

# » Verfahren zur Rückverfolgung (Look back)

## nach dem Transfusionsgesetz und dem Votum 34 des Arbeitskreises Blut

4

**Dr. Petra Michel**

Blutspendedienst des  
Bayerischen Roten Kreuzes gGmbH,  
München

### Zusammenfassung

Beschrieben wird das aktuelle Vorgehen sowohl beim vom Spender ausgehenden Look back als auch beim vom Empfänger ausgehenden Look back. Der Schwerpunkt liegt dabei auf den für klinisch tätige Ärzte relevanten Aspekten und berücksichtigt auch die zugrunde liegenden Vorgaben.

### Summary

The present procedure is described – both the look back concerning the donor as well as the look back concerning the recipient. The main focus lies on the relevant aspects for doctors working in a clinic and also takes the legal facts that are present into consideration.

Seit langem ist bekannt, dass beim Einsatz von Blut und Blutprodukten mit dem Arzneimittel Blut auch Krankheitserreger übertragen werden können. Die Auseinandersetzung mit diesem Risiko hat über die zurückliegenden Jahre die Entwicklung von Maßnahmen vorangetrieben, die zum einen einen besseren Überblick über das vorhandene Restrisiko sicherstellen und zum anderen dieses Restrisiko senken sollen.

Zum einen wird eine ausführliche Spenderanamnese durchgeführt, mit dem Ziel, hier feststellbare Risiken für Spender und Empfänger zu erkennen und soweit möglich, zu eliminieren.

Zum anderen hat auch die Entwicklung immer sensitiverer Testverfahren dazu beigetragen, dass Blut und Blutprodukte heute einen nie vorher erreichten Sicherheitsstandard aufweisen.

Die Notwendigkeit der Rückverfolgung sowohl vom Spender als auch vom Empfänger ausgehend wurde im Jahr 1998 in das Transfusionsgesetz (TFG) aufgenommen. Die Einzelheiten des Vorgehens wurden nachfolgend im Votum 24 des Arbeitskreises Blut erstmals ausführlich geregelt. Dieses Votum wurde 2006 durch das Votum 34 des Arbeitskreises Blut (**V34**) ersetzt und mittlerweile durch das Votum 35 des AK Blut (**V35**), das das Vorgehen bei der Testung und Bewertung reaktiver Anti-HBc-Befunde konkretisiert, ergänzt.

Im Folgenden möchte ich die aktuelle Vorgehensweise für die beiden Zweige des Look-back

› Vom Empfänger ausgehendes Look back

› Vom Spender ausgehendes Look back

in Übersicht aufzeigen, wobei ich hier insbesondere die für klinisch tätige Kollegen relevanten Aspekte in den Vordergrund stellen möchte.





## Vom Empfänger ausgehendes Look back

### Einleitung eines vom Empfänger ausgehenden Rückverfolgungsverfahrens

In § 19 TFG ist folgendes festgelegt: „Wird in einer Einrichtung der Krankenversorgung bei einer zu behandelnden oder behandelten Person festgestellt oder besteht der begründete Verdacht, dass sie durch ein Blutprodukt gemäß Absatz 1 Satz 1“ (... mit HIV, mit Hepatitis-Viren oder anderen Krankheitserregern, die zu schwerwiegenden Krankheitsverläufen führen können ...) „infiziert worden ist, muss die Einrichtung der Krankenversorgung der Ursache der Infektion unverzüglich nachgehen. Sie hat das für die Infektion oder den Verdacht in Betracht kommende Blutprodukt zu ermitteln und die Unterrichtung entsprechend § 16 Abs. 2 vorzunehmen“.

### Wann besteht der begründete Verdacht einer Infektion durch Blutprodukte bei einem Patienten?

Auch die Voraussetzung für das Vorliegen des begründeten Verdachtes ist im Votum 34 definiert.

