

Einführung der Pathogeninaktivierung
von Thrombozytenkonzentraten in Deutschland:
Nutzen-Risiko-Bewertung und gesundheitsökonomische
Folgen

Eine Stellungnahme der
Interdisziplinären Arbeitsgemeinschaft Klinische Hämotherapie IAKH e.V.



IAKH

INTERDISZIPLINÄRE ARBEITSGEMEINSCHAFT
FÜR KLINISCHE HÄMOTHERAPIE

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	2
AKTUELLER HINTERGRUND:	3
MAßNAHMENKATALOG DES STUFENPLANS	4
VERFAHREN ZUR PI, MARKTEINFÜHRUNG	4
KLINISCHES NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNIS	5
Einfluss auf das Blutungsrisiko	6
Einfluss auf die absolute Anzahl an Transfusionen (TK)	7
Einfluss auf die Rate an Thrombozytenrefraktärzuständen	8
Einfluss auf die Rate an Allo- bzw. HLA-Immunisierungen	9
Einfluss auf die Rate von Transfusionsreaktionen	9
GESUNDHEITSÖKONOMISCHE DIMENSIONEN: BETEILIGTE INSTITUTIONEN	11
Hersteller der Pathogeninaktivierungssets: Cerus, Macopharma	11
Gesetzliche und private Krankenkassen	11
Blutspendeeinrichtungen:	12
DRK- / BRK-Blutspendedienste,	12
Universitäre und kommunale Blutspendeeinrichtungen,	12
Kommerzielle Blutspendedienste	12
Blutspendedienste (BSD) des Roten Kreuzes	13
Universitäre und kommunale Einrichtungen	13
Private Blutspendeeinrichtungen	14
Krankenhauseinrichtungen und ambulante Anwender von Thrombozytenkonzentraten	15
GESUNDHEITSÖKONOMISCHE DIMENSIONEN: QALY	16
CONCLUSIO:	17
Medizinische Aspekte	17
Gesundheitsökonomische Aspekte	18
Alternativen	18

Aktueller Hintergrund:

Bei der Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten (TK) besteht grundsätzlich das Risiko einer bakteriellen Kontamination des Produkts mit der Folge einer schweren oder tödlichen bakteriellen Infektion bzw. Sepsis (TBBI).

Während die bakterielle Kontamination von TK kein seltenes Ereignis darstellt (Nachweis von Bakterien mit einer Rate von 1:500 bis 1:2.000 TK), beträgt die Rate schwerer Sepsisfälle ca. 1:50.000, Todesfälle durch TBBI-bedingte Sepsis sind mit einer Rate von ca. 1:700.000 festzustellen. Diese Zahlen basieren auf wissenschaftlichen Untersuchungen und nationalen Meldesystemen (Orrú et al., Transf Med Hemoth 2022).

Im November 2024 hat das PEI deshalb einen Stufenplaninformationsaustausch ins Leben gerufen, um Optionen für die Vermeidung dieser Übertragungen auszuleuchten (https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/arzneimittelsicherheit/haemovigilanz/anhoerungen/2024-11-20-informationsaustausch.pdf?__blob=publicationFile&v=5). In diesem Verfahren der Stufe I wurden auch die Risiken und mögliche Abwehrstrategien im Detail diskutiert.

Die in einer vom PEI ausgehenden Analyse publizierten Daten taxieren für den Zeitraum 2011 bis 2020 das Risiko einer bakteriellen Infektion mit septischen Komplikationen auf 5 Fälle pro 1 Million transfundierter TK, in 1,4 Fällen mit tödlichem Ausgang.

Damit ist in Deutschland pro Jahr mit ca. 0,7 Todesfällen zu rechnen (bei einer stabilen jährlichen Transfusionrate von 500.000 TK).

Die Publikation des PEI betont dabei explizit, dass die Gabe eines bakteriell kontaminierten TK häufig nicht alleinige Todesursache war, sondern die Gabe auf bereits schwerkranke Patienten getroffen ist, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auch an anderen Ursachen verstorben wären. Daraus kann abgeleitet werden, dass das tatsächliche Todesrisiko als geringer eingeschätzt werden darf (und konsequent weiter gedacht angesichts einer Zahl < 1 Fall/Jahr in D bei NULL liegen könnte).

Zu diesem extrem geringen Risiko einer TBBI bei Gabe von TK wird jedoch angeführt, dass bei aktiver Hämovigilanz die tatsächliche Inzidenz deutlich höher liegen könnte. In einer Studie aus dem Jahr 2008 (Jacobs et al., Clin Infect Dis) ist die Rate der fatalen Ausgänge in aktiver und passiver Surveillance annähernd gleich (liegt aber mit 9 : 1.000.000 TK-Transfusionen deutlich über deutschem Niveau).

Maßnahmenkatalog des Stufenplans

Zur weiteren Minimierung des Risikos einer TBBI schlägt das Stufenplanverfahren drei mögliche Strategien vor, eine dieser Strategien basiert auf dem Einsatz von Pathogeninaktivierungsverfahren, die beiden weiteren Strategien beruhen auf der bakteriellen Testung von TK als 100%-Screeningverfahren oder teilweiser, laufzeitadaptierter Testung.

Mit dem 5.5.2025 ist dann das Ergebnis des Informationsaustauschs aus dem Stufenplanverfahren Stufe I publiziert worden, die Mehrheit der befragten Pharmazeutischen Unternehmer tendiert dabei zur Einführung der PI als geeigneter Maßnahme (22 PU pro PI, 4 PU pro laufzeitadaptiertem bakteriellem Screening) (https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/arzneimittelsicherheit/haemovigilanz/anhoerungen/2025-05-05-informationsaustausch-auswertung.pdf?__blob=publicationFile&v=2).

Mit dieser breiten Unterstützung wird die PI deshalb als verbindliche oder zumindest optionale Möglichkeit in diesem Stufenplanverfahren durch die Bundesoberbehörde favorisiert werden und zur Einführung in Deutschland kommen (geschätzter spätester Zeitpunkt 1. Januar 2027). Ob zusätzlich ein bakterielles Screeningverfahren als alternative Methode zur Zulassung kommt, wird dem Ausgang des Stufenplanverfahrens zu entnehmen sein. Die maximale Laufzeit dürfte dann auch auf 6-7 Tage verlängert werden.

