

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

**An alle Inhaber einer Zulassung von
zellulären Blutzubereitungen und
therapeutischem Frischplasma (gefrorenes
Frischplasma GFP und lyophilisiertes Plasma
aus Einzelspenden)**

PD Dr. med. Markus Funk
Fachgebietsleiter Pharmakovigilanz II

Telefon / Phone 0+49 (0) 6103 77 3115
Fax +49 (0) 6103 77 1268
E-Mail pharmakovigilanz2@pei.de

11. November 2011

**Abwehr von Arzneimittelrisiken
hier: Abschluss des Stufenplanverfahrens Stufe 1 bezüglich des wissenschaftlichen
Informationsaustausches zum Risiko einer transfusionsassoziierten akuten
Lungeninsuffizienz (TRALI) als Nebenwirkung von Blutzubereitungen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit Schreiben vom 02. November 2010 wurden Sie gebeten, den Nutzen von Risiko minimierenden Maßnahmen bei der Herstellung von Thrombozytenkonzentraten (TK) zu bewerten. Als Risiko minimierende Maßnahme wurde vorgeschlagen, TK-Spenden auf männliche Spender bzw. weibliche Spender ohne Schwangerschaftsanamnese zu beschränken, um so das Auftreten einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz nach der TK-Gabe weitgehend zu verhindern.

An der Umfrage des Paul-Ehrlich-Institutes haben sich 46 pharmazeutische Unternehmer beteiligt. Die Mehrzahl der Blutspendedienste lehnte die vorgeschlagene Maßnahme ab, während eine Minderheit die Einführung der Maßnahme befürwortete. Einige Befürworter empfahlen die Umsetzung der Maßnahme für die Herstellung von gepoolten Thrombozytenkonzentraten mit und ohne Additivlösung, andere für die Herstellung von Apherese TK mit und ohne Additivlösung. Bei der Begründung bezogen sich die meisten Befürworter auf Veröffentlichungen [Goldman M et al. *Transfus Med Rev.* 2005; 19:2-31], in denen eine Häufung von TRALI-Reaktionen bei den Blutkomponenten belegt wurde, die eine größere Plasmarestmenge (> 50 ml) enthielten. Somit könnte ein erhöhtes Risiko einer TRALI-Reaktion bei der TK-Gabe nicht ausgeschlossen werden, auch wenn dies nicht immer mit Meldedaten belegt werden kann. Bekanntermaßen zeigen sich deutliche Unterschiede bei der Melderate von TK assoziierten TRALI-Reaktionen in Deutschland, dem Vereinigten Königreich und Frankreich [Chapman CE et al. *Transfusion.* 2009 49(3): 440-52, Ozier Y et al. *Transfusion.* 2011 51(10): 2102-2110, Keller Stanislawski B et al. *Vox Sang.* 2010 98(1): 70-7]. Die niedrige Melderate in Deutschland wurde hierbei in erster Linie auf ein „Underreporting“ bzw. ein Nichterkennen zurückgeführt, da bisher TRALI-Reaktionen in erster Linie nach Gabe von therapeutischem Frischplasma und weniger nach einer TK-Gabe erwartet wurden.



Im Gegensatz zu dieser Einschätzung sprach sich die Mehrzahl der pharmazeutischen Unternehmer gegen die Einführung weiterer Maßnahmen bei der TK-Herstellung aus. Begründet wurde dies unter anderem mit der Tatsache, dass seit der Einführung der TRALI reduzierenden Maßnahmen für therapeutisches Plasma (Bescheid vom 10.06.2009) keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse bzw. Hämovigilanzdaten vorliegen, die eine Zunahme des als gering eingestuften Risikos für TK belegen. Diese Einschätzung bezog sich ausdrücklich auf TK, die von deutschen Blutspendeeinrichtungen hergestellt wurden. Auf der Grundlage dieser Daten gelte weiterhin die im Jahr 2009 getroffene Risikoabwägung, nach der TRALI minimierende Maßnahmen auf die Herstellung von therapeutischem Frischplasma beschränkt bleiben sollten. Bei der Risiko-Nutzen-Bewertung müsse zudem berücksichtigt werden, dass bei einer Ausweitung dieser Maßnahme, die Patientenversorgung aufgrund der kurzen TK-Haltbarkeit gefährdet werden könne.

Um das aktuelle Risiko von TK assoziierten TRALI-Reaktionen genauer beziffern zu können, hat das Paul-Ehrlich-Institut erneut die gemeldeten TRALI-Fälle ausgewertet, die vor und nach der Einführung der TRALI minimierenden Maßnahmen (2009) dokumentiert wurden. Die Hämovigilanzdaten sind in der Tabelle 1 dargestellt (s. auch [Funk MB et al. Vox Sang. 2011]).

Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, ist die Anzahl der gemeldeten und bestätigten immunogenen TRALI-Fälle seit der Einführung der Sicherheitsmaßnahme 09/2009 für alle Blutkomponenten rückläufig. Bei Anwendung von therapeutischem Frischplasma zeigte sich schon für die Zeiträume 2008 zu 2009 ein deutlicher Rückgang der gemeldeten und bestätigten immunogenen TRALI-Reaktionen. In den Jahren 2010 und 2011 konnte kein immunogenes TRALI- Ereignis nach FFP-Gabe bestätigt werden. Die seit 2007 niedrige Melderate von TRALI-Reaktionen im Zusammenhang mit der TK-Gabe war auch in den folgenden Jahren konstant niedrig. Die Bedeutung eines möglichen „Underreporting“ kann anhand der vorliegenden Daten nur schwer eingeschätzt werden. Die Anzahl der gemeldeten aber nicht bestätigten TRALI- Verdachtsfälle ist jedoch nicht in gleichem Maß rückläufig wie die Zahl der bestätigten Reaktionen.

Auf der Basis dieser Meldedaten hält das Paul-Ehrlich-Institut zum jetzigen Zeitpunkt keine weiteren Maßnahmen im Zusammenhang mit der Gabe von TK für erforderlich. Das Stufenplanverfahren kann daher abgeschlossen werden.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag



Dr. med. M. Funk
Fachgebietsleiter Pharmakovigilanz II, Paul-Ehrlich-Institut

Anlage 1

Meldehäufigkeiten immunogener und nicht immunogener TRALI- Ereignisse und assoziierter Todesfälle

TRALI	2007	2008	2009*	2010	bis 11/ 2011
Gemeldete TRALI- Verdachtsfälle	93	92	81	59	67
Nach IHN** Kriterien bestätigt	23	19	15	4	2
Nicht - immunogenes TRALI (IHN)	5	5	3	3	1
Immunogenes TRALI (nach IHN)	18	14	12	1	1
Auswertung der immunogenen TRALI- Reaktionen					
Weibliche Spender	17	13	12	0	1
Männliche Spender	1	1	0	1	0
EK- Spender	1	0	4	1	0
TK- Spender	1	1	3	0	1
GFP- Spender	16	13	5	0	0
Todesfälle nach EK-Gabe	0	0	0	0	0
Todesfälle nach TK-Gabe	0	0	1	0	0
Todesfälle nach GFP-Gabe	5	5	0	0	0

*Einführung der Risiko - minimierenden Maßnahmen für therapeutisches Frischplasma

** IHN: International Hemovigilance Network