

Humanes S/D-Plasma, lyophilisiert –

Das virusinaktivierte Humanplasma der DRK-Blutspendedienst West gGmbH

Einleitung

Anfang der 90er Jahre wurde im DRK-Blutspendedienst NRW ein Verfahren entwickelt und etabliert, welches das Risiko der transfusionsassoziierten Übertragung einer Infektion bei der Applikation von Humanplasma – besonders mit HIV und Hepatitis-Erregern – drastisch reduzierte:

Das **S**olvent/**D**etergens-Verfahren (S/D-Verfahren).



Layoutbild

Humanes S/D-Plasma, lyophilisiert

Sorgfältige Spenderauswahl und Anwendung sensibler Testmethoden (z. B. der PCR) allein, können das „diagnostische Fenster“ nicht vollständig schließen, so dass die Einführung dieses Verfahrens vor vielen Jahren auch heute noch einen aktiven Schritt zur Optimierung der Sicherheit für den Patienten darstellt.

Zusätzlicher Sicherheitsgewinn –

Warum ist das so?

1. Spendenauswahl:

Das Institut für Virusinaktivierung von Humanplasma mit Sitz in Hagen ist ein Institut der DRK-Blutspendedienst West gGmbH. Es erhält sein Ausgangsmaterial – das Plasma zur Virusinaktivierung – aus Vollblutspenden, die in NRW durch die Schwesterinstitute in Breitscheid, Hagen und Münster gesammelt und in Komponenten getrennt wurden. Dieses Einzelspendenplasma ist bei Eintreffen in unserem Institut richtlinienkonform und nach Stand von Wissenschaft und Technik durch das Zentrallabor der DRK-Blutspendedienst West gGmbH getestet, freigegeben und zertifiziert.

Jede zur Verarbeitung kommende Spende ist zusätzlich mit Hilfe einer Nukleinsäure-Amplifikations-Technik (NAT) auf Genompartikel von HIV-1, HCV, HBV, HAV und Parvovirus B19 getestet (PCR).

Jede in einer Charge Humanes S/D-Plasma verarbeitete Spende lässt sich lückenlos zurückverfolgen und ist in ein funktionierendes Look back-System eingebunden.



2. Virologische Tests am Plasmapool und am Endprodukt:

Zusätzlich zur Testung des Ausgangsmaterials, wird nach dem Zusammenführen der Einzelplasmen zum Plasmapool erneut u.a. auf Infektionsmarker geprüft. Dies sind HBsAg, Hepatitis C- und HIV 1+2-Antikörper sowie Hepatitis C-RNA und Parvovirus B19 - DNA. Das Fertigprodukt wird zusätzlich



7. Zellfreiheit

Durch die bereits oben genannten Filtrationsschritte ist das Produkt zellfrei. Im Rahmen einer Studie wurden durch Anwendung des MAIPA-Tests (Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigen - Test) die Verhältnisse in unterschiedlichen Plasmaprodukten geprüft und die Zellfreiheit des S/D-Plasmas bewiesen [4].

Da seit 01.10.2001 zelluläre Blutprodukte nur noch leukozytendepletiert in Verkehr gebracht werden dürfen, ist es nur folgerichtig zellfreies oder mindestens leukozytendepletiertes Plasma einzusetzen. Aber selbst leukozytendepletiertes Frischplasma enthält noch $< 3,3 \times 10^6$ Leukozyten/l, $< 6 \times 10^9$ Erythrozyten/l und $< 20 \times 10^9$ Thrombozyten/l.

Die Abwesenheit von Blutzellen und Zellfragmenten ist Ursache für die gute Verträglichkeit des Humanen S/D-Plasmas [8, 9, 10].

Bei Anwendung von Humanem S/D-Plasma zur Behandlung von immunsupprimierten Patienten, kann auf die Bestrahlung verzichtet werden, da keine proliferationsfähigen Zellen vorhanden sind.

Herstellung und Qualitätskontrolle von Humanem S/D-Plasma, lyophilisiert

Das virusinaktivierte Humanplasma wird vom DRK-Blutspendedienst West in zwei Formen angeboten: Als tiefgefrorenes und lyophilisiertes S/D-Plasma. Der Herstellungsprozess ist bis zur Abfüllung identisch. Die unterschiedliche pharmazeutische Formulierung weist keinen Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit der Präparate auf. Aufgrund seiner Einzigartigkeit soll an dieser Stelle die lyophilisierte Form vorrangig betrachtet werden.

1. Herstellung

Humanes S/D-Plasma, lyophilisiert wird nach Blutgruppen differenziert unter definierten, kontrollierten und dokumentierten Bedingungen hergestellt. Einschlägige Regelwerke (GMP-Leitlinien, AMG, etc.) finden Anwendung.

