

Erfassung und Meldung von Transfusionsreaktionen aus Sicht des Anwenders und des Blutspendedienstes – eine kritische Schnittstelle

Zusammenfassung

Die Gabe von Blutkomponenten, welche in Deutschland im Gegensatz zur Mehrheit der europäischen Länder als Arzneimittel eingestuft werden, ist selten mit dem Auftreten von Nebenwirkungen verbunden, die auch als unerwünschte Reaktion oder Transfusionsreaktion bezeichnet werden. Derartige Verdachtsfälle müssen stets entsprechend den gesetzlichen Vorgaben gemeldet werden. Die Unterrichtungspflichten der behandelnden ärztlichen Person und der Einrichtung der Krankenversorgung sind in § 16 TFG geregelt, während die Meldepflichten des Blutspendedienstes als Zulassungsinhaber in § 63i AMG festgelegt sind. Der Verdacht einer unerwünschten Reaktion beim Patienten erfordert die Unterrichtung des Blutspendedienstes seitens des Anwenders, sofern es sich um den Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion handelt, muss dieser zusätzlich dem Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde angezeigt werden. Besteht der begründete Verdacht einer Infektionsübertragung durch Blutkomponenten, ist ein Rückverfolgungsverfahren gemäß § 19 TFG einzuleiten. Von der unerwünschten Reaktion abzugrenzen ist der (schwerwiegende) unerwünschte Zwischenfall in der Herstellung und Anwendung von Blutkomponenten, beide werden unter dem Oberbegriff (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis geführt. Schwerwiegende Ereignisse (Reaktionen und Zwischenfälle) sind, neben der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers, innerhalb von 15 Tagen der Bundesoberbehörde zu melden. Um die Einhaltung der gesetzlichen Meldepflichten insbesondere an der Nahtstelle zwischen behandelnder Einrichtung und Blutspendedienst zu gewährleisten, ist eine enge und klar strukturierte Kooperation und die Definition eindeutiger Zuständigkeiten auf beiden Seiten von eminenter Wichtigkeit.

Summary

In Germany, in contrast to the majority of other European countries, blood components are legally considered to be pharmaceutical drugs. The administration of blood components may induce adverse effects, also known as adverse reactions or transfusion reactions. All adverse reactions, even if just suspected, must be reported according to the legal requirements. The notification obligation of the treating physician and the health care facility is regulated in § 16 TFG, while the reporting obligation of the blood transfusion service as the pharmaceutical entrepreneur is defined in § 63i AMG. When an adverse reaction is suspected, the blood transfusion service must be notified, the additional notification of the Senior Federal Authority (Paul Ehrlich institute) is necessary in case of a suspected serious adverse reaction. In accordance with § 19 TFG, a look-back procedure must be initiated to investigate the suspicion of a transfusion transmitted infection. (Serious) adverse reactions are to be distinguished from (serious) adverse events in the manufacturing and administration of blood components. Both, serious adverse events and reactions must be reported to the Paul Ehrlich Institute within 15 days, in addition to informing the pharmaceutical entrepreneur. In order to ensure the fulfillment of the legal reporting obligation, especially at the interface between the health care facility and the blood transfusion service, a close and clearly structured cooperation and the definition of clear responsibilities on both sides are of eminent importance.

ABKÜRZUNGEN

AMG	Arzneimittelgesetz	MBO-Ä	(Muster-)Berufsordnung-Ärzte
ATR	Allergische Transfusionsreaktion	NT-proBNP	N-terminales Prohormon des B-Type Natriuretic Peptide
EK	Erythrozytenkonzentrat	PEI	Paul-Ehrlich-Institut
FNHTR	Febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion	RKI	Robert Koch-Institut
GFP	Gefrorenes Frischplasma	TACO	Transfusiosassoziierte Volumenüberladung
HLA	Human Leukocyte Antigen	TBBI	Transfusionsbedingte bakterielle Infektion
HNA	Human Neutrophil Antigen	TFG	Transfusionsgesetz
IgA	Immunglobulin A	TK	Thrombozytenkonzentrat
IHN	International Haemovigilance Network	TRALI	Transfusiosassoziierte akute Lungeninsuffizienz
i. V. m.	in Verbindung mit		

EINLEITUNG

Blutkomponenten, also Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und therapeutisches Plasma, gelten in Deutschland als Arzneimittel und fallen somit unter das Arzneimittelgesetz (AMG¹) sowie unter das Transfusionsgesetz (TFG²), welches das spezielle Gesetz für Blutprodukte als Arzneimittel darstellt.

Beide Gesetze definieren Dokumentationspflichten sowie Unterrichts- bzw. Meldepflichten, die im Falle von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Herstellung und der Anwendung von Blutkomponenten greifen. Dabei kann *unerwünschtes Ereignis* als Oberbegriff verstanden werden, der sowohl unerwünschte Reaktionen als direkte Arzneimittelnebenwirkungen als auch davon abzugrenzende unerwünschte Zwischenfälle in der Herstellung und Anwendung von Blutkomponenten erfasst. Dokumentations- und Unterrichtungspflichten der behandelnden ärztlichen Person bzw. der Einrichtung der Krankenversorgung ergeben sich aus §§ 14 und 16 TFG, während §§ 63c und 63i AMG die Dokumentations- und Meldepflichten des Blutspendedienstes als pharmazeutischer Unternehmer mit der Zulassung für das Inverkehrbringen von Blutkomponenten regelt.

Tritt der Verdacht von Nebenwirkungen bei der Anwendung von Blutkomponenten auf, muss stets der Blutspendedienst als pharmazeutischer Unternehmer unterrichtet werden. Sind die Nebenwirkungen schwerwiegend, muss zusätzlich eine Meldung an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als zuständige Bundesoberbehörde erfolgen. Auch im Verdachtsfall eines schwerwiegenden Zwischenfalls im Zusammenhang mit der Herstellung oder der Anwendung von Blutkomponenten besteht eine Meldepflicht an die Bundesoberbehörde, nicht jedoch im Fall nicht schwerwiegender Zwischenfälle.

