

Die Spenderplasmapherese

Lebensrettende Arzneimittel aus Spenderblut

Eine Versorgung mit therapeutisch dringend benötigten Präparaten aus Spenderblut ist für viele meist lebensbedrohliche Krankheiten unverzichtbar und nur durch ausreichend freiwillige Spenden zu gewährleisten. Die Spenderplasmapherese ist von großer Relevanz bei der Gewinnung von Rohplasma zur Fraktionierung. Aus dem Plasma werden nach Poolung hochkonzentrierte, haltbare Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren, Albumin und Immunglobuline für die medizinische Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Mangel an Proteinen hergestellt. Moderne Gerinnungstherapeutika und Immunglobuline sind lebensrettende Arzneimittel für Patienten mit Hämostasestörungen oder Immundefizienz. Weiterhin wird aktuell zur Behandlung von COVID-19 Patienten Rekonvaleszenten-Plasma zur Gewinnung von SARS-CoV-2-Antikörpern hergestellt. Jeder gesunde Mensch im Alter ab 18 Jahren sollte über eine Blutplasmaspende und den Dienst an der Allgemeinheit nachdenken.



Einleitung

Plasma zur Herstellung von Albumin, Immunglobulin und Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren wird durch Plasmapherese (source plasma) oder durch Plasma aus Vollblutspenden (recovered plasma) gewonnen. Die unterschiedlichen Rohplasmaarten unterscheiden sich in ihren Qualitätseigenschaften und der Menge des hergestellten Plasmavolumens. In Deutschland überwiegt die Herstellung durch präparative Plasmapherese. Gemäß Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts wurden im Jahr 2019 ca. 1,25 Millionen Liter pro Jahr als source plasma hergestellt. Die Herstellung erfolgt im pluralistischen System des deutschen Blutspendensystems bei den staatlich-kommunalen Blutspendediensten, den Blutspendediensten des Roten Kreuzes und bei privaten Blutspendeeinrichtungen. Die hergestellte Menge an Rohplasma ist nicht ausreichend, um den Bedarf für die Herstellung von Gerinnungstherapeutika und Immunglobulinen in Deutschland zu decken. Daraus resultiert eine Abhängigkeit vom internationalen Plasmamarkt, insbesondere von den USA, um den Bedarf an Plasma zur Fraktionierung zu decken. Der Gesamtimport an Plasma zur Fraktionierung betrug in 2019 in Deutschland ca. 7.683 Millionen Liter.

Die Plasmagewinnung pro Kopf ist international sehr unterschiedlich: In den USA werden 113 Liter pro Einwohner hergestellt, in Europa nur 14 Liter Plasma pro Einwohner, wobei erhebliche Unterschiede in den einzelnen europäischen Ländern bestehen. Österreich stellt mit 75 Litern pro Einwohner fast doppelt so viel Plasma her wie Deutschland (36 Liter). Tschechien und Ungarn sind „gute“ Plasmaproduzenten (45 bzw.

41 Liter), Schlusslichter der europäischen Plasmaproduktion im einstelligen Liter-Bereich pro Einwohner sind einige osteuropäische Länder.

Eignung und Tauglichkeit

Die Eignung zur Plasmapherese setzt eine sog. Qualifizierung des Spenders (englisch: qualified donor) voraus. Spendewillige im Alter von 18 bis 60 Jahren unterziehen sich hierzu nach einer ausführlichen Aufklärung über die Plasmaspende nebst Einwilligung einer Eingangsuntersuchung, bei der durch anamnestische Angaben, körperliche Untersuchung und Blutuntersuchungen die Eignung zur Plasmapherese geprüft wird. Bei der Anamnese werden relevante Organerkrankungen und Operationen sowie Zugehörigkeit zu Risikogruppen für eine potentiell erhöhte Wahrscheinlichkeit der Übertragung von Transfusions-assoziierten Infektionskrankheiten erfragt. Die körperliche Untersuchung prüft relevante Organsysteme und die Venenbeschaffenheit. An Blutuntersuchungen werden die Bestimmung des Hepatitis B Antigens, Antikörperscreenings auf Hepatitis C und humanes Immundefizienz-Virus, Blutgruppe mit Antikörpersuchtest, Gesamteiweiß, Immunglobulin G (IgG) und ein Blutbild durchgeführt (Tabelle 1).

