



Neuntes wissenschaftliches Symposium der Forschungsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste zum Thema Hämovigilanz in Dresden

26

Ausgabe 7
2006
hämotherapie

Dr. Andreas Karl

DRK-Blutspendedienst Ost gGmbH
Institut für Transfusionsmedizin Plauen

Im November 2005 führte die Forschungsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste ihr neuntes wissenschaftliches Symposium in Dresden durch. Im Mittelpunkt des Symposiums stand in diesem Jahr die Hämovigilanz. Es konnten namhafte Referenten zu verschiedenen Aspekten dieses sehr wichtigen und aktuellen Themas der klinischen Hämotherapie gewonnen werden. Ziel des Symposiums war die Vorstellung verschiedener Hämovigilanzsysteme, die Fokussierung auf aktuelle Probleme und Tendenzen bei der Überwachung des Einsatzes von Blutkomponenten sowie die Erarbeitung neuer Konzepte für eine weitere Verbesserung der Qualität in der Transfusionsmedizin. Der sichere und effektive Einsatz von Blutprodukten ist heute ohne ein etabliertes und effizientes Hämovigilanzsystem undenkbar.

Schlüsselwörter:

Hämovigilanz; DRK-Forschungsgemeinschaft; Hämotherapie; Transfusions-Nebenwirkungen

In November 2005, the ninth scientific symposium of the research foundation of the blood transfusion services of the German Red Cross took place at the Dresden congress center. Well-known national and international speakers discussed relevant aspects of haemovigilance, a current and important topic in clinical haemotherapy. During the symposium, European haemovigilance systems and data were presented as well as basic principles in infection epidemiology, clinical transfusion medicine, immunohaematology, virology and other closely related fields. Novel developments and perspectives for the ongoing improvement of quality and safety of haemotherapy were discussed. Safe and effective modern haemotherapy today requires an established and efficient haemovigilance system.

Keywords:

haemovigilance; research foundation of the German red cross; haemotherapy; adverse events of transfusion

Am 04. November 2005 führte die Forschungsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste ihr neuntes wissenschaftliches Symposium in Dresden unter der Leitung von Prof. Dr. E. Seifried, Frankfurt am Main, durch. Im Mittelpunkt des Symposiums stand in diesem Jahr die Hämovigilanz. Es konnten namhafte Referenten zu verschiedenen Aspekten dieses sehr wichtigen und aktuellen Themas der klinischen Hämotherapie gewonnen werden. Ziele des Symposiums waren die Vorstellung verschiedener Hämovigilanzsysteme, die Fokussierung auf aktuelle Probleme und Tendenzen bei der Überwachung des Einsatzes von Blutkomponenten sowie die Erarbeitung neuer Konzepte für eine weitere Verbesserung der Qualität in der Transfusionsmedizin.

Der sichere und effektive Einsatz von Blutprodukten ist heute ohne ein etabliertes und effizientes Hämovigilanzsystem undenkbar. Die Europäische Kommission definiert die Hämovigilanz als eine Reihe von systematischen Überwachungsverfahren bei der Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung, Verteilung und Verabreichung von Blut und Blutbestandteilen. Diese Definition ist die Grundlage für den Aufbau nationaler Hämovigilanzsysteme.

Unter Hämovigilanz versteht man neben der Erfassung und Bewertung von Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Blut- und Plasmaprodukten die Überwachung des Prozesses einer sorgfältigen, umfassenden Spenderauswahl, der Herstellung, Prüfung und Freigabe der Blutprodukte und der Auswahl für den Empfänger geeigneter und sicherer Blutkomponenten.

Im Vortrag von Dr. J. C. Faber, Luxemburg, wurde der aktuelle Stand des noch im Aufbau befindlichen europäischen Hämovigilanz-Netzwerkes (EHN) vorgestellt. In den letzten Jahren entstanden in Europa und Amerika nationale Hämovigilanzsysteme. Die große Mehrheit der Europäischen Mitgliedsstaaten hat bereits entsprechende Strukturen zur Überwachung der Hämotherapie geschaffen, die sich auf Grund unterschiedlicher nationaler gesetzlicher Rahmenbedingungen inhaltlich unterscheiden. So sind z. B. in Deutschland und Schweden Blutprodukte Arzneimittel und fallen damit unter das Arzneimittelgesetz.

