellenwert	2024
Standard	Gabe von TK <sup>#</sup> (Pool)	ZE146.01 bis ZE146.46	8-800.g- 8-800.m-	ZE146.01	Alter <15 J.ab 2.TK	610,44 €
				ZE146.03	Alter >15 J.ab 4. TK	1.220,87 €
	Gabe von Apherese TK <sup>#</sup>	ZE147.01 bis ZE147.47	8-800.f- 8-800.k-	ZE147.01	Alter <15 J.ab 1.TK	358,32 €
				ZE147.02	Alter <15 J.ab 2.TK	716,65 €
	Gabe von patientenbezogenen TK <sup>#</sup>	ZE108.01 bis ZE108.30	8-800.6-	ZE108.01	ab 1. TK	417,29 €
						+257,08 € / 4 TK (+64,27 € / TK)
Pathogeninaktiviert	Gabe von PI TK <sup>#</sup> (Pool)	ZE164.01 bis ZE164.45	8-800.h- 8-800.n-	ZE164.01	Alter <15 J.ab 2.TK	738,98 €
				ZE164.03	Alter >15 J.ab 4. TK	1.477,95 €
	Gabe von PI Apherese TK <sup>#</sup>	ZE165.01 bis ZE165.46	8-800.d- 8-800.j-	ZE165.01	Alter <15 J.ab 1.TK	427,12 €
				ZE165.02	Alter >15 J.ab 2.TK	854,25 €
Gabe von PI patientenbezogenen TK <sup>#</sup>	Kein ZE, NUB-Anträge wurden für die jeweiligen Jahre gestellt.	OPS-Kode für PI patientenbezogene TK wurde 2024 eingeführt:				
			8-800.p- 8-800.pv-			

► **Abb. 3 Zusatzentgelte für Thrombozytenkonzentrate.** TK = Thrombozytenkonzentrate; PI = pathogeninaktivierten. Eigene Darstellung, InEK (2024).

	CE Mark	Frankreich (Afssaps/ANSM)	Deutschland (PEI)	Schweiz (Swissmedic)	Singapur (HSA)	Mexiko (COFEPRIS)	U.S.A. (FDA)	Brasilien (ANVISA)	Kanada (Health Canada)
<b>INTERCEPT</b>	✓ Klasse III MDD MDR	✓ 7 Tage in Plasma 7 Tage in PAS	✓ 5 Tage in Plasma 5 Tage in PAS	✓ 7 Tage in Plasma 7 Tage in PAS	✓	✓	✓ 5 Tage in Plasma 5 Tage in PAS	✓	✓ 7 Tage in PAS
<b>MIRASOL</b>	✓ Klasse IIb MDD	-	-	✓** 5 Tage in Plasma 7 Tage in PAS	-	✓	-	-	✓*** 7 Tage in Plasma
<b>Theraflex UVC</b>	✓ Klasse IIb MDD	-	✓ 5 Tage Apherese in PAS	-	-	-	-	-	-

▶ **Abb. 4 Pathogeninaktivierungssysteme für TKs – Regulatorischer Status (Feb 2024).** \* [85]; \*\* [86]; \*\*\* [87].

### Konklusion zum Vergleich der Verfahren

Es liegen vergleichende Studien von INTERCEPT mit anderen PI-Systemen vor. Bei einem direkten Vergleich mit Mirasol wurden bei bakteriellen Inokulationsstudien Sterilität am Ende der Lagerungszeit (5 Tage) bei 3/3 Spezies nach INTERCEPT-Behandlung, aber nur bei 1/3 Spezies nach Mirasol-Behandlung festgestellt (Referenz Korean Red Cross Studie) [47]. Bei einer breiter angelegten Vergleichsstudie, bei der der gesamte Inhalt der TK-Beutel analysiert wurde, wurde bei bakteriellen Inokulationsstudien Sterilität am Ende der Lagerungszeit (7 Tage) bei 11/12 Spezies nach INTERCEPT-Behandlung festgestellt, nach Mirasol-Behandlung nur bei 4/10 Spezies [46].

