

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An alle Inhaber einer Zulassung von zellulären Blutzubereitungen und therapeutischen Frischplasmen, sowie Inhaber einer Genehmigung oder Zulassung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen

nachrichtlich an alle Stufenplanbeteiligte, Verbände, betroffene Behörden, Geräte-Hersteller

Prof. Dr. med. Markus Funk
Fachgebietsleiter Pharmakovigilanz II

Telefon / Phone 0+49 (0) 6103 77 3116
Fax +49 (0) 6103 77 1268
E-Mail pharmakovigilanz2@pei.de

27. April 2020

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Paul-Ehrlich-Institut verweist auf die folgende

Empfehlung risikominimierender Maßnahmen zur Prävention von Spenderreaktionen bei der Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen durch Apherese

Nach AMG §§ 62 und 63i ist das Paul-Ehrlich-Institut für die Koordinierung von Maßnahmen zur Erfassung und Auswertung von Risiken bei Empfängern wie auch bei Spendern von Blutzubereitungen zuständig.

Vorkommnisse

Dem Paul-Ehrlich-Institut als zuständiger Überwachungsbehörde wurden

- schwerwiegende unerwünschte Reaktionen bei Plasmaspendern sowie
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Spende von Blutbestandteilen bei der Verwendung von Apheresesystemen gemeldet, die im Besonderen zwei Risiken betreffen:
- Die Verwechslung von Kochsalz- und Zitrat-Beuteln aufgrund gleicher Konnektoren, die zu behandlungsbedürftigen Zitratreaktionen während des Rückgabeprozesses geführt haben.
 - Fehlerhafte (unzureichende, ausbleibende oder unkontrollierte) Zitratzufuhr, die nicht durch einen Gerätealarm erkannt, sondern erst z. B. durch Gerinnselbildung in der BMB Glocke, der Plasmaflasche bzw. dem Endprodukt erfasst wurde. Einige der betroffenen Spender wurden daraufhin stationär überwacht, um eine mögliche Thrombusbildung rechtzeitig erkennen zu können. Bei anderen wurden weitere Apheresen nötig, um das gewünschte Endprodukt (z. B. CAR-T-Zellen) herstellen zu können.



Bereits im Jahr 2009 kam es in Frankreich zu einer tödlichen Zitratreaktion bei einem Plasmaspender, die durch den inkorrekten Anschluss der Antikoagulan-Lösung an den Kochsalz-Zufluss verursacht wurde. Dies führte zu einer Empfehlung der European Blood Alliance (EBA - Eurapheresis Group Report, 15 June 2010) unter Mitarbeit der Plasmaverarbeitenden Industrie zur Risikominimierung, z. B. durch die Nutzung unterschiedlicher Konnektionssysteme. Weiterhin empfahl die Alliance of Blood Operators seit 2013 (s. IMDRF Open Stakeholder Meeting, Nice 20 March 2013) eine Standardisierung der Apherese-Konnektoren, um die Spendersicherheit zu verbessern.

Regulatorische Maßnahmen

Die o. g. Meldungen führten zu einer Erfassung und Bewertung aller seit 2014 gemeldeten Fälle durch das Paul-Ehrlich-Institut, zu einem Informationsaustausch mit einem Geräte-Hersteller und zu einer Abstimmung mit dem für Medizinprodukte zuständigen Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Die Datenbankrecherche der Bundesoberbehörden ergab für den Zeitraum 2014 bis Ende 2019 folgende Meldungen:

- 3 Fälle von Verwechslungen der Antikoagulan- und NaCl-Zufuhr
- 13 Fälle von fehlerhafter Antikoagulanzzufuhr (u. a. auch zu schneller Zufluss)
- In 6/16 Fällen erfolgten Fehlermeldungen jeweils erst nach Auftreten des Ereignisses (z. B. „Rückgabedruck zu hoch“, „Luft zu früh erkannt“)
- In 10/16 Fällen erfolgte keine Warnung
- In vier dieser Fälle erfolgten Krankenhauseinweisungen, in zwei Fällen wurde eine empfohlene Krankenhauseinweisung vom Spender abgelehnt
- In einem Fall wurden erhöhte D-Dimere festgestellt, die auf eine reaktive Fibrinolyse hindeuteten
- In 3 Fällen wurden zusätzliche Apheresen zur Gewinnung von Stammzellen oder autologen Lymphozyten notwendig

In den o. g. Fällen kam es zu einer Fehler-Anzeige auf dem Display des betroffenen Gerätes, jedoch ohne eine gleichzeitige optische oder akustische Alarmierung. Bei einem unzureichenden Zitratfluss kann somit derzeit weder das Risiko für Spender reduziert noch ein Qualitätsmangel des Produktes ausgeschlossen werden.

Risikobewertung

Die Auswirkungen eines fehlenden oder übermäßigen Zitratzuflusses stellen für die Spender ein bedeutsames Risiko dar, da dies einerseits zu einer Gerinnselbildung bzw. einer Gerinnungsaktivierung mit der Gefahr von Thromboembolien, andererseits zu einer Zitratreaktion-/intoxikation mit einem möglichen konsekutivem Nierenversagen, Hirn- und Lungenödem führen kann. Die aktuelle Geräteausstattung von Apheresesystemen wie auch die Warnfunktionen sind nach Einschätzung des Paul-Ehrlich-Institutes unzureichend, um die beschriebenen Risiken ausreichend zu reduzieren.

Empfehlung

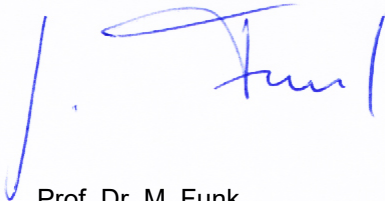
Die o. g. Risiken können sowohl bei der Plasmapherese wie auch bei der Gewinnung anderer Blutbestandteile auftreten (z. B. Gewinnung von Stammzellen). Das Paul-Ehrlich-Institut empfiehlt daher die folgenden Risikominimierenden Maßnahmen bei der Verwendung von Geräten und Beutelsystemen zur Gewinnung von Blutbestandteilen am Spendeplatz:

- Eindeutige Kennzeichnung der Konnektoren für den Antikoagulanzzufluss, wie auch für den NaCl-Zufluss, z. B. mittels Aufklebern / Markierungen
- Warnhinweis zur Verwechslungsgefahr von Antikoagulanzzufluss und NaCl-Zufluss, der sichtbar am Gerät angebracht werden sollte (Aufkleber)
- Verwendung von Tropfkammern zur verbesserten visuellen Kontrolle des Antikoagulanzzuflusses

Des Weiteren verweist das PEI ausdrücklich auf die Verpflichtungen der Spendeinrichtungen nach AMG §63i, das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen bei Spendern sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Rahmen von Blut- und Plasmaspenden an die zuständigen Bundesoberbehörden zu melden.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Prof. Dr. M. Funk