Die Erhebung der Hämovigilanzdaten ist zum Teil gesetzlich geregelt (Deutschland, Frankreich) oder erfolgt in anderen Län-



dern (z. B. England, Dänemark, Benelux-Staaten) auf freiwilliger Basis. Besonders wichtig ist das Erfassen und Auswerten der unerwünschten Nebenwirkungen. In zwei Staaten werden alle Nebenwirkungen, in den restlichen Ländern nur schwerwiegende Reaktionen gemeldet. Nur in drei Staaten erfolgt eine Meldung von Verwechslungen („wrong blood to wrong patient“).

Ebenso werden in einigen Ländern so genannte „near miss events“ (noch vor erfolgter Transfusion bemerkte Fehler) protokolliert, die zur Verbesserung der Transfusionsicherheit beitragen. Eine wichtige Strategie des EHN zur Umsetzung der EU-Blut-Richtlinie ist die Information und Schulung der Mitgliedsstaaten in jährlichen Fortbildungsseminaren.

Inhaltliche Schwerpunkte dieser Seminare sind die Standardisie-

rung von Prozessen und Meldeformularen sowie eine Harmonisierung bei der Erfassung und Auswertung der europäischen Daten. Ziel ist neben der Vereinheitlichung der Meldeverfahren der Aufbau eines europäischen Frühwarnsystems (rapid alert system-RAS) zur Erhöhung der Qualität der Blutprodukte und Minimierung von Risiken durch deren Anwendung. Die Ergebnisse und Erfahrungen nationaler Hämovigilanzsysteme wurden von Dr. Dorothy Stainsby (Großbritannien), Dr. Georges Andreu (Frankreich) und Dr. Brigitte Keller-Stanislawski (Deutschland) vorgestellt.

In Frankreich existiert ein Hämovigilanz-Netzwerk, an dem sich lokale Kliniken, regionale Koordinatoren und nationale Institutionen wie die Zentrale des französischen Blutspendedienstes beteiligen. Es werden die Rückverfolgung von Blutprodukten, Transfusionsreaktionen beim Spender und epidemiologische Daten der Spender erfasst. Vorgestellt wurden die Daten des Beobachtungszeitraumes 2000 bis 2004. Die Mehrzahl der gemeldeten Ereignisse sind allergische Reaktionen beim Empfänger. Übertragungen von Infektionserregern kommen dagegen sehr selten vor. Zwischen 2000 und 2004 kam es

aufgrund von Fehlern überwiegend der transfundierenden Klinik zu AB0-Inkompatibilitäten, die in sieben Fällen zum Tod des Patienten führten. Die Gefahr von transfusionsbedingten Zwischenfällen aufgrund bakterieller Kontaminationen beträgt 1:296.000. Im gleichen Zeitraum wurden in Frankreich sieben Todesfälle durch Transfusion von bakteriell kontaminierten Blutprodukten gemeldet.

Die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz wird erst seit 2001 gezielt erfasst. Bis 2004 wurden 41 schwere oder tödlich verlaufende Nebenwirkungen gemeldet. Das Risiko einer transfusionsassoziierten Virusübertragung ist von 5,82 pro 1 Million Spenden im Jahr 1994 seit Einführung der NAT auf 0,85 pro 1 Millionen Spenden gesunken. Trotz NAT wurden im Beobachtungszeitraum vier Virusübertragungen bestätigt. Epidemiologische Daten zeigen, dass die HCV-, HBV-, und HIV-Prävalenzen in der französischen Spenderpopulation seit 1992 kontinuierlich sinken.

In Großbritannien wurde 1996 durch den britischen Blutspendedienst die SHOT-Initiative ins Leben gerufen. In Mittelpunkt dieser Initiative steht die Verbesserung



der klinischen Anwendung von Blutprodukten. Mit der SHOT-Studie gelang erstmals eine systematische Analyse wichtiger klinisch relevanter Hämovigilanzdaten an einer großen Patientenpopulation.

Mittlerweile nehmen 94 % aller englischen Krankenhäuser an dieser Studie teil, von denen 67 % im Jahr 2004 Berichte abgegeben haben.