In diesem Beitrag wollen wir die Unterrichts- und Meldepflichten des Anwenders und des Blutspendedienstes darstellen, die bei unerwünschten Ereignissen bzw. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Transfusion von Blutkomponenten beachtet werden müssen, insbesondere unter dem Aspekt der Kooperation zwischen anwendender Einrichtung der Krankenversorgung und dem zuständigen Blutspendedienst. Dazu werden zunächst der rechtliche Rahmen in Deutschland kurz skizziert und die wichtigsten arzneimittelrechtlichen Begriffe genannt. Anschließend folgt die Darstellung der Meldewege aus der Sicht beider Akteure. **Abbildung 1** fasst die Meldewege schematisch zusammen. Der Text wird durch sieben praktische Fallbeispiele aus dem Insti-

tut für Klinische Transfusionsmedizin und Zelltherapie Heidelberg ergänzt, bei denen es sich um schwerwiegende Ereignisse handelt, die an das PEI gemeldet wurden (als schwerwiegende Reaktion oder Zwischenfall).

RECHTLICHER RAHMEN DER MELDEPFLICHTEN UND BEGRIFFSDEFINITIONEN

Die Rechtsvorschriften, die in Deutschland die Anwendung von Blutprodukten regeln, sind insbesondere das AMG und das TFG sowie die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV³), die Richtlinie Hämotherapie (Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten⁴) und die Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie (Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten⁵). Zudem wurden europäische Richtlinien (insbesondere die Blutrichtlinie 2002/98/EG⁶ und ihre Durchführungsrichtlinie 2005/61/EG⁷) in nationales Recht umgesetzt.

Das AMG regelt im Wesentlichen die Herstellung, Prüfung und den Vertrieb von Arzneimitteln sowie die Überwachung der Arzneimittelsicherheit. § 63i AMG richtet sich an den Blutspendedienst als Zulassungsinhaber und legt seine Meldepflichten gegenüber dem PEI und der zuständigen Landesbehörde (z. B. dem Regierungspräsidium der Bezirksregierung) fest. Das TFG regelt, ergänzend zum AMG, insbesondere die Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen sowie die Anwendung von Blutprodukten. § 16 TFG nennt die Unterrichtungspflichten der behandelnden ärztlichen Person bzw. der Einrichtung der Krankenversorgung gegenüber dem Blutspendedienst und dem PEI.

Die Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer stellt im Kapitel fünf die sich aus § 16 TFG und § 63i AMG ergebenden Pflichten der Akteure gegenüber, präzisiert und ergänzt diese. Die Richtlinie stellt auf der Grundlage der §§ 12a und 18 TFG den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und Technik zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten dar und wurde im Einvernehmen mit dem PEI erstellt. Für die weitere Abklärung von unerwünschten Ereignissen bzw. Nebenwirkungen wird ausdrücklich auf die Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie verwiesen, was den besonderen rechtlichen Status der Leitlinien widerspiegelt. Kapitel zehn der Leitlinien befasst sich mit der Einordnung akuter und verzögerter Transfusionsreaktionen basierend auf der klini-

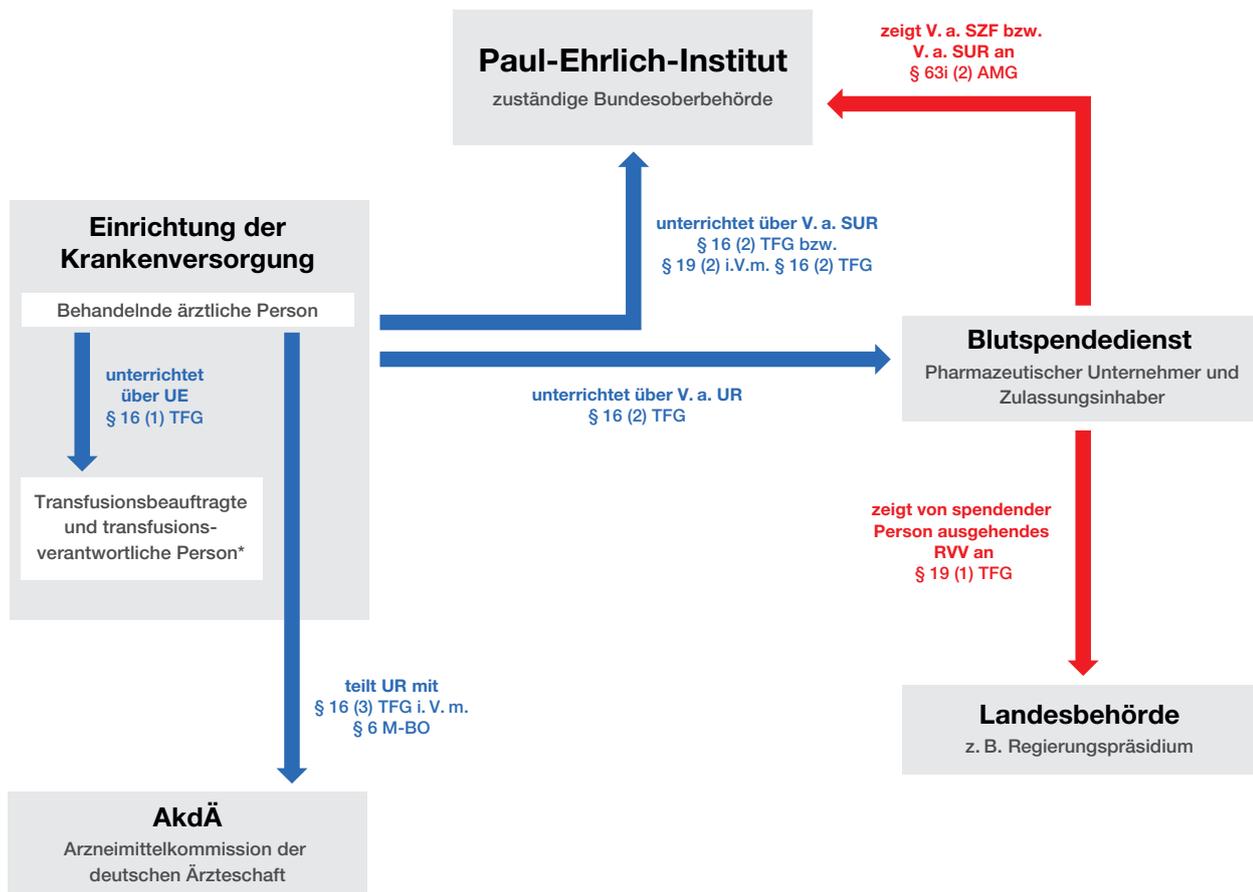


Abbildung 1: Meldepflichten im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutkomponenten. Die Abbildung zeigt schematisch die Meldepflichten der Einrichtung der Krankenversorgung und des Blutspendedienstes als Zulassungsinhaber.

