Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

# // HÄMOVIGILANZ-BERICHT DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS //

## 2013/14

Auswertung der Meldungen
von schwerwiegenden
Transfusionsreaktionen
nach § 63 i AMG

# // Impressum //

**Herausgeber**

Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59
63225 Langen

**Redaktion**

Prof. Dr. Markus Funk
Dr. Annette Lohmann
Dr. Robert Spranger
Pharmakovigilanz II, PEI
Tel.: +49 (0)6103 / 77 – 3117
E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de

Dr. Corinna Volz-Zang
Pressestelle PEI
Tel.: +49 (0)6103 / 77 – 1093
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de

Lektorat und Layout

Kirsten Külker, Berlin

Die PDF-Version kann auf der Homepage
des Paul-Ehrlich-Instituts
(www.pei.de/haemovigilanzbericht)
abgerufen oder unter presse@pei.de
abonniert werden.

ISSN (Internet) 2192-2314

Das Paul-Ehrlich-Institut ist eine
Einrichtung im Geschäftsbereich des
Bundesministeriums für Gesundheit.

**An dem Hämovigilanz-Bericht haben mitgearbeitet:**

Frau Cornelia Witzenhausen[1], Dr. Susanne Müller[1], Dr. Sonja Schönefeld[1], Herr Jochen Halbauer[1], Frau Klaudia Wesp[1], Dr. Margarethe Heiden, Herr Olaf Henseler[2], Dr. Kai Hanschmann[3] und Dr. Brigitte Keller-Stanislawski[1].

[1]Abteilung S: Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten
[2]Abteilung 7: Hämatologie / Transfusionsmedizin
[3]Abteilung 1: Biostatistik

*Photographie: shutterstock: red blood cells, Urheberrecht: Liya Graphics*

# // Inhaltsverzeichnis //


1. Einleitung 4

2. Abkürzungen 5

3. Methoden 6

3.1 Einteilung der Transfusionsreaktionen 6

3.2 Maßnahmen zur Verbesserung der Sicherheitsstandards 8

4. Ergebnisse 10

4.1 Schwerwiegende Transfusionsreaktionen gemäß den IHN-Kriterien 10

4.2 Allergische Transfusionsreaktionen 11

4.3 Transfusionsassoziierte Volumenüberlastung (TACO) 13

4.4 Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) 15

4.5 Transfusionsbedingte Dyspnoe 20

4.6 Hämolytische Transfusionsreaktionen (HTR) 20

4.7 Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen (TBBI) 22

4.8 Transfusionsbedingte virale Infektionen (TBVI) 25

4.9 Posttransfusionelle Purpura (PTP) 27

4.10 Vom Spender ausgehende Look-Back-Verfahren 28

4.11 Zwischenfälle 29

4.12 Fehltransfusionen 32

4.13 Transfusionsreaktionen nach Gabe von Thrombozytenkonzentraten 32

5. Zusammenfassung/Schlussfolgerungen 35

6. Literatur 38

7. Abbildungen und Tabellen 39

*Abbildung 1: Kumulative Anzahl der Transfusionsreaktionen (1997–2014) 39*

*Abbildung 2: Anzahl der jährlich bestätigten Transfusionsreaktionen (2001–2014) 40*

*Abbildung 3: Rate der aufgetretenen Transfusionsreaktionen (2013/2014) 40*

*Abbildung 4: Transfusionsbedingte virale Infektionen gemäß Votum 34 (1997–2014) 41*

*Abbildung 5: Verbrauch von Blutkomponenten (1999–2014) 41*

*Tabelle 1a: Gesamtzahl gemeldeter und bestätigter Transfusionsreaktionen 42*

*Tabelle 1b: Gesamtzahl gemeldeter Todesfälle nach bestätigten Transfusionsreaktionen 42*

*Tabelle 2: Allergische Transfusionsreaktionen (ATR), assoziierte Todesfälle 43*

*Tabelle 3: TRALI-Ereignisse, assoziierte Todesfälle und Meldehäufigkeiten 44*

*Tabelle 4: Hämolytische TR (HTR), assoziierte Todesfälle und Meldehäufigkeiten 44*

*Tabelle 5: Bakterielle Infektionen (TBBI), assoziierte Todesfälle und Meldehäufigkeiten 45*

*Tabelle 6: Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen 45*

*Tabelle 7: Virale Infektionen (TBVI: HCV, HIV, HBV, HEV) und Meldehäufigkeiten 46*

*Tabelle 8: AB0-Inkompatibilität, assoziierte Todesfälle und Meldehäufigkeiten 47*

*Tabelle 9: Herstellung und errechneter Verbrauch von Blutkomponenten von 1999 bis 2014 47*

# // 1. Einleitung //

Im aktuellen Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Institutes werden die Meldungen zu schwerwiegenden Transfusionsreaktionen und Zwischenfällen aus den Jahren 2013 und 2014 zusammengefasst und mit den Melderaten der vergangenen Jahre (1997–2012) verglichen. Ein Vergleich der deutschen Daten mit den Daten anderer Hämovigilanzsysteme (UK und Schweiz) ergibt einen ähnlichen Standard hinsichtlich der Sicherheit und Risiken von Blutkomponenten [1, 2].

In dem aktuellen Bericht wurde der Bewertungsalgorithmus für gemeldete TRALI-Fälle geändert, um eine bessere Darstellung von möglichen, wahrscheinlichen und gesicherten immunogenen wie auch nicht immunogenen Reaktionen zu gewährleisten. Gegenüber den Vorjahren ergibt sich dadurch eine höhere Anzahl von registrierten TRALI-Fällen.

Seit der 16. AMG-Novelle (2012) wird bei der Erfassung der Fehltransfusionen zwischen Transfusionsreaktionen und Zwischenfällen unterschieden. Zwischenfälle sind definiert als fehlerhafte Prozesse mit einer inkorrekten Zuordnung von Blutkomponenten, ohne ein Auftreten von Transfusionsreaktionen. Insgesamt findet sich gegenüber den Vorjahren ein Anstieg der kumulativen Melderate für Transfusionsreaktionen und Zwischenfälle.

Wegen der aktuellen Diskussion über die Sicherheit von Thrombozytenkonzentraten wurden die Melderaten von Transfusionsreaktionen nach Apherese- und Pool-TK-Gabe getrennt dargestellt und zusätzlich das Meldeverhalten von universitären und nicht universitären Behandlungseinrichtungen ermittelt.

Nach der Aktualisierung der Voten 34 und 35 des AK Blut (2013) wurden in dem aktuellen Bericht erneut die Daten über die vom Spender ausgehenden Rückverfolgungsverfahren zusammengestellt, um somit den Umfang des derzeitigen Vorgehens erfassen zu können.

Erstmalig wurde auch die Übertragung von HEV-Infektionen in den Jahren 2013/14 zusätzlich zu den etablierten viralen Infektionen detailliert dargestellt.

Die genaue Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch die behandelnden Ärzte und die betroffenen Blutspendeeinrichtungen sowie die standardisierte und transparente Auswertung der gemeldeten Daten durch das Paul-Ehrlich-Institut ist essenziell, um bisher unbekannte Risiken besser erkennen und Maßnahmen zur Verbesserung des Transfusionswesen diskutieren zu können. Die gesammelten Hämovigilanzdaten werden gemäß der Richtlinie 2005/61/EG vom Paul-Ehrlich-Institut jährlich an die Europäische Kommission gemeldet, zusätzlich zu der seit 2001 etablierten Meldung dieser Daten an den Europarat (www.edqm.eu/en/blood-transfusion-reports-70.html).

# // 2. Abkürzungen //

| | |
|---|---|
| Ak | Antikörper |
| AK Blut | Arbeitskreis Blut |
| AKdÄ | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft |
| AMG | Arzneimittelgesetz |
| AML | akute myeloische Leukämie |
| Anti-HBc | Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen |
| ARDS | Acute Respiratory Distress Syndrome |
| ATG | Antithymozytenglobulin |
| A-TK | Apherese-Thrombozytenkonzentrat |
| ATR | akute (allergische) Transfusionsreaktionen |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| BNP | Brain Natriuretic Peptide |
| CJK | Creuzfeld-Jakob-Krankheit |
| CML | chronische myeloische Leukämie |
| CMV | Cytomegalie-Virus |
| EIA | Enzyme Immunoassay |
| EK | Erythrozytenkonzentrat(e) |
| GFP | gefrorenes Frischplasma |
| GvHD | Graft vs. Host Disease |
| HAV | Hepatitis-A-Virus |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HEV | Hepatitis-E-Virus |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HLA | Human Leucocyte Antigen |
| HNA | Human Neutrophil Antigen |
| HPA | Human Platelet Antigen |
| HTR | hämolytische Transfusionsreaktion |
| IHN | International Haemovigilance Network |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| MAIPA | Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigens |
| NAT | Nukleinsäure-Amplifikationstest-Technologie |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| PEI | Paul-Ehrlich-Institut |
| P-TK | Pool-Thrombozytenkonzentrat |
| PTP | posttransfusionelle Purpura |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| STR | schwerwiegende Transfusionsreaktion |
| TACO | Transfusion Associated Circulatory Overload/transfusionsassoziierte Volumenüberladung |
| TBBI | transfusionsbedingte bakterielle Infektion |
| TBVI | transfusionsbedingte virale Infektion |
| TFG | Transfusionsgesetz |
| TK | Thrombozytenkonzentrat(e) |
| TPHA | Treponema pallidum hemagglutination |
| TRALI | transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz |
| TX | Transplantation |
| Z.n. | Zustand nach |

# // 3. Methoden //

Alle Meldungen einer schwerwiegenden Transfusionsreaktion, die das PEI aufgrund § 16 Abs. 2 TFG bzw. § 63i AMG erhält, werden in die Datenbank des PEI eingegeben. Der meldende Arzt dokumentiert mit den Meldeformularen empfängerspezifische Daten, wie verabreichte Blutkomponente, Geburtsdatum, Geschlecht, Grunderkrankung und relevante Begleiterkrankungen des Patienten, sowie den Verlauf der Transfusionsreaktion. Die involvierten Blutspendeeinrichtungen ergänzen die Angaben durch spezifische Daten zu den Spendern, durchgeführte Laboruntersuchungen und ggf. Rückverfolgungsverfahren. Gemeldete Transfusionsreaktionen wurden gemäß den Kriterien des International Haemovigilance Network (IHN) eingestuft. Fehltransfusionen ohne Transfusionsreaktion sind der Bundesoberbehörde nach § 63i AMG vom pharmazeutischen Unternehmer als schwerwiegender Zwischenfall zu melden (16. Novelle des Arzneimittelgesetzes). Bei Fehltransfusionen mit einer Transfusionsreaktion besteht für den behandelnden Arzt eine Meldepflicht nach §16 Abs. 2 TFG [3, 4]. Fehltransfusionen ohne Transfusionsreaktion, die nicht der Unterrichtungspflicht nach §16 Abs.2 TFG durch den behandelnden Arzt unterliegen und die dem pharmazeutischen Unternehmer nicht berichtet werden, können somit vom PEI nicht erfasst und im HV-Bericht dargestellt werden.

## 3.1 Einteilung der Transfusionsreaktionen

Als Definitionen der schwerwiegenden Transfusionsreaktionen wurden weitgehend die Empfehlungen des IHN übernommen [5]. Die Einteilung und Bewertung der Transfusionsreaktionen erfolgte anhand der Kriterien in Kasten 1: Definition der schwerwiegenden Transfusionsreaktionen (nach IHN-Kriterien).

Für die Bewertung des Nutzens von sicherheitsrelevanten Maßnahmen wurde in erster Linie die Änderung der Meldehäufigkeit schwerwiegender Transfusionsreaktionen herangezogen. Die 2011 und 2012 gemeldeten Fälle einer akuten (allergischen) Transfusionsreaktion wurden mit Hilfe der Klassifikation der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) nach Ring und Messmer [6] weiter unterteilt. Entsprechend dieser Einteilung wurde zwischen allergischen Transfusionsreaktionen Grad I und II und schwerwiegenden allergischen bzw. anaphylaktoiden Transfusionsreaktionen Grad III und IV unterschieden.

Bei der Bewertung von TRALI-Verdachtsfällen wurde zwischen möglichen und wahrscheinlichen/gesicherten TRALI-Ereignissen unterschieden. In der Kategorie wahrscheinlich/gesichert erfolgte dann eine Einteilung in immunogene und nicht immunogene Ereignisse [7, 8]. Gegenüber den Vorjahren findet sich eine höhere Anzahl von registrierten TRALI-Fällen vor allem nach EK-Gabe.

Die transfusionsbedingte Dyspnoe wurde gesondert dargestellt, da sie nicht mit anderen Transfusionsreaktionen gleichzusetzen ist, wie beispielsweise einem TRALI-Ereignis oder einem Bronchospasmus im Rahmen einer akuten Transfusionsreaktion. Da es sich nicht um eine schwerwiegende Transfusionsreaktion handelt, wurde sie nicht in die entsprechenden Tabellen 1a und 1b aufgenommen. Aufgrund der meistens milden Symptomatik wurden febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktionen auch in dem aktuellen Hämovigilanzbericht nicht dargestellt.

Die Menge der von deutschen Blutspendeeinrichtungen hergestellten Blutkomponenten wie auch der Verfall bei Herstellern und Anwendern wird seit 1998 gemäß § 21 TFG [4] an das PEI gemeldet. Der tatsächliche jährliche Verbrauch der einzelnen Blutkomponenten lässt sich näherungswei-

se berechnen und wird zudem im Bericht des PEI über die Meldungen nach § 21 TFG regelmäßig veröffentlicht (siehe Tabelle 9). In den Tabellen 2 bis 5 und in den Tabellen 7 und 8 wurden die Meldehäufigkeiten der Transfusionsreaktionen pro Blutkomponente für einen Zeitraum von jeweils vier Jahren ermittelt und insgesamt vier Vierjahreszeiträume miteinander verglichen.

### Kasten 1: Definition der schwerwiegenden Transfusionsreaktionen (nach IHN-Kriterien)

**Akute (allergische) Transfusionsreaktion (ATR):**

Hautausschlag, Juckreiz, Exanthem, allergische Atemnot, Angioödem, Larynxödem, Abfall des systolischen Blutdruckes >30 mm Hg, Anstieg der Herzfrequenz >30/min (Definition der Tachykardie), Bronchospasmus/Zyanose, Schock/Kreislaufstillstand, Auftreten der Symptome innerhalb von 24 Stunden nach Transfusion, Ausschluss anderer Ursachen.

**Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI):**

Akute Atemnot (Symptomatik innerhalb von sechs Stunden nach Transfusionsbeginn), Dyspnoe, Hypoxämie, neu aufgetretenes beidseitiges Lungenödem (radiologisch gesichert), Ausschluss einer Hypervolämie (kardial, renal, iatrogen).

**Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR):**

Fieber mit anderen Symptomen (Atemnot, Hypotension, Tachykardie, Schmerzen in der Nierengegend), Makrohämaturie, inadäquater Anstieg des Hämoglobinwertes nach Transfusion, Abfall des Hämoglobinwertes >2 g/dl innerhalb von 24 Stunden, Anstieg des Laktatdehydrogenase-Wertes (LDH-Wert) >50% in 24 Stunden, Anstieg des Bilirubinwertes, Hämoglobinämie, Abfall des Haptoglobins in zeitlichem Zusammenhang mit der Transfusion. Die Reaktion wird bestätigt durch einen positiven Antiglobulintest bzw. eine positive Kreuzprobe. Die akute HTR manifestiert sich innerhalb von 24 Stunden, die verzögerte HTR in einem Zeitraum >24 Stunden bis 28 Tagen.

**Transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TBBI):**

Auftreten von Fieber >39 °C oder ein Anstieg um 2 °C innerhalb von vier Stunden, begleitet von Schüttelfrost und Tachykardie. Der Verdacht der transfusionsbedingten bakteriellen Infektion wird erhärtet durch den Nachweis des Bakteriums im transfundierten Blutprodukt oder beim Empfänger und bestätigt durch den Nachweis desselben Bakterienstammes im Empfängerblut und der transfundierten Blutkomponente.

Transfusionsbedingte virale Infektion (TBVI: HBV, HCV, HIV, HEV):

Der Verdacht ist gegeben bei einer Serokonversion des Empfängers nach einer Transfusion. Zur Abklärung des Kausalzusammenhangs muss das vom Empfänger ausgehende Rückverfolgungsverfahren (entsprechend dem Votum 34/35 des AK Blut) durchgeführt werden.

Transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO):

Atemnot, Tachykardie, Hypertonie, typische Zeichen eines kardiogenen Lungenödems in der Röntgenaufnahme des Thorax, Nachweis einer positiven Bilanz des Flüssigkeitshaushalts und/oder eine Herzschädigung während oder innerhalb von zwölf Stunden nach Transfusion.

Gabe von AB0-inkompatiblen Blutkomponenten (Fehltransfusion):

Die Fehltransfusion wird im engeren Sinne definiert als die Behandlung mit AB0-inkompatiblen Blutkomponenten, als die Transfusion von zufällig AB0- kompatiblen Blutkomponenten, von Blutkomponenten, deren Allo-Ak-Kompatibilität nicht gesichert wurde, und die Transfusion ungetesteter Blutkomponenten. Abhängig von der Ursache und den Auswirkungen der Fehltransfusion kann eine Fehltransfusion als schwerwiegender Zwischenfall oder als schwerwiegenden Reaktion gemeldet werden (§ 63i Abs. 7 AMG).

Transfusionsbedingte Dyspnoe:

Akute Atemnot in zeitlichem Zusammenhang mit einer Transfusion ohne Hinweis auf TRALI, allergische Atemnot oder Volumenüberladung.