Eine aktuelle Meta-Analyse klinischer Studien mit PI-Systemen (INTERCEPT vs Mirasol) zeigt, dass die Beschreibung der klinischen Wirksamkeit von PI mittels klinisch relevanter Endpunkte (Blutung, Mortalität) Herausforderungen mit sich bringt. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Transfusion von mit INTERCEPT-behandelten Thrombozyten nicht zu einer Erhöhung des Blutungsrisikos führt und die Gesamtmortalität nicht beeinflusst [48]. In vitro werden durch INTERCEPT keine wesentlichen Veränderungen an Thrombozyten beobachtet [49, 50].

### Alternative Möglichkeiten zur Vermeidung des Infektionsrisikos außerhalb der PI

#### Testung

Methoden zur Testung auf bakterielle Kontamination werden in Deutschland kaum eingesetzt [51], auch wenn in den letzten Jahren mehrere Verfahren hierzu entwickelt wurden [52]. Ihre Anwendung wäre mindestens so aufwändig wie die PI, sie werfen das Problem der falsch-negativen Testung auf [53], würden nur bedingt gegen Bakterien schützen und nicht gegen Viren [54, 55]. Sie haben zudem keinen Einfluss auf die Inzidenz nicht-infektiöser Transfusionsreaktionen.

#### Bestrahlung

Ein wichtiger Faktor, der für eine generelle PI und gegen eine bedarfsbezogene Gamma- bzw. Röntgenbestrahlung spricht, ist der

Ausschluss der Gefahr der Verwechslung von TK-Produkten. Patienten mit Immunsuppression können mit durchgehender Einführung der PI (100%) im ambulanten und stationären Setting aufgrund einer Verwechslung künftig kein unbestrahltes, mit dem Risiko der TA-GvHD behaftetes Produkt, erhalten (*single inventory*).

### Handlungsempfehlung

In den vergangenen Jahren ist der Evidenzkörper der PI gewachsen. Es zeigt sich, dass deren Einsatz mit hoher Wahrscheinlichkeit Infektionsrisiken vorbeugen und die Verfügbarkeit von TK erhöhen kann.

Es besteht Einigkeit, dass die Etablierung der PI ein wesentlicher Meilenstein für die weitere Verbesserung der qualitativ hochwertigen, sicheren und wirtschaftlichen Versorgung von TK in Deutschland wäre.

Die in der Stellungnahme des AK Blut des RKI aus 2018 [24] geäußerte Auffassung, dass durch die bestehenden Verfahren der Testung und der Rückstellung von Spendern ein größerer Sicherheitskorridor für die Reduktion von Infektionen gebildet wird, ist vertretbar. Eine solche Argumentation verkennt jedoch, dass die bestehenden Infektionsrisiken gerade durch die PI gesenkt werden können und damit auch dem haftungsrechtlichen Gebot der Anwendung der gebotenen Sorgfalt Rechnung getragen werden kann. Die Argumentation verkennt auch, dass der nicht gedeckte Bedarf an TK durch die Einführung der PI erhöht werden kann und dass die Corona-Pandemie gezeigt hat, dass wir auf die nächste, zu erwartende Pandemie vorbereitet sein müssen.

Vor diesem Hintergrund erscheint die zeitnahe Ergänzung der Hämotherapie-Richtlinie und der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten um eine proaktive positive Bewertung von PI-Verfahren aufgrund des Standes der Wissenschaft und Technik geboten. Gleiches gilt für die Aktualisierung der Stellungnahme des AK Blut für die Bewertung des PI unter Berücksichtigung aller Daten aus anderen Ländern, wie Frankreich und der Schweiz.

## Fundref Information

Cerus Corporation – <http://dx.doi.org/10.13039/100016318>;

## Interessenkonflikt

Die Abstimmung der Publikation wurde organisatorisch von der Firma Cerus Europe B.V. unterstützt. Profs. Dierks und Kron sind beratend für Cerus tätig. Eine Einflussnahme auf den Inhalt durch das Unternehmen erfolgte nicht.