* bzw. wird im Falle eines UE diejenige Person unterrichtet, die im Qualitätssicherungssystem genannt ist;

AMG: Arzneimittelgesetz, **i. V. m.:** in Verbindung mit, **M-BO:** Muster-Berufsordnung, **RVV:** Rückverfolgungsverfahren, **SUR:** schwerwiegende unerwünschte Reaktion, **SZF:** schwerwiegender Zwischenfall, **TFG:** Transfusionsgesetz, **UE:** unerwünschtes Ereignis, **UR:** unerwünschte Reaktion, **V. a.:** Verdacht auf.

schen Symptomatik und gibt Empfehlungen zur weiterführenden Diagnostik, zu möglichen Differentialdiagnosen und zum klinischen Management.

Zur weiteren Präzisierung der Rechtsnormen und zur Beratung der Behörden des Bundes und der Länder in Fragen der Sicherheit bei der Gewinnung und Anwendung von Blut und Blutprodukten ist nach § 24 TFG der Arbeitskreis Blut (AK Blut) als Sachverständigenrat eingerichtet⁸. Seine Geschäftsstelle ist am Robert Koch-Institut (RKI) angesiedelt. Der AK Blut verabschiedet wissenschaftliche Stellungnahmen und Voten, die als antizipierte Sachverständigengutachten zu betrachten sind.

Das PEI, das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, ist als Bundesoberbehörde für die Überwachung der Sicherheit von Blut und Blutprodukten zuständig^{9,10}. Im Rahmen dieser Hämovigilanz koordiniert es die systematische Erfassung von schwerwiegenden Zwischenfällen bei der Herstellung und Abgabe

von Blutkomponenten sowie von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen bei Spendern und mit Blutkomponenten behandelten Patienten basierend auf den gesetzlichen Meldepflichten.

Da die verbindliche Definition und Verständlichkeit der verschiedenen Begrifflichkeiten im Zusammenhang mit der Meldepflicht für die Meldestrategie entscheidend ist, sollen alle relevanten Begriffsdefinitionen besprochen werden.

Unerwünschtes Ereignis

Sowohl § 16 TFG als auch § 63i AMG verwenden den Begriff *unerwünschtes Ereignis*. Im Sinne der Richtlinie Hämotherapie ist ein unerwünschtes Ereignis „jedes auftretende, ungewollte Vorkommnis, das unmittelbar oder mittelbar zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Spenders oder Patienten geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte, ohne zu berücksichtigen, ob ein unmittelbarer Zusammenhang mit der Gewinn-

nung von Blut und Blutbestandteilen oder mit der Herstellung oder Anwendung eines Blutproduktes besteht“. Diese Definition führt die Kontexte zusammen, in denen der Begriff in beiden Gesetzen verwendet wird. So bezieht sich § 16 TFG auf die Anwendung von Blutkomponenten, während § 63i AMG den gesamten Herstellungsprozess bis zur Abgabe der Blutkomponenten umfasst.

Nebenwirkung, unerwünschte Reaktion, Transfusionsreaktion

Nebenwirkungen sind nach § 4 Abs. 13 S. 1 AMG schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel. Gebräuchliche Synonyme sind u. a. unerwünschte Arzneimittelwirkung oder unerwünschte Wirkung (diese werden im AMG allerdings nicht verwendet). Da die europäische Gesetzgebung bei Nebenwirkungen von Blutprodukten von unerwünschten Reaktionen (engl. Adverse Reactions) spricht, wurde in der Neufassung des TFG von 2007 der Begriff *Nebenwirkung* zunächst durch *unerwünschte Reaktion* ersetzt, in einer Gesetzesänderung 2009 aber wieder eingefügt, sodass nun von *unerwünschter Reaktion oder Nebenwirkung* die Rede ist. Nebenwirkungen bei der Anwendung von Blutkomponenten werden im klinischen Sprachgebrauch auch als Transfusionsreaktion bezeichnet.

Schwerwiegende unerwünschte Reaktion

Eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion (engl. Serious Adverse Reaction, SAR) bei der Anwendung von Blutkomponenten ist laut § 63i Abs. 7 AMG eine „unbeabsichtigte Reaktion, einschließlich einer übertragbaren Krankheit, [...] die tödlich oder lebensbedrohend verläuft, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust zur Folge hat oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert oder zu einer Erkrankung führt oder diese verlängert“.

Schwerwiegender Zwischenfall

Ein schwerwiegender Zwischenfall (engl. Serious Adverse Event, SAE) in Bezug auf Blutkomponenten ist gemäß § 63i Abs. 6 AMG „jedes unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit der Gewinnung, Untersuchung, Aufbereitung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Aufbewahrung oder Abgabe [...], das die Übertragung einer ansteckenden Krankheit, den Tod oder einen lebensbedrohenden Zustand, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust von Patienten zur Folge haben könnte oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen oder verlängern könnte oder zu einer Erkrankung führen oder dieses verlängern könnte“.

Fehltransfusion

Das PEI definiert in seinem Hämovigilanzbericht eine Fehltransfusion als „alle fehlerhaften Abläufe, die zu einer geplanten oder durchgeführten Transfusion von Blutkomponenten führen, die nicht für den betroffenen Empfänger vorgesehen sind“¹¹. Dazu gehört, neben der irrtümlichen Transfusion einer Blutkomponente der falschen Blutgruppe, beispielsweise auch die falsche Zuordnung von Patient und Blutkomponente (Verwechslung) oder die Transfusion nicht bestrahlter statt bestrahlter Produkte. Jede Reaktion beim Empfänger im Zusammenhang mit einer Fehltransfusion wird von der Bundesoberbehörde als schwerwiegende Reaktion gewertet und ist, unabhängig vom klinischen Schweregrad, als schwerwiegende unerwünschte Reaktion meldepflichtig¹². Bei einer Fehltransfusion handelt es sich um ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Sofern der Fehler beim Blutspendedienst entstanden ist, muss immer eine Meldung beim PEI erfolgen (als schwerwiegender Zwischenfall bzw. als schwerwiegende unerwünschte Reaktion).