Vor jeder Plasmaspende wird die Spendetauglichkeit durch einen Arzt an Hand von Körpertemperatur und -gewicht, Hämoglobinkonzentration, Vitalparametern sowie anamnestischen Angaben auf einem mehrseitigen Spenderfragebogen, der die aktuelle individuelle Gesundheitssituation sowie mögliche Risikofaktoren abfragt, geprüft. Spender, die den Tauglichkeitscheck passieren, dürfen in Deutschland pro Jahr bis zu 60 Plasmaspenden leis-

ten. Zwischen 2 Plasmaspenden müssen mindestens 2 Spende-freie Tage liegen [1]. Qualifizierte Dauerspender dürfen bis zum Alter von 68 Jahren spenden, ältere Dauerspender dürfen nach individueller ärztlicher Entscheidung zur Spende zugelassen werden. Reduzierungen des Gesamteiweißes und des IgG werden durch regelmäßige Blutuntersuchungen erfasst und durch eine individualisierte Spenderführung begleitet. Bei jeder 5. Plasmapherese wird die Gesamteiweißkonzentration und das IgG bestimmt. Die Gesamteiweißkonzentration muss > 60 g/l betragen und das IgG muss > 6 g/l sein. Unterschreitet das IgG 6,0 g/l wird der Spender bis zur nächsten Plasmapherese mindestens für 2 Wochen zurückgestellt. Durch individualisierte Spenderführung ist es möglich, einen Dauerauschluss, der nach dreimaliger IgG-Unterschreitung zwingend vorgesehen ist, zu vermeiden.

Präparative Plasmapherese

Plasma zur Fraktionierung wird in Deutschland überwiegend durch die präparative Plasmapherese, bei der Spender gewichtsabhängig Plasma spenden, gewonnen. Die Plasmagewinnung erfolgt automatisiert mit Hilfe von Blutzellseparatoren, die das Blut durch Zentrifugation oder Filtration auftrennen und das gewünschte Plasmavolumen zurückhalten unter intermittierender oder gleichzeitiger Retransfusion nicht benötigter Blutbestandteile (Erythrozyten, Leukozyten). Hierzu wird ein steriles Einmalsystem verwendet, eine Infektionsgefahr für den Spender während der Plasmapherese besteht daher nicht. Die Antikoagulation des extrakorporalen Blutes erfolgt niedrig dosiert mit Citrat, das Calciumionen bindet. Durch die niedrige Antikoagulation sind Citrat-Nebenwirkungen bei der Plasmapherese selten. Das extrakorporale Volumen wird bei der Plasmaspender kontinuierlich durch Wägeeinrichtungen überwacht, ein Luftdetektor verhindert eine akzidentelle Luftinfusion. Da die Spendedauer der Plasmapherese im Vergleich zur Vollblutspende länger ist, hat der Kreislauf des Spenders ausreichend Zeit, um sich an die Volumenverschiebung anzupassen. Die Plasmaspender dauert in der Regel ca. 30 – 45 Minuten. Eine Kochsalzgabe am Ende der Apherese ermöglicht eine Volumenkompensation des gespendeten Plasmas, so dass die Plasmapherese als ein „schonenderes“ Verfahren im Vergleich zur Vollblutspende angesehen werden kann. Die Kochsalzsubstitution nach der Apherese hilft Erythrozytenverluste durch Spülung des Einmalsets zu minimieren [2], wodurch eine Anämisierung des Spenders – wie sie insbesondere häufig bei der Vollblutspende auftritt – verhindert bzw. reduziert wird. Die Frequenz kann bei diesem blutsparenden Verfahren bis zu 60 Plasmapheresen pro Spendejahr betragen. Nach der Spende wird eine Ruhezeit im Spendezentrum zwecks Überwachung der Verträglichkeit angeordnet. Hierbei werden den Spendern Getränke und Nahrungsmittel zur Verfügung gestellt.



Prof. Dr. med. Rainer Moog



Univ.-Prof. Dr. med. C. Knabbe

In Zeiten der Corona-Pandemie hat sich die Therapie von COVID-19-Patienten mit rekonvaleszentem Plasma als eine Behandlungsoption herausgestellt. Hierbei wird durch Plasmapherese bei genesenen Patienten Plasma mit Antikörpern gegen SARS-CoV-2 hergestellt und anschließend akut erkrankten SARS-CoV-2-Patienten infundiert. Hohe Titer von neutralisierenden SARS-CoV-2-Antikörpern können bei Patienten in der frühen Phase der Erkrankung eine Virus-Elimination bzw. Reduktion bewirken, wodurch der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden kann.