Posttransfusionelle Purpura (PTP):

Auftreten von Purpura und Thrombozytopenie innerhalb von zwölf Tagen nach Transfusion. Eine PTP ist bei positivem Thrombozyten-Cross-Match bestätigt oder wenn thrombozytenspezifische Antikörper (meist Anti-HPA-1a) im Empfängerblut vorhanden sind bzw. das korrespondierende Antigen auf den spenderseitigen Thrombozyten nachweisbar ist.

## 3.2 Maßnahmen zur Verbesserung der Sicherheitsstandards

Zwischen 1997 und 2012 wurde die Umsetzung der folgenden Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität und Sicherheit von Blutkomponenten durch das PEI vorgeschrieben bzw. durch den AK Blut empfohlen:

| Zeitpunkt der Bekanntgabe | Vorgeschriebene bzw. empfohlene Maßnahmen |
|---|---|
| 1998 | Ab April 1999 Einführung des HCV-Screenings für Spender von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten mit einer NAT-Pool-Testung (Nachweisgrenze der HCV-RNA-Konzentration von 5.000 IU/ml, bezogen auf die Einzelspende). |
| 1999 | Ab Oktober 1999 HCV-Screening von GFP-Spendern mit einer NAT-Pool-Testung (Nachweisgrenze der HCV-RNA-Konzentration von 5.000 IU/ml). |
| 2000 | Ab August 2000 Einführung der Leukozytendepletion bei der Herstellung von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (Restleukozytengehalt von $< 1 \times 10^6$ pro Einheit). |
| 2000 | Ab Februar 2001 Ausschluss von Blutspendern, die in Ländern gelebt haben, in denen ein Anstieg der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) registriert wurde. |
| 2002 | Ab Juni 2003 Einführung eines Pre-donation sampling bei der Herstellung von Thrombozytenkonzentraten zur Reduktion der mikrobiellen Kontamination (freiwillige Maßnahme der Blutspendeeinrichtungen entsprechend dem Votum 27 des AK Blut). |
| 2003 | Ab Mai 2004 Einführung des HIV-Spenderscreenings für zelluläre Blutkomponenten und gefrorenes Frischplasma mit einer NAT-Pool-Testung (Nachweisgrenze der HIV-RNA-Konzentration von 10.000 IU/ml). |
| 2006 | Ab Oktober 2006 Einführung des Spenderscreenings für zelluläre Blutkomponenten und gefrorenes Frischplasma mit der Hepatitis-B-core-Antikörper-Einzeluntersuchung (Anti-HBc-Test). |
| 2008 | Seit Juni 2008 Festlegung der Haltbarkeitsfrist von Thrombozytenkonzentraten auf 4 x 24 Stunden plus dem Herstellungstag mit dem Ziel, lebensbedrohliche septische Transfusionsreaktionen durch bakterielle Kontamination zu reduzieren (Votum 38 des AK Blut). |
| 2009 | Ab September 2009 Einführung des Spenderscreenings zur Reduktion des TRALI-Risikos: Weibliche Spender können nur dann für die Herstellung von Plasma zugelassen werden, wenn diese eine negative Schwangerschaftsanamnese aufweisen bzw. wenn das Testergebnis auf leukozytäre Antikörper negativ ist. |
| 2010 | Anweisung zur Berücksichtigung der Herstellerempfehlung bei Anwendung des ARCHITEKT-Anti-HCV-Tests im Spenderscreening. |
| 2012 | Einführung von HIV-1-NAT-Testsystemen mit zwei Zielregionen.<br>Ab 01.01.2015 im Spenderscreening. |
| 2012/13 | Ab 2013 Aktualisierung der Voten 34 und 35 „Verfahren zur Rückverfolgung (Look Back) im Hinblick auf die Hepatitis-B-Infektion“ (Votum 42). |
| 2014 | Testung auf Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen (Anti-HBc) im Blutspendewesen (Bescheid des PEI vom 07.02.2014). |
| 2014 | Auflagen zur Spenderrückstellung nach Reisen in Endemiegebiete für West-Nil-Virus (WNV) |

# // 4. Ergebnisse //

## 4.1 Schwerwiegende Transfusionsreaktionen gemäß den IHN-Kriterien

Im Jahr 2013 wurden dem PEI 494 und im Jahr 2014 insgesamt 589 Verdachtsfälle einer schwerwiegenden Transfusionsreaktion gemeldet. Die Zahl der Meldungen pro Jahr lag seit 1997 zwischen 298 und 702 Fällen (Mittelwert: 458 Fälle) und ist somit in den vergangenen Jahren weitgehend unverändert.

Bei den 281 bzw. 371 wahrscheinlichen oder bestätigten akuten Transfusionsreaktionen in den Jahren 2013 und 2014 handelt es sich um 79 bzw. 130 allergische Reaktionen Grad I und II, 103 bzw. 122 schwerwiegende allergische Reaktionen (Grad III und IV), 49 bzw. 36 transfusionsbedingte Volumenüberladungen (TACO), 17 bzw. 39 hämolytische Reaktionen, zehn bzw. sieben TRALI-Reaktionen, 16 bzw. 22 Fehltransfusionen mit schwerwiegenden Transfusionsrektionen, vier bzw. sieben transfusionsbedingte bakterielle Infektionen, zwei bzw. drei transfusionsbedingte virale Infektionen und zwei Fälle einer posttransfusionellen Purpura. Verdachtsfälle einer transfusionsassoziierten Graft vs. Host Disease (GvHD) wurden nicht bestätigt.

In dem aktuellen Zweijahreszeitraum finden sich Zunahmen der gemeldeten Fehltransfusionen sowie ein Anstieg der Gesamtzahl von TRALI-Ereignissen. Hierbei muss das veränderte Meldeverhalten bei Fehltransfusionen wie auch die Umstellung des Bewertungsalgorithmus für TRALI-Meldungen berücksichtigt werden.

Die Melderaten schwerwiegender allergischer Transfusionsreaktionen liegen im Zeitraum 2013 / 14 bei 15 Fällen auf $10^6$ transfundierten EK, 15 Fällen pro $10^6$ GFP-Einheiten und 52 Fällen auf $10^6$ TK und sind damit höher als die Melderaten des letzten Vierjahreszeitraums (2009 – 2012). Die Melderate der hämolytischen Transfusionsreaktionen wie auch der transfusionsbedingten bakteriellen Infektionen ist gegenüber den Vorjahren unverändert. Bei den transfusionsbedingten viralen Infektionen wurden in den vergangenen Jahren erstmalig fünf HEV-Übertragungen registriert.

In den beiden Jahren wurden insgesamt 15 tödliche Verläufe einer Transfusionsreaktion dokumentiert, jeweils vier Todesfälle nach akuten allergischen Reaktionen und transfusionsassoziierten Volumenüberlastungen, jeweils zwei Todesfälle nach Fehltransfusionen sowie hämolytischen Transfusionsreaktionen und jeweils ein Todesfall nach TRALI, bakteriellen und viralen Infektionen.

In dem Beobachtungszeitraum von 18 Jahren (1997 – 2014) sind 104 Todesfälle auf die Gabe von Blutkomponenten zurückzuführen. Als häufigste Todesursachen wurden schwerwiegende allergische Reaktionen (31 Fälle) dokumentiert, gefolgt von TRALI-Reaktionen (21 Fälle). Durch hämolytische Transfusionsreaktionen kamen 13, durch transfusionsbedingte bakterielle Infektionen kamen 14 und durch Fehltransfusionen zehn Patienten zu Tode. Zudem wurden elf Todesfälle nach TACO, drei nach viralen Infektionen und ein Todesfall nach einer GvHD-Reaktion gemeldet.

## 4.2 Allergische Transfusionsreaktionen

*IHN-Kriterien für weniger schwerwiegende Verläufe:* Hautreaktionen, Blutdruckabfall < 30 mmHg, leichte Dyspnoe.
*IHN-Kriterien für schwerwiegende Verläufe:* Blutdruckabfalls ≥ 30 mmHg, ausgeprägter Dyspnoe, Schocksymptomatik, Einsatz intensivmedizinischer Maßnahmen.

Zur besseren Unterscheidung werden seit 2009 die gemeldeten Fälle in allergische Transfusionsreaktionen Grad I und II und anaphylaktoide Transfusionsreaktionen Grad III und IV eingeteilt. Als Grundlage dienen die Leitlinien zur Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) nach Ring und Messmer [6].

Klassifizierung des Schweregrads allergischer (Transfusions-)Reaktionen nach Ring und Messmer

| Grad | Haut | Abdomen | Respirationstrakt | Herz-Kreislauf |
|---|---|---|---|---|
| I | Juckreiz<br>Flush<br>Urtikaria<br>Angioödem | | | |
| II | | Nausea<br>Krämpfe | Rhinorrhö<br>Heiserkeit<br>Dyspnoe<br>Arrythmie | Tachykardie<br>(Anstieg ≥ 20 / min)<br>Hypotonie<br>(Abfall ≥ 20 mm Hg sys.) |
| III | | Erbrechen<br>Defäkation | Larynxödem<br>Bronchospasmus<br>Zyanose | Schock |
| IV | | | Atemstillstand | Kreislaufstillstand |

Die Zahl der bestätigten allergischen bzw. anaphylaktoiden Transfusionsreaktionen war in den Jahren 2011-2013 weitgehend konstant, stieg aber im letzten Jahr auf 252 Fälle an (siehe Tabelle). Die Zahl der Fälle, bei denen eine intensivierte Überwachung durchgeführt bzw. eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes notwendig wurde, bewegte sich zwischen 146 und 178 pro Jahr und betrug in den letzten fünf Jahren insgesamt 835. 285 dieser Fälle wurden als allergische Reaktionen mit dem Schweregrad I und II eingestuft und 550 mit dem Schweregrad III und IV. Die Anzahl der Grad-III- und -IV-Reaktionen lag pro Jahr zwischen 96 und 122 Fällen (2010-2014). Bei den Melderaten der schweren allergischen Reaktionen zeigten sich in den letzten zwei Jahren leichte Zunahmen nach EK- und GFP-Gabe und ein deutlicher Anstieg nach TK-Gabe. Die Anzahl der tödlichen Verläufe war mit drei Fällen 2013 und einem Fall 2014 eher konstant.
Bei der Darstellung in der Tabelle 2 (Kapitel 7) wurden nur noch die allergischen Reaktionen mit dem Schweregrad III und IV berücksichtigt.

Darstellung der ATR-Fälle (siehe auch Tabelle 2, Kapitel 7)

| | | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2010–2014 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anzahl der Meldungen | | 329 | 208 | 195 | 206 | 288* | 1.226 | |
| IHN-Kriterien erfüllt | | 178 | 199 | 183 | 182 | 252* | 994 | |
| ohne stationäre Überwachung | | 3 | 53 | 14 | 15 | 74* | 159 | |
| mit stationärer Überwachung | Grad-I | 4 | 1 | 2 | 7 | 8 | 285 | |
| | Grad-II | 64 | 49 | 45 | 57 | 48 | | |
| | Grad-III | 95 | 88 | 101 | 92 | 118 | 550 | |
| | Grad-IV | 12 | 8 | 21 | 11 | 4 | | |
| | **gesamt** | **175** | **146** | **169** | **167** | **178** | **835** | |
| ATR nach EK-Gabe | Grad-I | 1 | 1 | 2 | 3 | 5 | 158 | 453 |
| | Grad-II | 35 | 23 | 28 | 32 | 28 | | |
| | Grad-III | 49 | 45 | 53 | 56 | 53 | 295 | |
| | Grad-IV | 8 | 5 | 15 | 9 | 2 | | |
| | Todesfälle | 2 | 3 | 7 | 2 | 0 | | |
| ATR nach TK-Gabe | Grad-I | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 73 | 180 |
| | Grad-II | 18 | 13 | 10 | 15 | 12 | | |
| | Grad-III | 13 | 15 | 21 | 14 | 35 | 107 | |
| | Grad-IV | 1 | 2 | 4 | 1 | 1 | | |
| | Todesfälle | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | | |
| ATR nach GFP-Gabe | Grad-I | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 34 | 113 |
| | Grad-II | 8 | 8 | 4 | 8 | 5 | | |
| | Grad-III | 18 | 16 | 16 | 13 | 12 | 79 | |
| | Grad-IV | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | | |
| ATR nach **Kombination** | Grad-I | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 20 | 89 |
| | Grad-II | 3 | 5 | 3 | 2 | 3 | | |
| | Grad-III | 15 | 12 | 11 | 9 | 18 | 69 | |
| | Grad-IV | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | | |
| | Todesfälle | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | | |

* Ab 2014 wurden dem PEI alle AKdÄ-Meldungen weitergeleitet.

Der Anstieg der gemeldeten ATR im Jahr 2014 ist in erster Linie darauf zurückzuführen, dass vermehrt Meldungen an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) an das Paul Ehrlich Institut weitergeleitet wurden. Bei 74 Fällen handelte es sich um nicht schwerwiegende akute Transfusionsreaktionen, die keine zusätzliche stationäre Überwachung erforderlich machten und daher nicht bei der Berechnung der ATR-Meldehäufigkeit berücksichtigt wurden.

Melderate der bestätigten Grad-III- und -IV-Fälle pro $10^6$ transfundierte Einheiten bezogen auf den jeweiligen Zeitraum

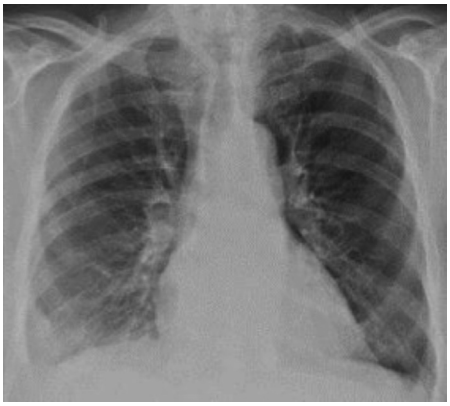
| Produkte | 2005–2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EK | 6,2 | 6,2 | 13,11 | 11,16 | 15,67 | 16,50 | 14,44 |
| TK | 13,2 | 31,6 | 29,72 | 34,69 | 51,02 | 31,25 | 73,47 |
| GFP | 2,91 | 13,69 | 17,36 | 14,04 | 11,33 | 16,67 | 14,46 |

## 4.3 Transfusionsassoziierte Volumenüberlastung (Transfusion associated circulatory overload, TACO) [9]

*IHN-Kriterien:* Atemnot, Tachykardie, Hypertonie, typische Zeichen eines kardiogenen Lungenödems in der Röntgenaufnahme des Thorax, Nachweis einer positiven Bilanz des Flüssigkeitshaushalts und/oder eine Herzschädigung während oder innerhalb von zwölf Stunden nach Transfusion.

Radiologischer Befund: Lungenödem

Verlaufskontrolle nach Diurese



http://www.mevis-research.de/~hhj/Lunge/HG.html

TACO wurde als Transfusionskomplikation ab 2009 systematisch vom PEI erfasst.

Darstellung der Fälle mit transfusionsassoziierter Volumenüberladung

| Zeitraum | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2011–2014 |
|---|---|---|---|---|---|
| Gesamtzahl aller gemeldeten Fälle | 42 | 41 | 50 | 42 | 175 |
| bestätigte Fälle (IHN-Kriterien) | 42 | 40 | 49 | 36 | 167 |
| nach EK-Gabe | 28 | 33 | 36 | 30 | 127 |
| nach TK-Gabe | 3 | 3 | 3 | 2 | 11 |
| nach GFP-Gabe | 3 | 0 | 4 | 2 | 9 |
| nach Kombination | 7 | 4 | 6 | 2 | 19 |
| Todesfälle | 2 | 1 | 1 | 3 | 7 |
| Angaben zu Vorerkrankungen: kardiovaskuläre Vorschädigung, DIC, hämorrhagischer Schock, bekannte Leberzirrhose, Nierenschädigungen | 21 (50 %) | 31 (77,5 %) | 29 (59 %) | 26 (72,2 %) | 107 (64,1 %) |
| Alter der Empfänger; Mittelwert (Bereich) | 68 (23–88) | 68,5 (6–92) | 68,8 (7–94) | 69,7 (13–92) | 68,7 (6–94) |

Bestätigte TACO-Fälle pro $10^6$ transfundierte Einheiten im jeweiligen Meldejahr

| Produkte | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|
| EK | 7,11 | 8,66 | 9,14 | 7,87 |
| TK | 6,25 | 6,12 | 6,25 | 4,08 |
| GFP | 3,57 | 0,00 | 4,76 | 2,41 |

Wie in den Jahren zuvor wurden 2013 und 2014 bei der Mehrheit der betroffenen Patienten prädisponierende Vorerkrankungen angegeben, wie kardiovaskuläre Krankheiten, DIC, hämorrhagischer Schock, bekannte Leberzirrhose, Nierenschädigungen [9].

Weiterhin waren in dem meisten Fällen ältere Patienten (>60. Lebensjahr) betroffen, die teilweise eine große Volumenmenge in einem kurzen Zeitintervall erhielten (Volumen: >2 ml/min gesamt, bzw. >2 ml/kg/h). Als vorbeugende Maßnahme wird daher bei Patienten, auf die die genannten Kriterien zutreffen, eine verminderte Transfusionsgeschwindigkeit von 1 ml/min für das gesamte EK-Volumen empfohlen.