## Literatur

- [1] Casper V. Fakten, die für sich sprechen: Blutspende in Zahlen. rnd, 14.06.2020. Im Internet: <https://www.rnd.de/gesundheit/lasst-fakten-sprechen-blutspende-in-zahlen-FA2ZCMNO3ZHQVFM33HFHUGJYJQ.html>; Stand: 05.07.2024
- [2] BZgA. Am 14. Juni ist Weltblutspendetag. Pressemitteilung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung; 2024
- [3] Greinacher A, Fendrich K, Hoffmann W. Demographic Changes: The Impact for Safe Blood Supply. *Transfus Med Hemother* 2010; 37: 141–148. DOI: 10.1159/000313949
- [4] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Verbrauch von Blutprodukten durch Transfusionen (Anzahl von Beuteln). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Blutprodukte
- [5] Deutscher Bundestag. Spendenaufkommen und Anreize für Blut- und Plasmaspenden in ausgewählten Ländern Spendenaufkommen und Anreize für Blut- und Plasmaspenden in ausgewählten Ländern. WD 9 - 3000 - 007/23 2023
- [6] Oz HS, Westlund KH. "Human babesiosis": an emerging transfusion dilemma. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 431761. DOI: 10.1155/2012/431761
- [7] Hong H, Xiao W, Lazarus HM et al. Detection of septic transfusion reactions to platelet transfusions by active and passive surveillance. *Blood* 2016; 127: 496–502. DOI: 10.1182/blood-2015-07-655944
- [8] Levy JH, Neal MD, Herman JH. Bacterial contamination of platelets for transfusion: strategies for prevention. *Crit Care* 2018; 22: 271. DOI: 10.1186/s13054-018-2212-9
- [9] Montgomery SP, Brown JA, Kuehnert M et al. Transfusion-associated transmission of West Nile virus, United States 2003 through 2005. *Transfusion* 2006; 46: 2038–2046. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.01030.x
- [10] Ghafoor F. Verschmähter Lebensretter: Warum Köln keine Blutspenden aus Ostdeutschland will. *Der Tagesspiegel*, 26.02.2024. Im Internet: <https://www.tagesspiegel.de/wissen/verschmahter-lebensretter-warum-koeln-keine-blutspenden-aus-ostdeutschland-will-11248168.html>; Stand: 05.07.2024
- [11] Orru' S, Oberle D, Heiden M et al. Analysis of Transfusion-Transmitted Bacterial Infections according to German Hemovigilance Data (2011-2020). *Transfus Med Hemother* 2023; 50: 144–153. DOI: 10.1159/000526761
- [12] Arbeitskreis Blut des Robert-Koch-Instituts. Festlegung der Haltbarkeitsfrist von Thrombozytenkonzentraten mit dem Ziel der Reduktion lebensbedrohlicher septischer Transfusionsreaktionen durch bakterielle Kontamination: Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2008; 51: 1484. DOI: 10.1007/s00103-008-0723-2
- [13] Jacobs MR, Good CE, Lazarus HM et al. Relationship between bacterial load, species virulence, and transfusion reaction with transfusion of bacterially contaminated platelets. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1214–1220. DOI: 10.1086/529143
- [14] Himmelsbach K, Mueller S, Kress J et al. Second hepatitis C virus transmission by blood components since introduction of mandatory NAT screening in Germany. *Transfusion* 2023; 63: 339–347. DOI: 10.1111/trf.17224