VORGEHEN BEI TRANSFUSIONSREAKTIONEN UND ABKLÄRUNG

Einrichtungen der Krankenversorgung, die Blutprodukte anwenden, sind nach § 15 TFG verpflichtet, ein System der Qualitätssicherung zu implementieren, welches einrichtungsspezifische Vorgänge bei unerwünschten Ereignissen regelt und die Einhaltung der Dokumentations- und Unterrichtungspflichten gemäß §§ 14, 16 und 19 TFG garantiert. Tritt während der Anwendung einer Blutkomponente ein unerwünschtes Ereignis auf, so muss die Transfusion unterbrochen und die behandelnde ärztliche Person umgehend informiert werden, sofern sie die Transfusion nicht selbst überwacht hat. Der venöse Zugang soll für eine ggf. erforderlich werdende Therapie offenbleiben. Die ärztliche Person hat in dieser Situation unverzüglich die notwendigen Maßnahmen zu ergreifen (§ 16 Abs. 1 S. 1 TFG).

Bis zum Abklingen der Symptome muss der Patient kontinuierlich überwacht werden. Wird ein Zusammenhang mit der Transfusion vermutet, so besteht der Verdacht einer Transfusionsreaktion. Der Ausschluss einer intravasalen Hämolyse ist vorrangig und erfordert, neben der klinischen Untersuchung des Patienten und der laborchemischen Bestimmung der Hämolyseparameter, eine Untersuchung im immunhämatologischen Labor. Dafür wird der kontaminationssicher verschlossene Blutbeutel (mit Transfusionsbesteck) sichergestellt und zusammen mit einer posttransfusionellen Blutprobe an das Labor

geschickt. Die Vitalparameter Puls, Blutdruck, Temperatur, Atemfrequenz mit Sauerstoffsättigung lassen zusammen mit den Symptomen des Patienten ggf. bereits eine Einordnung der Transfusionsreaktion zu. Insbesondere muss die behandelnde ärztliche Person den Schweregrad der Nebenwirkungen beurteilen, denn eine schwerwiegende Transfusionsreaktion zieht weitere Unterrichts- und Meldepflichten nach sich (siehe unten).

Die weiterführende Diagnostik richtet sich nach den klinischen Befunden und umfasst u. a. Blutkulturen vom Patienten und vom Präparat bei Verdacht einer bakteriellen Reaktion, die Bestimmung des IgA-Wertes bei Verdacht einer anaphylaktischen Reaktion sowie bildgebende Verfahren der Lunge und des Herzens zusammen mit der Bestimmung von NT-proBNP (N-terminales Prohormon des B-Type Natriuretic Peptide) bei führender Lungensymptomatik mit dem Verdacht einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI) oder einer transfusionsassoziierten Volumenüberladung (TACO).

UNTERSCHIEDUNG VON SCHWERWIEGEND VERSUS NICHT SCHWERWIEGEND

Die Beurteilung des Schweregrades einer Transfusionsreaktion ist für den anzustrebenden Meldeweg und Meldezeitraum von erheblicher Bedeutung. Sie kann sich im Einzelfall als durchaus schwierig erweisen und muss eventuell im Verlauf der Abklärung und Meldung auch revidiert werden. Während die Angaben zur Einschätzung als schwerwiegend in den Gesetzestexten von § 16 TFG und § 63i AMG allgemein gehalten sind, ist die Bewertung im klinischen Alltag herausfordernd und hat im Hinblick auf die unterschiedlichen Meldepflichten erhebliche Konsequenzen. Diesem Umstand hat die Bundesoberbehörde in einer Empfehlung im Jahr 2022 mit einer detaillierten Auslegung der Einschätzung des Schweregrades von Transfusionsreaktionen Rechnung getragen, die auf den Vorgaben des International Haemovigilance Network (IHN) basiert¹³. In dieser Mitteilung des Paul-Ehrlich-Instituts werden für alle nicht infektiösen Transfusionsreaktionen Kriterien aufgeführt, die eine Unterscheidung von nicht schwerwiegend versus schwerwiegend definieren sollen.

In dem einen oder anderen Fall lassen diese Kriterien eine sichere Einschätzung nicht immer zu. In der Interpretation beispielsweise der mit am häufigsten auftretenden Nebenwirkung, der febrilen nicht hämolytischen Transfusionsreaktion (FNHTR), werden die Kriterien Fieberanstieg um ≥ 2 °C (auf ≥ 39 °C) mit Schüttelfrost und Rigor

als schwerwiegend eingestuft, unabhängig von der Dauer dieser Symptome. Derartige Einstufungen führen zu einer Verlagerung von nicht schwerwiegenden zu schwerwiegenden Transfusionsreaktionen, die mit den allgemeinen Kriterien der Gesetzestexte nicht immer in Einklang zu bringen sind.

Fall 1: Allergische Transfusionsreaktion (ATR)

Bei einem Patienten mit einem Liposarkom-Rezidiv, der bereits bei der Voroperation transfundiert werden musste, kam es intraoperativ nach der Gabe von zwei Erythrozytenkonzentraten (EK) und drei gefrorenen Frischplasmen (GFP), während der Transfusion des vierten GFP, zu einer Hypotonie mit systolischem Blutdruckabfall > 30 mm Hg und Urtikaria. Die Transfusion wurde abgebrochen und der Patient mit Katecholaminen, Kortikosteroiden, Antihistaminika, kristalloider Infusionslösung und Humanalbumin therapiert. Darunter war die Symptomatik rückläufig und der Patient konnte postoperativ problemlos extubiert werden. Da die Symptomatik für eine schwere allergische (anaphylaktische) Reaktion gegen Plasmaproteine der Spender sprach, wurde die IgA-Konzentration im Serum des Patienten bestimmt. Diese ergab einen erniedrigten Wert (57 mg/dl, Referenzbereich 70–400 mg/dl), der allerdings noch nicht für eine partielle (< 50 mg/dl) oder selektiven (< 7 mg/dl) IgA-Defizienz sprach. Der Klinik wurde bei weiterem Transfusionsbedarf eine antiallergische Prämedikation empfohlen, die Indikation für gewaschene zelluläre Blutkomponenten bestand hingegen (noch) nicht.