### Kasuistik 2013

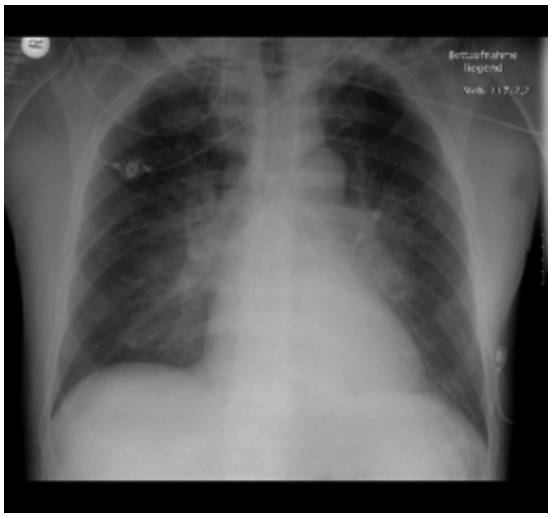
Bei einem 71-jährigen männlichen Patienten mit einer KHK traten unter der Behandlung mit Gerinnungshemmern rezidivierende gastrointestinale Blutungen auf. Aufgrund einer ausgeprägten Anämie erhielt der Patient zwei EK, die in kurzer Zeit transfundiert wurden (erstes EK innerhalb von 90 Minuten). Die Gabe des zweiten EK erfolgte mit der gleichen Transfusionsgeschwindigkeit. 60 Minuten nach dem Beginn der zweiten Transfusion traten Dyspnoe, Tachykardie, Schweißausbruch und Abfall der $O_2$-Sättigung auf. Im Röntgenthorax fanden sich Zeichen eines Lungenödems bei bestehender Herzinsuffizienz. Nach Gabe von Diuretika kam es zu einer raschen Besserung der Symptomatik. Die Kriterien einer transfusionsassoziierten akuten Volumenüberladung waren damit erfüllt.

## 4.4 Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

*IHN-Kriterien:* Akute Atemnot bzw. Dyspnoe (Symptomatik innerhalb von sechs Stunden nach Transfusionsbeginn), neu aufgetretenes beidseitiges Lungenödem (radiologisch gesichert) und der Ausschluss einer Hypervolämie (kardial, renal, iatrogen).

Radiologischer Befund: TRALI nach GFP-Gabe bei Patienten nach Prostatektomie

Beidseitige Lungeninfiltrate



Kontrolle (5. Tag) nach maschineller Beatmung

Derzeit gibt es keine eindeutigen diagnostischen Parameter, um die Diagnose TRALI zu sichern. Eine Unterscheidung zwischen anderen Ursachen einer akuten Lungeninsuffizienz oder transfusionsassoziierter Volumenüberladung bleibt in einzelnen Fällen aufgrund der vielen relevanten Faktoren schwierig. In der Vergangenheit konnten mehrere gemeldete Verdachtsfälle nicht bestätigt werden, da wesentliche Angaben insbesondere zum Ausschluss anderer Ursachen fehlten. Für die aktuelle Bewertung der Verdachtsfälle einer TRALI-Reaktion wurde daher der folgende Algorithmus verwendet:

1. Prüfung, ob Voraussetzungen für eine TRALI vorliegen:
   a) Reaktion innerhalb von sechs Stunden nach Transfusion und neue bilaterale Lungeninfiltrate
      → TRALI möglich
   b) Wie 1a, zusätzlich aber auch keine Hinweise auf andere Ursachen des Lungenödems
      → TRALI wahrscheinlich
2. Untersuchung der Spender auf HLA- oder HNA-Ak
   a) Nachweis eines leukozytären Ak: immunogene TRALI
   b) Kein Nachweis eines leukozytären Ak: nicht immunogene TRALI
      (vermutete Ursachen: bioaktive Lipide, aktiviertes Komplement, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) bei TK-Spenden [10, 11])
3. Untersuchung des Empfängers
   a) Korrespondierende Antigene zu den AK des Spenders: TRALI gesichert
   b) HLA- oder HNA-Ak → inverse TRALI

Darstellung der TRALI-Fälle unter Verwendung des oben genannten Algorithmus (siehe auch Tabelle 3)

| Klassifikation | 2013 | 2014 |
|---|---|---|
| Anzahl der Meldungen | 54 | 58 |
| zwei IHN-Kriterien erfüllt (innerhalb 6 h, bilaterale Lungeninfiltrate) | 14 | 20 |
| TRALI möglich | 4 | 13 |
| Anzahl der nicht immunogenen TRALI-Fälle | 2 | 8 |
| Anzahl der immunogenen TRALI-Fälle | 2** | 5 |
| TRALI wahrscheinlich/gesichert (innerhalb 6 h, bilaterale Infiltrate, keine andere Ursache) | 10 | 7 |
| Anzahl der nicht immunogenen TRALI-Fälle | 0 | 2 |
| Anzahl der immunogenen TRALI-Fälle | 10 | 5 |
| Alter der Patienten mit TRALI | 56,1 (23–80) | 65,7 (50–79) |
| Anzahl der Fälle mit Ak-positiven GFP-Spendern* | 3 | 1 |
| Anzahl der Fälle mit Ak-positiven EK-Spendern* | 7 | 4 |
| Anzahl der Fälle mit Ak-positiven TK-Spendern* | 4 | 0 |
| Anzahl der weiblichen Spender mit positiven Ak | 7 | 1 |
| Anzahl der männlichen Spender mit positiven Ak | 10 | 2 |
| tödliche Verläufe nach nicht immunogenem TRALI | 0 | 0 |
| tödliche Verläufe nach immunogenem TRALI | 1 | 0 |
| TRALI-assoziierte Todesfälle nach GFP-Gabe | 0 | 0 |
| TRALI-assoziierte Todesfälle nach EK-Gabe | 0 | 0 |
| TRALI-assoziierte Todesfälle nach TK-Gabe | 1 | 0 |

* Die Summe der Fälle, in denen einzelne Produkte aufgeführt wurden, variiert mit der Anzahl der Gesamtfälle, da in mehreren Fällen bei verschiedenen Produkten Antikörper gefunden wurden. So waren 2013 bei zwei Fällen mit immunogenem TRALI Produkte aus allen drei Klassen beteiligt. Insgesamt drei Fälle (zwei 2013 und einer 2014) wurden bezüglich des Kausalzusammenhangs als gesichert bewertet, weil jeweils bei den Spendern und Empfängern korrespondierende Antikörper und Antigene gefunden wurden.

** In einem Fall Ak-Nachweis bei einem Empfänger.

TRALI-Ereignisse aus den Jahren 2013/2014 mit wahrscheinlicher/gesicherter Kausalität

| | Empfänger | Spender | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Fall-Nr. | Diagnose/Verlauf | Blutkomponenten (Geschlecht des Spenders) | | | Antikörper |
| 2013 | | EK | TK | GFP | |
| 1 | 49-jähr. Patient mit autoimmunhämol. Anämie. Beidseitiges Lungenödem 6 h nach 1 EK und 12 GFP. Kein Präthorax. Andere Ursache für Lungenödem möglich. | | | X (m) | HNA-Ak in 1 GFP |
| 2 | 23-jähr. Pat. mit Anorexia nervosa, Herz- und Niereninsuffizienz, Leberzirrhose erhält EK wegen eines Hb-Abfalls. TRALI innerhalb von 4 Stunden. Ausschluss anderer Ursachen. | X (w) | | | HLA-Ak |
| 3 | 67-jähr. Pat. mit Magenresektion bei Tumorerkrankung. TRALI 4 h nach EK. Ausschluss anderer Ursachen. | X (m) | | | HLA-Kl. II Ak |
| 4 | 64-jähr. Pat. mit Z. n. Bypass-OP entwickelt innerhalb von 2 h nach TK TRALI. Ausschluss anderer Ursachen. | | X (alle 3 m) | | HLA-Kl. I und II Ak bei 3 A-TK-Spendern |
| 5 | 80-jähr. Patient mit Z. n. Bypass OP und Klappenersatz erhält wegen Blutung nach EKZ 5 EK, 2TK und 3 GFP. Lungenödem anderer Ursache ausgeschlossen. TRALI nachgewiesen. Es waren Spenderinnen mit jeweils HLA KL I (TK) bzw. HLA KL II Ak (EK) und HNA-Ak CD 16 (GFP) involviert. | X (w) | X (w) | X (w) | HLA-Kl. I und II, HNA-Ak CD16 |
| 6 | 71-jähr. Pat. mit Densfraktur, Thrombozytopenie, entwickelt intraoperativ nach Gabe von 8 TK TRALI. Intraop. schwerstes ARDS, Multiorganversagen, Tod im septischen Schock mögl. durch TRALI verursacht. | | X (2w, 1m) | | 1 TK HLA-Kl. I u. II und HNA-Ak (anti CD 16), 2 TK HLA I u. II |
| 7 | 57-jähr. Pat. mit Lebertransplantation und diffuser Blutung entwickelt intraop. bei Massentransfusion TRALI. Respiratorische Erholung. 4 Monate später Tod durch Sepsis. | X (m) | X (m) | X (m) | HNA-Ak, anti CD1, CD11a, CD177. CD32, HLA-Kl. I u. II Ak |
| 8 | 59-jähr. Pat. mit Z. n. Darm-OP und postop. Anämie entwickelt 4 h nach EK TRALI. Verlauf mild. | X (?) | | | HLA DR Ak mit korrespond. Ag |
| 9 | 47-jähr. Pat. mit postop. Anämie entwickelt 6 h nach EK TRALI. Ausschluss anderer Ursachen. | X (w) | | | HLA DQ5–Ak mit korrespondierenden Ag |
| 10 | 44-jähr. Pat. mit ACI-Stenose entwickelt intraoperativ nach 4 EK und 3 TK TRALI. DD TACO. Im Plasma des Spenders des EK's granulocyt. Ak. | X (m) | | | HNA-Ak |

| | Empfänger | Spender | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Fall-Nr. | Diagnose / Verlauf | Blutkomponenten (Geschlecht des Spenders) | | | Antikörper |
| 2014 | | EK | TK | GFP | |
| 1 | Pat. mit metastasierendem Prostata Ca erleidet TRALI mit hypoxischem Krampfanfall. Präthorax liegt nicht vor. | X (m) | | | HLA DR7 und HLA DR 9 Ak |
| 2 | Pat. mit Ileus und postop. Anämie. | X (?) | | | HLA-Kl. II Ak, Empf. Ak K II IgG |
| 3 | 63-jähr. Pat mit Lungenfibrose und Z. n. Lungen-TX entwickelt nach Plasmaaustausch TRALI-Symptomatik und Abstoßungsreaktion. Spenderin verneinte wiederholt Schwangerschaft, Abort oder Transfusionen. | | | X (w) | HLA DR 13 Ak korrespondierendes Antigen bei Patient |
| 4 | 79-jähr. Pat. erhält wegen Anämie 2 EK. TRALI innerhalb 1h. Keine andere Ursache. | X (?) | | | HNA-Ak im korrespondierenden Serum eines EK |
| 5 | 52-jähr. Pat. erhält wegen hämorrhagischem Schock 4 EK und 2 GFP. TRALI innerhalb von 2 h. DD TACO. | X (m) | | | schwach HLA- und HNA-Ak in 3 EK |
| 6 | 63-jähr. Pat. mit B-Zell-Lymphom und Anämie entwickelt innerhalb von 2h nach EK-Gabe TRALI ohne mögliche andere Ursache. Spender keine Ak (nicht immonogene TRALI). | | | | nicht immunogen |
| 7 | 78-jähr. Pat. mit Schenkelhalsfraktur erhält intrapoerativ 3 GFP und 2 TK und entwickelt innerhalb von 3h TRALI-Symptomatik. Keine andere Ursache für Lungenödem möglich. 2 TK-Spender haben keine HLA-oder HNA-Ak. Die beiden männlichen Spender der GFP können nicht untersucht werden. Sie werden für künftige Spenden gesperrt. | | | | nicht immunogen |

CD = Cluster of Differentiation, DD = Differentialdiagnose, Empf. = Empfänger
h = Stunde, Kl = Klasse, OP = Operation, Pat. = Patient

### 2013: TRALI-Fälle mit möglicher Kausalität

Bei vier Meldungen aus 2013 konnte wegen weiterer potenzieller Ursachen nur ein möglicher Zusammenhang zwischen der Symptomatik und der Gabe von Blutkomponenten gesehen werden. Bei einem Spender eines involvierten EK wurden HLA-Ak nachgewiesen, bei zwei weiteren Fällen erfolgte bei fehlendem Ak-Nachweis die Einteilung in die Kategorie mögliches nicht immunogenes TRALI-Ereignis. Bei einem vierten Fall wurde eine mögliche inverse TRALI-Reaktion diskutiert.
Eine 21-jährige Patientin mit Leberzirrhose und Blutungsanämie, Thrombozytopenie und plasmatischer Gerinnungsstörung bei Immunsuppression entwickelte innerhalb von sechs Stunden nach GFP-Gabe eine TRALI-Symptomatik. Aufgrund einer begleitenden Sepsis bei Immunsuppression wurde der Kausalzusammenhang als „möglich“ eingestuft. Bei der Empfängerin werden im weiteren Verlauf HNA2a-Ak nachgewiesen, sodass eine inverse TRALI-Reaktion angenommen wurde. Bei dem GFP-Spender fanden sich keine leukozytären Antikörper.

### 2014: TRALI mit möglicher Kausalität

Bei acht der 13 als mögliche TRALI-Reaktionen bewerteten Fälle konnten bei den involvierten Spendern keine leukozytären Antikörper gefunden werden. In fünf weiteren Fällen wurden bei vier EK-Spendern und einem GFP-Spender HLA-Klasse-I- bzw. -Klasse-II-Antikörper nachgewiesen. In einem Fall wurden bei dem Empfänger eines EK zusätzlich plättchenreaktive Antikörper gegen Glycoproteinkomplex gefunden.

Bestätigte immunogene TRALI-Fälle (wahrscheinlich/gesichert) pro $10^6$ transfundierte Einheiten bezogen auf den jeweiligen Zeitraum

| Produkte | 2005-2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EK | 0,46 | 0,88 | 0,22 | 0 | 0,23 | 1,78 | 1,05 |
| TK | 1,8 | 6,77 | 0 | 2,04 | 0 | 8,33 | 0 |
| GFP | 11,18 | 4,56 | 0 | 0 | 0 | 3,57 | 1,20 |

Im Jahr 2013 erhöhte sich die TRALI-Melderate nach TK-Gabe aufgrund von drei bestätigten Fällen, während im Jahr 2014 kein weiterer Fall bestätigt werden konnte. Seit 2009 schwankt somit die Melderate zwischen null und acht Fällen bezogen auf $10^6$ transfundierte TK-Einheiten. Nach GFP-Gabe wurden in den Jahren 2013/14 insgesamt vier immunogene TRALI-Ereignisse bestätigt. Insgesamt waren zwei männliche und zwei weibliche GFP-Spender involviert. In beiden Fällen hatten die Spenderinnen in der Spenderbefragung alle Risikofaktoren (Schwangerschaft, Fehlgeburt oder Transfusionen) verneint, sodass der Grund für die Antikörperentstehung unklar bleibt.
Es wurde insgesamt ein Todesfall im Zusammenhang mit einer TRALI-Reaktion (immunogen) gemeldet. 2013 verstarb ein Patient nach der Gabe von acht TK im septischen Schock nach Multiorganversagen bei schwerstem ARDS. Bei zwei weiblichen und einem männlichen A-TK-Spender wurden HLA-bzw. HNA-Antikörper gefunden.

## 4.5 Transfusionsbedingte Dyspnoe

Bei einer transfusionsbedingten Dyspnoe handelt es sich um Atemnot im zeitlichen Zusammenhang mit einer Bluttransfusion ohne Hinweis auf TRALI, allergisch bedingte Dyspnoe oder TACO.

Darstellung der Fälle einer transfusionsbedingten Dyspnoe

| | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|
| Gesamtzahl aller gemeldeten Fälle | 17 | 14 | 19 | 25 |
| bestätigte Fälle (IHN-Kriterien) | 11 | 6 | 13 | 19 |
| nach EK-Gabe | 6 | 3 | 9 | 17 |
| nach TK-Gabe | 1 | 1 | 2 | 0 |
| nach GFP-Gabe | 0 | 0 | 1 | 0 |
| nach Kombination | 4 | 2 | 1 | 2 |
| Todesfälle | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alter der Empfänger; Mittelwert (Bereich) | 70 (53–90) | 67 (48–68) | 63 (45–93) | 69,68 (38–89) |

## 4.6 Hämolytische Transfusionsreaktionen (HTR)

*IHN-Kriterien:* Fieber mit anderen Symptomen (Atemnot, Hypotension, Tachykardie, Schmerzen in der Nierengegend), Makrohämaturie, Abfall des Hämoglobinwertes >2g/dl innerhalb von 24 Stunden, Anstieg des LDH >50% in 24 Stunden, Anstieg des Bilirubinwertes, positiver Antiglobulintest, positive Kreuzprobe.

Darstellung der Fälle hämolytischer Transfusionsreaktionen (siehe auch Tabelle 4)

| | 1997–2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 1997–2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Anzahl der Meldungen | 278 | 45 | 37 | 36 | 60 | 456 |
| IHN-Kriterien erfüllt | 157 | 12 | 8 | 17 | 39 | 233 |
| akute HTR | 130 | 3 | 5 | 11 | 36 | 185 |
| verzögerte HTR | 27 | 9 | 3 | 6 | 3 | 48 |
| verzögerte HTR, mit Nachweis irregulärer erythrozytärer Ak | 22 | 9 | 3 | 6 | 3 | 43 |
| HTR nach EK-Gabe | 131 | 11 | 7 | 16 | 33 | 198 |
| HTR nach TK-Gabe | 9 | 1 | 1 | 0 | 1 | 12 |
| HTR nach kombinierter Gabe | 17 | 0 | 0 | 1 | 5 | 23 |
| tödliche Verläufe nach HTR | 9 | 0 | 0 | 0 | 2 | 11 |
| HTR-assoziierte Todesfälle nach EK-Gabe | 7 | 0 | 0 | 0 | 2 | 9 |

Gegenüber 2013 findet sich 2014 ein Anstieg der Verdachtsmeldungen wie auch der bestätigten transfusionsbedingten hämolytischen Reaktionen nach EK-Gabe. Es handelt sich in den meisten Fällen um akute hämolytische Reaktionen. Im Gegensatz zu den Daten anderer Hämovigilanzsysteme (SHOT, Swissmedic) ist der Anteil von Meldungen über verzögerte Reaktionen mit dem Nachweis von irregulären erythrozytären Ak gering.