Der Arbeitskreis Blut am Robert-Koch-Institut als beratendes Gremium nach §24, TFG, hat zur Fragestellung der Einführung weiterer risikominimierender Maßnahmen zur Vermeidung einer TBBI am 20.8.2025 eine Stellungnahme (S29) abgegeben, die entweder die Einführung der PI oder alternativ die laufzeitadaptierte Verwendung eines bakteriellen Nachweisverfahrens mit Laufzeitverlängerung als angemessen und sinnvoll erachtet.

Verfahren zur PI, Markteinführung

Zur Pathogeninaktivierung von TK stehen zwei (drei) kommerzielle Verfahren am Markt zur Verfügung, das (I) Intercept®-Verfahren, (II) das Mirasol®-Verfahren und (III) das zugelassene und vor der Markteinführung stehende Theraflex®-Verfahren.

Für die weitere Diskussion werden das technische/physikalische Prinzip, die Anwendungsweise, die Wirksamkeit gegen Pathogene und bisherige wissenschaftliche Erkenntnisse als bekannt vorausgesetzt. Im Hinblick auf die Pathogeninaktivierung ist von Behandlungsversagern berichtet worden, es soll hier jedoch eine 100%-Wirkung angenommen werden.

Aufgrund der bisherigen wissenschaftlich-klinischen Erkenntnisse scheidet das Verfahren Mirasol® (Terumo) aus dem Kreis möglicher Kandidaten aus, da in einer aktuellen Studie (MiPLATE-Studie 2024) dieses Verfahren für Blutungen $\geq$ Grad 2 (WHO) dem Standardverfahren unbehandelter TK unterlegen war.

Das Intercept®-Verfahren (Cerus) hat bereits vor vielen Jahren die Marktreife erlangt, in zahlreichen Ländern der Welt wird dieses Verfahren eingesetzt, ca. 8 Millionen TK mit Intercept®-Verfahren sind bereits weltweit verabreicht worden.

Für das Theraflex®-Verfahren ist Ende des Jahres 2025 oder Beginn des Jahres 2026 mit einer Markteinführung zu rechnen.

Während zum Intercept®-Verfahren zahlreiche wissenschaftliche und klinische Studien vorliegen, beruhen die Erfahrungen zur klinischen Anwendung beim Theraflex®-Verfahren alleine und ausschließlich auf einer Studie mit ca. 100 Patienten in beiden Studienarmen (Brixner 2021), bei der jedoch der zentrale kritische Endpunkt Blutungsrisiko nicht untersucht wurde, d.h. für dieses Verfahren liegen keinerlei Daten für diese Fragestellung vor.

Diese Sachlage lässt den Schluss zu, dass, falls im Stufenplanverfahren des PEI eine Pathogeninaktivierungsmethode als Option gefordert wird, das Intercept®-Verfahren als langjährig angewendetes und technisch etabliertes Verfahren vorrangig berücksichtigt werden könnte; hierbei wird auch der Stufenplanentscheid erst getroffen werden, wenn auch für das Theraflex®-Verfahren als zweiter Option die Markteinführung vollzogen worden ist.

Klinisches Nutzen-Risiko-Verhältnis

Über das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Einführung von Methoden zur Pathogeninaktivierung liegen bereits zahlreiche Publikationen vor, an erster Stelle zum Intercept®-Verfahren. Diese Erkenntnisse wurden in ihren grundlegenden Charakteristika in vier Metaanalysen bzw. Reviews aufgearbeitet:

- Vamvakas et al. 2011, Vox Sanguinis
- Pati 2011 et al., Pathogens
- Estcourt et al. 2017, Cochrane Library
- Cid et al. 2024, Vox sanguinis

Der Nutzen der beiden auf dem Markt befindlichen Verfahren Intercept® und Mirasol® im Hinblick auf die Inaktivierung von Pathogenen ist unbestritten und soll hier nicht diskutiert werden. Ebenfalls liegen keine Hinweise auf eine Rest-Toxizität der bei der PI verwendeten Stoffe vor. Für das Verfahren Theraflex® scheinen in der Keimreduktion Funktionslücken (z.B. HIV) zu bestehen, in der weiteren Diskussion soll

jedoch ebenfalls eine 100%-Wirkung bei der Inaktivierung von Pathogenen angenommen werden.

Bei den Risiken werden die folgenden zentralen Faktoren diskutiert:

- Einfluss auf das Blutungsrisiko
- Einfluss auf die absolute Anzahl an Transfusionen
- Einfluss auf die Rate an Thrombozytenrefraktärzuständen / Einfluss auf den Thrombozytenanstieg nach Transfusion (CI/CCI)
- Einfluss auf die Rate an Allo- bzw. HLA-Immunisierungen
- Einfluss auf die Rate an Transfusionsreaktionen

Diese Risiken werden im Folgenden kurz beleuchtet:

Einfluss auf das Blutungsrisiko

Obwohl teilweise als möglich erachtet, sehen die genannten Metaanalysen, die vorwiegend auf dem Intercept®-Verfahren basieren, kein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko ($\geq$ Grad 2 oder $\geq$ Grad 3 WHO-Klassifikation) durch die Gabe von PI-TK.

Ein erhöhtes Blutungsrisiko als möglicher negativer Effekt der PI muss jedoch gegen den vorrangigen Grund der Einführung der TBBI in D abgewogen werden, die Rate an fatalen TBBI-vermittelten Sepsisereignissen. Bei einem tödlichen TBBI-Ereignis pro Jahr (durch TK) sollte in der Abwägung von Nutzen und Risiko dementsprechend auch maximal ein zusätzliches schweres (bleibende schwere neurologische Schädigung) oder tödliches Blutungsereignis pro Jahr unter Einführung der PI auftreten. Die Anzahl der Studienteilnehmer in den bisherigen Studien mit aktiver Surveillance von Blutungsereignissen liegt jedoch dramatisch unter der Anzahl der hierfür statistisch erforderlichen Teilnehmer (notwendig wären bei extrem geringer Wahrscheinlichkeit des Ereignisses geschätzt 500.000 bis 1 Million Studienteilnehmer). Damit wird diese zentrale Frage der Einführung der PI auf wissenschaftlicher Evidenzbasis nicht beantwortet werden können. Die „post market authorization“-Surveillance z.B. in Form einer Anwendungsbeobachtung der Gabe von PI-TK wird diese Frage ebenfalls nicht beantworten können, da (eigentlich unverständlich) schwere oder tödliche Blutungskomplikationen bei oder nach Gabe von TK nicht als Transfusionsreaktion oder Transfusionsversagen meldepflichtig sind, als schicksalhafter Verlauf angenommen und schlichtweg nicht erfasst werden.