Fall 2: Transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO)

Einer intensivpflichtigen Patientin mit chronischer Niereninsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung wurden zwei EK transfundiert. Unmittelbar nach der Transfusion entwickelte sie eine Dyspnoe, Tachykardie, Hypotonie und Urtikaria, die Sauerstoffsättigung fiel auf < 90 % und der radiologische Befund zeigte ein akutes beidseitiges Lungenödem. Seitens der Klinik wurde u. a. die Verdachtsdiagnose einer allergischen Transfusionsreaktion geäußert. Die Bestimmung des NT-proBNP ergab einen Wert von > 70.000 pg/ml (Rule-In-Kriterium für Herzinsuffizienz altersabhängig > 900 pg/ml). Trotz des bereits vor der Transfusion deutlich erhöhten Wertes (61.994 pg/ml) sprachen die Nebenwirkungen in Verbindung mit der Grunderkrankung der Patientin am ehesten für eine transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO) als Ursache der Transfusionsreaktion.

Fall 3: Transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TBBI)

Ein Patient der chirurgischen Intensivstation mit Langzeitverlaufs nach Ulkusblutung reagierte bei der Transfusion eines EK mit Schüttelfrost, Temperaturanstieg $> 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, Tachykardie und Hypotonie. Dem Blutspendedienst wurde zunächst eine nicht schwerwiegende Transfusionsreaktion gemeldet, in der bakteriologischen Untersuchung des EK konnten allerdings nach einer Bebrütungszeit von wenigen Tagen grampositive Kokken nachgewiesen werden, die im mikrobiologischen Endbefund als *Staphylococcus epidermidis* identifiziert wurden. Die Blutkulturen des Patienten zeigten kein Keimwachstum, allerdings war der Empfänger zum Zeitpunkt der Transfusion nach einer stattgehabten Katheterinfektion antibiotisch abgedeckt. Damit handelte es sich bei der Reaktion um eine schwerwiegende transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TBBI), die bereits vor der endgültigen Keimdifferenzierung dem PEI gemeldet wurde.

UNTERRICHTUNGSPFLICHTEN DES ANWENDERS

Die Unterrichtungspflichten der behandelnden ärztlichen Person und der Einrichtung der Krankenversorgung regelt § 16 TFG. Die behandelnde ärztliche Person wird in § 16 Abs. 1 explizit angesprochen: Bei unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Transfusion unterrichtet sie die transfusionsbeauftragte und transfusionsverantwortliche Person oder die sonst nach dem Qualitätssicherungssystem zu unterrichtende Person.

Im Falle des Verdachts einer Nebenwirkung bestehen gemäß § 16 Abs. 2 TFG weitere Unterrichtungspflichten, die allerdings nicht explizit an die ärztliche Person delegiert werden, sondern die Einrichtung der Krankenversorgung betreffen. Die Richtlinie Hämotherapie konkretisiert, dass im Qualitätssicherungssystem festzulegen ist, welche Person (z. B. transfusionsverantwortliche Person) die Unterrichtung nach § 16 Abs. 2 TFG vorzunehmen hat. Diese Person unterrichtet bei Verdacht einer unerwünschten Reaktion unverzüglich den Blutspendedienst als Zulassungsinhaber sowie bei Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion zusätzlich das PEI. Innerhalb welcher Frist die unverzügliche Unterrichtung zu erfolgen hat, wird allerdings nicht konkretisiert.

Die Unterrichtung muss alle notwendigen Angaben enthalten, darunter fallen Angaben zum Patienten (u. a. Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Transfusion, Symptomatik, Verdachtsdiagnose, Maßnahmen, Verlauf, Ausgang), zu

den transfundierten Blutkomponenten (u. a. Bezeichnung, Präparatenummer) und zum Zulassungsinhaber, sofern eine Meldung beim PEI erfolgt. Die Einrichtung der Krankenversorgung muss dem Zulassungsinhaber sämtliche Befunde der klinischen Untersuchung, Labordiagnostik und ggf. weiterführenden Diagnostik mitteilen, nur so ist eine abschließende Bewertung des Zusammenhangs mit der Transfusion möglich. Entsprechende Meldeformulare sollten im Qualitätssicherungssystem der Einrichtung vorgehalten werden. Für die Meldung beim PEI finden sich auch auf der Internetseite des Instituts zu verwendende Meldeformulare, alternativ zu den Formularen steht ein Online-Meldemodul zur Verfügung.

Berufsrechtliche Mitteilungspflichten werden, wie § 16 Abs. 3 TFG klarstellt, nicht berührt, sodass Nebenwirkungen von Blutkomponenten wiederum von der ärztlichen Person der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mitzuteilen sind (§ 6 MBO-Ä¹⁴ bzw. entsprechende Norm in der jeweiligen Berufsordnung).

ERFASSUNG, BEARBEITUNG UND MELDUNG DURCH DEN BLUTSPENDEDIENT

Die Dokumentations- und Meldepflichten des Blutspendedienstes als Zulassungsinhaber im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutkomponenten sind in § 63i AMG festgelegt. Insbesondere ist gemäß § 63i Abs. 2 jeder Verdacht eines schwerwiegenden Zwischenfalls und jeder Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion zu dokumentieren und unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, dem PEI anzuzeigen. Das PEI stellt, wie oben erwähnt, auf seiner Internetseite Meldeformulare zur Verfügung, die alle rechtlich geforderten Angaben abfragen.