„Der begründete Verdacht der Übertragung einer HIV-, HBV- oder HCV-Infektion durch Blut und Blutprodukte ergibt sich beim Empfänger, wenn eine Infektion nachgewiesen ist und ernst zu nehmende Anhaltspunkte (z. B. vor Applikation bekannt negative Serologie, klinische Symptome in zeitlichem Zusammenhang zur Transfusion) bestehen, dass die Infektion durch verabreichte Blutprodukte übertragen wurde“.

„Eine Infektion beim Empfänger ist nachgewiesen bei:

› wiederholt positivem bzw. reaktivem Ergebnis in einem serologischen Testsystem und

- › positivem Ergebnis in einem Bestätigungstest und/oder
- › Nachweis von Virusgenom in zwei unabhängigen Untersuchungsproben“

Gefordert ist somit primär der **Nachweis der Infektion des Empfängers** durch geeignete Testverfahren d. h. positiver Bestätigungstest oder zweimaliger Genomnachweis mittels NAT in zwei unabhängigen Untersuchungsproben, damit das Kriterium des begründeten Verdachtes einer Infektion durch Blutprodukte erfüllt ist.

Der reaktive Ausfall eines Antikörperscreeningtestes bzw. Antigensuchtestes für HIV, HBV oder HCV sollte selbstverständlich immer zu einer weiteren Abklärung des Infektionsstatus bei einem Patienten führen, erfüllt aber ohne geeignete weiterführende Untersuchungen zur Bestätigung der Infektion nicht die Kriterien für die Einleitung eines Look back-Verfahrens.



Weiterhin sollten ernstzunehmende Anhaltspunkte vorhanden sein, dass die Infektion durch verabreichte Blutprodukte übertragen wurde. Wie im Votum 34 erläutert, kommt hier zum Beispiel eine vor der Applikation bekannt negative Serologie oder das Auftreten von klinischen Symptomen in zeitlichem Zusammenhang mit der Transfusion in Frage.

Welche Kriterien von einer Einrichtung der Krankenversorgung für die Definition und Meldung eines konkreten Verdachtsfalles zugrundegelegt wurden, sollte selbstverständlich im Rahmen des Meldewesens mitgeteilt und erläutert werden.

Wichtig für die Beurteilung, ob eine Rückverfolgung erforderlich ist, ist bei lange zurückliegenden Transfusionen auch folgender Hinweis aus dem Votum 34:

„Bei Verdachtsfällen auf Übertragung einer HIV-, HBV- oder HCV-Infektion, die vor der Einführung einer Testung stattgefunden haben, ist kein Rückverfolgungsverfahren einzuleiten“.

Zur Orientierung kann hier ergänzt werden, dass die routinemäßige Testung auf HBs-Antigen bereits seit 1968 verbindlich ist. Die Untersuchung auf Antikörper gegen das

HIV-Virus ist seit 1985 vorgeschrieben und die Testung auf Anti-HCV seit 1992, nachdem zu diesem Zeitpunkt erstmals seit relativ kurzer Zeit geeignete, neu entwickelte Testsysteme für diese Untersuchungen zur Verfügung standen.

### **Meldepflichten der Einrichtung der Krankenversorgung**

Das Transfusionsgesetz regelt in § 16 die Unterrichtungspflichten, die von Seiten einer Einrichtung der Krankenversorgung bzw. einer behandelnden ärztlichen Person zu beachten sind, wenn in Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten unerwünschte Ereignisse auftreten.

Der Verdacht der Übertragung von Krankheitserregern wie z. B. HIV, Hepatitis-B-Virus oder Hepatitis-C-Virus ist grundsätzlich als Verdacht einer schwerwiegenden Nebenwirkung einzustufen. Hier ist gemäß § 16 TFG immer sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch die Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut, Postfach, 63225 Langen) zu unterrichten.