IgG-Management

Das IgG hat sich im Laufe der letzten Jahre zum meist vertriebenen Plasmaderivat entwickelt und die Produkte Albumin und plasmatische Gerinnungsfaktoren in den Hintergrund gedrängt. IgG wird neben dem klassischen Indikationsgebiet der Immundefizienz zunehmend bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Daher ist der IgG-Gehalt von Plasmapools zunehmend in den Qualitätsfokus der Plasmafraktionierer gelangt. Source plasma weist wegen der häufigen Spendenfrequenz einen niedrigeren IgG-Spiegel als recovered plasma auf. Daher ist der IgG-Wert von Plasmaspendern von Bedeutung für die Qualität von Plasmapools. Das IgG wird von den Plasmazellen gebildet und ist im Gegensatz zum Gesamteiweiß nicht diätetisch beeinflussbar. Es besteht ein Spender-individueller Zusammenhang zwischen initialem IgG-Wert des Spenders, Spendefrequenz und langfristig stabil eingestelltem IgG-Spiegel des Spenders. Bei vielen Plasmaspendern kommt es im Verlauf ihrer Spendetätigkeit zu einem Abfall des IgG-Spiegels im Vergleich zum Ausgangswert. Meist stellt sich schon nach wenigen Spenden wieder ein stabiler IgG-Spiegel ein, der für ein individualisiertes IgG-Management nutzbar ist. Ziel ist es, den Spender zu einer Spendehäufigkeit zu bewegen, die zu einem langfristigen IgG-Wert > 6,0 g/L führt. Um IgG-Unterschreitungen zu vermeiden, sollte ein Sicherheitsabstand mit einem Zielwert von z. B. > 6,5 g/L eingehalten werden. Es gibt keinen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe des initialen IgG-Wertes und der persönlichen Syntheserate des Spenders. Bei Spendern mit langsamer Syntheserate kann ein höherer Zielwert als 6,5 g/L sinnvoll sein. Die Wiederanstiegskinetik des IgG nach Plasmapherese ist individuell unterschiedlich. Durch eine personalisierte Spenderführung mit Festlegung von Spendehäufigkeit und -abstand, läßt sich ein permanenter Dauerausschluss bei 3 Spenden mit einem IgG-Wert von < 6,0 g/L gem. Hämotherapierichtlinie vermeiden und die Spendersicherheit gewährleisten.

Donor-Vigilanz

Nationale und internationale Daten zur Donor-Vigilanz belegen, dass die präparative Plasmapherese – auch im Vergleich zu anderen Apheresespenden und zur Vollblutspende – ein sicheres Verfahren ist [3]. Vasovagale Reaktionen und hypotone Kreis-

laufreaktionen ohne Behandlungsnotwendigkeit zeigten sich mit einer leicht höheren Inzidenzrate bei Plasmaspenden als bei Vollblutspenden. Kreislaufbedingte Reaktionen wurden bei Plasmapheresen in einer Häufigkeit von 0,49 % berichtet [3]. Dauerspender und höheres Spenderalter waren Prädiktoren von geringen Nebenwirkungsraten. Diekamp et al. analysierten mehr als 1,1 Millionen Plasmapheresen im Zeitraum von 2008 bis 2011 und fanden am häufigsten technische Probleme bei den Plasmapheresen (4,6 %) [4]. Systemische Spenderreaktionen wurden mit nur 0,55 % angegeben und Lokalreaktionen mit 1,4 %.

Plasmafraktionierung

Die Auftrennung von Plasma in seine Proteine nebst Aufkonzentrierung erlaubt die Durchführung einer gezielten Hämotherapie. Dies hat den Vorteil, dass eine Volumenüberladung des Patienten mit therapeutischem Plasma vermieden werden kann und Plasmaderivate mit spezifischen Plasmafaktoren oder -inhibitoren hochkonzentriert und haltbar zur Verfügung gestellt werden können. Bei der Fraktionierung wird das Plasma mit verschiedenen physikalischen (Fällung, Filtration, Adsorption, Elektrophorese) und chemischen Methoden aufgetrennt und gereinigt. Wichtige Schritte bei der Plasmaaufreinigung sind die Kryopräzipitation und die Fraktionierung nach Cohn.