Zur Produktion einer Charge Humanes S/D-Plasma, lyophilisiert werden ca. 200 kg Plasma benötigt.

- Schnelltauen, Aufschneiden der Beutel mit gefrorenem Frischplasma.
- Poolen und Konditionieren des Plasmas durch Einstellung der Temperatur und des pH-Wertes.
- Klärfiltration des Plasmas.
- Zusatz von Tri-n-butylphosphat (TNBP) als Solvent und Triton-X-100 als Detergens in einer Endkonzentration von jeweils 1 %.
- Virusinaktivierung bei 29° C über 4 Stunden.
- Abtrennung der Solvent/Detergens-Reagenzien durch Extraktion mit einem pflanzlichen Öl aus dem virusinaktivierten Plasma und Phasentrennung.
- Feinfiltration.
- Abreicherung von minimalen Öl-, TNBP- und Triton-X-100- Resten durch chromatographische Reinigung an C18 Säulenmaterial.
- Einstellen des gewünschten pH-Wertes.
- Sterilfiltration, (Filtration über 0,2 µm Filter).
- Abfüllen in Glasflaschen der Glasart II (Ph.Eur.)
- Verschließen der Flaschen mit Stopfen zur Gefriertrocknung
- Spinfrieren (Tieffriervorgang unter Rotation der Flaschen).
- Lyophilisation und Etikettierung der Glasflaschen.



Wechselwirkungen und Inkompatibilitäten

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt. Trotzdem darf Humanes S/D Plasma, lyophilisiert nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Kalziumumhaltige Lösungen dürfen wegen der Gefahr von Gerinnselbildung nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem gegeben werden.

Warnhinweise

Keine angeordnet.

Zusammenfassung:

Mit dem Humanem S/D-Plasma, lyophilisiert steht ein den arzneimittelrechtlichen Vorschriften gerecht werdendes Präparat mit höchster Qualität und Sicherheitsstandard bezüglich der Übertragung transfusionsassoziiierter Infektionen zur Verfügung. Die Effizienz der Therapie und der virusinaktivierenden Maßnahmen wird durch eine Reihe von Studien wie durch die alltägliche klinische Anwendung belegt. Dem Kliniker ist damit ein therapeutisch sicheres, den Anforderungen der Gesetzgebung entsprechendes und durch die Lyophilisation in der Lagerhaltung und

Verfügbarkeit komfortables Produkt an die Hand gegeben, das den

strengsten Kosten-Nutzen-Abwägungen Stand halten kann.

Literatur:

- 1) B. Horowitz, A. M. Prince, M. S. Horowitz et al.: *Viral safety of solvent/detergent treated blood products*. *Dev Biol Stand* (1993)
- 2) *Bekanntmachung des PEI über die Zulassung von Arzneimitteln, Abwehr von Arzneimittelrisiken, Anordnung der Rückstellung von Personen von der Blutspende, die sich in den letzten vier Wochen in einem SARS-Endemiegebiet aufgehalten haben*, 21.05.2003
- 3) *Bekanntmachung des PEI über die Zulassung von Arzneimitteln, Abwehr von Arzneimittelrisiken, Anordnung des Ausschluss von Blutspendern zur Verhinderung einer möglichen Übertragung des West-Nil-Virus durch zelluläre Blutprodukte oder gefrorenes Frischplasma*, 02.09.2003
- 4) W. Brause, D. Barz, H. Mertens und H. Lefèvre: *Determination of Antigenbearing Blood Cell Structures in Different Therapeutic Plasma (FFP)*. *Posterbeitrag DGTI* (1996), Essen
- 5) R. Roth: *SD-Plasma - Sicherheit auch bei nicht-lipidumhüllten Viren*, *Krankenhausarzt* 69, 6 (1996), S. 301-302
- 6) G. Frösner in: *Lothar Thomas: Labor und Diagnose*, 5. Auflage, S. 1292 -1296
- 7) GF. Riedler et al.: *Cost effectiveness of solvent/detergent treated fresh frozen plasma*. *Vox Sang* 85, 88-95 (2003)
- 8) D. Barz: *Nachweis antigener Strukturen von Blutzellen in verschiedenen aufbereiteten Plasmapräparaten*, *Anaesthesiol reanimat* 19, 155-158 (1994)
- 9) W. Brause, D. Barz, H. Mertens, H. Lefèvre: *Wie verträglich sind die drei therapeutischen Plasmen?* *Krankenhausarzt* 70, 459-461 (1997)
- 10) Hrsg.: *Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*, 3. Überarbeitete und erweiterte Auflage, 2003