

# Thrombozytenkonzentrat, leukozytendepletiert und pathogeninaktiviert (Intercept®)

Blutspende SRK Schweiz AG

## Zusammensetzung

Ein Thrombozytenkonzentrat (TK) enthält Thrombozyten aus freiwilligen, unentgeltlichen Blutspenden, hergestellt nach den Vorschriften der B-CH mittels Apherese oder aus vier bis fünf Buffy-coats aus Vollblutspenden. Die Lagerung erfolgt in einer Suspension von Plasma (32 - 47%) und additiver Lösung (siehe unten).

Abhängig vom Herstellungsverfahren ergibt sich ein Suspensionsvolumen von ca. 200 - 400 ml und als *Wirksubstanz*  $\geq 2,4 \times 10^{11}$  Thrombozyten/E (E = Einheit = 1 Beutel). Für die Anwendung bei Kindern, können Produkte mit der halben Menge hergestellt werden, indem eine TK-Einheit auf zwei Einheiten aufgeteilt wird.

Als Antikoagulans und Stabilisatorlösung bei der Produktgewinnung mittels Apherese (d.h. vor Zufuhr der additiven Lösung), wird Acid Citrate Dextrose Stabilisatorlösung (ACD-A) in verschiedenen Mischverhältnissen von 1:8 bis 1:16 (Volumen Antikoagulans:Volumen Vollblut) eingesetzt. In Produkten aus Vollblutspenden wird Citrate Phosphate Dextrose (CPD) in ähnlichem Mischungsverhältnis verwendet, dessen Konzentration im Plasmaüberstand beträgt nach Zentrifugation ca. 18 - 22%.

Der Rest-Leukozytengehalt liegt bei  $< 1 \times 10^6$  Leukozyten/Einheit. Rest-Erythrozyten sind in einer Konzentration von  $< 4 \times 10^6$ /ml vorhanden. Der pH-Wert liegt über 6,4 bei Raumtemperatur.

Nach der Pathogeninaktivierung liegt der Rest-Amotosalen-Gehalt (inaktivierendes Agens) unter 7.5  $\mu$ M.

### Zusammensetzung der Stabilisatorlösung (1000ml)

Stabilisatorlösungen	ACD-A (g/l)	CPD (g/l)
Natriumcitrat-Dihydrat	22,0	26,3
Zitronensäure-Monohydrat	8,0	3,27
Glukosemonohydrat	24,5	25,5
Natriumdihydrogen-phosphatdihydrat		2,51
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000 ml	

### Zusammensetzung der additiven Lösungen (1000ml)

Additive Lösungen	Intersol(g/l)	SSP+ (g/l)	T-PAS+ (g/l)
Natriumcitrat-Dihydrat	3,18	3,18	3,18
Natriumacetat-Trihydrat	4,42	4,42	4,42
Natriumdihydrogenphosphat	1,05	1,05	1,05
Dinatriumhydrogenphosphat	3,05	3,05	7,69
KCl		0,37	0,37
MgCl <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O		0,30	0,30
NaCl	4,52	4,05	0,45
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000 ml		

## Pathogeninaktivierung

**Zweck:** Die Pathogeninaktivierung hemmt die Proliferationsfähigkeit von Bakterien und Viren. Eine hundertprozentige Elimination kann dadurch jedoch nicht gewährleistet werden. Durch das Pathogeninaktivierungsverfahren verlieren auch im TK vorhandene Rest-Leukozyten ihre Mitosefähigkeit. Daher kann auf eine Gamma-Bestrahlung dieser TK zur Vermeidung einer transfusions-assoziierten Graft-versus-Host-Reaktion verzichtet werden. Die Pathogeninaktivierung erbringt zusätzlich zur Leukozytendepletion eine weitere, relevante Risikoreduktion in Bezug auf CMV.

Die Pathogeninaktivierung erfolgt mit dem Intercept-Verfahren der Firma Cerus Europe B.V., das von Swissmedic zugelassen (ZL-Nr. 58789) worden ist. Bei dem Verfahren wird dem TK zur Pathogeninaktivierung Amotosalen-HCl zugesetzt. Das Präparat wird danach mit UVA-Licht (320 bis 400 nm) bestrahlt. Überschüssiges, freies Amotosalen wird durch nachfolgende Inkubation mit einem Adsorptionsmittel weitestgehend entfernt. Die Inaktivierung erfolgt durch Interkalierung des Amotosalens in die DNA (und RNA) von Erregern, die durch die UVA-Bestrahlung irreversibel wird. Die Pathogeninaktivierung der TK erfolgt in einem sterilen, geschlossenen System. Die anschliessende Lagerung der TK erfolgt in einem Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat.

Eine ausführliche, von Swissmedic und Cerus erstellte Fachinformation zum Intercept-Verfahren liegt vor und wird vom Hersteller des TK auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Die Indikation zur TK-Transfusion muss aufgrund der klinischen Beurteilung der behandelnden ärztlichen Fachperson gestellt werden. Als allgemeine Grundlagen verweisen wir auf verschiedene internationale Leitlinien und Empfehlungen. Zusätzlich sind spitaleigene Empfehlungen zu beachten.