Selbst bei einer angenommenen Dunkelziffer von 90% bei den Meldungen von TBBI-Fällen mit tödlichem Ausgang, d.h. einer angenommenen Rate von 14 Fällen pro 1 Millionen TK-Gaben, liegt die erforderliche Stichprobengröße, die notwendig ist, um

ein zusätzliches Blutungsrisiko in gleicher Größenordnung auszuschließen, bei > 100.000 Probanden (statistische Power 90%).

Für das neuartige Theraflex®-Verfahren ist in der CAPTURE-Studie das Blutungsrisiko nicht betrachtet worden, sondern stattdessen der Surrogatmarker CCI (corrected count increment: auf die Anzahl transfundierter Thrombozyten adaptierter Thrombozytenanstieg im peripheren Blut), der den Non-inferiority margin der Studie (30%!) nicht erreichen konnte. Die Rate an EK-Transfusionen hat bei dieser Studie in der Verumgruppe (PI-TK) zugenommen, jedoch keine statistische Signifikanz erreicht ($p=0,16$).

Einfluss auf die absolute Anzahl an Transfusionen (TK)

Den beiden Metaanalysen von Estcourt et al. (Cochrane Library 2017) und Pati et al. (Pathogens 2022) zufolge ist statistisch eine Zunahme der Anzahl der TK-Transfusionen pro Patient zu verzeichnen. Die Zahlen liegen hier zwischen einer (1,0) Transfusion pro Behandlungsphase bzw. 1,2 Transfusionen bei Gaben von durchschnittlich 6 Transfusionen, d.h. auf der Basis der Metaanalysen ist ein Mehrverbrauch von ca. 15- 20% Transfusionen zu erwarten.

Beim Theraflex®-Verfahren waren in der einzigen vorliegenden Studie 23% zusätzliche Transfusionen in der PI-TK-Gruppe zu verzeichnen. Würde diese Zunahme hochgerechnet auf die Versorgungssituation in D, dann müsste mit der enormen Zahl von > 100.000 zusätzlichen TK-Gaben gerechnet werden.

Ob sich die Zunahme der Rate an Transfusionen im klinischen Alltag tatsächlich wiederfindet, wurde in mehreren Studien geprüft:

In einer Arbeit von Juzzi 2018 wird angeführt, dass laut den Verbrauchsstatistiken der schweizerischen Arzneimittel-Überwachungsbehörde Swissmedic mit der Einführung der PI die Transfusionsrate bei TK nicht zugenommen habe. Laut den Zahlen der Hämovigilanzberichte der Swissmedic lag die Zahl an TK-Transfusionen 2010 bei 29.900, im Jahr 2011 (Einführung der PI) lag sie jedoch bei 33.068 (Zunahme > 10%), 2015 bei schon bei 36.439, im Jahr 2023 dann bei letztendlich bei 40.112 (bei den Statistiken der Swissmedic überrascht jedoch zusätzlich, dass seit dem Jahr 2008 die Anzahl der transfundierten TK von 27.600 auf über 40.000 in 2023 zugenommen hat, während sie in anderen Ländern wie D und F relativ stabil geblieben ist). Letztendlich jedoch ist bei den Zahlen der Swissmedic nicht zu eruieren, auf welchen Gründen die Zunahme der Transfusionen beruht.

In einer französischen Studie aus dem Jahr 2022 (Pitman et al., Transfusion 2022) nahm die Anzahl der jährlich transfundierten TK nach einer 100%-Einführung der PI-TK deutlich zu: Anzahl/Jahr 2017: 305.255 (in den Jahren vor 2017 ebenfalls konstant

zwischen 305.000 und 307.000), Jahr 2018: 320.613, dann Anstieg im Jahr 2020 auf 331.192.

In einer weiteren Schweizer Studie (Infanti et al., Transfusion 2019), in der am Universitätsspital Basel über je 5 Jahre die Gabe von TK vor und nach Einführung der PI untersucht wurde, nimmt in der PI-Phase die Anzahl der TK-Transfusionen pro Patient um 14% zu (vor: 6,96 TK/Patient, nach: 8,04 TK/Patient). Diese Zunahme wird auf der anderen Seite begleitet durch eine signifikant niedrigere Transfusionstriggerschwelle nach Einführung der PI (Effekt der PI? PBM?), damit könnte die eigentliche Zunahme noch deutlicher ausfallen.

Damit ist auch in der direkten klinischen Anwendung eine Erhöhung des Verbrauchs an TK durch Einführung der PI zu beobachten, die Annahme eines fehlenden Einflusses auf den Verbrauch an TK durch die PI ist damit nach aktuellem Stand unzutreffend.

Einfluss auf die Rate an Thrombozytenrefraktärzuständen

Die vorliegenden Metaanalysen sehen einstimmig eine deutliche Zunahme an Thrombozytenrefraktärzuständen, hier wird ein Risk Ratio (RR) von ca. 2,6 bis 2,9 errechnet.

Die Rate von Thrombozytenrefraktärzuständen bei unbehandelten TK liegt bei 5 - 10%. Übertragen auf einen Jahresverbrauch an TK in D von 500.000 Einheiten würde dieses Risiko zu einer Erhöhung der Rate refraktärer TK-Gaben von 65.000 bis 170.000 TK pro Jahr führen.

Die Definition von Thrombozytenrefraktärzuständen beruht auf dem absoluten (CI) oder relativen (CCI) Anstieg der Thrombozytenwerte des behandelten Patienten bzw. dessen Ausbleiben.

CI/CCI-Werte werden bei der klinischen Bewertung der Wirksamkeit der Gabe von TK häufig als Indikator der Qualität eines TK eingesetzt und dienen damit als Surrogatmarker für die klinische Effektivität (Vermeidung von Blutungsereignissen).