HTR mit dem Nachweis von irregulären erythrozytären Ak (2013/2014)

| Verzög. HR | Symptome | Hb-Verlauf (g/dl) | Labor | Ursache | Weitere Informationen |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Schmerzen in Nierengegend, Niereninsuffizienz | 8,0 auf 10,5 auf 7,5 g/dl | LDH und Bilirubin erhöht | Anti-Jk(a) | Nierenversagen, letal |
| 2 | Somnolenz | ? | LDH >4.000 U/l Bilirubin >40 mg/dl | Anti-Jk(a) | Multiorganversagen, letal |
| 3 | Übelkeit, Kollaps, Schock | 7 auf 9 auf ? g/dl | LDH >3.000 U/l Bilirubin 4,51 | Anti-Jk(b) | Reanimation, Restitutio |
| 4 | Durchgangssyndrom | 7,6 auf 8,2 g/dl | LDH 340 U/l, Bilirubin 2,6 mg/dl | Anti-C, Anti-Fy(a), Anti-P1, Anti-Jk(a), Anti-S | Restitutio |
| 5 | Ikterus, Hämoglobinurie | ? | LDH und Bilirubin erhöht | Anti-Jk(b) | Restitutio |
| 6 | Temperaturanstieg, Ikterus | Hb-Abfall | LDH 457 U/l | Anti-S,-Jk(b), -C(w) | Restitutio |
| 7 | Schüttelfrost, Schweißausbruch | ? | ? | Anti-C, Anti-E | unbekannt |
| 8 | Ikterus | Hb-Abfall | ? | Anti-Fy(a), Anti-S, Anti-M, | Restitutio |
| 9 | Ikterus, massives Oberschenkelhämatom | 9 auf 7 g/dl | LDH 485/U/l Bilirubin 2,5 mg/dl | Anti-Fy(a) | Restitutio |

Zwei Fälle einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion endeten tödlich.

Im ersten Fall handelt es sich um einen 73-jährigen Patienten u.a. mit dilatativer Kardiomyopathie, Vorhofflimmern, Zustand nach Nephrektomie 2013, ausgedehntem Nierenzellkarzinom und Niereninsuffizienz, dem Anfang März 2014 zwei EK transfundiert wurden. Zwei Wochen später wurde er wegen zunehmender Somnolenz und abfallendem Hb stationär aufgenommen. Hier fielen ein positiver Antikörpersuchtest und ein positiver direkter Coombstest auf. Im Serum und Eluat ließ sich Anti-Jk(a) nachweisen. In der Folge Progredienz der Niereninsuffizienz, sodass der Patient im akuten Nierenversagen verstarb. Die Hämolyse kann als ein Kofaktor für die Entstehung des akuten Nierenversagens angesehen werden. Bei einer Antigenfrequenz von 75 Prozent wurde es wegen der Reaktion des Patienten als wahrscheinlich angesehen, dass eines der EK-Antigene positiv war. Material zur Untersuchung war bei Bekanntwerden der Reaktion nicht mehr vorhanden.

Auch im zweiten Todesfall handelt es sich um eine verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion bei einer 75-jährigen Patientin mit thorakoabdominellem Aortenersatz bei Aortenaneurysma. Postoperativ zeigte die Patientin einen protrahierten Verlauf. Im Rahmen einer Revisionsoperation und Reanastomosierung wurden 16 EK, 4 TK und 10 GFP verabreicht. Es traten zunehmende Somnolenz und Zeichen eines Multiorganversagens auf. Fünf Tage später fanden sich bei der Patientin erstmals irreguläre Ak der Spezifität Jk(a). Im weiteren Verlauf stiegen die Hämolyseparameter auf Extremwerte (LDH >4.000 U/l und Bilirubin >40 mg/dl). Die Patientin verstarb im Multiorganversagen bei Sepsis.

Bestätigte Fälle einer HTR pro $10^6$ transfundierte Einheiten bezogen auf den jeweiligen Zeitraum

| Produkte | 2005–2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EK | 2,41 | 1,32 | 3,55 | 2,46 | 1,61 | 4,06 | 8,66 |
| TK | 1,80 | 0 | 4,25 | 2,04 | 2,04 | 0 | 2,04 |

## 4.7. Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen (TBBI)

*IHN-Kriterien:* Fieber >39 °C oder ein Anstieg um 2 °C innerhalb von vier Stunden, Schüttelfrost, Tachykardie, Nachweis des gleichen Bakterienstammes im Empfängerblut und der transfundierten Blutkomponente.

Häufigkeit und Schweregrade von TBBI der vergangenen Jahre (1997–2014) sowie die Ergebnisse des Erregernachweises sind auch in den Tabellen 5, 6 zu finden.

### Bewertungsschema

Die Einteilung erfolgt in den Kategorien „unwahrscheinlich“ „möglich“, „wahrscheinlich“ und „gesichert“. TBBI-Meldungen, bei denen kein Erregernachweis vorlag bzw. das Zeitintervall überschritten war, wurden als Fälle mit einer unwahrscheinlichen Kausalität eingestuft. Wurde der Erreger nur in der Blutkomponente gefunden, wird eine mögliche Kausalität angenommen. Bei einem Nachweis des gleichen Erregers im Produkt und beim Patienten gilt der Kausalzusammenhang als wahrscheinlich. Für eine gesicherte TBBI muss die Homologie der Erreger z. B. durch ein identisches Antibiogramm vorliegen. In der Praxis ist eine konsequente Testung von Empfänger und Blutkomponenten nicht immer realisierbar, die Daten in den Folgemeldungen sind daher häufig lückenhaft. Aktuell werden vom PEI alle Fälle als transfusionsbedingte bakterielle Infektionen im Hämovigilanzbericht dargestellt, die in die Kategorie „wahrscheinlich“ und „gesichert“ fallen.

Im Jahr 2013 wurden dem PEI insgesamt 35 Fälle mit dem Verdacht einer TBBI gemeldet. Bei 28 der Meldungen wurde der Kausalzusammenhang als unwahrscheinlich und bei drei Fällen als möglich eingestuft. Insgesamt vier Fälle hatten einen wahrscheinlichen bzw. gesicherten Kausalzusammenhang und erfüllten die IHN-Kriterien.

Im Jahr 2014 wurden dem PEI insgesamt 36 Fälle mit dem Verdacht einer TBBI gemeldet. Bei 20 der Meldungen wurde der Kausalzusammenhang als unwahrscheinlich und bei neun Fällen als möglich eingestuft. Sechs Fälle hatten einen wahrscheinlichen und ein Fall einen gesicherten Kausalzusammenhang, erfüllten die IHN-Kriterien und wurden in die Tabellen der bestätigten schwerwiegenden Transfusionsreaktionen aufgenommen.

Bei den zwölf Fällen mit möglicher Kausalität waren neun EK, zwei TK und ein GFP involviert. Über das Alter der Produkte liegt keine Information vor. Ein Erreger wurde in neun Fällen nur im Produkt und in drei Fällen nur beim Patienten gefunden. Bei den acht Fällen mit wahrscheinlicher Kausalität waren drei TK und fünf EK involviert. Die drei Apherese-TK befanden sich am Ende der Haltbarkeit. Ein immunsupprimierter Patient verstarb nach Gabe des Apherese-TK an einer *S.-aureus*-Infektion.

Bei der im Jahr 2014 gesicherten TBBI wurde eine *E.-coli*-Infektion sowohl bei dem Spender wie auch dem Empfänger nachgewiesen und die Homologie durch ein Antibiogramm gesichert. Aus der Apherese-Spende wurde zeitgleich ein zweites TK hergestellt (bestrahltes Doppelprodukt). Der Empfänger des zweiten TK zeigte keine Symptome einer bakteriellen Infektion. Er wurde jedoch bereits vor der Transfusion antibiotisch behandelt.

Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen mit möglicher Kausalität

| Jahr | Erreger | Blutkomponente | Erregernachweis Empfänger/Produkt | Ausgang |
|---|---|---|---|---|
| 2013 | *Citrobacter freundii* | EK | Empfänger | Restitutio |
| | *Enterococcus faecium* | EK | Produkt | Restitutio |
| | *Enterococcus faecium* und *Staphylococcus hominis* | GFP | Produkt | Restitutio |
| 2014 | *Staphylococcus hominis* | EK | Produkt | Restitutio |
| | *Staphylococcus aureus* | EK | Produkt | Restitutio |
| | *Enterobacter chloacae* | EK | Empfänger | Restitutio |
| | *Bacillus cereus* | TK | Produkt | tödlich |
| | *Staphylococcus warneri* | EK | Produkt | Restitutio |
| | *Propionibacterium acnes* | EK | Produkt | Restitutio |
| | *Propionibacterium acnes* | TK | Produkt | Restitutio |
| | *Acinetobacter baumannii* | EK | Produkt | Restitutio |
| | *Escherichia coli* | EK | Empfänger | Restitutio |

Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen mit wahrscheinlicher Kausalität

| Jahr | Produkt | Erreger | Bewertung | Ausgang |
|---|---|---|---|---|
| 2013 | EK | *Klebsiella pneumoniae* | wahrscheinlich | Restitutio |
| | EK | *Staphylococcus aureus* | wahrscheinlich | Restitutio |
| | A-TK, 4 Tage alt | *Staphylococcus epidermidis* | gesichert | Restitutio |
| | A-TK, 4 Tage alt | *Staphylococcus epidermidis* | gesichert | Restitutio |
| 2014 | A-TK, 4 Tage alt | *Escherichia coli* | wahrscheinlich | Restitutio |
| | A-TK, 4 Tage alt | *Staphylococcus aureus* | wahrscheinlich | Restitutio |
| | A-TK, 4 Tage alt | *Staphylococcus aureus* | wahrscheinlich | tödlich |
| | EK | *Staphylococcus aureus* | wahrscheinlich | Restitutio |
| | EK | *Klebsiella pneumoniae* | wahrscheinlich | Restitutio |
| | EK | *Klebsiella oxytoca* | wahrscheinlich | Restitutio |
| | A-TK, bestrahlt | *Escherichia coli* | gesichert | Restitutio |

Gemeldete und bestätigte bakterielle Infektionen (1997–2014)

| | 1997–2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 1997–2012 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Anzahl der Meldungen | 220 | 45 | 33 | 35 | 36 | 369 |
| IHN-Kriterien nicht erfüllt | 130 | 38 | 28 | 31 | 29 | 256 |
| IHN-Kriterien erfüllt | 90 | 7 | 5 | 4 | 7 | 113 |
| TBBI nach TK-Gabe | 51 | 4 | 3 | 2 | 4 | 64 |
| TBBI nach P-TK-Gabe | 26 | 2 | 0 | 0 | 0 | 28 |
| TBBI nach A-TK-Gabe | 25 | 2 | 3 | 2 | 4 | 36 |
| TBBI nach EK-Gabe | 34 | 3 | 2 | 2 | 3 | 44 |
| TBBI nach GFP-Gabe | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| tödliche Verläufe nach TBBI | 12 | 1 | 0 | 0 | 1 | 14 |
| TBBI-assoziierte Todesfälle nach TK-Gabe | 8 | 1 | 0 | 0 | 1 | 10* |
| TBBI-assoziierte Todesfälle nach EK-Gabe | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| tödliche Verläufe bei Empfängern mit relevanter Immunsuppression | 9 | 1 | 0 | 0 | 1 | 11** |

* Alle zehn Thrombozytenkonzentrate hatten zum Zeitpunkt der Transfusion das Ende der Haltbarkeitsdauer erreicht (vierter Tag bzw. fünfter Tag nach Herstellung).

** Tödliche Verläufe traten bei Patienten mit einer malignen Grunderkrankung (CML, AML, aplastische Anämie, Sepsis etc.) auf.

TBBI-Meldehäufigkeit pro $10^6$ transfundierte Einheiten bezogen auf den jeweiligen Zeitraum

| Produkte | 2005–2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EK | 0,80 | 0 | 0,22 | 0,67 | 0,46 | 0,51 | 0,79 |
| TK | 10,77 | 4,51 | 4,25 | 8,16 | 6,12 | 4,17 | 8,16 |
| GFP | 0,22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 4.8 Transfusionsbedingte virale Infektionen (TBVI)

Die Bestätigung der viralen Übertragung erfolgte anhand der Kriterien entsprechend dem Votum 34 (AK Blut).

Darstellung der Fälle transfusionsbedingter viraler Infektionen (siehe auch Tabelle 7)

| Zeitraum | 1997–2012 | 2013 | 2014 | 1997–2014 |
|---|---|---|---|---|
| Anzahl der Meldungen gesamt | 3.283 | 57* | 75 | 3.415 |
| Anzahl der Meldungen zu HAV | 2 | 0 | 3 | 5 |
| Anzahl der Meldungen zu HBV | 1.212 | 20 | 30 | 1.262 |
| Anzahl der Meldungen zu HCV | 1.879 | 24 | 22 | 1.925 |
| Anzahl der Meldungen zu HEV | 4 | 2 | 7 | 13 |
| Anzahl der Meldungen zu HIV | 181 | 7 | 8 | 196 |
| Gesamtzahl der Fälle mit wahrscheinlicher bzw. gesicherter viraler Transmission | 52 | 2 | 3 | 57 |
| HAV | 2 | 0 | 0 | 2 |
| HBV | 24 | 0 | 0 | 24 |
| HCV | 20 | 0 | 0 | 20 |
| HEV | 0 | 2 | 3 | 5 |
| HIV | 6 | 0 | 0 | 6 |
| Transmission nach EK-Gabe | 31 | 0 | 1 | 31 |
| Transmission nach TK-Gabe | 9 | 2 | 2 | 12 |
| Transmission nach GFP-Gabe | 12 | 0 | 0 | 12 |
| tödliche Verläufe nach HBV-Transmission | 2 | 0 | 0 | 2 |
| tödliche Verläufe nach HEV-Transmission | 0 | 1 | 0 | 1 |

* Bei einem Fall wurde der Verdacht auf eine Übertragung von HBV und HCV gemeldet.

Als weitere transfusionsbedingte virale Infektionen wurden dem PEI 2013 fünf bzw. 2014 vier Fälle einer CMV-Infektion und 2014 eine Varicella-Zoster-Infektion gemeldet, die alle nicht bestätigt werden konnten.

### Hepatitis E

Von 1997 bis 2012 wurden dem Paul Ehrlich Institut insgesamt vier Verdachtsfälle einer HEV-Übertragung gemeldet, die aber durch eine Spendertestung nicht bestätigt werden konnten.

Im Rahmen eines vom Spender ausgehenden Look-Back-Verfahrens wurden im Jahr 2013 zwei HEV-Infektionen festgestellt. Im ersten Fall handelt es sich um eine 50-jährige Spenderin, die am 11.10.2013 ein EK, ein TK (Pool-TK) und ein GFP gespendet hatte und am 28.10.2013 positiv auf HEV in der Einzel-NAT getestet wurde, nachdem sie Husten und Fieber entwickelt hatte. Der Empfänger des Pool-TK wurde am 27.11.2013 in der serologischen und NAT-Untersuchung positiv auf HEV getestet. Bei Spender und Empfänger konnte ein Genotyp 3c nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf wurde das HEV-NAT-Testergebnis des Empfängers negativ; eine klinische Symptomatik bestand zu keinem Zeitpunkt. Beim Empfänger der EK-Spende fand sich keine HEV-Infektion.

Im zweiten Fall handelt es sich um einen 48-jährigen Patienten mit Mantelzelllymphom, der nach einer allogenen Stammzelltransplantation am 04.07.2013 ein Apherese-TK erhalten hatte. Aufgrund eines Transaminasenanstiegs wurde bei dem Patienten eine Hepatitisabklärung durchgeführt und am 12.12.2013 eine HEV-Infektion serologisch und per NAT-Testung nachgewiesen und ein Genotyp 3f bestätigt. Bei dem vom Empfänger ausgehenden Rückverfolgungsverfahren wurde die Rückstellprobe des A-TK-Spenders ebenfalls HEV-NAT-positiv getestet und ein Genotyp 3f nachgewiesen. Aus den Spenden des HEV-positiven Spenders wurden insgesamt sechs TK hergestellt. Bis auf den Indexpatienten konnte bei keinem weiteren Empfänger eine HEV-Infektion nachgewiesen werden, allerdings verstarben zwei Empfänger an ihrer Grunderkrankung, bevor eine Testung erfolgen konnte. Der Patient mit dem Mantelzelllymphom verstarb 2014 an einem Nieren- und Leberversagen bei einer ausgeprägten GvHD-Symptomatik. Bei der abschließenden Bewertung wurde die HEV-Infektion als Kofaktor für die weitere Krankheitsprogression angesehen.

Im Jahr 2014 wurden insgesamt sieben Verdachtsfälle einer HEV-Infektion gemeldet. In vier Fällen konnte der mögliche Kausalzusammenhang wegen negativer Spendertestung ausgeschlossen werden. Bei drei Spendern wurden die Rückstellproben (zwei Apherese-TK und ein EK) in der Einzel-PCR HEV-positiv getestet. Bei allen drei Empfängern kam es zu keiner klinischen Symptomatik der HEV-Infektion. Die Empfänger weiterer Blutprodukte der infizierten Spender hatten negative HEV-Testergebnisse. In zwei Fällen wurde die Übertragung der Infektion durch positiven Gensequenzvergleich gesichert.

