

## **5 Zusammenfassung**

Schlagwörter: **Akkreditierung, College of American Pathologists (CAP), Blutprodukte, Leukodepletion, Bestrahlung, Lagerung**

Die Hauptaufgabe in dieser Arbeit bestand darin, ein Qualitätsmanagementsystem im Institut für Transfusionsmedizin der Charité bereits 1995 zu einer Zeit einzurichten, als es gesetzlich noch nicht gefordert war und das Institut auf internationaler Ebene durch das College of American Pathologists (CAP) zu akkreditieren. Die Akkreditierung gelang bereits 1997 und wurde nach der Fusion auch auf den Campus Virchow Klinikum erweitert. Da im Mittelpunkt der Akkreditierung die Etablierung eines funktionierenden Qualitätsmanagementsystems stand und eine vollständige Berücksichtigung der nationalen Vorgaben bei CAP möglich war, waren alle später entstandenen Anforderungen für die Einrichtung einer Qualitätssicherung durch das Inkrafttreten des Transfusionsgesetzes 1998 in Deutschland bereits erfüllt.

Während das Transfusionsgesetz nur ein Gerüst für die Qualitätssicherung darstellt, schreibt CAP für alle Abläufe, einschließlich der Labordiagnostik, definierte Ausführungsbestimmungen vor. Durch das von CAP vertretene Prinzip der Transfusionsmedizin "von der Nadel (Blutspender) bis zur Nadel (Patient)", alle Prozesse qualitätssicherend nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu begleiten, werden die Prinzipien des neuen modernen TQM (Total Quality Management) realisiert. Eine weitere wichtige Besonderheit der Akkreditierung ist der Peer-Review. Dadurch ist ein positiver Erfahrungsaustausch unter Gleichen gewährleistet. Dies ist von hoher psychologischer Bedeutung für die Anwender und führt direkt zur Qualitätssicherung. Zusammenfassend reflektieren die CAP-Regeln weitgehend die Kommentierungen von Gesetzestexten und Regelwerken der amerikanischen aber auch der nationalen Gesetze. Daher wird die Akkreditierung transfusionsmedizinischer Einrichtungen aus meiner Sicht auch für die Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Ergebnisse zusätzlich zum Transfusionsgesetz in Deutschland empfohlen.

Im Rahmen der Akkreditierung und der qualitätssichernden Maßnahmen am Institut für Transfusionsmedizin der Charité wurden Untersuchungen durchgeführt, welche die Qualität der mit verschiedenen Verfahren hergestellten Blutprodukte maximieren sollten auch unter Berücksichtigung der Lagerung. Dazu wurden Blutproben aus Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, sowie aus Frischplasma unmittelbar nach deren Herstellung und

während deren Lagerung entnommen und geeignete Parameter zur Beschreibung der Qualität ermittelt.

Zusätzlich zu den unbestrahlten Blutprodukten wurde die veränderte Qualität bestrahlter Blutprodukte untersucht. Als Ausgangsprodukte wurden vor allem leukozytendepletierte Komponenten verwendet.

Bei der Bestrahlung der EK mit einer Dosis von 20 Gy sind noch 10 bis 15 % proliferationsfähige Zellen vorhanden. Auch bei einer Bestrahlung mit 30 Gy existieren noch ca. 3 % proliferationsfähige Zellen. Nach Bestrahlung und Lagerung der Blutprodukte wurden heute allgemein akzeptierte Veränderungen bei den Erythrozytenkonzentraten wie der extrazelluläre Anstieg der K-, LDH- und Hämoglobin-Konzentration gefunden. Unter Berücksichtigung aller bestimmten Qualitäts-Parameter wurde festgestellt, dass die Bestrahlung der untersuchten EK in den Lagerungsmedien SAG-M, PAGGS-M und Adsol zu keinen Effekten geführt hat, die im Vergleich mit den unbestrahlten EK eine Lagerungsdauer bis zum 28. Tag nach der Herstellung des EK nicht zulassen würden. Somit ist die Qualität der bestrahlten Produkte vergleichbar, jedoch sind durch die Verminderung der Leukozyten die Nebenwirkungen geringer als mit den unbestrahlten Buffy coat haltigen Produkten. Dies hatte die Konsequenz, dass bestrahlte Blutprodukte großzügiger eingesetzt werden können.

Buffy coat-arme und Leukozyten depletierte EK wurden untersucht, um festzustellen, ob die von Spenderleukozyten stammenden Zytokine im EK-Überstand einen Beitrag zu transfusionsbedingten immunologischen Nebenwirkungen leisten. Es wurde eine starke lagerungszeitabhängige Zunahme der IL-1RA Konzentration in Buffy coat-armen EK, aber nicht in Leukozyten depletierten EK's beobachtet. Passend zu dem pleiotropen Effekt von IL-1 zeigt ein hoher IL-1RA Spiegel eine Hemmung von sowohl der spezifischen, als auch der angeborenen Entzündungsantwort. IL-1RA reduziert die proliferative Antwort von durch Mitogene stimulierten T-Zellen und die Zytokinfreisetzung von durch Endotoxin stimulierten Zellen. Die ansteigenden Mengen von IL-1RA in den Überständen von nicht gefilterten Blutprodukten können demnach zum immunsuppressiven Effekt von Bluttransfusionen beitragen. Die Konsequenz der Untersuchungen war die Einführung leukozytendepletierter Produkte im Jahre 1997 in der Charité. Erst 4 Jahre später wurde die Leukozytendepletion in Deutschland gesetzlich vorgeschrieben.

Aus den Ergebnissen der Untersuchungen zum Einfluss der Bestrahlung auf die Qualität von TK kann gefolgert werden, dass weder die Aktivierung der Thrombozyten, noch deren

induzierte Aggregation im Fall der bestrahlten TK bedeutsam von denen der unbestrahlten TK zum jeweiligen Zeitpunkt verschieden war. Die Konsequenz dieser Untersuchungen ist der Einsatz leukozytendepletierter kurz gelagerter Thrombozytenkonzentrate. Auch der Einsatz bestrahlter Produkte kann großzügig erfolgen.

Im Rahmen der Routine-Qualitätskontrolle wurden im Zeitraum von November 1998 bis März 2000 die Arzneimittel EK, TK und GFP untersucht. Der Wirkstoffgehalt der EK wurde über die Bestimmung des Hämatokrits und des Hämoglobingehaltes ermittelt. Die Zahl der Thrombozyten bestimmte bei den Thrombozytenkonzentraten den Wirkstoffgehalt. Thrombozytenzahl, Gesamteiweiß, Faktor VIII Aktivität sowie das externe Hämoglobin charakterisierten die Qualität des GFP. Bei allen drei Produkten muss die Reinheit der Arzneimittel unmittelbar nach der Herstellung stichprobenartig geprüft werden. Am Ende der Haltbarkeit der EK muss die externe Hämoglobinkonzentration bestimmt und bezogen auf den aktuellen Hämatokrit die Hämolyserate berechnet werden. Für die TK muss am Ende der Haltbarkeit der pH-Wert im Konzentrat bestimmt werden. Für die GFP ist die Faktor VIII Aktivität nach dem Auftauen zu ermitteln. Sowohl hinsichtlich der Wirkstoffgehalte, der Reinheit, als auch der am Ende der Haltbarkeit bestimmten Qualitätsparameter genügten alle Arzneimittel den Anforderungen, die sich aus den Vorgaben des PEI ergeben. Somit hat die Einführung nationaler und internationaler Qualitätsstandards bewirkt, dass die Qualität aller hergestellten Blutprodukte zu jedem Zeitpunkt Spitzenanforderungen erfüllte.