Bei der Meldung des Verdachts einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion sind Angaben zum Patienten (u. a. Geburtsdatum, Geschlecht, Blutgruppe, Datum der Transfusion, Symptomatik, Verdachtsdiagnose, Maßnahmen, Verlauf, Ausgang), zu den transfundierten Blutkomponenten (u. a. Bezeichnung, Präparatenummer, Hersteller, Blutgruppe des Spenders, Datum der Spende) und zum pharmazeutischen Unternehmer erforderlich. Der Blutspendedienst hat nach erfolgter Abklärung in Zusammenarbeit mit der Einrichtung der Krankenversorgung dem PEI eine abschließende Bewertung des Kausalzusammenhangs vorzulegen. Die Bewertung umfasst u. a. Angaben zum klinischen Verlauf, Ergebnisse der weiteren Labor- und ggf. bildgebenden Diagnostik sowie die

Einschätzung des Zusammenhangs mit der Transfusion. Formulare für die abschließende Bewertung finden sich ebenfalls auf der Internetseite.

Die Meldeverpflichtung von schwerwiegenden Zwischenfällen gemäß § 63i Abs. 6 AMG wurde durch das PEI konkretisiert (und zuletzt in der oben erwähnten Mitteilung des Jahres 2022 aktualisiert). Demnach muss ein unerwünschtes Ereignis nur dann als schwerwiegender Zwischenfall gemeldet werden, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: Es wurden fehlerhafte Blutkomponenten ausgeliefert, ein Ereignis trat wiederholt auf und deutet damit auf einen fehlerhaften Prozess hin, die interne Risikoanalyse bewertet das Ereignis als bedenklich oder es handelt sich um eine Fehltransfusion ohne Nebenwirkungen beim Patienten.

Gemäß § 63i Abs. 4 AMG ist der Blutspendedienst zudem verpflichtet, dem PEI mindestens einmal jährlich einen aktualisierten Bericht über die Unbedenklichkeit seiner Blutkomponenten vorzulegen. Dazu stellt das PEI online Vorlagen zur Verfügung. In diesem Sicherheitsbericht müssen einerseits alle bereits gemeldeten schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfälle der vergangenen Zeitspanne aufgelistet werden. Andererseits sind auch alle nicht schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen, über die der Blutspendedienst unterrichtet wurde, in tabellarischer Form aufzuführen und Ausgabezahlen der Blutkomponenten zu nennen. Abschließend soll der Bericht eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses enthalten. In der anschließenden Prüfung und Bewertung des Berichts hält sich das PEI das Recht vor, gemeldete unerwünschte Reaktionen aufgrund einzelner Symptome oder deren Gesamtheit zu schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen höherzustufen. In solchen Fällen müssen dem PEI weitere Informationen (gemäß § 63i Abs. 2 AMG) nachgereicht werden.

Beim Blutspendedienst als pharmazeutischer Unternehmer ist der Stufenplanbeauftragte gemäß § 63a Abs. 1 (i. V. m. § 31 Abs. 12 AMWHV) verantwortlich für das Sammeln und Bewerten von eingehenden Meldungen. Er koordiniert die notwendigen Maßnahmen und ist für die Erfüllung der Anzeigepflicht gegenüber der zuständigen Landesbehörde und dem PEI verantwortlich. Darüber hinaus ist er zuständig für die Durchführung von Rückverfolgungsverfahren nach § 19 TFG (siehe unten).

Fall 4: Schwerwiegender Zwischenfall

Im Rahmen einer Routine-Qualitätskontrolle eines verfallenen Apherese-Thrombozytenkonzentrats (TK) kam es nach fünftägiger Bebrütung zu einem Wachstum von

grampositiven Stäbchen, die im mikrobiologischen Endbefund als Hautkeim *Cutibacterium acnes* (früher *Propionibacterium acnes*) identifiziert wurden. Aufgrund der langen Bebrütungszeit und der Tatsache, dass die durchflusszytometrische Untersuchung zur Verlängerung der Laufzeit des Apherese-TK (BactiFlow-Verfahren, Firma AES Chemunex) negativ ausgefallen war, konnte von einer niedrigen Keimbelastung ausgegangen werden. Aus der ursprünglichen Spende waren insgesamt drei Apherese-TK hergestellt worden, die weiteren zwei TK waren Patienten ohne dokumentierte Nebenwirkungen transfundiert worden. Nach Rücksprache mit dem PEI musste über die transfundierten TK jeweils eine eigene Meldung eines schwerwiegenden Zwischenfalls erfolgen. Der Bakterienachweis im verfallenen Produkt war hingegen nicht meldepflichtig, da das TK zum Zeitpunkt der Feststellung der Kontamination nicht mehr verkehrsfähig war. Zusätzlich erfolgte eine Meldung beim Regierungspräsidium, das eine unzureichende Hautdesinfektion des punktierenden Personals in der Spendeinrichtung vermutete und eine hygienische Nachschulung forderte.

Fall 5: Fehltransfusion

Ein Patient mit bekannten erythrozytären Alloantikörpern der Spezifität Anti-M wurde bei einem Lungenkarzinomleiden einer Lobektomie unterzogen. Intraoperativ wurde eine Pulmonalvene verletzt, woraufhin zwei bereits ausgelieferte und antigenkompatible EK sowie ein weiteres EK aus dem Notfalldepot der Klinik transfundiert wurden. Die nachträgliche serologische Verträglichkeitsprobe der Konserve aus dem Depot fiel positiv aus und war in der Antigenbestimmung M-positiv. Der Patient zeigte postoperativ lediglich ein diskret erhöhtes Gesamt-Bilirubin (1,2 mg/dl, Referenzwert < 1,1 mg/dl), wobei kein Vorwert vorlag. Der Fall wurde dem PEI als schwerwiegende unerwünschte Reaktion bei fraglicher hämolytischer Transfusionsreaktion im Rahmen einer Fehltransfusion gemeldet.