- [15] taz. die tageszeitung. Bayerisches Rotes Kreuz bezog Blut aus der DDR. HIV-Test bei Spenderblut erst seit Mai 1985 durchgeführt (10.11.1993). Im Internet: <https://taz.de/!1591777/>; Stand: 05.07.2024
- [16] Deutscher Bundestag. 3. Untersuchungsausschuss. „HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte“. Zweite Beschlußempfehlung und Schlußbericht des 3. Untersuchungsausschusses nach Artikel 44 des Grundgesetzes\*). Deutscher Bundestag Drucksache. 1994; S. 198, 202
- [17] Prioli KM, Karp JK, Lyons NM et al. Economic Implications of Pathogen Reduced and Bacterially Tested Platelet Components: A US Hospital Budget Impact Model. *Appl Health Econ Health Policy* 2018; 16: 889–899. DOI: 10.1007/s40258-018-0409-3
- [18] Lawrence P, Heung M, Nave J et al. The natural virome and pandemic potential: Disease X. *Curr Opin Virol* 2023; 63: DOI: 10.1016/j.coviro.2023.101377
- [19] Domanović D, Ushiro-Lumb I, Compennolle V et al. Pathogen reduction of blood components during outbreaks of infectious diseases in the European Union: an expert opinion from the European Centre for Disease Prevention and Control consultation meeting. *Blood Transfus* 2019; 17: 433–448. DOI: 10.2450/2019.0288-19
- [20] Pierelli L, Vacca M, Zini G et al. Emergency response of four transfusion centers during the last Chikungunya outbreak in Italy. *Transfusion* 2018; 58: 3027–3030. DOI: 10.1111/trf.14892
- [21] Jutzi M, Mansouri Taleghani B, Rueesch M et al. Nationwide Implementation of Pathogen Inactivation for All Platelet Concentrates in Switzerland. *Transfus Med Hemother* 2018; 45: 151–156. DOI: 10.1159/000489900
- [22] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Blood Supply Contingency and Emergency Plan (B-SCEP) Project. Recommendations Model Preparedness Plan; 2022
- [23] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Bacterial Risk Control Strategies for Blood Collection Establishments and Transfusion Services to Enhance the Safety and Availability of Platelets for Transfusion;. Guidance for Industry [September 2019, updated December 2020]
- [24] Arbeitskreis Blut des Robert-Koch-Instituts. Pathogen-Inaktivierungssysteme für Thrombozytenkonzentrate : Stellungnahme. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2018; 61: 874–893. DOI: 10.1007/s00103-018-2766-3
- [25] Kleinman S, Reed W, Stassinopoulos A. A patient-oriented risk-benefit analysis of pathogen-inactivated blood components: application to apheresis platelets in the United States. *Transfusion* 2013; 53: 1603–1618. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03928.x
- [26] Lanteri MC, Santa-Maria F, Laughhunn A et al. Inactivation of a broad spectrum of viruses and parasites by photochemical treatment of plasma and platelets using amotosalen and ultraviolet A light. *Transfusion* 2020; 60: 1319–1331. DOI: 10.1111/trf.15807
- [27] Pitman JP, Payrat J-M, Park M-S et al. Longitudinal analysis of annual national hemovigilance data to assess pathogen reduced platelet transfusion trends during conversion to routine universal clinical use and 7-day storage. *Transfusion* 2023; 63: 711–723. DOI: 10.1111/trf.17285