Von insgesamt 2.628 gemeldeten Vorfällen seit 1996 waren 69,7 % in der fehlerhaften Anwendung von Blutprodukten begründet. Daraus resultierten 20 tödliche Verläufe. Hauptursache waren Verwechslungen und falsche Zuordnungen der Blutprodukte zu den jeweiligen Patienten. In England wurde eine Initiative ins Leben gerufen, die diese Fehler innerhalb der nächsten 3-5 Jahre um 50 % senken soll. Hier wird neben einer sicheren Rückverfolgbarkeit der Konserven eine Identifizierung der Patienten mittels Lichtbild sowie eine Intensivierung und Verbesserung der Ausbildung des Personals gefordert.

Transfusionsbedingte Übertragungen von Infektionskrankheiten traten in insgesamt 52 Fällen auf, wobei mehr als die Hälfte dieser Reaktionen durch bakterielle Kon-

taminationen bedingt waren, die in sieben Fällen zum Tode der Patienten führte. Insgesamt 19 transfusionsbedingte Übertragungen von Viren wurden seit 1996 dokumentiert, davon allein zehn Fälle einer HBV-Infektion.

Zur Reduktion des Risikos einer TRALI werden in UK seit 2003/04 nur noch FFP von männlichen Spendern verwendet. Spender mit HLA- oder HNA-Antikörpern werden ausgeschlossen.

Arzneimittelgesetz und Transfusionsgesetz bilden in Deutschland die Grundlage des etablierten Hämovigilanzsystems. Im §15 des Transfusionsgesetzes wird die Einrichtung eines Qualitätssicherungssystems als Voraussetzung definiert.

Bei der Auswertung der gemeldeten Nebenwirkungen zeigten sich gegenüber anderen Hämovigilanzsystemen deutliche Unterschiede im Meldeverhalten von Fehltransfusionen (Incorrect blood component transfused – ICBT), von denen 2004 in Deutschland drei Fälle gemeldet wurden (UK 2004 – 439 gemeldete Fälle).

Im Vortrag von Dr. R. Knels wurde die Inzidenz von hämolytischen Transfusionsreaktionen

durch Verwechslungen in Deutschland (1:26.500 bis 1:38.000) mit Angaben aus England (1:50.000) und Frankreich (1:94.000) verglichen.

Zur Interpretation der Zahlen gibt es in Deutschland keine klare Datenlage, da Fehltransfusionen nicht meldepflichtig sind. In ihren weiteren Ausführungen für das PEI ging Frau Dr. Keller-Stanislawski auf die bakterielle Kontamination von Blutprodukten ein.

Im Vergleich zum französischen Hämovigilanzsystem fanden sich deutliche Unterschiede bei der Anzahl gemeldeter Reaktionen. So wurden 1997 in Frankreich 191 Fälle gemeldet, während in Deutschland nur insgesamt fünf Nebenwirkungen beschrieben wurden, die auf bakterielle Kontamination zurückzuführen sind.

Von Frau Dr. G. Walther-Wenke wurden erste Ergebnisse der GERMS-Studie (German Evaluation of Regular Monitoring Study) der Forschungsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste, einer prospektiven Multicenter-Studie zur bakteriellen Kontamination von Thrombozytenkonzentraten, vorgestellt. Das Kontaminationsmonitoring mit BacT/ALERT (Bio Merieux) an mehr als 50.000 Thrombozytenkonzentraten in neun

Studienzentren (Breitscheid, Dresden, Frankfurt/Main, Ulm, München, Münster, Nürnberg, Oldenburg, Springe) zeigt bei 0,07 % der TK bestätigt positive Kulturergebnisse. **Entgegen der bisher in der Literatur beschriebenen Unterschiede hinsichtlich** der Kontaminationsrate von Apherese-Thrombozytenkonzentraten und Pool-Thrombozytenkonzentraten **konnten in der prospektiven GERMS-Studie keine signifikanten Unterschiede** gefunden werden.

Aufgrund der Tatsache, dass die mittlere Inkubationszeit bis zum positiven Kultursignal 3,8 Tage dauert und bis zu diesem Zeitpunkt der überwiegende Teil der TK bereits transfundiert war, muss die Strategie des Sterilitätsmonitorings mittels Kulturmethode bezüglich ihrer Effizienz kritisch bewertet werden.