Diese Unterrichtung muss gem. § 16 TFG alle notwendigen Angaben enthalten:



- › Bezeichnung des Produktes
- › Name oder Firma des pharmazeutischen Unternehmers
- › Chargenbezeichnung
- › Geburtsdatum und Geschlecht der betroffenen Person

Für die Meldung des Verdachtes einer Infektionsübertragung an die Behörde hat das Paul-Ehrlich-Institut einen Meldebogen erstellt, der auch über die Homepage des PEI (<http://www.pei.de>) heruntergeladen oder ausgedruckt werden kann.

Für die Meldung an den oder die pharmazeutischen Unternehmer ist zu beachten, dass die Meldung immer an den oder die Unternehmen erfolgen muss, unter dessen Namen und Firma das Präparat in den Verkehr gebracht wurde, da nur dieser Unternehmer über die Spenderdaten verfügt, die für ein Look back notwendig sind.

### **Verfahren beim pharmazeutischen Unternehmer**

Gemäß § 19 TFG hat der pharmazeutische Unternehmer „zu veranlassen, dass die spendende Person ermittelt und eine Nachuntersuchung empfohlen wird“.

Das Votum 34 konkretisiert hier ergänzend die Testverfahren, für die NAT auch die Empfindlichkeitsgrenzen sowie den Mindestabstand der Nachuntersuchung zur verdächtigten Spende, die einzuhalten sind, damit eine abschließende Aussage über die Infektionsübertragung nach dem aktuellen Stand des Wissens und der Technik getroffen werden kann.

### **Meldepflichten des pharmazeutischen Unternehmers**

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 63b (AMG) der zuständigen Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) jeden ihm bekanntgewordenen Verdachtsfall einer schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkung unverzüglich, spätestens innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, anzuzeigen.

Unter diese Regelung fallen, wie oben bereits erläutert, alle Verdachtsfälle einer transfusionsassoziierten HIV-, HCV- oder HBV-Infektion. Diese Meldeverpflichtung korrespondiert mit der Verpflichtung der Einrichtung der Krankenversorgung zur Meldung gem. § 16 TFG, die, wie schon erläutert, ebenfalls an das Paul-Ehrlich-Institut zu senden ist.

Die rechtliche Verpflichtung zur Rückverfolgung ist in § 19 TFG beschrieben.

## **Vom Spender ausgehendes Look back**

Ausgangspunkt ist bei diesem Zweig des Lookback der Nachweis bzw. der Verdacht auf eine HIV- oder Hepatitis-Infektion bei einem Blutspender, der in der Vergangenheit negativ getestete und damit freigeordnete Vorspenden geleistet hat.

Auch hier finden sich die rechtlichen Grundlagen, wie zu verfahren ist, primär im TFG und werden durch das Votum 34 ergänzt.

In **Tabelle 1** ist eine Übersicht der aktuell vorgeschriebenen bzw. routinemäßig in den DRK-Blutspendediensten durchgeführten Untersuchungen für HIV, HBV und HCV aufgeführt, die anlässlich einer Blutspende durchgeführt werden.

### **Vorgehen bei auffälligen Befunden für HIV oder Hepatitis in der Routinetestung:**

Bei einem positiven Ergebnis in der NAT-Routinetestung folgt primär eine Auflösung des positiven Pools



### Die aktuelle Routinetestung von Blutspenden im DRK/BRK umfasst:

Vorgeschrieben:	Freiwillig:
Anti-HIV-Screeningtest	HBV-NAT
HIV-NAT	
Anti-HCV-Screeningtest	
HCV-NAT	
HBs-Ag-Screeningtest	
Anti-HBc-Screeningtest	

(NAT = Nucleinsäureamplifikationstechnik (PCR).  
Diese Testung wird als Pooltestung mit definierter Sensitivität durchgeführt)

Tabella 1

und die Identifizierung des positiven Spenders.

Sofern in einem Antikörpersuchtest auf HIV bzw. HCV oder dem HBs-Antigentest ein reaktiver Befund erhoben wird, so wird dieser Test primär im Doppelansatz wiederholt. Wird hier ein wiederholbar reaktives Ergebnis festgestellt, so ist im Votum 34 vorgegeben, mit welchen Testverfahren (z. B. Bestätigungstest oder Einzel-NAT) die weitere Abklärung erfolgen soll.