In der wissenschaftlichen Literatur wird jedoch die fehlende kausale Verknüpfung der Ci/CCI-Werte mit der Frequenz von Blutungsereignissen bemängelt.

Da jedoch die exakte Erhebung von Blutungskomplikationen in Studien mit erheblichem Aufwand verbunden ist, steht nur die Messung des CI/CCI-Werts zur Verfügung. Falls jedoch dieser die tatsächliche Anzahl der Blutungskomplikationen nicht linear abbilden würde, wäre die wissenschaftliche Aussagekraft der auf der Messung des CI/CCI basierenden Studien in Zweifel zu ziehen.

Als maßgebendes Beispiel ließe sich hier die CAPTURE-Studie (Theraflex®-Verfahren) anführen, die bei Abkehr von dieser Assoziation jede Aussagekraft zur klinischen Effektivität verlieren würde. In konsequenter Auslegung wissenschaftlicher Standards dürfte das Theraflex®-Verfahren in D damit keine Zulassung erfahren, da dann keine wissenschaftlich verbindlichen Daten zur klinischen Effizienz des Theraflex®-Verfahrens vorliegen.

In zahlreichen Studien wurde belegt, dass das CI/CCI im 1h-Wert und im 24h-Wert bei Gabe von PI-TK statistisch signifikant niedriger ausfällt im Vergleich zum unbehandelten Standard-Präparat. Dieser in vivo-Thrombozytenverlust ist auch als verursachender Auslöser der erhöhten Rate an Thrombozytenrefraktärzuständen und TK-Transfusionsraten zu sehen.

Bei der bisherigen Zulassung von PI-TK in Deutschland hat der Gesetzgeber dieser Gegebenheit (in Kombination mit dem bei PI-TK herstellungsbedingten Thrombozytenverlust von 5-10%) mit einer Erhöhung des Mindestgehalts an Thrombozyten in TK entgegengewirkt (Erhöhung von 2×10^{11} auf $2,5 \times 10^{11}$ pro TK, damit Erhöhung des Mindestgehalts um 25%). Ob die Erhöhung der Minstdosis das verminderte CI/CCI und den Verlust bei Herstellung kompensieren kann und die Wirksamkeit von Thrombozytentransfusionen nicht tangiert, ist nicht zu beantworten. Wissenschaftliche Belege, die eine Kompensation möglicher klinisch negativer Effekte in Verbindung mit dem in vitro- (und in vivo-) Verlust an Thrombozyten durch die Erhöhung des Mindestgehalts belegen, liegen nicht vor.

Einfluss auf die Rate an Allo- bzw. HLA-Immunisierungen

Laut der Metaanalyse von Pati (Pathogens 2022) ist die Kombination aus Thrombozytenrefraktärzustand und Alloimmunisierung bei Gabe von PI-TK versus konventionellen TK signifikant erhöht (RR 1,77; 95% CI: 1,47-2,13). Welcher klinische Schaden für Patienten unter PI-Behandlung daraus resultieren könnte, ist nicht abzusehen.

Einfluss auf die Rate von Transfusionsreaktionen

Laut der Metaanalyse von Pati, siehe oben, ist die Rate aller Arten an Transfusionsreaktionen nach der Transfusion von PI-TK signifikant erhöht, allerdings nur geringfügig (RR 1,09; 95% CI: 1,01- 1,19).

In der Cochrane Library-Metaanalyse (Estcourt et al., Cochrane Library 2017) ist bei schweren Transfusionsreaktionen nach der Transfusion von PI-TK die Rate nicht signifikant erhöht (RR 1,09; 0,88-1,35).

In den beiden erwähnten Metaanalysen ist die Rate schwerwiegender Transfusionsreaktion nicht unterschiedlich zwischen beiden TK-Arten.

In einer Publikation mit großer Fallzahl, basierend auf einem passiven Meldesystem (Mowla et al., Transf Med Rev 2021) werden bei PI-TK numerisch mehr Transfusionsreaktionen gesehen im Vergleich zu konventionellen TK, bei schwerwiegenden Transfusionsreaktionen jedoch besteht kein signifikanter Unterschied. Die Verwendung von PAS statt Vollplasma scheint hier einen stärkeren Effekt auf die Abnahme von Transfusionsreaktionen zu haben.

In einem Vergleich bei der Einführung von PI-TK aus dem Kantonsspital Basel (Infanti et al., Transfusion 2019) nimmt in der Gruppe der PI-TK die Rate an generellen Transfusionsreaktionen signifikant zu (OR 1,78; 1,46-2,18), anteilig bedeutsam dafür sind die FNHTR (Febrile Nicht-hämolytische Transfusionsreaktion).

Gesundheitsökonomische Dimensionen: Beteiligte Institutionen

Die gesundheitsökonomischen Folgen einer Einführung der Pathogeninaktivierung betreffen sehr unterschiedliche passive und aktive Akteure im Gesundheitswesen:

- Hersteller der Pathogeninaktivierungssets: Cerus, Macopharma
- Gesetzliche und private Krankenkassen
- Blutspendeeinrichtungen: DRK- und BRK-Blutspendedienste, universitäre und kommunale Blutspendeeinrichtungen, kommerzielle Blutspendedienste
- Krankenhauseinrichtungen und ambulante Anwender von Thrombozytenkonzentraten

Zu allen diesen Beteiligten soll deren zukünftige Situation diskutiert werden:

Hersteller der Pathogeninaktivierungssets: Cerus, Macopharma

Durch die Einkünfte der Produkthersteller, die damit als direkte Profiteure zu sehen sind, werden Summen in zweistelliger Millionenhöhe aus dem deutschen Gesundheitswesen abfließen. Nach der derzeitigen Kenntnis über die Setkosten von ca. 50 Euro pro TK lassen sich bei einem Gesamtjahresverbrauch an 500.000 TK in D die Mehrkosten alleine für die Beschaffung der Sets durch die Blutspendeeinrichtungen auf **25 Millionen Euro** (Verfall nicht berücksichtigt) beziffern. Ein Mehrverbrauch an TK, siehe oben, könnte diese Kosten noch erhöhen (die dann wiederum durch einen erniedrigten Verfall kompensiert würden).