### Hepatitis B, Hepatitis C, HIV

Nach der Einführung des HCV-/HIV-NAT-Spenderscreenings wurden bisher drei Fälle einer Transmission durch Blutkomponenten gemeldet, ein Fall einer HCV-Übertragung sowie zwei Fälle einer HIV-Übertragung (Tabelle 7, Abbildung 5). In allen Fällen erfolgte die Übertragung durch EK-Spender, bei denen die Infektionen in der NAT-Pool-Testung nicht nachgewiesen wurden [12]. Bei den transfusionsbedingten HBV-Infektionen kam es zwischen 1997 und 2006 im Mittel zu zwei Transmissionen pro Jahr. Nach der Einführung des Spenderscreenings durch die Anti-HBc-Einzeltestung (10/2006) wurden in den folgenden sechs Jahren insgesamt vier Fälle einer transfusionsbedingten HBV-Infektion bestätigt. In den Jahren 2013 und 2014 konnte kein Fall einer HBV-, HCV- oder HIV-Transmission nach Blutkomponentengabe bestätigt werden.

Bestätigte transfusionsbedingte Infektionen (1997–2014)

| | 1997-2002 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 1997-2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bakterien | 40 | 7 | 5 | 11 | 8 | 8 | 6 | 2 | 3 | 7 | 5 | 4 | 7 | 113 |
| HBV | 9 | 3 | 3 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 24 |
| HCV | 19 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 |
| HIV | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| HAV | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| HEV | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 5 |
| Malaria | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| WNV, Dengue, Chikungunya | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Prionen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| total | 75 | 10 | 9 | 13 | 11 | 10 | 7 | 3 | 4 | 7 | 6 | 6 | 10 | 171 |

Bestätigte virale Übertragungen (HBV, HCV, HIV, HEV) pro $10^6$ transfundierte Einheiten bezogen auf den jeweiligen Zeitraum

| Produkte | 2005–2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EK | 0,46 | 0 | 0,22 | 0 | 0 | 0 | 0,26 |
| TK | 0 | 2,26 | 0 | 0 | 2,04 | 4,17 | 4,08 |
| GFP | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 4.9 Posttransfusionelle Purpura (PTP)

Der Verdacht besteht bei Auftreten von Purpura und Thrombozytopenie innerhalb von zwölf Tagen nach Transfusion. Eine PTP ist dann bestätigt, wenn thrombozytenspezifische Antikörper (meist Anti-HPA-1a) im Empfängerblut vorhanden sind und das korrespondierende Antigen auf den spenderseitigen Thrombozyten nachweisbar ist oder bei dem erfolgten Nachweis eines positiven Thrombozyten-Cross-Match [13].

Im Jahr 2013 wurde kein Fall einer posttransfusionellen Purpura gemeldet.

Im Jahr 2014 wurden sechs Verdachtsfälle gemeldet, von denen zwei PTP bestätigt wurden.

## 4.10 Vom Spender ausgehende Look-Back-Verfahren – Übersicht

| Verdachtsmeldungen | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | Transmissionen (bestätigt) |
|---|---|---|---|---|---|
| Gesamtzahl | 803 | 906 | 815 | 798 | 6 |
| **Transmission von** | | | | | |
| HEV | | | 2 | 7 | 5 |
| HBV | 625 | 702 | 548 | 489 | 1* |
| HCV | 96 | 102 | 131 | 168 | 0 |
| HAV | | 1 | | 1 | 0 |
| HIV | 66 | 58 | 69 | 53 | 0 |
| CMV | | 2 | | 5 | 0 |
| Parvovirus B19 | | | 7 | 2 | 0 |
| HEV + HAV | | | 1 | | 0 |
| HBV + HIV, HCV, HAV + Lues | 4 | 2 | 3 | 2 | 0 |
| HCV + Lues | | 1 | | | 0 |
| HIV + Lues | 1 | | 2 | 2 | 0 |
| Lues | 7 | 34 | 52 | 68 | 0 |
| CJK | | 3 | | | 0 |
| Toxoplasmose | | 1 | | | 0 |
| Leishmaniose | 1 | | | | 0 |
| Lyme Borreliose | 2 | | | | 0 |
| transiente Bakteriämie | 1 | | | | |
| Malaria | | | | 1 | 0 |

* bestätigt im Jahr 2012

Mit jeweils ungefähr 800 vom Spender ausgehenden Rückverfolgungsverfahren in den Jahren 2013 und 2014 kam es zu einem leichten Rückgang der Meldungen an das PEI. Verglichen mit den Zahlen von 2012 hat sich vor allem die Zahl der Rückverfolgungsverfahren zur Abklärung einer HBV-Infektion beim Spender um >150 Fälle pro Jahr vermindert.

Wie in den Vorjahren war auch 2013 und 2014 ein positiver Anti-HBc-Befund des Spenders der weitaus häufigste Anlass für die Durchführung eines Look-Back-Verfahrens.

In der folgenden Tabelle sind die Untersuchungsergebnisse differenzierter dargestellt, die zu einem Rückverfolgungsverfahren geführt haben.

Look-Back-Verfahren bei HBV-positiven Spendern

| Laborbefunde der HBV-positiven Spender | Anzahl der Fälle | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
| Gesamtzahl der Meldungen | 625 | 702 | 548 | 489 |
| Anti-HBc-positiv, HBsAg-positiv und/oder HBV-PCR-positiv | 125 | 49 | 65 | 68 |
| Anti-HBc-positiv, HBsAg-negativ, HBV-PCR-negativ | 500 | 653 | 483 | 421 |
| davon Anti-HBs-negativ | | | | |
| Anzahl | 107 | 314 | 177 | 106 |
| Anteil an der Gesamtzahl [%] | 21,4 | 48,1 | 36,6 | 25,2 |
| davon Anti-HBs-positiv | 102 | 277 | 215 | 143 |
| mit Anti-HBs > 100 IU/ml | 63 | 188 | 150 | 85 |
| mit Anti-HBs < 100 IU/ml | 39 | 89 | 65 | 58 |
| keine Angaben zu Anti-HBs | 291 | 62 | 91 | 172 |

2013 bzw. 2014 führte die Konstellation von Anti-HBc-positiven mit HBsAg-negativen und HBV-PCR-negativen Testergebnissen bei 483 bzw. 421 Spendern zu der Eröffnung eines Rückverfolgungsverfahrens. In der Gruppe mit Angaben zu Anti-HBs-Testergebnissen finden sich etwa zur Hälfte Spender mit bzw. ohne Anti-HBs-Nachweis. In den letzten vier Jahren lag die Anzahl der Anti-HBc-positiven Spender mit einem negativen Anti-HBs-Befund zwischen 314 und 106 Fällen. Entsprechend der Überarbeitung des Votums 34 kann bei zwei negativen Testergebnissen in der ergänzenden Anti-HBc-Testung auf ein Rückverfolgungsverfahren verzichtet werden (2 : 1-Regelung des Votums 42) [14]. Die vorliegenden Daten belegen einen leichten Rückgang der durchgeführten Verfahren nach Einführung der Votum-42-Regelung.

Bei den Meldungen bezüglich einer Treponema-pallidum (Lues)-Infektion des Spenders kam es 2014 zu einem deutlichen Anstieg. Jedoch wurde in keinem Fall eine Infektion des Empfängers bestätigt. Bei involvierten Produkten, die mehr als fünf Tage gekühlt gelagert wurden (bei 4 °C) ist eine Übertragung des Erregers auszuschließen, sodass keine Nachtestung der Empfänger notwendig wurde [15]. In den übrigen Fällen wurden die Empfänger mittels TPHA-EIA negativ getestet oder die Vorspende lag mehr als fünf Jahre zurück.

## 4.11 Zwischenfälle

Nach den Vorgaben des Paul-Ehrlich-Instituts gelten Zwischenfälle nach §63i Abs.6 als schwerwiegend und meldepflichtig [16], wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

1) Auslieferung von fehlerhaften Produkten
2) Ereignisse, die als kritisch zu bewerten sind, auch wenn es nicht zur Auslieferung gekommen ist
3) Ereignisse, die wiederholt in einer Einrichtung auftreten und daher auf einen fehlerhaften Arbeitsprozess zurückgeführt werden können
4) Fehltransfusionen ohne Reaktionen beim Empfänger aufgrund fehlerhafter Herstellung/Zuordnung (z.B. fehlerhafte Etikettierung o.Ä.)

Gemäß den europaweit geltenden Kriterien werden diese Zwischenfälle wie folgt kategorisiert (s. Anhang III der RICHTLINIE 2005/61/EG DER KOMMISSION vom 30. September 2005 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit und die Meldung ernster Zwischenfälle und ernster unerwünschter Reaktionen):

I. Nach der Lokalisation des Auftretens des Zwischenfalls
   1. Bei der Spende
   2. Bei der Herstellung mittels Apherese
   3. Bei der Herstellung aus Vollblutspenden
   4. Bei der Verarbeitung
   5. Bei der Lagerung
   6. Bei der Verteilung
   7. Keine Zuordnung

II. Nach der Art des Zwischenfalls
   1. Produktfehler
   2. Fehler der Instrumente
   3. Menschlicher Fehler
   4. Andere

Im Jahr 2013 wurden dem PEI insgesamt 29 Zwischenfälle gemeldet. Die Gesamtzahl entsprach damit der Meldehäufigkeit wie im Jahr 2012. 2014 stiegen die Meldungen auf 64 Zwischenfälle an. Die meisten Zwischenfälle (ca. 40 Prozent) waren Fehltransfusionen auf Grund falscher Zuordnung der Produkte beim Hersteller und in Einzelfällen auch beim Anwender. Im Jahr 2013 waren dies zwölf der 29 gemeldeten Fälle, im Jahr 2014 waren es 29 der 64 gemeldeten Fälle. 2013 wurden fünf nachträglich bekannt gewordene Erkrankungen bzw. nachträglich bekannt gewordene Ausschlusskriterien eines Spenders gemeldet, während 2014 insgesamt zwölf solche Ereignisse gemeldet wurden. Meist handelt es sich um bakterielle Erkrankungen des Spenders (Chlamydien, Borrelien, Malaria oder TBC) oder virale Infektionen wie Varizellen oder Herpes zoster. In einem Fall gab der Spender nachträglich an, Kontakt mit einer HIV-infizierten Person gehabt zu haben. Die Rückstellprobe der involvierten Spende wurde in der Einzel-PCR-HIV-NAT negativ getestet. Eine Übertragung der Infekte auf die Empfänger durch die bereits transfundierten Produkte wurde nicht nachgewiesen.

Meldungen zu schwerwiegenden Zwischenfällen (2013 und 2014)

| Lokalisation | 2013 | 2014 | Art des Zwischenfalls | Anzahl |
|---|---|---|---|---|
| Spende | 1 | 6 | Produktfehler | 1 |
| | | | menschlicher Fehler | 6 |
| Herstellung mittels Apherese | 3 | 4 | Produktfehler | 3 |
| | | | menschlicher Fehler | 2 |
| | | | Instrumentenfehler | 2 |
| Herstellung aus Vollblutspenden | 1 | 4 | Produktfehler | 2 |
| | | | menschlicher Fehler | 3 |
| Verarbeitung | 4 | 8 | Produktfehler | 5 |
| | | | menschlicher Fehler | 4 |
| | | | Instrumentenfehler | 3 |
| Lagerung | 2 | 1 | Produktfehler | 2 |
| | | | Instrumentenfehler | 1 |
| Verteilung | 12 | 29 | menschlicher Fehler | 41 |
| keine Zuordnung | 6 | 12 | andere | 18 |
| gesamt | 29 | 64 | | 93 |

Darstellung der Art der Meldungen schwerwiegender Zwischenfälle von 2011 bis 2014

| schwerwiegende Zwischenfälle | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|
| **Gesamtzahl der gemeldeten Fälle** | **21** | **26** | **29** | **64** |
| nachträglich bekannt gewordene Spenderausschlusskriterien | 8 | 5 | 5 | 12 |
| Lagerungsprobleme (Unterbrechung der Kühlkette) | 2 | 2 | 2 | 1 |
| EDV-Fehler | 2 | 0 | 1 | 2 |
| Fehletikettierung / menschliches Versagen | 6 | 1 | 5 | 10 |
| Fehltransfusion ohne Empfängerreaktion | 1 | 1 | 12 | 29 |
| Fehler im Rahmen der Herstellung (z.B. Bildung von Koagel in der Apherese) | 2 | 6 | 2 | 5 |
| Beutelundichtigkeiten | 0 | 7 | 2 | 3 |
| Kontamination vor Auslieferung | 0 | 3 | 0 | 2 |
| Verdacht auf CJK des Spenders | 0 | 1 | 0 | 0 |

Anzahl der gemeldeten unerwünschten Spenderreaktionen von 2011 bis 2014

| | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|
| **unerwünschte Spenderreaktion** | 1 | 3 | 13 | 24 |

Schwerwiegende Spenderreaktionen (wie ausgeprägte orthostatische Beschwerden, Kompartmentsyndrom, Hämatombildung, Nervenläsion etc.) sind seit dem Inkrafttreten der 16. AMG-Novelle dem Paul-Ehrlich-Institut nach §63i Abs. 7 als schwerwiegende Reaktionen beim Spender zu melden. Sie werden gesondert aufgeführt, da es sich nicht um Zwischenfälle nach § 63i Abs. 6 handelt. Ein Meldebogen hierfür besteht nicht, vielmehr reicht eine formlose Meldung an das Paul-Ehrlich-Institut. Obwohl die Anzahl der Meldungen zugenommen hat, muss davon ausgegangen werden, dass derzeit noch ein deutliches „Underreporting“ vorliegt.

## 4.12 Fehltransfusionen

Eine Fehltransfusion ohne Transfusionsreaktion beim Empfänger ist gemäß AMG ebenfalls ein schwerwiegender Zwischenfall, bei dem für den pharmazeutischen Unternehmer eine Meldepflicht nach § 63i Abs. 6 besteht. Für den behandelnden Arzt besteht die einrichtungsinterne Unterrichtungspflicht nach § 16 Abs. 1 TFG.

Die Fehltransfusion im engeren Sinne ist definiert als die Behandlung mit AB0-inkompatiblen Blutkomponenten oder als Transfusion von zufällig AB0-kompatiblen Blutkomponenten oder Blutkomponenten, deren Allo-Ak-Kompatibilität nicht gesichert ist, oder die Transfusion ungetesteter Blutkomponenten. Sofern eine Reaktion auftritt, besteht für den pharmazeutischen Unternehmer eine Meldepflicht nach § 63 i Abs. 7 AMG und für den behandelnden Arzt die Unterrichtungspflicht nach § 16 Abs. 2 TFG an den pharmazeutischen Unternehmer und an das Paul-Ehrlich-Institut. Der Schweregrad der Reaktion ist dabei unerheblich, da eine Fehltransfusion immer ein schwerwiegendes Ereignis darstellt. Es ist zudem unerheblich, ob die Verwechslung des Produktes in der Blutspende oder im Krankenhaus aufgetreten ist [4].

Seit 1997 wurden dem PEI jährlich im Durchschnitt etwa fünf Fehltransfusionen gemeldet. Im Jahr 2013 waren es insgesamt 16 Fehltransfusionen. Im Jahr 2014 stieg die Zahl der Meldungen auf 22 Fälle (davon zwei mit tödlichem Ausgang nach EK-Gabe). Während die Melderate für Fehltransfusionen im Zeitraum von 2009 bis 2012 bei 1,62 pro $10^6$ EK-Einheiten lag, kam es im Zeitraum 2013/14 zu einem Anstieg auf 10,19 pro $10^6$ EK-Einheiten (siehe Tabelle 8).

## 4.13 Transfusionsreaktionen nach Gabe von Thrombozytenkonzentraten

Aufgrund der Diskussion über die Sicherheit von Apherese-TK versus Pool-TK wurden definierte Transfusionsreaktionen für die Anzahl der bestätigten Transfusionsreaktionen der letzten vier Jahre (2011–2014) für A-TK und P-TK gesondert dargestellt.

Transfusionsreaktionen für A-TK und P-TK im Zeitraum 2011–2014

| | Transfusionsreaktionen | P-TK | A-TK | Vergleich der Meldehäufigkeit P-TK vs. A-TK p-Wert** |
|---|---|---|---|---|
| transfundierte Einheiten | | 905.700 | 1417.400 | |
| | ATR* | 52 | 78 | 0,8119 |
| | HTR | 0 | 3 | 0,9595 |
| | TRALI | 4 | 1 | 0,6542 |
| | TACO | 4 | 7 | 0,8585 |
| | TBBI | 2 | 11 | 0,1020 |
| | TBVI | 1 | 4 | 0,4013 |
| | alle TR | 63 | 104 | 0,5542 |

* Bei 18 weiteren Meldungen zu ATR wurden keine Angaben zu der Art der Herstellung des TK gemacht.

** Chi-Quadrat-Test nach Wald.

In einem Hämovigilanzsystem lässt sich die Meldehäufigkeit für einzelne Reaktionen, nicht aber deren Inzidenz ermitteln. Insgesamt kann jedoch mit Hilfe der Hämovigilanzdaten eine Entwicklung (Trend) von Transfusionsrisiken beschrieben werden. Die Gegenüberstellung der Melderate von Transfusionsreaktionen zeigt, dass sich in dem Zeitraum von 2011 bis 2014 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen A-TK und P-TK ermitteln lässt.