Ergeben diese weiterführenden Untersuchungen nicht negative Ergebnisse (d. h. ein positives aber auch ein unbestimmtes Ergebnis) so besteht gemäß V34 der **begründete Verdacht** auf eine Infektion beim Spender.

Nachdem mittlerweile die Anti-HBc-Testung aller Blutspenden verbind-

lich vorgeschrieben ist, wird auch dieser Parameter im Votum 34 berücksichtigt. Hier ist die Rückverfolgung allerdings nur gefordert, wenn der Befund reproduzierbar ist und ein negativer Vorbefund des Spenders bekannt ist, so dass von einer Serokonversion auszugehen ist.

Die Blutspende, anlässlich derer ein wiederholbar reaktiver Befund für HIV bzw. HCV oder HBs-Antigen erhoben wurde, muss selbstverständlich ausgesondert und vernichtet oder ggf. für Forschungszwecke gesondert archiviert werden.

Sofern der auffällige Befund in den weiterführenden Untersuchungen für HIV oder HCV erhoben wurde, fordert das Votum 34, diesen Befund mit einer neu einbestellten Blutprobe des Spenders nochmals zu überprüfen und den Spender anschlie-

ßend über den vorliegenden Befund zu informieren. Diese 2. Blutprobe sollte in der Regel innerhalb von 7 bis 21 Tagen nach der auslösenden Spende angefordert werden. Selbstverständlich muss eine Information des Spenders über den vorliegenden Befund auch erfolgen, wenn der Spender trotz entsprechender Information nicht bereit ist, diese 2. Blutprobe zur Verfügung zu stellen bzw. deren Einbestellung im Falle eines auffälligen HBV-Befundes nicht gefordert ist.

#### Ermittlung von Vorspenden und Information von Einrichtungen der Krankenversorgung durch den Blutspendedienst:

Ergeben die Untersuchungen anlässlich der Blutspende beim Spender den Verdacht auf eine Infektion mit HIV- oder Hepatitis-Viren, so ist seitens des Blutspendedienstes unverzüglich zu ermitteln, ob der Spender Vorspenden geleistet hat und aus diesen Vorspenden Produkte hergestellt wurden, die sich noch in der Haltbarkeitsfrist befinden.

Sofern solche Produkte noch innerhalb des Blutspendedienstes gelagert sind, sind diese auszusondern und zu vernichten. Alternativ können solche Produkte auch für wissenschaftliche Untersuchungen asserviert werden.



Wurden solche Produkte bereits an eine Einrichtung der Krankenversorgung ausgeliefert, so ist diese über den Sachverhalt zu informieren. Innerhalb der Einrichtung der Krankenversorgung muss dann ermittelt werden, ob das fragliche Präparat schon transfundiert wurde oder noch auf Lager befindlich ist. Im letzteren Fall sind diese Präparate auszusondern und sicherzustellen.

#### **Einleitung der Rückverfolgung:**

Die Ermittlung der Vorspenden des Spenders, sofern solche vorhanden

sind, leitet das Rückverfolgungsverfahren ein und ist damit gemäß § 19 TFG vom Blutspendedienst der zuständigen Behörde anzuzeigen.

Im Rahmen der Rückverfolgung zu berücksichtigen sind immer die für den jeweiligen Infektionserreger letzte negative Spende des Spenders sowie alle Spenden innerhalb einer Frist von 12 Wochen (HIV und HCV) bzw. 16 Wochen (HBV) vor dieser letzten negativen Spende.

#### **Fortführung der Rückverfolgung:**

Sofern bei einem Spender, wie oben bereits geschildert, der Verdacht auf eine Infektion mit HIV- oder Hepatitis-Viren besteht und dieser Verdacht nicht innerhalb von fünf Wochen durch die Untersuchung einer unabhängig abgenommenen 2. Blutprobe des Spenders ausgeräumt werden kann, ist die Rückverfolgung fortzuführen.