Als Hilfestellung finden Sie nachstehend den Link zu den Leitlinien und Empfehlungen aus Deutschland und Frankreich.

### Deutschland

Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (aktuelle Auflage): Kapitel 2: Thrombozytenkonzentrate: <http://www.bundesärztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnittsleitlinie/>

### Frankreich

Hautes autorité de santé: Recommandation – Transfusion de plaquettes [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2571598/fr/recommandations-transfusion-de-plaquettes](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2571598/fr/recommandations-transfusion-de-plaquettes)

## Dosierung/Anwendung

Die verabreichte Dosis wird vom behandelnden Arzt definiert.

Für die Anwendung von TK gibt es verschiedene internationale Leitlinien und Empfehlungen wie die oben genannten aus Deutschland und Frankreich. Ebenfalls sind die Empfehlung der SVTM und der B-CH SRK für Fachpersonen, Laboratorien und medizinische Institutionen zu immunhämatischen und molekularen Untersuchungen an Patientenblutproben und spitaleigene Empfehlungen zu beachten.

Empfehlungen zur Verabreichung einer Transfusion und deren Überwachung sind im «Leitfaden für die Qualitätssicherung in der Transfusionspraxis» beschrieben.

Nach Ablauf des Verfalldatums (siehe Beuteletikett) darf das Produkt nicht mehr verwendet werden. Produkte mit Trübungen oder erkennbarer Aggregatbildung dürfen nicht transfundiert werden.

Nach Abgabe durch die Blutbank muss das Produkt unverzüglich transfundiert werden.

Es muss ein Transfusionsbesteck mit eingebautem Filter von 170 - 200 µm verwendet werden.

Über denselben venösen Zugang dürfen gleichzeitig mit dem Produkt keine anderen Substanzen (z.B. Medikamente, Albumin, kalzium- und glukosehaltige Lösungen) verabreicht werden.

Treten Unverträglichkeitsreaktionen auf, ist die Transfusion des betreffenden Produktes unverzüglich zu unterbrechen. Der Venenzugang sollte jedoch offengehalten und gegebenenfalls eine Behandlung nach den aktuellen Regeln der Notfalltherapie eingeleitet werden. Alle im gleichen Zeitraum transfundierten labilen Blutprodukte, das Transfusionsbesteck sowie Blutproben des Patienten sind für Abklärungen sicherzustellen. Bei lediglich auf die Haut beschränkten Reaktionen und völlig stabiler Kreislaufsituation muss der Arzt oder die Ärztin die Fortsetzung der Transfusion und die Modalitäten der Überwachung bestimmen.

#### **Kontraindikationen**

Bei einer Amotosalen-Allergie müssen Produkte ohne Pathogeninaktivierung verwendet werden (individuelle Herstellung).

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Posttransfusionelle Purpura (PTP): Bei dieser seltenen Nebenwirkung einer Bluttransfusion (Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentrat) kann es zu einer unerwarteten Intensivierung der Thrombozytopenie mit verstärkter Blutungsneigung kommen.

Bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) können Thrombozytentransfusionen nur bei extremer Thrombozytopenie und drohender Hirnblutung indiziert sein.

Bei heparininduzierter Thrombozytopenie wird üblicherweise von der Verabreichung von TKs abgeraten.

Bei Patientinnen und Patienten mit IgA-Mangel und zirkulierenden Antikörpern gegen IgA kann erwogen werden, die Thrombozyten zu waschen (Spezialpräparat).

Phototherapie (UV-Bestrahlung) der Hyperbilirubinämie des Neugeborenen: Aufgrund des Erythemrisikos, das auf der potentiellen Interaktion zwischen ultraviolettem Licht (unter 400 nm) und der Restmenge von Amotosalen beruht, dürfen bei Anwendung des Produkts bei Neugeborenen nur noch Lichtquellen verwendet werden, deren Wellenlänge über 425 nm und/oder deren untere Grenze der Emissionsbandbreite bei > 375 nm liegen. Ist dies nicht möglich, dürfen nur unbehandelte TK verwendet werden.

Bei Neugeborenen sind bei schneller Transfusion Herz-Kreislaufreaktionen infolge von Citratintoxikationen möglich.

#### **Interaktionen**

Durch Medikamente, welche die Thrombozytenfunktion beeinflussen, kann die Wirkung von TKs vermindert bzw. aufgehoben werden. Die Beimischung von Substanzen zum TK ist nicht zulässig.

#### **Schwangerschaft/Stillzeit**

Mit TKs sind weder Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt worden, noch ist bekannt, ob das Präparat eine Gefahr für das ungeborene Leben darstellt.

Pathogeninaktivierungsverfahren, Auswirkung auf Schwangere: Es gibt keine kontrollierten Studien mit Schwangeren, die mit Amotosalen behandelten TK transfundiert wurden. Hingegen zeigten tierexperimentelle Untersuchungen keine Hinweise auf teratogene Effekte. Die im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der Swissmedic durchgeführte toxikologische Begutachtung ergab ebenfalls keinen Hinweis auf relevante teratogene Effekte, sodass ein Einsatz auch in der Schwangerschaft möglich ist (siehe «Präklinische Daten» in der Fachinformation von Cerus zum Pathogeninaktivierungsverfahren).