### Meldeverhalten von universitären und nicht universitären Einrichtungen

Ein unterschiedliches Meldeverhalten der behandelnden Ärzte in universitären und nicht universitären Einrichtungen könnte einen Einfluss auf die Melderate der untersuchten Thrombozytenkonzentrate bezüglich transfusionsbedingter Infektionen haben. Um eine Abschätzung des Meldeverhaltens vornehmen zu können, werden in der folgenden Tabelle die Anzahl der gemeldeten Verdachtsfälle einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion sowie der gemeldeten Verdachtsfälle einer transfusionsbedingten Infektion (Meldungen nach §63i AMG) im Kalenderjahr 2013 der Anzahl der transfundierten Blutkomponenten (Meldungen gemäß §21 TFG) in den entsprechenden Einrichtungen gegenübergestellt. Bei der Ermittlung der Meldehäufigkeiten bezogen auf die angewendete Anzahl an Blutkomponenten (EK, TK und therapeutische Einzelplasmen) lässt sich bezüglich viraler und bakterieller Übertragungen für die Jahre 2013/2014 kein signifikanter Unterschied zwischen universitären und nicht universitären Einrichtungen nachweisen. Eine Verzerrung (Bias) der Melderate zuungunsten von Blutkomponenten, die vermehrt in universitären oder anderen Krankeneinrichtungen eingesetzt werden, kann aufgrund dieser Daten nicht angenommen werden.

Darstellung der Verdachtsmeldungen aus universitären und nicht universitären Einrichtungen (2013)

| 2013 | Universitätsklinikum | Krankenhaus | Andere ärztliche Einrichtungen |
|---|---|---|---|
| Anzahl Einrichtungen | 41 | 1.381 | 1.175 |
| Anzahl transfundierte EK | 844.296 | 2.817.633 | 349.779 |
| Anzahl transfundierte TK | 230.781 | 222.799 | 35.903 |
| Anzahl transfundiertes Plasma | 355.263 | 478.835 | 2.658 |
| Summe Anzahl transfundierte EK/TK/Plasma | 1.430.340 | 3.519.267 | 388.340 |
| Anzahl Verdachtsmeldungen (gesamt) | 155 | 261 | 22 |
| Anzahl Verdachtsmeldungen* (viral/ bakteriell) | 22 | 38 | 6 |
| Verdachtsmeldungen (viral, bakteriell) pro $10^6$ transfundierte EK/TK/Plasma | 15 | 11 | 15 |
| unteres 95%-Konfidenzintervall (CI), Verdachtsmeldungen pro $10^6$ transfundierte EK/TK/Plasma | 10 | 8 | 6 |
| oberes 95%-CI, Verdachtsmeldungen pro $10^6$ transfundierte EK/TK/Plasma | 23 | 15 | 34 |
| Chi2 p-Wert: 0,36, p>0,05, nicht signifikant, Freiheitsgrad: 2 | | | |

* Die Anzahl der Verdachtsfälle stimmt nicht mit der Gesamtsumme aus den obigen Tabellen überein, da einige Fälle nicht einer spezifischen Einrichtung zugeordnet werden konnten.

# // 5. Zusammenfassung / Schlussfolgerungen //

### Bezogen auf die Daten des Hämovigilanzsystems

- Aufgrund der Hämovigilanzdaten lässt sich nur die Meldehäufigkeit, nicht aber die Inzidenz von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen ermitteln.

### Bezogen auf die Daten für den Zeitraum 2013–2014

- Die häufigsten Komplikation nach TK-Gabe waren näherungsweise:

  52,6 ATR- und 6,2 TBBI-Ereignisse auf $10^6$ Einheiten
- Die häufigsten Komplikation nach EK-Gabe waren:

  15,5 ATR, 8,5 TACO-Ereignisse und 6,3 HTR auf $10^6$ Einheiten
- Die häufigsten Komplikationen nach GFP-Gabe waren:

  15,6 ATR-Ereignisse und 3,6 TACO-Ereignisse auf $10^6$ Einheiten

### Bezogen auf den Zeitraum 2013–2014

- Die am häufigsten bestätigten Verdachtsdiagnosen waren:

  ATR > TACO > TRALI > HTR > TBBI > AB0-Inkompatibilität
- Die häufigsten transfusionsbedingten Todesfälle waren:

  ATR = TACO > HTR = AB0-Inkompatibilität > TRALI = TBBI = TBVI

### Bezogen auf die akuten Transfusionsreaktionen

- Die Anzahl der gemeldeten Verdachtsfälle und der bestätigten schweren ATR ist für 2013 / 2014 im Vergleich zu 2011 / 2012 unverändert.
- Die Meldehäufigkeit von ATR ist nach Gabe von TK in den Jahren 2013 / 14 deutlich und nach Gabe von EK und GFP leicht gestiegen.
- Als zusätzliche Ursachen müssen auch Grund- und Begleiterkrankungen in Betracht gezogen werden. Um die gemeldeten allergischen Reaktionen besser bewerten zu können, sollten weitere Anamnesedaten erhoben werden, wie Allergien gegen Nahrungsmittel, andere Medikamente und Pollen / Gräser.

### Bezogen auf die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz

- Mit der Umsetzung der Maßnahmen zur Reduktion des immunogenen TRALI spätestens zum September 2009 kam es zu einem Rückgang der gemeldeten TRALI-Reaktionen wie auch der assoziierten Todesfälle.
- Im Jahr 2013 / 2014 wurden insgesamt 15 immunogene und zwei nicht immunogene TRALI-Fälle gemeldet.
- Es wurde ein TRALI-assoziierter Todesfall nach TK-Gabe gemeldet.

### Bezogen auf die hämolytischen Transfusionsreaktionen

- Die Meldehäufigkeit hämolytischer Transfusionsreaktionen nach EK-Gabe ist 2014 angestiegen.

### Bezogen auf die transfusionsbedingten bakteriellen Infektionen

- Die Meldehäufigkeit von bakteriellen Infektionen nach TK-Gabe blieb während des Zeitraums von 1999–2008 konstant bei über zehn Fällen pro $10^6$ Einheiten [17].
- Tödliche Verläufe wurden in den meisten Fällen durch Erreger mit hoher Humanpathogenität ausgelöst.
- Nach der Beschränkung der Haltbarkeit von TK auf 4 x 24 Stunden plus Herstellungstag (2008) kam es im Zeitraum 2009–2014 zu einem Todesfall nach Pool-TK- und einem nach Apherese-TK-Gabe.
- Seit der Beschränkung der Haltbarkeit liegt die Rate der bestätigten bakteriellen Infektionen nach TK-Gabe für den Zeitraum 2009–2012 bei 5,8 und für den Zeitraum 2013/2014 bei 6,2 pro $10^6$ Einheiten.

### Bezogen auf die transfusionsbedingten viralen Infektionen

- Mit der Einführung des serologischen Einzelspenderscreenings bis zum Ende der 90er-Jahre konnte die virale Transmission weitgehend verhindert werden [17].
- Mit der HCV-NAT-Pool-Testung konnte ab 1999 die HCV-Transmission auf bisher einen Fall reduziert werden. Mit der HIV-NAT-Pool-Testung konnte ab 2004 die HIV- Transmission auf bisher zwei Fälle reduziert werden.
- Mit dem HBsAg-Einzelspenderscreening konnte die Melderate für HBV-Übertragungen auf weniger als einen Fall pro Jahr reduziert werden.
- 2013/2014 wurden insgesamt fünf HEV-Transmissionen bestätigt, von denen es bei einer Übertragung zu Komplikationen im weiteren Verlauf kam.
- Eine vollständige Erfassung aller infizierten Spender ist aufgrund der diagnostischen Fensterphase und der Variabilität der getesteten Erreger nicht möglich.
- Nach der Einführung der HCV-NAT-Pool-Testung wurden im Zeitraum von 1999 bis 2009 ca. 40 Millionen Spenden untersucht, 92 mit positivem NAT- und negativem ELISA-Testergebnis. Nach der Einführung der HIV-NAT-Pool-Testung wurden im Zeitraum von 2004 bis 2007 ca. 17 Millionen Spenden untersucht, elf mit positivem NAT-, aber negativem ELISA-Testergebnis [12].

### Bezogen auf die transfusionsassoziierte Volumenüberlastung (TACO)

- Die Auswertung der Meldungen von 2011 bis 2014 bestätigt ein erhöhtes Risiko für eine Volumenüberlastung bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und Niereninsuffizienz [9].
- Als vorbeugende Maßnahme wird daher bei Patienten, auf die die genannten Kriterien zutreffen, eine verminderte Transfusionsgeschwindigkeit (1ml/ min Gesamtvolumen) empfohlen.

### Bezogen auf die Daten des Spender-Look-Back-Verfahrens

- Aufgrund der großen Anzahl von Rückverfolgungsverfahren bei unspezifisch positiven Anti-HBc-Befunden ergab sich die Notwendigkeit einer Überarbeitung der Kriterien des Votums 34/35. Die Änderungen wurden im Votum 42 des Arbeitskreises Blut am 07.11.2012 verabschiedet [14] und in der Auflage des PEI (2014) präzisiert. Die Anzahl der HBV-bedingten Rückverfolgungsverfahren ist seitdem leicht zurückgegangen.

- Die vorliegenden Daten belegen ergänzend einen leichten Rückgang der durchgeführten Rückverfolgungsverfahren bei isoliert Anti-HBc-positiven Spendern nach Einführung der Votum-42-Regelung.
- Meldungen von Lues-Infektionen beim Spender haben seit 2011 um den Faktor 5 zugenommen.

### Bezogen auf die schwerwiegenden Zwischenfälle

- Die Meldungen von Zwischenfällen an das PEI haben in den Jahren 2013/2014 zugenommen.
- Die Klassifizierung erfolgte nach den Vorgaben der EU-Kommission.
- Im Vordergrund standen fehlerhafte Prozesse bei der Verarbeitung und Verteilung.
- Eine Sonderform der schwerwiegenden Zwischenfälle sind Fehltransfusionen von Blutkomponenten ohne Auftreten von Empfängerreaktionen aufgrund von Fehlern bei der Herstellung oder Verteilung.
- Die Melderate für Fehltransfusionen hat sich 2013/2014 im Vergleich zum vorherigen Meldezeitraum verzehnfacht.

# // 6. Literatur //


1. SHOT reports. www.shotuk.org/shot-reports
2. Annual Hemovigilance Reports. www.swissmedic.ch/haemo.asp
3. Funk MB, Frech M, Lohmann A, Keller-Stanislawski B: Recht – Hämovigilanz. Überblick über die gesetzlichen Vorgaben gegenüber der Bundesoberbehörde in Deutschland. Transfusionsmedizin. 2015;5(2):102-107
4. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens – TFG 1998; BGBI. I S. 175
5. International Haemovigilance Network (IHN): Definition of adverse transfusion events. http://www.isbtweb.org/working-parties/haemovigilance/
6. Ring J, Messmer K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet. 1977;26:466-469
7. ISBT Working Party on Granulocyte Immunobio¬logy, Bierling P, Bux J, Curtis B, Flesch B, Fung L et al.: Recommendations of the ISBT Working Party on Granulocyte Immunobiology for leucocyte anti¬body screening in the investigation and preven¬tion of antibody-mediated transfusion-related acute lung injury. Vox Sanguinis. 2009;96:266-269
8. Bux J: Transfusion-related acute lung injury (TRA¬LI): a serious adverse event of blood transfusion. Vox Sanguinis. 2005;89(1):1-10
9. Li G, Rachmale S, Kojicic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ, Gajic O: Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. Transfusion. 2011;51(2):338-343
10. van Bruggen R, de Korte D: Prevention of non-immune mediated transfusion-related acute lung injury; from blood bank to patient. Curr Pharm Des. 2012;18(22):3249-3254
11. Maloney JP, Ambruso DR, Voelkel NF, Silliman CC: Platelet Vascular Endothelial Growth Factor is a Potential Mediator of Transfusion-Related Acute Lung Injury. J Pulm Respir Med. 2014;4.pii:1000212
12. Nübling CM, Heiden M, Chudy M, Kress J, Seitz R, Keller-Stanislawski B, Funk MB: Experience of mandatory NAT screening across all blood organizations in Germany: NAT yield versus breakthrough transmissions. Transfusion. 2009;49:1850-1858
13. Deitenbeck R, Müller K, Gatzionis H, Just B, Reil A: Der besondere Fall Posttransfusionelle Purpura (PTP) als mögliche Nebenwirkung der Transfusionen zellulärer Blutkomponenten. Hämotherapie. 2012;18:40-44
14. Votum 42: Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit: Aktualisierung der Voten 34 und 35 „Verfahren zur Rückverfolgung (Look Back) (gemäß §19 Transfusionsgesetz)“ vom 14.06.2006 im Hinblick auf Hepatitis-B-Infektionen. Bundesgesundheitsbl. 2013; 56:476-478
15. Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit: Treponema pallidum. Bundesgesundheitsbl . 2002;45:818-826
16. http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/haemovigilanz/guidelines/guidelines-haemovigilanz-node.html
17. Funk MB, Heiden M, Volkers P, Lohmann A, Keller-Stanislawski B: Evaluation of Risk Minimisation Measures for Blood Components – Based on Reporting Rates of Transfusion-Transmitted Reactions (1997–2013). Transfus Med Hemother. 2015;42: 240-246

# // 7. Abbildungen und Tabellen //

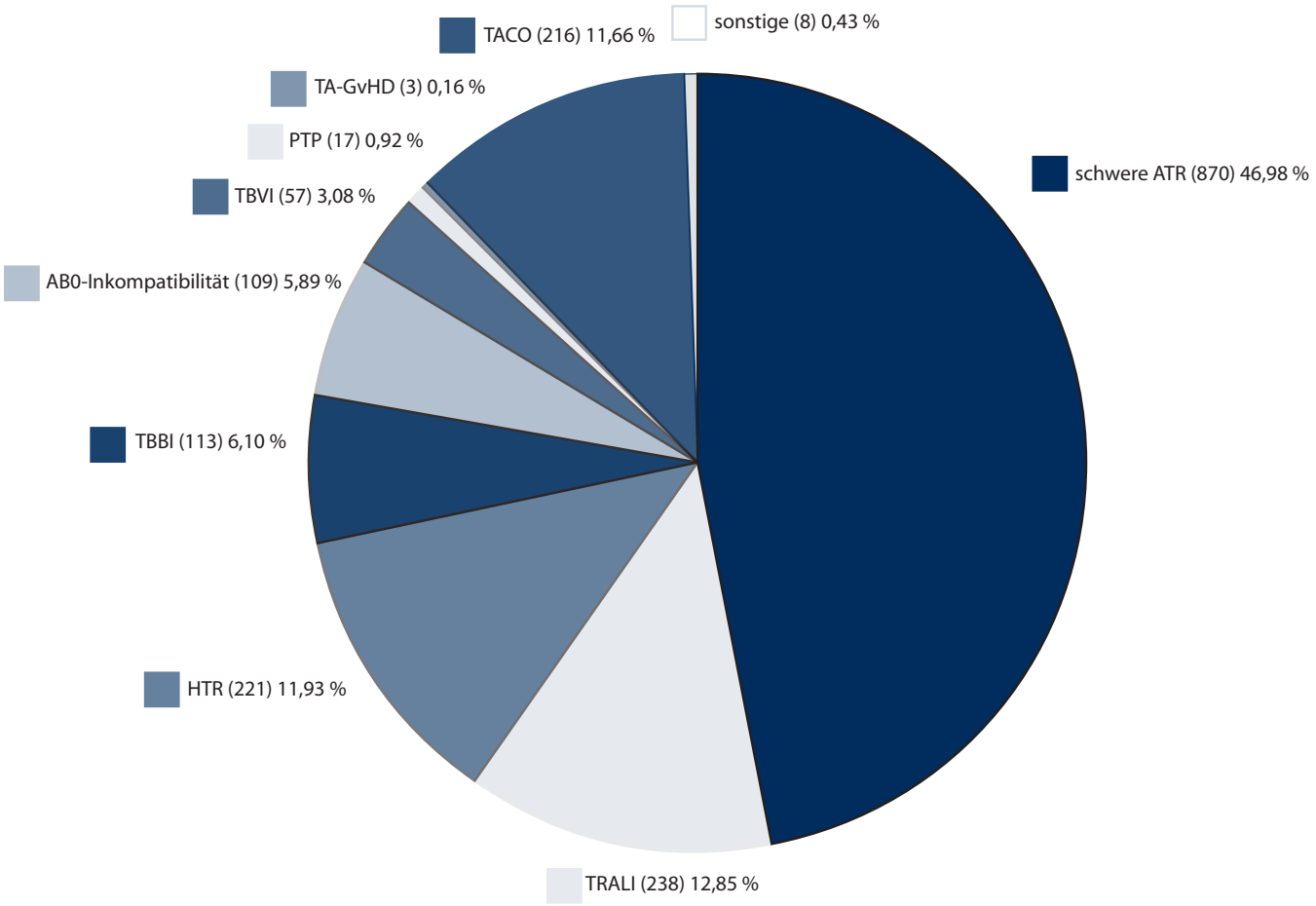



**Abbildung 1:**
Kumulative Anzahl der bestätigten Transfusionsreaktionen (entsprechend den IHN-Kriterien) für den Zeitraum 1997–2014

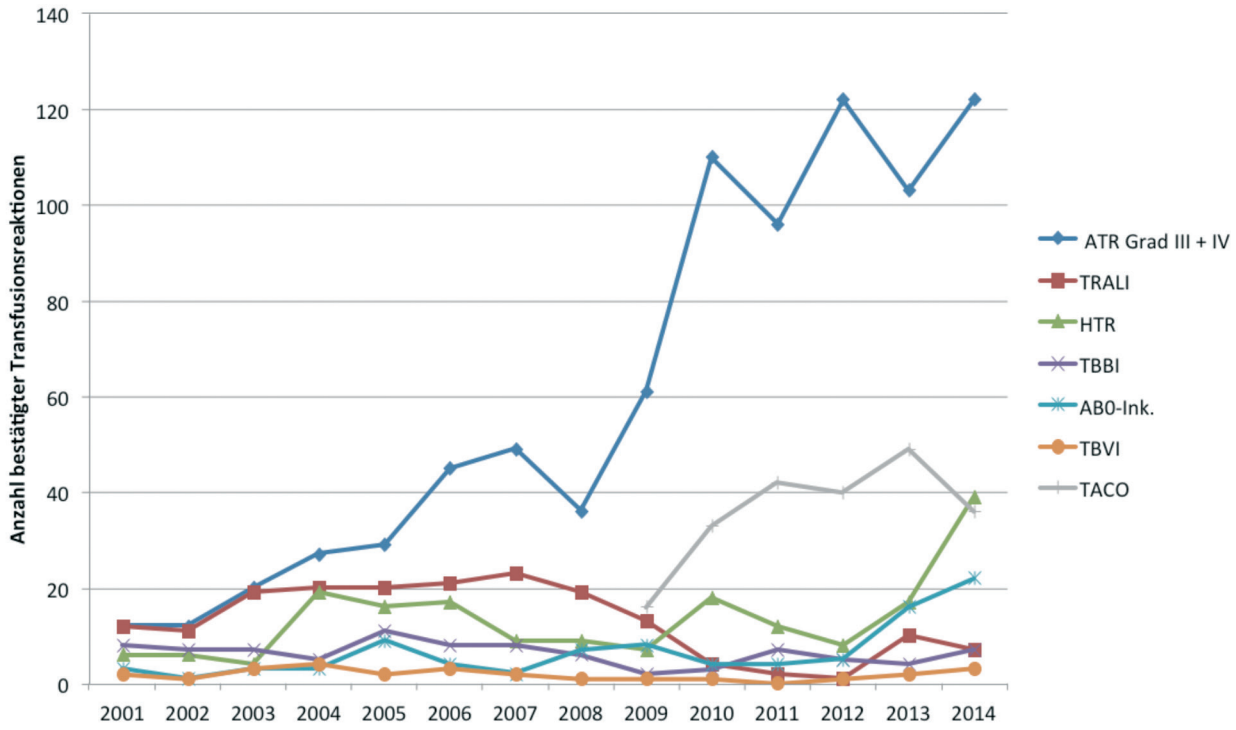



**Abbildung 2:**
Anzahl der jährlich bestätigten Transfusionsreaktionen für den Zeitraum 2001–2014
Die TRALI-Kurve beinhaltet ab 2013 nur die wahrscheinlichen/gesicherten Fälle (neue Definition).