Die Kriterien für die Bewertung der 2. Blutprobe wurden hier insofern verändert, als gerade für die relativ häufige Konstellation eines fraglichen Befundes in der Bestätigungstestung, der erfahrungsgemäß bei einem Spender oft über längere Zeit persistieren kann, ohne dass im Verlauf Zeichen einer Serokonversion zu beobachten sind, der Bewer-

tungsspielraum des verantwortlichen Arztes erweitert wurde. Damit besteht nunmehr die Möglichkeit, hier auf eine Rückverfolgung zu verzichten, wenn eine 2. Blutprobe vorhanden ist und keine Zeichen einer Serokonversion zeigt.

Weiterhin sieht das Votum 34 nunmehr vor, dass bei der Weiterführung der Rückverfolgung primär die Rückstellproben der rückzufolgenden Spenden auf das die Rückverfolgung auslösende Virus zu testen sind. Erst wenn hier auffällige Ergebnisse erhoben werden oder die Rückstellproben nicht untersucht werden können, weil eventuell die gesetzlich geforderte Aufbewahrungsfrist überschritten und die Proben deshalb nicht mehr verfügbar sind, ist die Einrichtung der Krankenversorgung über die Notwendigkeit der Rückverfolgung entsprechend zu informieren.

Die Einrichtung der Krankenversorgung hat nun gemäß § 19 TFG den oder die jeweiligen Empfänger der mitgeteilten Präparate unverzüglich zu ermitteln, diese über den Sachverhalt zu informieren und ihnen eine Testung zu empfehlen. Die Einrichtung der Krankenversorgung bzw. die dort verantwortliche Person ist weiterhin verpflichtet, den oder die betroffenen Patienten entsprechend zu beraten. Vor einer eventuellen





Testung ist die schriftliche Einwilligung der behandelten Person gemäß § 19 TFG einzuholen.

Der Blutspendedienst ist lt. Vorgaben des Votum 34 unverzüglich über das Ergebnis einer Nachuntersuchung zu unterrichten.

### Information und Aufklärung des Patienten:

Um gelegentlich auftretende Missverständnisse zu vermeiden, muss hier explizit betont werden, dass sich die Rückverfolgung gem. V 34 auf Präparate bezieht, die nach dem jeweiligen Stand des Wissens und der Technik untersucht und aufgrund der vorliegenden Untersuchungsbefunde freigegeben wurden. Das Restrisiko, durch ein solches Präparat eine Infektion zu aquirieren, ist heute angesichts des hohen Standards der Labor diagnostik gering. Die Empfehlung einer Nachuntersuchung dient zu-

nächst der Sicherheit des Patienten und leistet einen Beitrag zur Erkennung eventuell im Rahmen des verbleibenden geringen Restrisikos erfolgter Infektionsübertragungen und damit zur Hämovigilanz.

Es sollte vor diesem Hintergrund darauf geachtet werden, die betroffenen Patienten sachgerecht über das geringe Restrisiko und die zu ihrer Sicherheit trotzdem empfohlene Nachuntersuchung zu informieren. **Tabelle 2** zeigt das aktuelle Restrisiko einer Infektionsübertragung lt. Votum 31 des Arbeitskreises Blut.

Die hier zitierten Angaben aus 2005 zum aktuellen Restrisiko einer HBV-Übertragung berücksichtigen allerdings nur die bereits lange Zeit vorgeschriebene Testung der Spender auf HBs-Antigen und nicht die mittlerweile zusätzlich vorgeschriebene Testung auf Anti-HBc sowie ebenfalls nicht die von den DRK-Blutspendediensten durchgeführte

Testung mittels HBV-NAT, so dass hier unter Berücksichtigung dieser zusätzlichen Testverfahren von einem geringeren Restrisiko auszugehen ist.