Die Indikation zur Transfusion ist streng zu stellen.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Detaillierte Informationen zu den unerwünschten Transfusionsreaktionen können der Webseite von Swissmedic entnommen werden (<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/haemovigilance/haemovigilance-reporting.html>).

Alle Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignisse müssen gemäss geltenden Gesetzen und Verordnungen an Swissmedic gemeldet werden).

Zur Infektionsgefahr

Eine Übertragung infektiöser Erreger, insbesondere solcher von bisher unbekannter Natur oder solcher, auf deren Anwesenheit nicht getestet wird, oder von HBV, HIV-1/2 und HCV im diagnostischen Fenster kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die sorgfältige Spenderauswahl, die Pathogeninaktivierung und die zurzeit zur Verfügung stehenden Labortests reduzieren das Infektionsrisiko nicht auf null.

#### **Eigenschaften/Wirkungen**

##### **und Angaben zur Aufbewahrung und Haltbarkeit**

Das TK verbessert die Hämostase bei Störungen, die auf einen Mangel (Bildungsstörung, Verlust/Verdünnung) oder eine qualitative Funktionsstörung (angeboren, erworben) der Thrombozyten zurückzuführen sind. Sie entfalten ihre Wirksamkeit vor allem im Gefäss-System. Durch Adhäsion an die subendotheliale Matrix und anschliessende Zusammenballung aktivierter Thrombozyten (Aggregation) decken sie Endotheldefekte ab und nehmen an der Bildung des hämostatischen Pfropfes teil.

Die Anzahl funktionell intakter Thrombozyten nimmt nach Bereitstellung des Blutbeutels mit der Lagerdauer pro Tag um ca. 1 % ab.

TK, die mit einem Pathogeninaktivierungsverfahren behandelt wurden, sind maximal 7 Tage bei +20 bis +24 °C unter gleichmässiger Agitation haltbar. Die zugelassene Lagerungsdauer kann je nach Herstellerangaben auch kürzer sein.

Präklinische Daten zur Toxizität des Pathogeninaktivierungsverfahrens werden in der Fachinformation von Cerus beschrieben und ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes toxikologisches Risiko für die Anwendung von TK behandelt nach Intercept-Verfahren.

#### **Allgemeine Bemerkungen**

Diese Fachinformation ist als Zusatzinformation zu dem auf dem Produkt befindlichen Etikett zu betrachten. Bei Differenzen gilt jeweils die Angabe auf dem Etikett. Sie richtet sich an die Anwender, also an Ärztinnen und Ärzte sowie an andere Medizinalpersonen.

Zwecks Sicherstellung der Zuordnung von Blutprodukt und Empfänger (z.B. bei einem Look back) ist der Anwender gesetzlich verpflichtet (Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte, Heilmittelgesetz, HMG), die Patientendaten (Name, Vorname, Geburtsdatum) sowie den Produktnamen, eindeutige Produkteidentifikation und Herkunft (z. B. H0xxxxxxx) während 30 Jahren zu registrieren und aufzubewahren.

#### **Sonstige Hinweise**

Labile Blutprodukte wie Erythrozytenkonzentrate, TK und frisch gefrorenes Plasma unterstehen dem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG). Das Heilmittelgesetz und die entsprechenden Verordnungen (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung AMBV und Arzneimittelverordnung VAM) sind seit dem 1.1.2002 in Kraft. Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Transfusion labiler Blutprodukte sind meldepflichtig. Die zuständige Behörde ist Swissmedic.

Aktuelle Informationen zur Transfusionsicherheit und zur Meldepflicht, insbesondere der Haemovigilance-Jahresbericht und Meldeformulare stehen auf der Swissmedic Internetseite zur Verfügung ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) -> Marktüberwachung -> Blutkomponenten -> Publikationen bzw. -> Formulare / Klassierung).

Die vorliegende Fachinformation des Herstellers unterliegt nicht der behördlichen Kontrolle.

**Herstellerin**

Blutspende SRK Schweiz

(Die Produkte werden unter der Verantwortung der regionalen Blutspendedienste nach den Vorschriften der Blutspende SRK Schweiz und nationalen und internationalen Gesetzen und Richtlinien hergestellt.)

**Stand der Information**

Dezember 2022

30084 / 22.12.2022

<b>Produkt</b> Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
<b>THROMBOZYTENKONZ Pathogeninaktiv Apherese (iH 01/23)</b> B05AX02 Thrombozyten	Blutspende SRK Schweiz AG Beutel 1 Stk		<b>B</b>
<b>THROMBOZYTENKONZ Pathogeninaktiv Buffy coat (iH 01/23)</b> B05AX02 Thrombozyten	Blutspende SRK Schweiz AG Beutel 1 Stk		<b>B</b>