Gesetzliche und private Krankenkassen

Gesetzliche Krankenkassen sind bei Gabe von Thrombozytenkonzentraten in definierten Konstellationen zur Zahlung von Zusatzentgelten an die verabreichenden Krankenhauseinrichtungen im Rahmen der Fallpauschale verpflichtet, das zugrunde liegende Vergütungssystem wird als bekannt vorausgesetzt.

Bei der Verabreichung von ca. 500.000 TK in Deutschland werden ca. 260.000 Apherese-TK und 240.000 Pool-TK abgegeben. Bei ca. 90% der Apherese-TK wird die zugehörige Vergütung als Zusatzentgelt (ZE) fällig, bei Pool-TK in ca. 60% der Fälle. In den restlichen Fällen gehen die Kosten in der jeweiligen Fallpauschale auf und damit zulasten der behandelnden Einrichtungen.

Die TK mit PI-Behandlung werden im Zusatzentgeltkatalog (2025) im Vergleich zum jeweiligen Standard-TK höher vergütet:

Die Differenz bei Apherese-TK beträgt Euro 53,65.- pro TK, bei Pool-TK Euro 65,12.-.

In Anwendung dieser Differenzen und Wirksamwerden der Zusatzentgeltregelungen für TK entstehen dadurch die folgenden Mehrkosten:

Apherese-TK: 90% von 260.000 x 53,65 Euro = **12,55 Millionen Euro**

Pool-TK: 60% von 240.000 = 120.000 x 65,12 Euro = **9,38 Millionen Euro**

Die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen anfallenden zusätzlichen Kosten und damit Kosten für die Beitragszahler betragen damit mindestens **21,9 Millionen Euro**.

Sollte die in der Stellungnahme S29 des Arbeitskreises Blut vom 20.8.2025 empfohlene Anpassung der ZE an die erhöhten Kosten der Herstellung der PI-TK umgesetzt werden (ZE pro PI-TK dann geschätzt Euro 100.-), so würden sich die Mehrkosten der Vergütung durch die gesetzlichen Krankenkassen nahezu verdoppeln (ca. 35 bis 40 Millionen €).

Weitere Kosten durch einen erhöhten Verbrauch an TK sind möglich, sollen aber hier nicht kalkuliert werden.

Gegenzurechnende Einsparpotentiale durch die Einführung der PI (z.B. Wegfall der Bestrahlung, Verminderung der Verfallsraten) werden jedoch den gesetzlichen Krankenkassen nicht zugutekommen, sondern ausschließlich den Blutspendeeinrichtungen bzw. den anwendenden Krankeneinrichtungen.

Diese überschlägige Kalkulation lässt die Existenz der privaten Krankenkassen außer Betracht, deren Mehrkosten werden sich jedoch in ähnlicher oder größerer Höhe bewegen.

Blutspendeeinrichtungen:

DRK- / BRK-Blutspendedienste,

Universitäre und kommunale Blutspendeeinrichtungen,

Kommerzielle Blutspendedienste

Die Blutspendeeinrichtungen werden in ihrer unterschiedlichen Positionierung im Markt sehr differenziert von der Einführung der PI tangiert werden.

Es ist anzunehmen, dass die Mehrkosten der Herstellung (Setkosten, Personalkosten, Räume, Overhead) angesichts der angespannten Finanzlage und knappen Kalkulation und der gesetzlich verpflichtenden Einführung mit hoher Wahrscheinlichkeit in vollem Umfang auf die Kunden umgelegt werden (können), d.h. sich in einem angepassten

Preis pro Produkt wiederfinden. Aktuelle Schätzungen belaufen sich auf ca. 90 - 100 Euro Mehrkosten pro TK unabhängig von dessen Herstellungsart (Apherese oder Pool). Daraus resultieren Mehrkosten von ca. 45 - 50 Millionen Euro ohne Berücksichtigung der Einsparpotentiale (bei einem durchaus zu erwartenden erhöhten Verbrauch an TK von z.B. 10% entstünden weitere Mehrkosten in Höhe von 50.000 TK x 500 Euro = 25 Millionen Euro).

Die Interessenslage der verschiedenen Blutspendeeinrichtungen im Hinblick auf die Einführung der PI unterscheidet sich jedoch fundamental:

Blutspendedienste (BSD) des Roten Kreuzes

Als Einrichtungen, die zur Vorhaltung von Blutprodukten gesetzlich verpflichtet sind, sind die BSD mit einem hohen Verfall der TK mit geringer Haltbarkeitsdauer konfrontiert (Schätzung ca. 15-20%). Mit der Einführung der PI ist eine Laufzeitverlängerung zu erwarten, seien es 6 Tage oder 7 Tage (exklusive Entnahmetag). Bisherige Berichte zur Senkung von Verfallsraten bei TK durch eine Laufzeitverlängerung lassen reduzierte Verfallsraten um ca. 10% erwarten (bezogen auf die Gesamtherstellung (also 50-75% der verfallenden Produkte)). Die BSD sind als Hersteller vorwiegend von Pool-TK mit hoher Verfallsquote dementsprechend von der Verminderung des Verfalls an TK durch die PI besonders positiv betroffen. Bei einem Einsparpotential von 10% der hergestellten TK ist eine Kostenreduktion in Millionenhöhe zu erwarten, diese lässt sich jedoch nicht genau beziffern, da die Herstellungsstatistik des PEI nach §21 TFG nicht differenziert zwischen den einzelnen Herstellern. Bei einer vollständigen Umlegung der zusätzlichen Herstellungskosten auf die Kunden dürften die BSD mit dieser Einsparung zu den finanziell Profitierenden der Einführung der PI zählen. Die Einsparung der Bestrahlung der TK wird für die BSD keinen wesentlichen Effekt haben, da die Bestrahlung vor allem in universitären Zentren mit hämatologisch-onkologischen Abteilungen vorgenommen wird und damit die Einnahmen- und Ausgabenseite der BSD nicht berührt.