- [28] Mertes PM, Tacquard C, Andreu G et al. Hypersensitivity transfusion reactions to platelet concentrate: a retrospective analysis of the French hemovigilance network. *Transfusion* 2020; 60: 507–512. DOI: 10.1111/trf.15275
- [29] Paul-Ehrlich-Institut, Henseler O. Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts über die nach § 21 Transfusionsgesetz gemeldeten Daten für das Jahr 2020. Auswertung der Meldungen zur Gewinnung von Blut, Blutkomponenten und Stammzellen zur Wiederherstellung des blutbildenden Systems sowie zur Herstellung und zum Verbrauch von Blutprodukten
- [30] Ciaravino V. Preclinical safety of a nucleic acid-targeted Helix compound: a clinical perspective. *Seminars in Hematology* 2001; 38: 12–19. DOI: 10.1016/S0037-1963(01)90119-2
- [31] Ciaravino V, McCullough T, Cimino G et al. Preclinical safety profile of plasma prepared using the INTERCEPT Blood System. *Vox Sang* 2003; 85: 171–182. DOI: 10.1046/j.1423-0410.2003.00351.x
- [32] Tice RR, Gatehouse D, Kirkland D et al. The pathogen reduction treatment of platelets with S-59 HCl (Amotosalen) plus ultraviolet A light: genotoxicity profile and hazard assessment. *Mutat Res* 2007; 630: 50–68. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2007.02.008
- [33] Vallance TM, Zeuner M-T, Williams HF et al. Toll-Like Receptor 4 Signalling and Its Impact on Platelet Function, Thrombosis, and Haemostasis. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 9605894. DOI: 10.1155/2017/9605894
- [34] Amato M, Schennach H, Astl M et al. Impact of platelet pathogen inactivation on blood component utilization and patient safety in a large Austrian Regional Medical Centre. *Vox Sang* 2017; 112: 47–55. DOI: 10.1111/vox.12456
- [35] Nussbaumer W, Amato M, Schennach H et al. Patient outcomes and amotosalen/UVA-treated platelet utilization in massively transfused patients. *Vox Sang* 2017; 112: 249–256. DOI: 10.1111/vox.12489
- [36] Bonn J, Baltin CT, Osterkamp V et al. Health Economic Aspects of Platelet Concentrates: Comparing Cost and Reimbursement of Pathogen Inactivated and Conventional Platelet Concentrates in a German Comprehensive Cancer Center. *Oncol Res Treat* 2023; 46: 362–369. DOI: 10.1159/000531742
- [37] Dierks + Company. Rechtliches Memorandum zur medizinischen Sorgfalt im Kontext der Pathogen-Inaktivierung [wird auf Anfrage zur Verfügung gestellt]; 4.March.2024
- [38] Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte M-P et al. Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2022; 16: e0010843. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010843
- [39] Cazenave J-P, Isola H, Waller C et al. Use of additive solutions and pathogen inactivation treatment of platelet components in a regional blood center: impact on patient outcomes and component utilization during a 3-year period. *Transfusion* 2011; 51: 622–629. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02873.x
- [40] Norris PJ, Kaidarova Z, Maiorana E et al. Ultraviolet light-based pathogen inactivation and alloimmunization after platelet transfusion: results from a randomized trial. *Transfusion* 2018; 58: 1210–1217. DOI: 10.1111/trf.14534
- [41] Richard P, Pouchol E, Sandid I et al. Implementation of amotosalen plus ultraviolet A-mediated pathogen reduction for all platelet concentrates in France: Impact on the risk of transfusion-transmitted infections. *Vox Sang* 2024; 119: 212–218. DOI: 10.1111/vox.13574
- [42] Fadeyi EA, Wagner SJ, Goldberg C et al. Fatal sepsis associated with a storage container leak permitting platelet contamination with environmental bacteria after pathogen reduction. *Transfusion* 2021; 61: 641–648. DOI: 10.1111/trf.16210
- [43] Brixner V, Bug G, Pohler P et al. Efficacy of UVC-treated, pathogen-reduced platelets versus untreated platelets: a randomized controlled non-inferiority trial. *Haematologica* 2021; 106: 1086–1096. DOI: 10.3324/haematol.2020.260430