Ein möglicher Weg für die zeitnahe Testung wäre der direkte molekularbiologische Bakteriennachweis. Die Grenzen der Methode wurden durch einen bedeutsamen Zwischenfall deutlich. Zwei als negativ getestete Apherese-TK aus einer Apherese lösten bei zwei Patienten schwerwiegende Septitiden aus. Beide TK waren mit langsam sich vermehrenden

Bakterien der Spezies *Klebsiella pneumoniae* kontaminiert, die der Detektion entgingen. Die klinische Nachbetrachtung zu allen anderen als bakteriell kontaminiert einzuordnenden TK zeigte hingegen keinen weiteren Sepsisfall.

Die TRALI scheint auch in Deutschland eine wichtige Rolle bei den schweren Transfusionsreaktionen zu spielen. Um eine bessere Datenlage zu erhalten, ist vom PEI eine Studie zur Induktion und Differenzierung von TRALI-Reaktionen vorgesehen.

In seinem Vortrag gab Prof. J. Bux zu diesem Aspekt einen zusammenfassenden Überblick. So gibt es zwar immer noch geringfügige Unterschiede bei der Definition einer TRALI zwischen Nordamerika und Europa, sicher ist jedoch, dass es für die Diagnose einer TRALI einer Röntgenthoraxaufnahme mit neu aufgetretenen Infiltrationen bedarf. Nach neuen Erkenntnissen wird eine antikörpervermittelte immunogene von einer nicht-immunogenen Form unterschieden. Während die oft lebensbedrohlich verlaufende immunogene TRALI durch leukozytäre Antikörper (HLA- bzw. HNA-AK) hervorgerufen wird, kann die nicht-immunogene TRALI bei der Transfusion von länger

gelagerten, zellulären Blutprodukten auftreten bzw. bei schwerkranken Patienten, ohne dass präformierte Antikörper die Granulozyten aktivieren.

Das TRALI-Risiko infolge der Transfusion von Blutprodukten kann durch die Selektion der Spender, aber auch durch die Auswahl geeigneter Konserven bei Risikopatienten bereits heute minimiert werden.





Die Auswertung des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) zur Infektionssicherheit von Blutprodukten zeigte, dass durch die Einführung der PCR sowie die Quarantänelagerung von FFP eine deutliche Verminderung des Risikos einer Virusübertragung besonders bei HIV und HCV erreicht wurde. Seit Einführung der obligatorischen NAT-Testung wurden bei diesen beiden Virus-erkrankungen nur ein HVC-Übertragungsfall gemeldet.

Etwas anders stellt sich dies bei der Hepatitis B dar, insbesondere wurde auf die Gefahr der Übertragung einer Hepatitis B durch „Chronische Low Level Carrier“ hingewiesen. Mit der zwischenzeitlich erfolgten Einführung der Anti-HBc-Testung ist die diagnostische Lücke geschlossen und ein zusätzlicher Sicherheitsgewinn erreicht worden.

Frau Dr. Keller-Stanislawski berichtete von insgesamt 57 möglichen bzw. gesicherten HBV-Infektionen bei Empfängern von Blutprodukten, von denen neun durch ein Anti-HBc-Screening verhindert worden wären. Erste Erfahrungen beim Einsatz dieser Testmethode im Rahmen einer Multicenterstudie der DRK-Blutspendedienste Baden-Württemberg-Hessen, Berlin-Branden-



burg, Nord und Sachsen wurden von Dr. M. Schmidt präsentiert.

Die Auswahl einer Testmethode, die neben einer hohen Sensitivität auch eine gute Spezifität garantiert, ist für jeden Blutspendedienst von großer Bedeutung, hilft sie doch, den zu erwartenden Verlust an Spendern zu minimieren.

Die Studie zeigte, dass die Sensitivität der verschiedenen Tests vergleichbar war, jedoch bei der Spezifität beträchtliche Unterschiede auftraten. Außerdem wurden regionale Unterschiede in der Prävalenz von Anti-HBc-positiven Blutspendern festgestellt, die durch die unterschiedliche Verfahrensweise bei der

HBV-Testung in der Vergangenheit erklärbar ist. Seit Beginn der Routinetestung auf Anti-HBc wird eine Fall-Kontroll-Studie weitergeführt, bei der durch Look-back untersucht werden soll, ob Anti-HBc-positive Blutprodukte von Mehrfachspendern HBV-Infektionen bei den Empfängern verursacht haben. Es wird ein Vergleich der Prävalenz von Anti-HBc, Anti-HBs und HBV-DNA zwischen Fall- und Kontrollgruppe gemacht. An dieser Studie nehmen die Blutspendedienste Baden-Württemberg-Hessen, NSTOB, Nord und Sachsen teil.