Universitäre und kommunale Einrichtungen

Das Einsparpotential bei diesen Einrichtungen durch eine Laufzeitverlängerung dürfte deutlich geringer ausfallen, weil die vorwiegende Versorgung mit TK über die Gewinnung und Bereitstellung von Apherese-TK erfolgt. TK des BSD werden hier häufig als „Lückenfüller“ bezogen; der hauseigene Verfall an Apherese-TK fällt meist sehr gering aus (siehe die geringere Verfallsrate bei Apherese-TK im PEI-Bericht, 2022 in Höhe von 5,8%).

Der Wegfall der Bestrahlung als weiteres Einsparpotential bei universitär angegliederten Blutspendeeinrichtungen fällt gering aus, da in vielen Fällen die Verrechnungspreise innerhalb der internen Leistungsverrechnung deutlich niedriger ausfallen als der offizielle „Marktpreis“ aus den Preislisten der BSD. **Kostspielige**

Bestrahlungsgeräte müssen zudem weiter vorgehalten werden (Bestrahlung von EK).

Bei der Herstellung von Apherese-TK in universitären Einrichtungen wird zur Kostenoptimierung häufig die Triple-Apherese eingesetzt:

Bei 110.213 Apheresespenden (Thrombozyten) im Jahr 2022 wurden 321.236 Apherese-TK in Verkehr gebracht, d.h. pro Apherese-Spende wurden 2,91 Apherese-TK gewonnen (Herstellungsbericht des PEI nach §21 TFG, 2022).

Mit der Einführung der PI wird dieses Verhältnis jedoch nicht mehr zu realisieren sein, bedingt durch die Erhöhung des Mindestgehalts, die Abnahme-Obergrenze von 8×10^{11} Thrombozyten pro Apheresespende und das Fehlen eines Triple-Behandlungssets beim Intercept®-Verfahren der Firma Cerus. Der dadurch erzwungene Umstieg auf maximale Doppel-Spenden wird die universitären Blutspendeeinrichtungen, die Triple-Apheresen vornehmen, finanziell relevant tangieren:

- Wegfall der Quersubventionierung der sonstigen Blutproduktherstellung
- Erfordernis der Ausweitung der Thrombozytapheresespenden zur Kompensation des Wegfalls der Trippelspenden mit den daraus resultierenden höheren Kosten (Material, Personal, Spenderaufwandsentschädigung)
- Notwendigkeit der Ausweitung des Spenderpools

Statt 110.000 TK-Apheresespenden würden dann ca. 160.000 Apheresespenden benötigt werden.

Damit kommt es zu einer Verschiebung im (existierenden?) Gleichgewicht der Balance zwischen BSD und universitären Einrichtungen mit noch nicht absehbaren marktstrategischen Konsequenzen.

Die hier getroffenen Aussagen zu universitären Blutspendeeinrichtungen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auch auf kommunale Blutspendeeinrichtungen übertragbar.

Private Blutspendeeinrichtungen

Hier wird aufgrund der Unkenntnis der Situation auf eine Bewertung verzichtet.

Krankenhauseinrichtungen und ambulante Anwender von Thrombozytenkonzentraten

Es ist aufgrund der für Thrombozytenkonzentrate geltenden Indikationen anzunehmen, dass der weit überwiegende Anteil an TK in großen Krankenhauseinrichtungen (vorwiegend der Maximalversorgung) mit hämato-onkologischen und herzchirurgischen Abteilungen zur Anwendung kommt. Die onkologisch ambulante Thrombozytentransfusion nimmt einen vergleichsweise geringen Anteil ein, da theoretisch die restriktive Indikationsstellung von TK prophylaktisch erst unter einer Thrombozytenzahl von 10 000/ μ l und therapeutisch das Auftreten von Blutungsereignissen damit eine stationäre Einweisung erfordert. Laut AK Blut Mitteilung von 2015 werden mindestens 75% aller TK in stationären hämatologisch-onkologischen Abteilungen einschließlich der Pädiatrie eingesetzt (Bundesgesundheitsbl 2015 · 58:1129-1150 DOI 10.1007/s00103-015-2231-5).

Auch wird in einem Großteil der Fälle eine Mischversorgung von TK aus Apherese und Pool oder eine fast vollständige Versorgung mit eigenhergestellten TK aus der Apherese Stand der aktuellen Versorgungspolitik sein. Lieferungen des BSD werden häufig im Zukauf als Abrundung der Gesamtversorgung genutzt. Deshalb ist auch anzunehmen, dass die Verfallsraten in diesen Häusern geringgehalten werden, während die BSD in ihrem Versorgungsauftrag zur Vorhaltung gezwungen sind und damit ein deutlich höherer Verfall vorliegen dürfte. Universitäre und kommunale Einrichtungen werden deshalb von einer Laufzeitverlängerung im Hinblick auf die hauseigenen Verfallsraten deutlich geringer profitieren als die BSD.

Die Abrechnung der TK in den Krankenhauseinrichtungen erfolgt in den meisten Fällen über die interne Leistungsverrechnung. Zusätzliche Kosten der PI-TK entstehen damit aus den Mehrkosten für die Behandlungssets, dem zusätzlichen Personal und ggf. auch zusätzlichem Raumbedarf. Wie oben bereits angedeutet, wird auch die Trippel-Thrombozytapherese zukünftig wegfallen müssen, verbunden mit den beschriebenen ökonomischen Aspekten. Bedingt durch die erhöhten Zusatzentgelte bei PI-TK kann sicherlich ein Teil der Mehrkosten kompensiert werden, Einsparpotentiale wie der Wegfall der Bestrahlung sind jedoch, bedingt durch sehr niedrige Sätze bei der internen Leistungsverrechnung, als marginal anzusehen. Da 10% der Apherese-TK und 40% der Pool-TK nicht unter die Zusatzentgeltvergütung fallen (und eine 100%-Umstellung bei PI-TK anzunehmen ist), werden diese Einrichtungen mit Mehrkosten zu rechnen haben, solange keine Anpassung der Zusatzentgelte vorgenommen wird. Die Einsparungen durch die Verminderung des Verfalls im kleineren einstelligen Prozentbereich werden möglicherweise bei einem anzunehmenden Gesamtmehrverbrauch vollständig aufgesogen bzw. in Mehrkosten enden.