- [44] Leitner GC, Ho M, Tolios A et al. The assessment of platelet function by thromboelastometry as a point-of-care test to guide Intercept-treated platelet support in hemato-oncological patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Transfusion* 2020; 60: 1391–1399. DOI: 10.1111/trf.15783
- [45] Cap AP, Pidcock HF, Keil SD et al. Treatment of blood with a pathogen reduction technology using ultraviolet light and riboflavin inactivates Ebola virus in vitro. *Transfusion* 2016; 56: 6–15. DOI: 10.1111/trf.13393
- [46] McDonald CP, Bearn J, Aplin K et al. Assessing the inactivation capabilities of two commercially available platelet component pathogen inactivation systems: effectiveness at end of shelf life. *Vox Sang* 2021; 116: 416–424. DOI: 10.1111/vox.13040
- [47] Kwon SY, Kim IS, Bae JE et al. Pathogen inactivation efficacy of Mirasol PRT System and Intercept Blood System for non-leucoreduced platelet-rich plasma-derived platelets suspended in plasma. *Vox Sang* 2014; 107: 254–260. DOI: 10.1111/vox.12158
- [48] Cid J, Charry P, Lozano M. Therapeutic efficacy and safety of pathogen-reduced platelet components: Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Vox Sang* 2024; 119: 203–211. DOI: 10.1111/vox.13573
- [49] Hechler B, Ohlmann P, Chafey P et al. Preserved functional and biochemical characteristics of platelet components prepared with amotosalen and ultraviolet A for pathogen inactivation. *Transfusion* 2013; 53: 1187–1200. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03923.x
- [50] Arnason NA, Johannson F, Landrø R et al. Pathogen inactivation with amotosalen plus UVA illumination minimally impacts microRNA expression in platelets during storage under standard blood banking conditions. *Transfusion* 2019; 59: 3727–3735. DOI: 10.1111/trf.15575
- [51] Prax M, Bekeredjian-Ding I, Krut O. Microbiological Screening of Platelet Concentrates in Europe. *Transfus Med Hemother* 2019; 46: 76–86. DOI: 10.1159/000499349
- [52] Kaur B, Kumar S, Kaushik BK. Trends, challenges, and advances in optical sensing for pathogenic bacteria detection (PathoBactD). *Biosensors and Bioelectronics: X* 2023; 14: 100352. DOI: 10.1016/j.biosx.2023.100352
- [53] Rios J, Webb J, Dy B et al. The operational and financial impact of adding anaerobic screening of platelets. *Transfusion* 2024; 64: 104–115. DOI: 10.1111/trf.17611
- [54] Walker BS, White SK, Schmidt RL et al. Residual bacterial detection rates after primary culture as determined by secondary culture and rapid testing in platelet components: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2020; 60: 2029–2037. DOI: 10.1111/trf.16001
- [55] Walker BS, Schmidt RL, White SK et al. Meta-analysis of bacterial growth characteristics in platelet components: Refining the inputs of a simulation analysis comparing the relative safety of testing strategies. *Transfusion* 2023; 63: 1719–1727. DOI: 10.1111/trf.17497
- [56] Austria: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), Hämovigilanz -Bericht 2022, [https://www.basg.gv.at/fileadmin/redakteure/04\\_Marktbeobachtung/H%C3%A4movigilanz/Haemovigilanz\\_Bericht\\_2022.pdf?sword\\_list%5B0%5D=H%C3%A4movigilanz\\_2022](https://www.basg.gv.at/fileadmin/redakteure/04_Marktbeobachtung/H%C3%A4movigilanz/Haemovigilanz_Bericht_2022.pdf?sword_list%5B0%5D=H%C3%A4movigilanz_2022)
- [57] Belgium: Advies van de hoge gezondheidsraad Nr.8700, De Klinische doeltreffendheid van pathogeen reuctie met het oog op de implementatie voor bloedplaatjesconcentraten, 1 juni 2011, [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/19069728/De%20klinische%20doeltreffendheid%20van%20pathogeenreductie%20met%20het%20oog%20op%20implementatie%20voor%20bloedplaatjesconcentraten%20%28juni%202011%29%20%28HGR%208700%29.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19069728/De%20klinische%20doeltreffendheid%20van%20pathogeenreductie%20met%20het%20oog%20op%20implementatie%20voor%20bloedplaatjesconcentraten%20%28juni%202011%29%20%28HGR%208700%29.pdf)
- [58] Denmark: Marcel Prax, Microbiological Screening of Platelet Concentrates in Europe, *Transfus Med Hemother* 2019 Apr, 46(2): 76-8