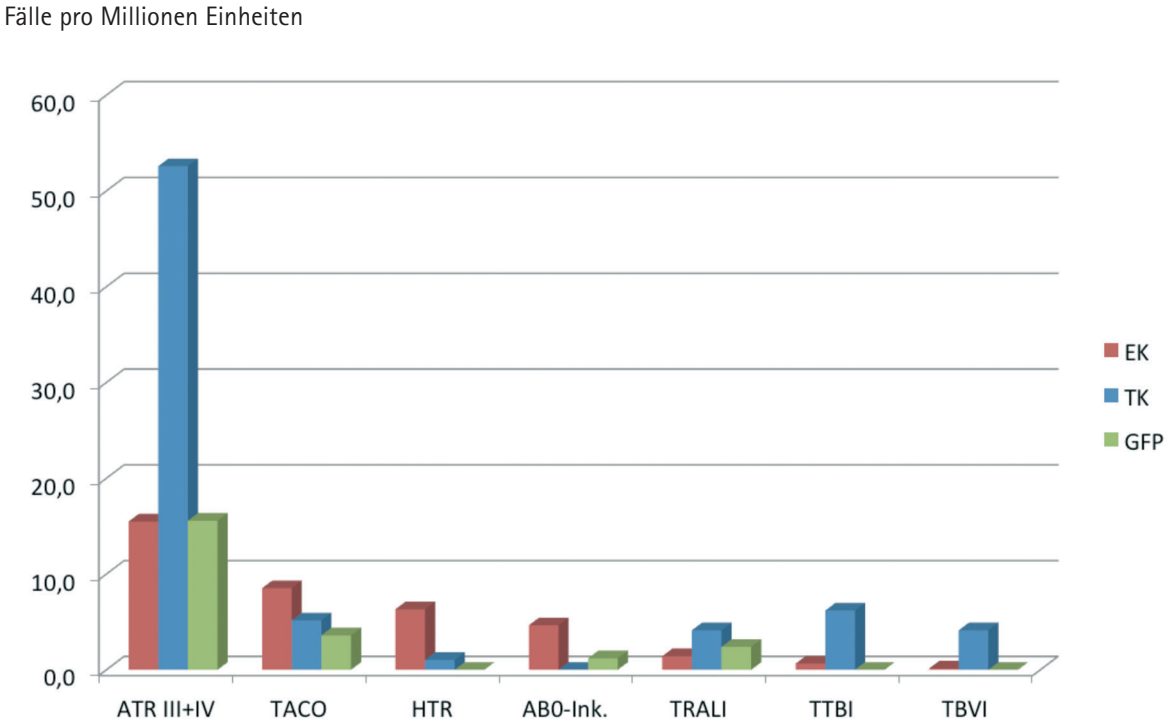



**Abbildung 3:**
Rate der aufgetretenen Transfusionsreaktionen bezogen auf die drei Blutkomponenten (2013/2014)
Fälle, bei denen verschiedene Blutprodukte involviert waren, sind in der Abbildung nicht dargestellt.

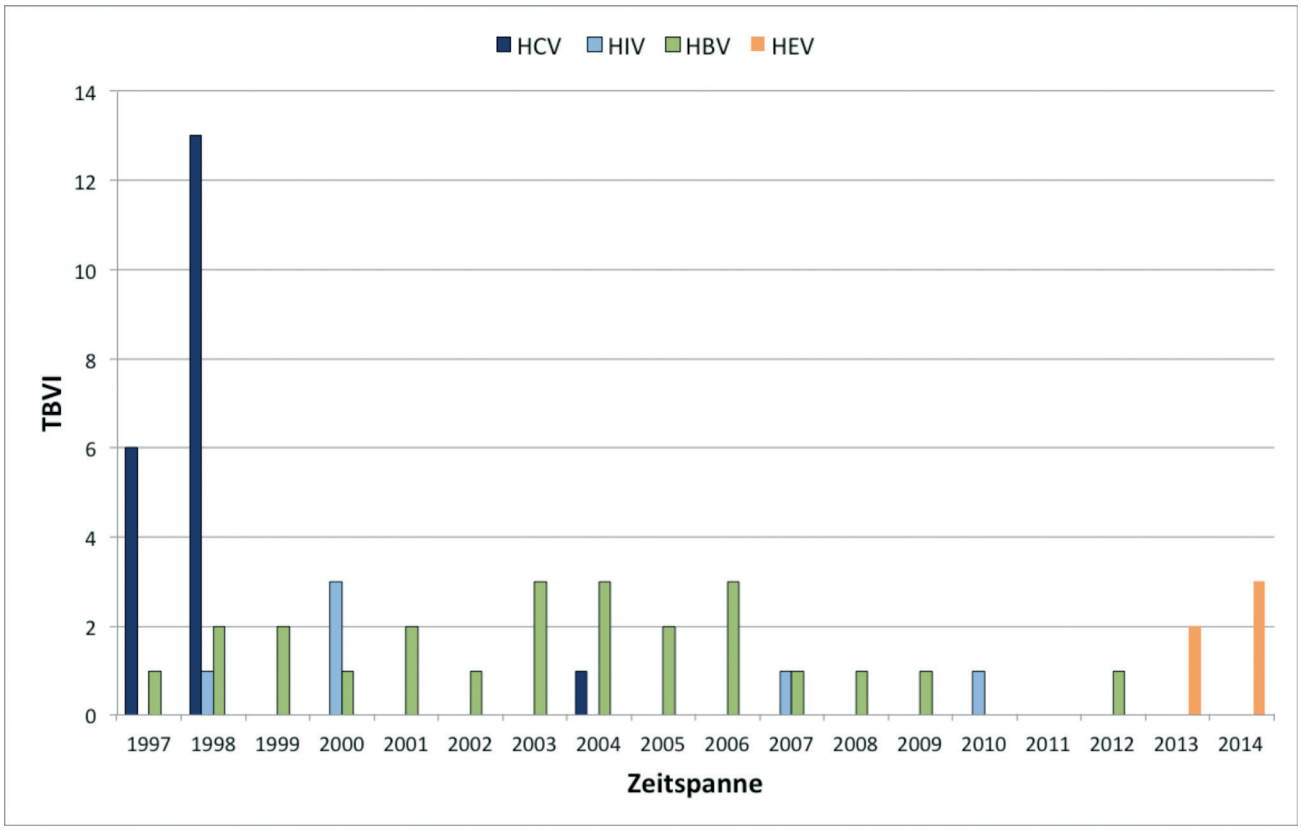



**Abbildung 4:**
Transfusionsbedingte virale Infektionen (entsprechend dem Votum 34) nach Gabe von Blutkomponenten für den Zeitraum 1997–2014

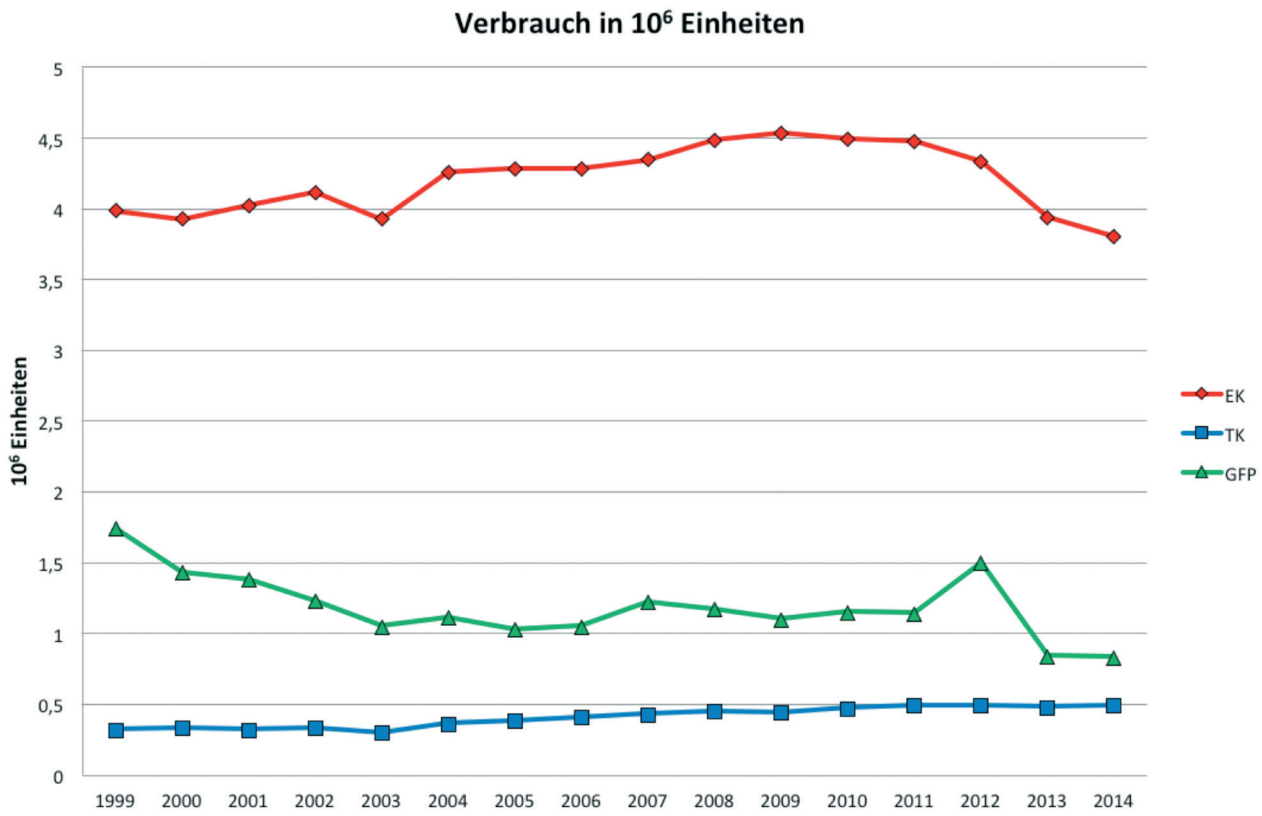



**Abbildung 5:**
Verbrauch von Blutkomponenten für den Zeitraum 1999–2014 in $10^6$ Einheiten

**Tabelle 1a:** Gesamtzahl gemeldeter Transfusionsreaktionen, bestätigter Transfusionsreaktionen nach IHN-Kriterien 1997–2014

| | gemeldete Verdachtsfälle | | | | nach IHN- Kriterien bestätigte Verdachtsfälle | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1997 – 2012 | 2013 | 2014 | 1997 – 2014 | 1997 – 2012 | 2013 | 2014 | 1997 – 2014 |
| allergische Transfusionsreaktion (ATR) (Grad I – IV) | 2.222 | 206 | 288 | 2.716 | 1.854 | 182 | 252 | 2.288 |
| ATR (Grad I und II) | | 85 | 147 | | | 79 | 130 | |
| ATR (Grad III und IV) | | 121 | 141 | | | 103 | 122 | |
| transfusionsass. akute Lungeninsuffizienz (TRALI) | 870 | 54 | 58 | 982 | 204 | 10 | 7 | 221 |
| hämolytische Transfusionsreaktion (HTR) | 360 | 36 | 60 | 456 | 177 | 17 | 39 | 233 |
| transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TBBI) | 298 | 35 | 36 | 369 | 102 | 4 | 7 | 113 |
| AB0-Inkompatibilität | 71 | 16 | 22 | 109 | 71 | 16 | 22 | 109 |
| transfusionsbedingte virale Infektion (TBVI) | 3.283 | 57 | 75 | 3.415 | 52 | 2 | 3 | 57 |
| posttransfusionelle Purpura (PTP) | 18 | 0 | 6 | 24 | 15 | 0 | 2 | 17 |
| transfusionsassoziierte GVHD (TA-GVHD) | 4 | 0 | 0 | 4 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| TACO | 137 | 50 | 42 | 229 | 131 | 49 | 36 | 216 |
| sonstige | 63 | 11 | 10 | 84 | 4 | 1 | 3 | 8 |
| gesamt | 7.326 | 465 | 597 | 8.388 | 2.613 | 281 | 371 | 3.265 |

**Tabelle 1b:** Gesamtzahl gemeldeter Todesfälle nach bestätigten Transfusionsreaktionen (IHN-Kriterien) 1997–2014

| schwerwiegende Transfusionsreaktionen (STR) | STR mit tödlichem Verlauf Gesamtzahl (Anteil) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1997 – 2012 | 2013 | 2014 | 1997 – 2014 |
| akute (allergische) Transfusionsreaktion (ATR) (Grad I – IV) | 27 | 3 | 1 | 31 |
| transfusionsass. akute Lungeninsuffizienz (TRALI) | 20 | 1 | 0 | 21 |
| hämolytische Transfusionsreaktion (HTR) | 11 | 0 | 2 | 13 |
| transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TBBI) | 13 | 0 | 1 | 14 |
| AB0-Inkompatibilität | 8 | 0 | 2 | 10 |
| transfusionsbedingte virale Infektion (TBVI) | 2 | 1 | 0 | 3 |
| posttransfusionelle Purpura (PTP) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| transfusionsassoziierte GVHD (TA-GVHD) | 1 | 0 | 0 | 1 |
| TACO | 7 | 1 | 3 | 11 |
| sonstige | 0 | 0 | 0 | 0 |
| gesamt | 89 | 6 | 9 | 104 |

**Tabelle 2:** Schwerwiegende allergische Transfusionsreaktionen des Grades III und IV, assoziierte Todesfälle und Meldehäufigkeit der bestätigten Reaktionen bezogen auf die transfundierten Blutkomponenten (vor 2010 sind auch schwerwiegende Reaktionen des Grades II mit eingeschlossen)

| | 1997–2002* | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 1997–2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| schwere allergische Reaktionen nach Gabe von | | | | | | | | | | | | | | |
| EK | 25 | 9 | 14 | 18 | 35 | 32 | 23 | 28 | 59 | 50 | 68 | 65 | 55 | 481 |
| TK | 6 | 8 | 2 | 7 | 4 | 7 | 4 | 14 | 14 | 17 | 25 | 15 | 36 | 159 |
| GFP | 9 | 1 | 6 | 1 | 2 | 7 | 3 | 15 | 20 | 16 | 17 | 14 | 12 | 123 |
| Kombination | 10 | 2 | 5 | 3 | 4 | 3 | 6 | 4 | 17 | 13 | 12 | 9 | 19 | 107 |
| **gesamt** | **50** | **20** | **27** | **29** | **45** | **49** | **36** | **61** | **110** | **96** | **122** | **103** | **122** | **870** |
| tödliche Verläufe nach Gabe von | | | | | | | | | | | | | | |
| EK | 3 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 0 | 16 |
| TK | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| GFP | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Kombination | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6 |
| **gesamt** | **8** | **2** | **0** | **2** | **1** | **1** | **1** | **5**** | **3** | **2** | **2** | **3** | **1** | **31** |

| Meldehäufigkeit bestätigter schwerer allergischer Reaktionen für den Zeitraum | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2001–2004 | | 2005–2008 | | 2009–2012 | | 2013+2014 | |
| | transfundierte Präparate*** x $10^6$ | ATR (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate*** x $10^6$ | ATR (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate*** x $10^6$ | ATR (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate*** x $10^6$ | ATR (gesamt) auf $10^6$ |
| EK | 16,340 | (35) **2,14** | 17,417 | (108) **6,20** | 17,855 | (205) **11,48** | 7,75 | (120) **15,48** |
| TK | 1,311 | (12) **9,15** | 1,671 | (22) **13,17** | 1,894 | (70) **36,96** | 0,97 | (51) **52,58** |
| GFP | 4,781 | (12) **2,51** | 4,474 | (13) **2,91** | 4,888 | (68) **13,91** | 1,67 | (26) **15,57** |

Die hellblau unterlegte Spalte markiert die Einführung der Einteilung der akuten Transfusionsreaktionen in allergische und anaphylaktische Transfusionsreaktionen

* Einführung der Leukozytendepletion

** Es handelt sich bei diesen Fällen um Patienten mit schweren Grunderkrankungen. Ein Zusammenhang der Transfusionsreaktion zum tödlichen Verlauf ist nicht auszuschließen.