Bei der Kryopräzipitation wird das Plasma in kontrollierter Weise eingefroren und danach über mehrere Stunden bei einer Temperatur knapp über 0° Celsius wieder aufgetaut. Es fallen bestimmte Eiweiße aus, die durch Zentrifugieren abgetrennt werden. Das Kryopräzipitat ist eine gelbliche Masse mit Pudding-artiger Konsistenz, in dem Gerinnungsfaktor VIII angereichert ist. Neben Faktor VIII enthält das Kryopräzipitat noch den von-Willebrand-Faktor, Fibrinogen, Fibronektin und den Gerinnungsfaktor XIII. Oberhalb des Kryopräzipitats setzt sich der flüssige Plasmaanteil als Kälteüberstand ab. Durch Zugabe eines Ionenaustauschers erhält man die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X als Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB), das zur Substitution von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren eingesetzt wird.

Die Fraktionierung nach Cohn erfolgt durch Alkohol-fällung, bei der das Albumin und die Immunglobuline getrennt werden. Die Methode wurde von Edwin Cohn während des II. Weltkrieges an der Harvard Universität in Boston entwickelt. Bei dem Verfahren wird das unterschiedliche Lösungsverhalten der Plasmaproteine genutzt. Zunächst bringt man das Plasma auf einen relativ niedrigen Alkoholgehalt, bei dem der Gerinnungsfaktor I unlöslich wird und ausfällt. Danach wird mehr Alkohol zugegeben und es bilden sich zwei Fraktionen, die die Immunglobuline enthalten. Am Ende des Prozesses fällt das Albumin aus. Tabelle 2 gibt einen Überblick über Plasmaderivate, die bei der Fraktionierung entstehen.

Analyt	Anforderung
Blutgruppe (ABO, RhD)	Bestimmt
Anti-HIV-1/-2	Negativ
Anti-HCV	Negativ
HBs-Antigen	Negativ
HAV-, HBV-, HCV-, HEV*-, HIV- und, Parvo B 19-Genom (PCR)	Negativ

Tabelle 1: Laboruntersuchungen beim Plasma zur Fraktionierung vor der Freigabe
* HEV: Hepatitis E nur bei recovered plasma

- Konzentrate von Gerinnungsfaktoren

- PPSB
- Faktor VIII
- Faktor IX
- Fibrinogen
- Faktor VII
- Faktor XIII

- Humanalbumin

- Immunglobuline

- Spezifische Immunglobuline, z. B. Anti-D

- Konzentrate von Inhibitoren

- Antithrombin
- Protein C und Protein S
- C1-Esterase-Inhibitor

- Fibrinolytika

Tabelle 2: Blutplasmaderivate durch Fraktionierung; PPSB: Prothrombinkomplexkonzentrat

Fazit

Die Spenderplasmapherese wird nach stringenten Qualitätsanforderungen der Hämotherapierichtlinie durchgeführt. Blutspender durchlaufen einen aufwendigen Prozess der Eignungsprüfung zur Qualifikation zum Dauerplasmaspender. Donorvigilanz-Daten belegen die Sicherheit der Spenderplasmapherese im Vergleich zur klassischen Vollblutspende.

Literatur

- (1) Guidelines for the collection of blood components and the usage of blood products (hemotherapy): ed rev. ed. Cologne, Deutscher Ärzteverlag, 2017.
- (2) Fischer T, Surikova I, Heesen E, Wilms G, Laitinen T, Taborski U: Loss of red cell mass in a plasmapheresis machine: Effect of rinsing the disposable tubing system with normal saline and reinfusion. *Transfus Apheresis Sci* 2013; 49:80-83.
- (3) Burkhardt T, Dimanski B, Karl R, Sievert U, Karl A, Hübler C, Tonn T, Sopivnik I, Ertl H, Moog R: Donor vigilance data of a blood transfusion service: A multicenter analysis. *Transfus Apheresis Sci* 2015; 53:180-184.
- (4) Diekamp U, Gneißl J, Rabe A, Kießig ST: Donor hemovigilance during preparative plasmapheresis. *Transfus Med Hemother* 2014; 41(2):123-133.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Rainer Moog
Schatzmeister der
Arbeitsgemeinschaft
Plasmapherese
c/o Regionalleiter Medizin
Octapharma Plasma GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
40764 Langenfeld

■ Univ.-Prof. Dr. med.
Cornelius Knabbe
Vorsitzender der Arbeitsgemein-
schaft Plasmapherese
c/o Herz und Diabeteszentrum NRW
Institut für Laboratoriums- und
Transfusionsmedizin
Georgstr. 11
32545 Bad Oeynhausen

■ Weitere Informationen

Arbeitsgemeinschaft
Plasmapherese e. V.
www.arge-plasmapherese.de