- [59] France: P. Richard, Implementation of amotosalen plus ultraviolet A-mediated pathogen reduction for all platelet concentrates in France: Impact on the risk of transfusion-transmitted infections, *Vox Sanguinis*, 2023, 1–7
- [60] Iceland: Impact of PI on outdated rates and supply continuity, 1<sup>st</sup> Nordics Seminar on Blood Safety and Pathogen Inactivation, December 2021, Stockholm, [https://info.interceptbloodsystem.com/en/impact-pi-on-outdated-rates-and-supply-continuity\\_landro?hsCtaTracking=d09dcabc-610b-447f-87dc-9eb58d917dd8%7Cb40243fc-6afa-4fe7-9460-242842362465](https://info.interceptbloodsystem.com/en/impact-pi-on-outdated-rates-and-supply-continuity_landro?hsCtaTracking=d09dcabc-610b-447f-87dc-9eb58d917dd8%7Cb40243fc-6afa-4fe7-9460-242842362465)
- [61] Ireland: Marcel Prax, Microbiological Screening of Platelet Concentrates in Europe, *Transfus Med Hemother* 2019 Apr, 46(2): 76-8
- [62] Luxembourg: Malvaux N. In Vitro Comparative Study of Platelets Treated with Two Pathogen-Inactivation Methods to Extend Shelf Life to 7 Days. *Pathogens* 2022; 11: 343
- [63] Netherlands: Marcel Prax, Microbiological Screening of Platelet Concentrates in Europe, *Transfus Med Hemother* 2019 Apr, 46(2): 76-8
- [64] Norway: Thanh Hoang, Blodtransfusjonstjenesten i Norge, Statistikk for 2021, [https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/transfusjonsstatistikk/Transfusjonsstatistikk%202021.pdf/\\_/attachment/inline/543fa83a-3e87-4639-bcda-830862907d6a:258c9a56d090b67f72042fc36ad8b2056f9f5284/Transfusjonsstatistikk%202021.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/transfusjonsstatistikk/Transfusjonsstatistikk%202021.pdf/_/attachment/inline/543fa83a-3e87-4639-bcda-830862907d6a:258c9a56d090b67f72042fc36ad8b2056f9f5284/Transfusjonsstatistikk%202021.pdf)
- [65] Slovenia: Domanovic D. Pathogen reduction of blood components during outbreaks of infectious diseases in the European Union: an expert opinion from the European Centre for Disease Prevention and Control consultation meeting. *Blood Transfus* 2019; 17: 433–448
- [66] Switzerland: M. Jutzi Nationwide Implementation of Pathogen Inactivation for all Platelet concentrates in Switzerland. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2018;45-151-156
- [67] United Kingdom: Annual Serious Hazards of Transfusion (SHOT) 2022, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29799121/>
- [68] Sweden: A Alshamari, Platelet Safety Measures in Sweden: An Assessment of Current Practices and Comparison with International Practices, Poster ISBT 2023, <https://www.sweba.se/post/uppdaterad-statistik-samt-bilder-f%C3%B6r-visning>
- [69] Portugal: <https://europeanbloodalliance.eu/country/portugal/>
- [70] Spain: Sistema Nacional para la Seguridad Transfusioanl, Actividad centros Y Servicios Transfusión 2021, <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/informeActividad2021.pdf>
- [71] Lithuania: VIEŠOSIOS ĮSTAIGOS NACIONALINIO KRAUJO CENTRO 2022 METŲ VEIKLOS ATASKAITA, [https://www.registrucentras.lt/jar/paieska/edoc\\_fa.php?enc=DBHCBzAxh5obl8alD5I7VVDD0W4ed3PPDlyTq8PZV7aVTs1jDnkHLMRpQ5Q8XSsjy8CgPvN43lLdkyTH4jzb%2FnDLOmgmLXqQycHBabblyqmTOgrS7l3r3MTQeOrLXSPCL2NEDXuEV37M10dp3l8Qsg7BxrSqvV5TXL4iYndIG8%2Bgk%3D](https://www.registrucentras.lt/jar/paieska/edoc_fa.php?enc=DBHCBzAxh5obl8alD5I7VVDD0W4ed3PPDlyTq8PZV7aVTs1jDnkHLMRpQ5Q8XSsjy8CgPvN43lLdkyTH4jzb%2FnDLOmgmLXqQycHBabblyqmTOgrS7l3r3MTQeOrLXSPCL2NEDXuEV37M10dp3l8Qsg7BxrSqvV5TXL4iYndIG8%2Bgk%3D)
- [72] Poland: Rosiek A. Blood transfusion Service in Poland in 2022. *Journal of Transfusion Medicine* 2023; Vol 16: no.4 167–188