*** errechneter Verbrauch

**Tabelle 3:** Meldehäufigkeiten der immunogenen und nicht immunogenen TRALI-Ereignisse und assoziierte Todesfälle bezogen auf die transfundierten Blutkomponenten

| | 1997–2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013** | 2014 | 1997–2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TRALI-Ereignisse nach IHN-Kriterien, Untersuchung auf HLA-/HNA-Antikörper | | | | | | | | | | | | | | |
| negativ | 7 | 3 | 4 | 5 | 4 | 5 | 5 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 2 | 42 |
| Spender positiv | 22 | 14 | 13 | 12 | 17 | 18 | 14 | 10 | 1 | 1 | 1 | 10 | 5 | 138 |
| nicht durchgeführt | 33 | 2 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 41 |
| gesamt | 62 | 19 | 20 | 20 | 21 | 23 | 19 | 13 | 4 | 2 | 1 | 10 | 7 | 221 |
| TRALI-Ereignisse, Spenderuntersuchung auf HLA-/HNA-Antikörper positiv bei | | | | | | | | | | | | | | |
| EK-Spendern | 8 | 2 | 1 | 5 | 2 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 1 | 7 | 4 | 36 |
| TK-Spendern | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 | 0 | 1 | 0 | 4 | 0 | 15 |
| GFP-Spendern | 13 | 10 | 11 | 7 | 14 | 16 | 13 | 5 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 93 |
| gesamt | 22 | 14 | 13 | 12 | 17 | 18 | 14 | 12 | 1 | 1 | 1 | 14 | 5 | 144 |
| TRALI-Ereignisse mit tödlichen Verläufen bei | | | | | | | | | | | | | | |
| EK-Spendern | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| TK-Spendern | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| GFP-Spendern | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 |
| gesamt | 0 | 2 | 2 | 2 | 3 | 5 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 21 |

Meldehäufigkeit der bestätigten immunogenen TRALI-Ereignisse für den Zeitraum

| | 2001 – 2004 | | 2005 – 2008 | | 2009–2012 | | 2013+2014 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | transfundierte Präparate* x $10^6$ | TRALI (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate* x $10^6$ | TRALI (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate* x $10^6$ | TRALI (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate* x $10^6$ | TRALI (gesamt) auf $10^6$ |
| EK | 16,340 | (5) **0,31** | 17,417 | (8) **0,46** | 17,855 | (6) **0,34** | 7,75 | (11) **1,42** |
| TK | 1,311 | (3) **2,28** | 1,671 | (3) **1,80** | 1,894 | (4) **2,11** | 0,97 | (4) **4,12** |
| GFP | 4,781 | (25) **5,23** | 4,474 | (50) **11,18** | 4,888 | (5) **1,00** | 1,67 | (4) **2,40** |

Die erste hellblau unterlegte Spalte markiert die Einführung der Leukozytendepletion (2000). Die zweite hellblau unterlegte Spalte markiert den Beginn der intensivierten Überwachung durch das PEI. Die dritte hellblau unterlegte Spalte markiert die Einführung der risikominimierenden Maßnahmen bei der Herstellung von thereapeutischem Frischplasma (09/2009).

* errechneter Verbrauch

** 2013 wurde die Bewertung geändert und in der Tabelle sind nur noch die wahrscheinlichen bzw. gesicherten Fälle aufgeführt.

**Tabelle 4:** Meldehäufigkeiten der bestätigten hämolytischen Transfusionsreaktionen (HTR) und der assoziierten Todesfälle bezogen auf die transfundierten Blutkomponenten

| | 1997–2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 1997–2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hämolytische Transfusionsreaktionen nach Gabe von | | | | | | | | | | | | | | |
| EK | 49 | 2 | 16 | 14 | 14 | 6 | 8 | 6 | 16 | 11 | 7 | 16 | 33 | **198** |
| TK | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | **12** |
| Kombination | 7 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 | **23** |
| **gesamt** | **58** | **4** | **19** | **16** | **17** | **9** | **9** | **7** | **18** | **12** | **8** | **17** | **39** | **233** |
| akute und verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen und HTR mit Nachweis von AK | | | | | | | | | | | | | | |
| akute HTR | 49 | 4 | 18 | 14 | 16 | 7 | 8 | 5 | 9 | 3 | 5 | 11 | 36 | **185** |
| verzögerte HTR | 9 | 0 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 9 | 9 | 3 | 6 | 3 | **48** |
| irreg. Erythr.-Ak | 6 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 16 | 9 | 3 | 6 | 3 | **50** |
| gesamt | 58 | 4 | 19 | 16 | 17 | 9 | 9 | 7 | 18 | 12 | 8 | 17 | 39 | **233** |
| hämolytische Transfusionsreaktionen mit tödlichen Verläufen nach Gabe von | | | | | | | | | | | | | | |
| EK | 4 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | **11** |
| Kombination | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | **2** |
| **gesamt** | **5** | **0** | **2** | **0** | **2** | **0** | **0** | **0** | **0** | **2** | **0** | **0** | **2** | **13** |

Meldehäufigkeit bestätigter hämolytischer Transfusionsreaktionen für den Zeitraum

| | 2001 – 2004 | | 2005 – 2008 | | 2009 – 2012 | | 2013+2014 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | transfundierte Präparate* x $10^6$ | HTR (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate* x $10^6$ | HTR (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate* x $10^6$ | HTR (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate* x $10^6$ | HTR (gesamt) auf $10^6$ |
| EK | 16,340 | (25) **1,53** | 17,417 | (42) **2,41** | 17,855 | (40) **2,24** | 7,75 | (49) **6,32** |
| TK | 1,311 | (4) **3,05** | 1,671 | (3) **1,80** | 1,894 | (4) **2,11** | 0,97 | (1) **1,03** |

* errechneter Verbrauch

**Tabelle 5:** Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen (TBBI), assoziierte Todesfälle und Meldehäufigkeiten bezogen auf die transfundierten Blutkomponenten

| | 1997–2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 1997–2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| bakterielle Infektionen nach Gabe von | | | | | | | | | | | | | | |
| EK | 15 | 2 | 2 | 3 | 2 | 6 | 3 | 0 | 1 | 3 | 2 | 2 | 3 | 44 |
| Pool-TK | 11 | 3 | 1 | 4 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 28 |
| Apherese-TK | 10 | 2 | 2 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 2 | 4 | 36 |
| GFP | 4 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| **gesamt** | **40** | **7** | **5** | **11** | **8** | **8** | **6** | **2** | **3** | **7** | **5** | **4** | **7** | **113** |
| bakterielle Infektionen mit tödlichen Verläufen nach Gabe von | | | | | | | | | | | | | | |
| EK | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Pool-TK | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| Apherese-TK | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 |
| GFP | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **gesamt** | **7** | **1** | **1** | **1** | **1** | **0** | **0** | **1** | **0** | **1** | **0** | **0** | **1** | **14** |

Meldehäufigkeit bestätigter transfusionsbedingter bakterieller Infektionen für den Zeitraum

| | 2001 – 2004 | | 2005 – 2008 | | 2009 – 2012 | | 2013+2014 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | transfundierte Präparate* x $10^6$ | TTBI (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate* x $10^6$ | TTBI (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate* x $10^6$ | TTBI (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate* x $10^6$ | TTBI (gesamt) auf $10^6$ |
| EK | 16,340 | (9) **0,55** | 17,417 | (14) **0,80** | 17,855 | (6) **0,34** | 7,75 | (5) **0,65** |
| TK | 1,311 | (18) **13,73** | 1,671 | (18) **10,77** | 1,894 | (11) **5,81** | 0,97 | (6) **6,19** |
| GFP | 4,781 | (0) **0,00** | 4,474 | (1) **0,22** | 4,88 | (0) **0,00** | 1,67 | (0) **0** |

Die hellblau unterlegte Spalte links markiert die Einführung des Pre-donation sampling (2002).
Die hellblau unterlegten Kästchen markieren die AK-Blut-Empfehlung für eine auf vier Tage verkürzte TK-Haltbarkeit (2008).
* errechneter Verbrauch

**Tabelle 6:** Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen bei bestätigten Fällen von transfusionsbedingten bakteriellen Infektionen (1997 – 2014)

| Mikroorganismus | Anzahl der Blutkomponenten Erregernachweis bei Empfänger/Blutprodukt | | | | Krankheitsverlauf der Empfänger | | Todesfälle nach Gabe von | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gattung/Spezies | EK | TK | GFP | total | nicht tödlich | tödlich | EK | TK |
| **Erreger mit niedriger (Human-)Pathogenität** | | | | | | | | |
| *Staphylococcus capitis, epidermidis, hominis, saprophyticus und spp. Micrococcus luteus, Corynebacterium spp. Propionibacterium acnes* | 18 | 27 | 2 | 47 | 46 | 1 | 0 | 1 |
| **Erreger mit mittlerer/hoher Pathogenität** | | | | | | | | |
| *Staphylococcus aureus Streptococcus pyogenes und agalactiae Bacillus cereus, Escherichia coli Enterobacter erogenes, amnigenus Klebsiella oxytoca, pneumonia Pantoea agglomerans, Serratia marcescens, Yersinia enterocolitica, Enterococcus spp. Acinetobacter Iwoffii, Pseudomonas aeruginosa Stenotrophomonas maltophilia* | 26 | 37 | 3 | 66 | 53 | 13 | 4 | 9 |
| gesamt | 44 | 64 | 5 | 113 | 99 | 14 | 4 | 10* |

* Transfusion der Thrombozytenkonzentrate am vierten bzw. fünften Tag nach Herstellung

**Tabelle 7:** Meldehäufigkeit bestätigter transfusionsbedingter viraler Infektionen (HCV, HIV, HBV, HEV) pro $10^6$ transfundierter Einheiten

| | 1997–2003 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 1997–2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HCV-Infektionen nach Gabe von | | | | | | | | | | | | | | |
| EK | 7 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| Pool-TK | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Apherese-TK | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| GFP | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| **gesamt** | **19** | **0** | **1** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **20** |
| HIV-Infektionen nach Gabe von | | | | | | | | | | | | | | |
| EK | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| TK | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| GFP | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **gesamt** | **4** | **0** | **0** | **0** | **0** | **1** | **0** | **0** | **1** | **0** | **0** | **0** | **0** | **6** |
| HBV-Infektionen nach Gabe von | | | | | | | | | | | | | | |
| EK | 6 | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 |
| Pool-TK | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Apherese-TK | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| GFP | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| gesamt | 9 | 3 | 3 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 24 |
| HEV-Infektionen nach Gabe von | | | | | | | | | | | | | | |
| EK | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| TK | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 |
| GFP | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| gesamt | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 5 |

| Meldehäufigkeit bestätigter transfusionsbedingter viraler Infektionen für den Zeitraum | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2001 – 2004 | | 2005 – 2008 | | 2009 – 2012 | | 2013 + 2014 | |
| | transfundierte Präparate* x $10^6$ | TBVI (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate* x $10^6$ | TBVI (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate* x $10^6$ | TBVI (gesamt) auf $10^6$ | transfundierte Präparate* x $10^6$ | TBVI (gesamt) auf $10^6$ |
| EK | 16,340 | (5) **0,31** | 17,417 | (8) **0,46** | 17,855 | (1) **0,06** | 7,75 | (1) **0,13** |
| TK | 1,311 | (2) **1,53** | 1,671 | (0) **0,00** | 1,894 | (2) **1,06** | 0,97 | (4) **4,12** |
| GFP | 4,781 | (3) **0,63** | 4,474 | (0) **0,00** | 4,88 | (0) **0,00** | 1,67 | (0) **0,00** |

Die erste hellblau unterlegte Spalte markiert die Einführung der HCV-NAT-Pool-Testung. Die zweite hellblau unterlegte Spalte markiert die Einführung der HIV-NAT-Pool-Testung (1999). Die dritte hellblau unterlegte Spalte markiert die Einführung der Anti-HBc-Einzeltestung.

* errechneter Verbrauch

**Tabelle 8:** Meldungen von AB0-Inkompatibilitäten an das PEI, Ermittlung der Meldehäufigkeit auf der Basis der bestätigten Fälle pro Million angewendeter Erythrozytenkonzentrate

| | | 97 | 98 | 99 | 00 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 10 | 11 | 12 | 13* | 14 | 1997–2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fälle mit bestätigter Gabe von AB0-inkompatiblen Präparaten | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Trans.-Reaktion EK 1a, Meldung | 6 | 1 | 3 | 8 | 3 | 1 | 3 | 3 | 9 | 4 | 2 | 7 | 8 | 4 | 4 | 5 | 15 | 21 | 110 |
| | Trans.-Reaktion GFP 1a, Meldung | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 | 1 | 2 |
| | Zwischenfall 1b, Meldung | | | | | | | | | | | | | 1 | 3 | 2 | 2 | 12 | 29 | 49 |
| AB0-Inkompatibilität mit tödlichen Verläufen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EK | Trans.-Reaktion 1a, Meldung | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 10 |
| Meldehäufigkeit bestätigter AB0-Inkompatibilitäten pro $10^6$ verabreichten EK (Transfusionsreaktionen, Reaktionen und Zwischenfälle) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EK | bestätigte AB0-Inkompatibilität | 18 | | | | 10 | | | | 22 | | | | 29 | | | | 79 | | 158 |
| | transfundierte Einheiten** x $10^6$ | 15,84 | | | | 16,34 | | | | 17,42 | | | | 17,86 | | | | 7,75 | | 75,21 |
| | Fälle pro $10^6$ E | 1,14 | | | | 0,61 | | | | 1,26 | | | | 1,62 | | | | 10,19 | | 2,1 |

* Die erhöhte Anzahl an Meldungen ab 2013 ist durch die sog. 16. AMG-Novelle zu erklären, nach der jeder Verdacht eines schwerwiegenden Zwischenfalls und einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion vom Inhaber einer Zulassung nach § 63i Abs. 2 AMG dem PEI zu melden ist.

** errechneter Verbrauch

**Tabelle 9:** Herstellung und errechneter Verbrauch von Blutkomponenten von 1999 bis 2014
Meldung an das PEI gemäß § 21 TFG

| Jahr | EK | | TK | | GFP | | EK, TK, GFP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Herstellung Einheiten x $10^6$ | Verbrauch* Einheiten x $10^6$ | Herstellung Einheiten x $10^6$ | Verbrauch* Einheiten x $10^6$ | Herstellung Einheiten x $10^6$ | Verbrauch* Einheiten x $10^6$ | Herstellung Einheiten x $10^6$ | Verbrauch* Einheiten x $10^6$ |
| 1999 | 4,28 | 3,99 | 0,41 | 0,32 | 1,81 | 1,74 | 6,50 | 6,05 |
| 2000 | 4,26 | 3,93 | 0,42 | 0,33 | 1,53 | 1,43 | 6,21 | 5,69 |
| 2001 | 4,32 | 4,03 | 0,39 | 0,32 | 1,45 | 1,38 | 6,16 | 5,73 |
| 2002 | 4,45 | 4,12 | 0,38 | 0,33 | 1,28 | 1,23 | 6,11 | 5,68 |
| 2003 | 4,24 | 3,93 | 0,37 | 0,30 | 1,11 | 1,05 | 5,72 | 5,28 |
| 2004 | 4,54 | 4,26 | 0,41 | 0,36 | 1,18 | 1,11 | 6,13 | 5,73 |
| 2005 | 4,56 | 4,29 | 0,43 | 0,38 | 1,09 | 1,03 | 6,08 | 5,70 |
| 2006 | 4,52 | 4,29 | 0,45 | 0,41 | 1,10 | 1,05 | 6,07 | 5,75 |
| 2007 | 4,57 | 4,35 | 0,48 | 0,43 | 1,27 | 1,22 | 6,32 | 6,00 |
| 2008 | 4,71 | 4,49 | 0,51 | 0,45 | 1,23 | 1,17 | 6,45 | 6,11 |
| 2009 | 4,74 | 4,54 | 0,52 | 0,44 | 1,14 | 1,10 | 6,40 | 6,08 |
| 2010 | 4,77 | 4,50 | 0,55 | 0,47 | 1,20 | 1,15 | 6,52 | 6,12 |
| 2011 | 4,76 | 4,48 | 0,57 | 0,49 | 1,13 | 1,14 | 6,46 | 6,11 |
| 2012 | 4,59 | 4,34 | 0,59 | 0,49 | 1,52 | 1,50 | 6,70 | 6,33 |
| 2013 | 4,40 | 3,94 | 0,58 | 0,48 | 0,99 | 0,84 | 5,97 | 5,26 |
| 2014 | 4,31 | 3,81 | 0,53 | 0,49 | 0,92 | 0,83 | 5,76 | 5,13 |

* Berechnung erfolgte aufgrund der Angaben zum Verfall beim Hersteller und Anwender.