Fall 6: Transfusioassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Ein Patient mit pathologischer Fraktur aufgrund eines multiplen Myeloms erhielt bei der Implantation eines proximalen Femurersatzes insgesamt drei EK und acht GFP, woraufhin es zu einem intraoperativen Kreislaufstillstand kam. Nach erfolgreicher Reanimation und postoperativer intensivmedizinischen Versorgung entwickelte der Patient ein akutes Lungenversagen mit beidseitigen Lungeninfiltraten, eine Hypervolämie konnte mittels transösophagealer Echokardiographie ausgeschlossen werden. Seitens der Klinik äußerte man den Verdacht einer TRALI, wobei auch eine Knochenzement- oder Fettembolie nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Zur Abklärung der Ver-

dachtsdiagnose TRALI wurden die elf involvierten Spender auf HLA-Antikörper der Klasse I und II sowie auf HNA-Antikörpern untersucht. Dabei fanden sich bei einem Spender panreaktive, pseudospezifische granulozytäre Autoantikörper. Obwohl Autoantikörper nicht typisch für die Pathogenese der immunogenen TRALI sind (sondern spenderseitige Alloantikörper), machte deren deutlich positiver Nachweis die Diagnose wahrscheinlich. Auf eine HLA-Typisierung des Empfängers wurde bei Panreaktivität der Spender-Antikörper verzichtet. Der Spender wurde für weitere Blutspenden gesperrt.

VOM PATIENTEN AUSGEHENDES RÜCKVERFOLGUNGSVERFAHREN

Wird bei einem Patienten eine Infektion nachgewiesen und besteht der begründete Verdacht, dass die Infektionsübertragung durch eine Behandlung mit Blutkomponenten verursacht wurde, dann ist die Einrichtung der Krankenversorgung gemäß § 19 Abs. 2 i. V. m. § 16 Abs. 2 TFG verpflichtet, unverzüglich ein vom Empfänger ausgehendes Rückverfolgungsverfahren (Look Back) einzuleiten.

Die Durchführung dieses Verfahrens erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen Anwender und Blutspendedienst sowie die Meldung beim PEI und ggf. bei der zuständigen Landesbehörde. Die Verfahrensweise wird detailliert im Votum 48 des AK Blut beschrieben¹⁵. Dieses Votum dient speziell der Überprüfung des Verdachts der Transmission mit dem humanen Immunschwächevirus (HIV), mit Hepatitisviren (HBV, HCV, HEV) sowie dem West-Nil-Virus (WNV). Analog kann es aber auch bei anderen, potenziell schwerwiegenden Infektionen angewendet werden.

Die Einrichtung der Krankenversorgung ermittelt alle dem Patienten verabreichten Blutkomponenten und unterrichtet den zugehörigen Blutspendedienst bzw. die zugehörigen Blutspendedienste sowie das PEI, dem der Verdacht einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion anzuzeigen ist. Der Blutspendedienst hat seinerseits die Aufgabe, die Infektiosität der Spende, aus der die verdächtige Blutkomponente stammt, zu bestätigen oder auszuschließen. Dazu liegen ggf. Screening-Ergebnisse späterer Spenden vor, die eine Infektion des Spenders ausschließen. Andernfalls muss der Spender für eine Blutentnahme zur diagnostischen Abklärung einbestellt werden. Als letzte Option kann die Nachuntersuchungsprobe der als infektiös verdächtigen Spende herangezogen und mittels Einzelspenden-Nukleinsäure-Amplifikati-

onstechnik getestet werden.

Bestätigt sich der Infektionsverdacht beim Spender oder kann er nicht ausgeschlossen werden, so muss der Blutspendedienst gemäß § 19 Abs. 1 TFG ein vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren einleiten und dieses unverzüglich der zuständigen Landesbehörde anzeigen. Bei diesem erweiterten Verfahren muss u. a. geklärt werden, ob weitere Einrichtungen mit Blutkomponenten der infektiösen Spende oder einer infektiösen Vorspenden beliefert wurden.

Im vom Empfänger ausgehenden Rückverfolgungsverfahren kann durch eine geeignete Analyse, wie einem Vergleich der Virusgenomsequenzen aus dem Blut des Spenders und des Patienten, die Kausalität der Transfusion als Infektionsquelle belegt oder ausgeschlossen werden. Abschließend sind die Ergebnisse mit Bewertung dem PEI mitzuteilen (gemäß § 63i Abs. 2 AMG).

Fall 7: HIV Look Back

Der Unfallversicherungsträger eines Patienten, der Ende der 1990er Jahre einen Arbeitsunfall erlitt und stationär behandelt wurde, äußerte gegenüber der Einrichtung der Krankenversorgung den Verdacht einer transfusionsbedingten Infektionsübertragung mit HIV im Rahmen der damaligen Behandlung. Die Einrichtung der Krankenversorgung leitete daraufhin ein vom Empfänger ausgehendes Rückverfolgungsverfahren ein, ermittelte 48 verabreichte EK und informierte den Blutspendedienst. Dieser identifizierte die Spender und überprüfte die damaligen HIV-Screeningergebnisse. Es zeigte sich, dass alle involvierten Spender negativ auf HIV getestet worden waren. Allerdings leisteten fünf Spender keine Folgespende, sodass hier die Möglichkeit einer negativen Testung im diagnostischen Fenster bestand. Diese fünf Spender wurden über die zuständigen Einwohnermeldeämter lokalisiert und zu einer Blutentnahme aufgefordert. Ein Spender konnte einen negativen HIV-Laborbefund vorlegen, die vier übrigen Spender wurden allesamt negativ auf HIV getestet. Damit waren alle verdächtigen Spenden beziehungsweise EK hinsichtlich HIV nicht infektiös. Eine HIV-Transmission des Patienten durch die ermittelten Blutkomponenten konnte ausgeschlossen werden.

BEDEUTUNG DER ENGEN KOOPERATION ZWISCHEN ANWENDER UND BLUTSPENDEDIENT

Auf der einen Seite sind über das AMG, das TFG und die weiteren gesetzlichen Vorgaben die Meldewege und die

Meldepflichten für unerwünschte Ereignisse bei Transfusionen prinzipiell klar geregelt, in der täglichen Abstimmung und Ausgestaltung dieser Meldepflichten zwischen Krankeneinrichtung und Blutspendedienst bedarf es jedoch einer in gegenseitiger Absprache eindeutig festgelegten Kommunikationsplattform.