- [73] Croatia: Hrvatski Zavod Za Transfuzijsku Medicinu; Dokumenti
- [74] Latvia: Valsts Asinsdonoru Centra; Publiskais Parskats 2022.GADS, <https://www.vadc.gov.lv/lv/media/2256/download?attachment>
- [75] Italy: L. Catalone, Italian Blood system 2021: activity data, haemovigilance and epidemiological surveillance, Istituto superiore di sanita, <https://www.centronazionaleangue.it/wp-content/uploads/2022/11/22-25-web.pdf>
- [76] Slovakia: Workshop Moving towards optimal blood Safety and Supply Continuity for Vulnerable Patients, Oct. 2023; Implementing pathogen inactivation technology in the Slovakian National Transfusion Services (SNTS); Dr. Kristina Fejdová
- [77] Greece: Έκθεση περί της Αιμοδοσίας για το έτος 2023, <https://ekea.gr/wp-content/uploads/%CE%97-%CE%88%CE%BA%CE%B8%CE%B5%CF%83%CE%B7-%CE%B3%CE%B9%CE%B1-%CF%84%CE%B7%CE%BD-%CE%91%CE%B9%CE%BC%CE%BF%CE%B4%CE%BF%CF%83%CE%AF%CE%B1-2023.pdf>
- [78] Germany: Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts über die nach §21 transfusionsgesetz gemeldeten daten// Bericht für das Jahr 2022, [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/21-tfg/21-tfg-berichte/2022-tfg-21-bericht.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/21-tfg/21-tfg-berichte/2022-tfg-21-bericht.pdf?__blob=publicationFile&v=2)
- [79] Czech Republic: Domanovic D. Pathogen reduction of blood components during outbreaks of infectious diseases in the European Union: an expert opinion from the European Centre for Disease Prevention and Control consultation meeting. *Blood Transfus*. 2019; 17: 433–448
- [80] Finland: Domanovic D. Pathogen reduction of blood components during outbreaks of infectious diseases in the European Union: an expert opinion from the European Centre for Disease Prevention and Control consultation meeting. *Blood Transfus* 2019; 17: 433–448
- [81] Hungary: Domanovic D. Pathogen reduction of blood components during outbreaks of infectious diseases in the European Union: an expert opinion from the European Centre for Disease Prevention and Control consultation meeting. *Blood Transfus* 2019; 17: 433–448
- [82] Romania: Domanovic D. Pathogen reduction of blood components during outbreaks of infectious diseases in the European Union: an expert opinion from the European Centre for Disease Prevention and Control consultation meeting. *Blood Transfus* 2019; 17: 433–448
- [83] Bericht des Paul-ehrllich-Instituts über die nach § 21 Transfusionsgesetz gemeldeten Daten 2020. Version 2 vom 03.11.2021
- [84] Prioli KM et al. Economic Implications of Pathogen Reduced and Bacterially Tested Platelet Components: A US Hospital Budget Impact Model. *Appl. Health Econ Health Policy* 2018; 6: 889–899
- [85] ANSM Meeting minutes: Public health Code (SP) Drug Safety and Quality Restricted training on viral and microbiological safety. SCIENT\_FOR08 V03 (02/06/2020) <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-securite-et-qualite-des-medicaments-formation-restreinte-securite-virale-et-securite-microbiologique-2> Formation restreinte sécurité virale et sécurité microbiologique – Ordre du jour (21/07/2020) Compte-rendu (25/09/2020)
- [86] 5days PLT in PLS and 7 days in PLT in PAS. Approval with post-marketing commitment. Summary of the Risk Management Plan (RMP) for Mirasol System for Platelets (Mirasol-treated Platelets) Version 1.0 (October 2020)
- [87] TERUMO, Health Canada Approves Mirasol Pathogen Reduction Technology System to Treat Platelets in Plasma (08/18/2021). <https://www.terumobct.com/Pages/News/Press%20Releases/Health-Canada-Approves-Mirasol-Pathogen-Reduction-Technology-System--to-Treat-Platelets-in-Plasma.aspx>