Die Vorstellung der neuesten epidemiologischen Daten des Robert Koch-Institutes von Frau Dr. Offergeld bestätigten ein sehr niedriges Infektionsrisiko. Im Jahr 2004 lag der Anteil der bestätigt positiven Spender pro 100.000 Neuspender für HIV bei 4,8, für HCV bei 85,3, für HBV bei 156,3 und für Syphilis bei 36,2.

Bei Mehrfachspendern lag er für HIV bei 0,9, für HCV bei 1,3, für HBV bei 0,6 und für Syphilis bei 2,0. Vergleicht man die Daten für Neuspender über den 6-Jahreszeitraum 1999-2004, so erkennt man einen relativ konstanten Verlauf der HCV-, HBV- und Syphilisinfektionszahlen. Im Hinblick auf



die HIV-Infektionen war von 1999 bis 2003 ein signifikanter Anstieg zu beobachten. Die HIV-Infektionszahlen im Jahr 2004 waren wieder leicht rückläufig. Dennoch bedarf dieser Trend der sorgfältigen Beobachtung und weiterer Analysen. Bei den Infektionen unter Mehrfachspendern, d. h. Personen, die im Blutspendedienst mindestens eine serologische Voruntersuchung hatten, erkennt man in demselben Betrachtungszeitraum einen signifikanten Abfall der HCV-Infektionen zwischen 1999 und 2003.

Die inzidenten HBV-Infektionen zeigen seit 2001 ebenfalls einen abfallenden Trend. Hingegen erkennt man bei den Syphilis-Infektionen seit 2000 und den HIV-Infektionen seit 2001 einen ansteigenden Trend.

Nach wie vor problematisch ist die Häufung der Neuinfektionen besonders in den Ballungsgebieten. Als häufigste nachträglich angegebene oder vermutete Übertragungswege wurden sexuelle Kontakte unter Männern und heterosexuelle Kontakte mit neuen/unbekannten Partnern identifiziert.

In der Auswertung der Hämo-vigilanzdaten des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg–

Hessen von Dr. W. Sireis wurde hinsichtlich der epidemiologischen Situation ein ähnliches Bild festgestellt. Die Auswertungen zeigten kein höheres Risiko der Infektionsübertragung bei Apheresespenden im Vergleich zu Vollblutspenden und keinen Anstieg der HIV-Infektionen in der Spenderpopulation. Die vorliegenden Look-back-Daten unterstreichen auch hier, dass die Einführung der Anti-HBc-Testung besonders durch das Erkennen von Spendern mit niedrig virämischen HBV-Infektionen einen zusätzlichen Sicherheitsgewinn erbringt.

Die Implementierung eines Abweichungs- und Risikomanagements in das Qualitätssicherungssystem ist ein wichtiger Schritt zur Verbesserung von Qualität und Sicherheit der Blutprodukte.

Professor L. Gürtler wies in seinem Vortrag auf die zunehmenden Herausforderungen hin, denen sich die Blutspendedienste durch das Auftreten neuer Krankheitserreger stellen müssen. Besonders die immer raschere Verbreitung von Infektionen durch den gestiegenen Reiseverkehr stellt ein wichtiges Problem für die Spenderauswahl dar. Von besonderer aktueller Bedeutung

sind Zoonosen, Erkrankungen, die primär in Tieren verbreitet sind. Aktuelle Beispiele dafür sind SARS, vCJD, WNV oder die Influenzaviren (H5N1). Wie schwierig sich die Bekämpfung von Infektionskrankheiten darstellt, wird am Beispiel von Polio deutlich. Trotz effektiver Impfstoffe treten insbesondere in Entwicklungsländern immer wieder Polio-Epidemien auf. Zusammenfassend wurde festgestellt, dass auch in Zukunft neue Infektionserreger auftauchen werden, z. B. durch Mutationen bekannter Viren. Parallel dazu wird aber auch die Zahl antiviraler Medikamente und Vakzine zunehmen, solange diese kommerziellen Nutzen versprechen.

Das neunte wissenschaftliche Symposium der Forschungsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste in Dresden zeigte zum wiederholten Mal eindrucksvoll die vielfältigen Anstrengungen und wissenschaftlichen Aktivitäten der DRK-Blutspendedienste auf dem Gebiet der klinischen Transfusionsmedizin.