Bei den selten auftretenden schwerwiegenden Transfusionsreaktionen besteht sowohl für die Krankeneinrichtung als auch den Blutspendedienst die gesetzliche Verpflichtung zur unverzüglichen Meldung an die Bundesoberbehörde. Während auf Seite der Krankeneinrichtung hier eine unverzügliche Meldung verlangt wird, gilt auf Seite des pharmazeutischen Unternehmers eine unverzügliche Meldung mit fester, maximal zulässiger Frist von 15 Tagen.

Diese „doppelte“ Meldepflicht könnte mit der Absicht begründet sein, schwerwiegende Ereignisse sicher zur Meldung zu bringen. Ob durch die Absprache zwischen Krankeneinrichtung und Blutspendedienst über eine gemeinsame Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen durch den Blutspendedienst ein Verstoß gegen § 16 Abs. 2 TFG vorliegt, soll hier nicht beantwortet werden.

Die Erfassung, Abklärung und Meldung von Transfusionsreaktionen ist häufig verbunden mit einem intensiven und aufwändigen Informations- und Datenaustausch zwischen der Krankeneinrichtung und dem Blutspendedienst, z. B. dem Austausch von Laborbefunden, hier ist die Benennung von konkreten Ansprechpartnern für die beiden Partner von enormer Wichtigkeit, das berühmte „den Befunden Hinterhertelefonieren“ sollte organisatorisch vermieden werden.

MELDUNG VON TRANSFUSIONSREAKTIONEN IN DER REALITÄT DES KLINISCHEN ALLTAGS

Die Wertigkeit von Hämovigilanzsystemen zur Erkennung von Mängeln in der Qualität oder Anwendung von Blutkomponenten basiert auf einer vollständigen Erfassung der damit verbunden unerwünschten Reaktionen (Transfusionsreaktionen). Es ist jedoch anzunehmen, dass diese Meldepflicht, obgleich sie gesetzlich vorgeschrieben ist, in einem erheblichen Maße nicht wahrgenommen wird („das bisschen Hautausschlag“).

Systematische Untersuchungen zur Frage der „echten“ Frequenz von Transfusionsreaktionen liegen nur begrenzt vor, in der Literatur wird die Frequenz von Transfusions-

reaktionen (bei TK) mit einer unglaublich großen Spanne von 0,09 % bis 27 % angegeben¹⁶. Eine korrekte Einschätzung der Frequenz von Transfusionsreaktionen lässt sich sicherlich nur über prospektive Studien gewinnen, bei denen zu jeder Gabe einer Blutkomponente mögliche Transfusionsreaktionen erfasst werden. Eine in diesem Sinne als hochwertig anzusehende Studie mit prospektiver Erfassung von Transfusionsreaktionen bei Gabe von TK liegt mit der PLADO-Studie (Platelet Dose Study) vor¹⁷. Hier wird in einer systematischen, prospektiven Form die Frequenz von (nicht schwerwiegenden) Transfusionsreaktionen bei TK-Transfusionen mit 10 % ermittelt (501 Reaktionen bei 5.034 TK-Gaben)¹⁸.

Blickt man auf die Meldezahlen an Transfusionsreaktionen in Großbritannien, Frankreich und Deutschland, dann ergeben sich in Großbritannien für das Jahr 2022 bei ca. 2,1 Millionen verabreichter Blutkomponenten 571 Meldungen von Transfusionsreaktionen (alle Arten und Schweregrade), entsprechend ca. 0,03 %¹⁹, in Frankreich bei ca. 2,8 Millionen Transfusionen im Jahr 2021 8.665 Meldungen, entsprechend 0,3 %²⁰; in Deutschland wurden bei ca. 4,4 Millionen Transfusionen²¹ im Hämovigilanzbericht 2021 ausschließlich schwerwiegende Transfusionsreaktionen aufgeführt, insgesamt 619 bestätigte Meldungen (alle Arten), wobei auch allergische Transfusionsreaktionen der Grade I und II als schwerwiegend gewertet wurden¹¹. Nimmt man eine wahrscheinliche Frequenz nicht schwerwiegender Transfusionsreaktionen von 1 bis 10 % an, dann hätten sich in Großbritannien 21.000 bis 210.000, in Frankreich 28.000 bis 280.000 und in Deutschland 44.000 bis 440.000 nicht schwerwiegende Transfusionsreaktionen ereignen müssen. Diese durchaus theoretischen Überlegungen könnten auf ein erhebliches Underreporting hinweisen.

Bei der Beachtung der berufsrechtlichen Meldepflicht an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist (aus eigener Erfahrung der Autoren) von einer extrem hohen Dunkelziffer des Underreporting auszugehen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Blutkomponenten erfüllen einen hohen Standard an Sicherheit und Qualität. Als Arzneimittel werden sie im Wesentlichen durch zwei Gesetzestexte reguliert (AMG und TFG). Die Meldepflichten des AMG richten sich an den Blutspendedienst als Zulassungsinhaber und gelten bei allen Prozessen von der Herstellung bis zur Abgabe von Blutkomponenten. Kommt es zu deren Anwendung, also zur Transfusion, greifen die Unterrichtungspflichten des

TFG für den Anwender. Die Erfüllung der Meldeverpflichtungen und die Bewertung des Kausalzusammenhangs erfordern eine enge Zusammenarbeit an der Schnittstelle zwischen Einrichtung der Krankenversorgung und dem Blutspendedienst. Das Meldesystem stellt eine Art Feedbackmechanismus dar, der zusammen mit der regelmäßigen Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mögliche Risiken und Sicherheitsbedenken frühzeitig erkennen und Folgeschäden abwehren soll. Allerdings muss in Deutschland von einer nicht unerheblichen Dunkelziffer an Transfusionsreaktionen ausgegangen werden, die dem Meldesystem entgehen. Die bis heute vorwiegend papiergestützte Meldekette könnte durch Einrichtung elektronischer Meldeportale im Verbund von Krankeneinrichtungen, Blutspendediensten und PEI zukünftig vereinfacht und beschleunigt werden.

Die Autoren



Dr. med. Marco Paparella
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und
Zelltherapie Heidelberg gGmbH
marco.paparella@iktz-hd.de



Dr. med. Albrecht Leo
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und
Zelltherapie Heidelberg gGmbH
albrecht.leo@iktz-hd.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum
Download unter: www.drk-haemotherapie.de