Nicht-universitäre Krankenhauseinrichtungen bestreiten ihre hauseigene Versorgung mit TK überwiegend durch Bestellungen bei Blutspendediensten, es ist jedoch davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrzahl an TK in universitären und großen

kommunalen Krankenhauseinrichtungen mit eigenem Blutspendezentrum, damit dürfte dieser Bereich in der gesundheitsökonomischen Betrachtung als zweitrangig anzusehen sein.

Gesundheitsökonomische Dimensionen: QALY

Die Berechnung der Effektivität und des Kosten-Nutzen-Verhältnisses im Gesundheitswesen gehört bei der Einführung neuer medizinischer Maßnahmen neben direkten medizinischen Aspekten zu den wichtigsten Beurteilungskriterien der gesundheitsökonomischen und ethischen Vertretbarkeit der geplanten Maßnahme.

Die Einschätzungen in Publikationen zu Kosten und Nutzen der Einführung der PI sehen je nach Publikation eine große Spanne von Kostenvorteilen für das Gesundheitswesen/die Anwender bis zu extrem hohen Kosten der Gewinnung von Qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALY).

Hier zwei aktuelle und seriöse Berechnungen:

Eine Einschätzung der SaBTO (british advisory committee on the safety of blood, tissues and organs) sieht die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr bei größer 1 Million Englische Pfund.

In einer detaillierten Studie der Hema-Quebec (Grégoire et al., Transfusion 2022) berechnen sich die Kosten der PI für ein QALY im Basisfall auf ca. 5 Millionen Euro, bei der Annahme eines West-Nile-Virus (WNV)-ähnlichen Virus in einem „average transmission scenario“ ca. 4,6 Millionen Euro, in einem WNV-like hochkontagiösen Szenario auf 4,1 Millionen Euro.

Der Schwellenwert der Kosten für die Gewinnung eines QALY liegt im Gesundheitswesen im Allgemeinen bei 50.000 Euro. Die Kosten für die Gewinnung eines QALY bei der Pathogeninaktivierung liegen damit um den Faktor 100 (!) über der akzeptierten Grenze. Selbst bei der Annahme des Auftretens eines WNV-ähnlichen Virus liegt der Faktor je nach Kontagiosität bei 92 bzw. 82.

Ob bei der Einführung neuer Methoden und Testverfahren zur Erhöhung der Sicherheit von Blutprodukten derartige Methoden zur Einschätzung des Kosten-Nutzen-Riskos in ihrer Anwendung geeignet sind und nicht stattdessen Alternativen herangezogen werden sollten (z.B. Multicriteria Decision Analysis MCDA), ist Gegenstand der Diskussion (Neuberger et al., Lancet, 2025). Zur Entscheidung steht an, ob diese neuen Sicherheitsmaßnahmen unter der Kosten-Nutzen-Abwägung sonstiger therapeutischer Maßnahmen oder unter einem besonderen Sicherheitsbedürfnis der beteiligten Gruppen (Patienten, Behandler) bewertet werden sollten.

Conclusio:

Die Einführung der PI in Deutschland steht auf einer aus unserer Sicht fragwürdigen wissenschaftlichen Grundlage und wird zu erheblichen Kostensteigerungen im Gesundheitswesen bei marginalem Sicherheitsgewinn führen.

Diese Einschätzung beruht auf den folgenden Grundlagen:

Medizinische Aspekte

Die als Hauptbegründung der Einführung der PI genannte tödliche transfusionsbedingte Übertragung von bakteriellen Infektionskrankheiten (TBBI) ist, verglichen mit anderen medizinischen Therapien, extrem selten (0,7 Fälle / 500.000 TK in D), zudem wird bei dieser Rate angegeben, dass diese Todesfälle sich möglicherweise auch ohne Verabreichung der involvierten TK ereignet hätten. Daraus leitet sich die Frage ab, ob auf diese Maßnahme nicht generell verzichtet werden sollte.

Die Vorteile der PI im Hinblick auf die Vermeidung von (in erster Linie) TBBI und (virale) TBVI durch die Gabe von Thrombozytenkonzentraten sind unbestritten.

Erhebliche, wissenschaftlich gesicherte Nachteile sind jedoch zu verzeichnen:

- Zunahme der Rate an Thrombozytenrefraktärzuständen
- Zunahme der Rate an Transfusionen pro Patient pro Behandlungseinheit
- Signifikante Abnahme der Anstiege in CI und CCI bei 1h- und 24h-Wert

Die zentrale Frage der wissenschaftlichen Einschätzung in der Abwägung des Risikos der PI, nämlich die Frequenz von (fatalen) TBBI bei TK aus Standardherstellung versus einer möglichen Zunahme an (letalen) Blutungskomplikationen bei Einsatz der PI, ist anhand der bisher in wissenschaftlichen Studien untersuchten Fallzahlen aktuell und auch zukünftig nicht zu beantworten.

Daraus ist zu schließen, dass mit der PI ein Therapieverfahren zur Anwendung käme, dessen medizinisches Hauptrisiko (schwere und letale Blutung) in Abwägung zum Effekt des Verfahrens nicht beurteilbar ist.

Mit dem neuartigen Theraflex®-Verfahren käme möglicherweise auch ein Verfahren zum Einsatz, dessen wissenschaftliche Bewertung der klinischen Effektivität auf nur einer klinischen Studie beruht, die jedoch eben dieses Hauptrisiko der Zunahme schwerwiegender Blutungsereignisse nicht zum Untersuchungsgegenstand hatte. Paradoxerweise wird bei dieser Studie immer wieder darauf verwiesen, dass das fehlende Erreichen des „non-inferiority margins“ in dieser Studie keine Relevanz habe, da es sich beim CCI nur um einen fraglich relevanten Surrogatmarker handele. Wenn dem so wäre, wäre die gesamte Studie wissenschaftlich wertlos.

Die Einführung des Theraflex®-Verfahrens würde dann jeder evidenzbasierten medizinischen Entscheidung widersprechen.

Gesundheitsökonomische Aspekte

Unabhängig von Einsparungen in den einzelnen Teilbereichen der Gesundheitseinrichtungen von Blutspende bis zur Transfusion werden die Hersteller der Pathogeninaktivierungssets zweistellige Einnahmen verzeichnen können, die gesetzlichen Krankenkassen werden mit einem niederen zweistelligen Millionenbetrag belastet werden, der aufgrund eines möglichen Mehrverbrauchs auch höher ausfallen könnte.