Der Patient kann hier auch darüber informiert werden, dass in einigen Fällen lediglich – wie oben bereits erwähnt – der Verdacht auf eine Infektion bereits zur Rückverfolgung führt. Manchmal ist es schon aufgrund des engen zeitlichen Rahmens von fünf Wochen nicht möglich, eine 2. Blutprobe in der geforderten Frist zu erhalten und vollständig nachzuuntersuchen.

### Meldepflichten der Einrichtung der Krankenversorgung:

Wie oben bereits erläutert, gelten die Informationspflichten gem. § 19 TFG gegenüber dem Patienten. Weiterhin ist der Blutspendedienst als pharmazeutischer Unternehmer gemäß V34 von der Einrichtung der Krankenversorgung über die Ergebnisse der Nachuntersuchung zu unterrichten.

#### Aktuelles Restrisiko einer Infektionsübertragung lt. Votum 31 des Arbeitskreises Blut (V31)

<b>HIV</b>	<b>1 : 5 Millionen</b>
<b>HCV</b>	<b>1 : 5 Millionen</b>
<b>HBV</b>	<b>1 : 230 000*</b>

\*Angabe für Spenden, die nur auf Anti-HBs und nicht routinemäßig auf Anti-HBc bzw. mittels HBV-NAT auf HBV-Nukleinsäure untersucht werden.



Sollte die Nachuntersuchung eines transfundierten Patienten im Rahmen einer vom Spender ausgehenden Rückverfolgung den konkreten Verdacht einer Infektionsübertragung ergeben, so ist dieser als Verdachtsfall einer schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelnebenwirkung gemäß § 16 TFG sowohl dem Paul-Ehrlich-Institut als auch dem zuständigen Bundesoberbehörde als auch dem pharmazeutischen Unternehmer zu melden.

### Meldepflichten des Pharmazeutischen Unternehmers:

Der Blutspendedienst teilt im Rahmen seiner Meldeverpflichtungen gemäß § 19 TFG sowohl die Einleitung als auch den Abschluss der Rückverfolgung und deren Ergebnisse der zuständigen Bezirksregierung mit. Vorliegende Angaben zum Patienten werden dabei selbstverständlich anonymisiert.

Sollten die Nachforschungen im Rahmen der Rückverfolgung den Verdacht auf eine Infektionsübertragung ergeben, so ist dieser gemäß § 63b AMG als Verdachtsfall einer schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkung vom pharmazeutischen Unternehmer dem Paul-Ehrlich-Institut zu melden.

In einem so gelagerten Verdachtsfall müsste weiterhin geprüft werden, welche ergänzenden Untersuchungen wie z. B. die Genomanalyse zur weiteren Klärung des Sachverhaltes erforderlich sind und ob eine Ausweitung des Rückverfolgungsverfahrens seitens des pharmazeutischen Unternehmers notwendig ist.

#### Literatur

##### Votum 24:

*Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit, Verfahren zur Rückverfolgung (Look back) (gemäß § 19 Transfusionsgesetz), Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2001;44:305-316; Springer-Verlag 2001.*

##### Votum 31:

*Bekanntmachung, Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung, Erhöhung der Sicherheit von zellulären Blutkomponenten und quarantänegelagertem Frischplasma durch Untersuchung der Blut- und Plasmaspenden auf Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen (Anti-HBc), Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2005; 48:698-699; Springer Medizin Verlag 2005.*

##### Votum 34:

*Bekanntmachung, Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit, Verfahren zur Rückverfolgung (Look back) (gemäß § 19 Transfusionsgesetz), Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2006;49:940-957; Springer Medizin Verlag 2006.*

##### Votum 35:

*Bekanntmachung, Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit, Ergänzung zum Votum 34 „Verfahren zur Rückverfolgung (Look back) (gemäß § 19 Transfusionsgesetz) vom 14.06.2006, Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2007;50:246-247; Springer Medizin Verlag 2007.*