Eine Vermeidung der 0,7 Todesfälle durch eine TBBI oder auch die Vermeidung schwerer Sepsisfälle rechtfertigen den Einsatz von ca. 25 Millionen Euro für die gesetzlichen Krankenkassen gesundheitsökonomisch unter Vorgabe der Kosten eines QALY nicht.

Mit geschätzten Mehrkosten von 100 Euro pro TK werden bei 500.000 TK / Jahr in Deutschland zusätzlich 50 Millionen Euro fällig, gegenzurechnende Einsparungen wie der Wegfall der Bestrahlung oder die Verminderung des Verfalls an TK kompensieren diese zusätzlichen Kosten zu weniger als 50%. Falls sich der in Studien abzeichnende Mehrverbrauch an TK in Höhe von ca. 10-20% bewahrheitet (zusätzliche 50.000 bis 100.000 TK pro Jahr in D), kämen weitere 25-50 Millionen an Kosten auf das Gesundheitswesen zu, d.h. in einem best case scenario sind an Gesamtkosten mit zusätzlich 25 Millionen Euro zu rechnen, in einem worst case scenario mit 75 bis 100 Millionen Euro.

Mit dem aktuellen Aufkommen von regionalen Chikungunya- und West-Nil-Virusfällen ist anzunehmen, dass kritische Überlegungen zum Risiko-Nutzen-Verhältnis des Einsatzes der Pathogeninaktivierung jedoch publizistisch in den Hintergrund gedrängt werden. Selbst dann jedoch betragen die zusätzlichen Kosten für die Gewinnung eines QALY durch die Pathogeninaktivierung zwischen 4 und 5 Millionen Euro und liegen damit weit jenseits der akzeptierten Grenze von 50.000 Euro.

Alternativen und Handlungsempfehlungen der IAKH

1. Evidenzsicherung der realen Rate für TBBI bzw. TBVI, Sepsis etc.

Die durch das PEI als gesichert eingestufte Übertragung von Erregern durch eine Blutkonserve ist durch den verpflichtenden Kausalitätsbezug (per Erregernachweis) irreführend niedrig. Eine Abkehr von dieser Technik ist zur realistischeren Registrierung des Infektionsrisikos durch Blutkomponenten ist zu fordern. Eine

diesbezüglich bessere Annäherung für den besseren Nachweis einer durch die Thrombozytentransfusion verursachten Infektion könnte beispielsweise erreicht werden, indem vor der Anwendung und drei bis 5 Tage nach der Anwendung ein Infektionsmonitoring (z.B. anhand eines allgemeinen Indikators wie CRP oder Körpertemperatur) tagesaktuell durchgeführt und mit der Anwendung als möglich, wahrscheinlich, sicher zusammenhängend beurteilt werden soll (neben der empfohlenen Erfolgskontrolle per Inkrement). In Anbetracht der erheblichen Kosten der PI Einführung sollte deren Begründung auf besserer Evidenz beruhen.

2. Berücksichtigung der Dunkelziffer

Da es sich bei den im Kontext der Anwendung von Thrombozyten belegten Häufigkeiten aus dem PEI bzw. Publikationen ebenso wie die vermuteten Häufigkeiten aus passiven Hämovigilanzregistern zu Verwechslungen, Fehlanwendungen, Infektionsübertragungen und anderen Transfusionsregistern gleichsinnig um eine Unterschätzung handelt, sind mit der in dieser Stellungnahme prognostizierten Steigerung der Anwendungen auch die unerwünschten Wirkungen, Kosten und Risiken unterschätzt.

2. Gestufte Einführung der Pathogeninaktivierung

Mit dieser Stellungnahme empfiehlt die IAKH als mögliche Alternativen für die Einführung der PI folgendes gestuftes Vorgehen:

Stufe 1. Beibehalten des Status Quo (Stufe 1) (evtl. bis zur Sicherung der belegten Notwendigkeit zur Reduktion der TBBI/TBVI)

Die IAKH ist sich bewusst, dass angesichts des wachsenden öffentlichen Drucks durch die aktuelle Berichterstattung zu den Einzelfällen regionaler Chikungunya- und West-Nil- Virusfällen diese Einschätzung als Beharren auf dem Status quo und als fehlende Innovationsbereitschaft interpretiert werden wird.

Stufe 2: Die Beibehaltung der bisherigen Lagerungsstrategie mit einer Haltbarkeit vom Entnahmetag + 3 Tage wird durch eine bakterielle Schnelltestung an Tag 3 erweitert auf eine insgesamt 7 Tage Haltbarkeit.

Die dafür notwendigen CE-zertifizierten technischen Methoden zum Nachweis von Keimen in Schnellverfahren (soweit bekannt) stehen derzeit nicht zur Verfügung. Sie müssen entwickelt und eingesetzt werden. Die Kosten für Entwicklung und Einsatz sind vergleichsweise gering und in Anbetracht der oben dargestellten Kosten sinnvoll.

Mit diesem Stufenverfahren können die hohen Kosten der Einführung der Pathogeninaktivierung in Deutschland für das Gesundheitswesen bei einem

unbekannten Sicherheitsprofil bei Blutungsereignissen einen (letztendlich sogar fraglichen) marginalen Sicherheitsgewinn im infektiösen Bereich vermieden werden.

Weiterführende Literatur:

Lesenswert im Hinblick auf die Entscheidung zu einer Einführung der Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten sind auch:

- Piccin et al., Platelet Pathogen Reduction Technology—Should We Stay or Should We Go. . .?; J Clin Med; 2024,13, 5359
- van der Meer et al., Considerations on risk mitigating strategies for bacterial contamination of platelet concentrates – The Dutch perspective; J Transci; 2025, 64; 104087

In der Zusammenfassung dieser Aspekte bedeutet die Einführung der Pathogeninaktivierung in Deutschland damit bei hohen Kosten für das Gesundheitswesen und einem unbekannten Sicherheitsprofil bei Blutungsereignissen einen (letztendlich sogar fraglichen) marginalen Sicherheitsgewinn im infektiösen Bereich.