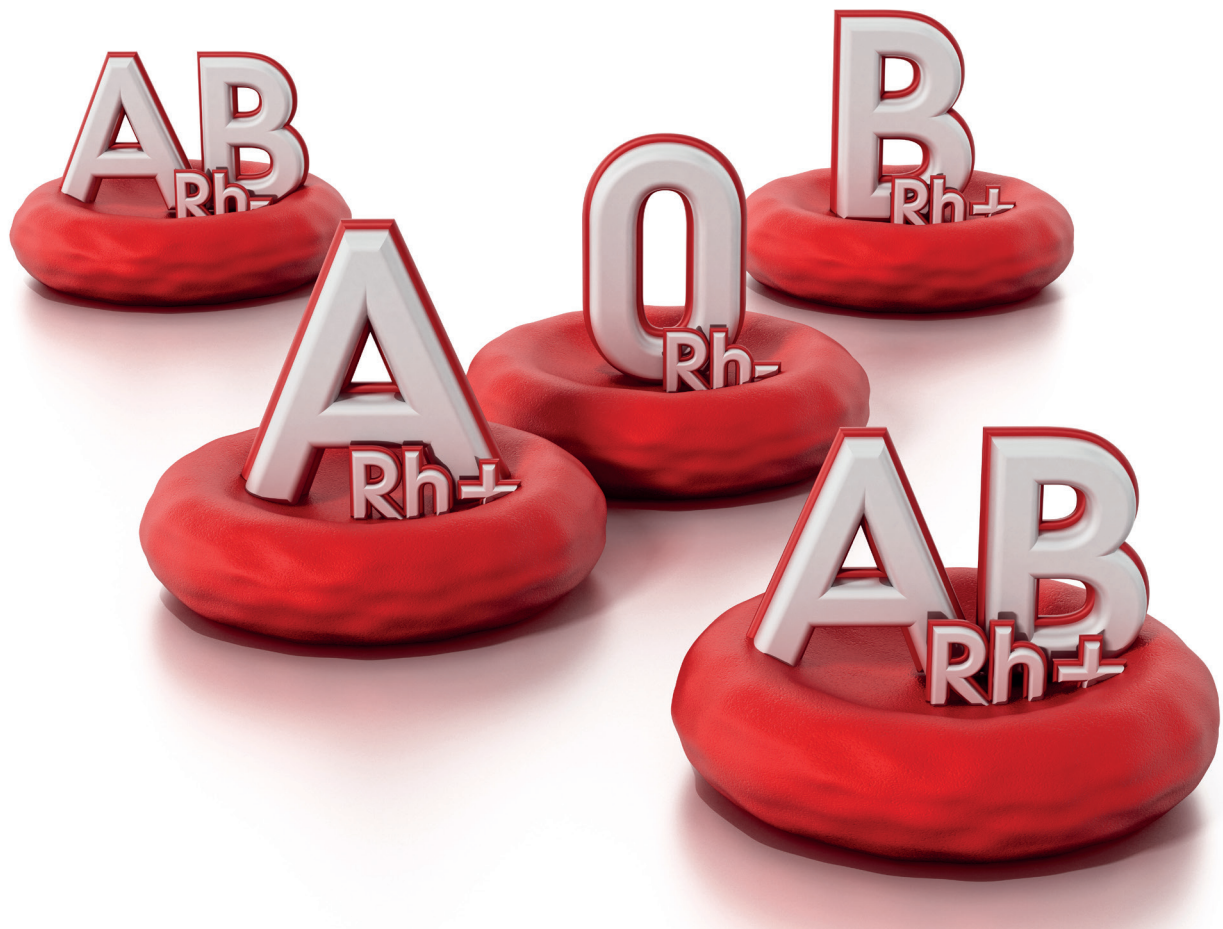


// HÄMOVIGILANZBERICHT DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS //

2021

Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden
Reaktionen und Zwischenfällen nach §63i 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. Susanne Müller
Dr. Britta Meyer
Fachgebiet SBD 2, PEI
Tel.: +49 (0)6103/77–3116
E-Mail: biovigilance@pei.de

Lektorat und Layout

Kirsten Külker, Berlin

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

An dem Hämovigilanz-Bericht haben mitgearbeitet:

Cornelia Witzhausen¹, Dr. Philipp Berg¹, Olaf Henseler², Dr. Gabriele Ruppert-Seipp¹, Sarah Fiedler¹, Hengameh Aghili Pour¹, Stefano Orru¹, Klaudia Wesp¹, Dr. Sarah Kehr¹, Daniel Lauber-Nöll¹, Dr. Dirk Mentzer¹

¹Abteilung SBD: Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika

²Abteilung HZG: Hämatologie, Zell- und Gentherapie

Bitte diesen Bericht wie folgt zitieren:

Funk MB, Müller S, Meyer B et al. 2023. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2021: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG.

Available from: www.pei.de/haemovigilanzbericht.

Das Paul-Ehrlich-Institut informiert über die Veröffentlichung des jährlichen Hämovigilanz-Berichts u. a. in seinem allgemeinen monatlich erscheinenden Newsletter. Unter folgendem Link ist die Anmeldung möglich: www.pei.de/newsletter.

ISSN (Internet) 2192-2314

In diesem Bericht werden zur Vereinheitlichung geschlechterneutrale Formulierungen verwendet. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird jedoch bei einigen Bezeichnungen die männliche Form verwendet. Es sind ausdrücklich im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter gemeint. Die verkürzte Sprachform hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung. Ausnahmen gelten für konkrete Fallbeschreibungen.

// Inhaltsverzeichnis //

1.	Einleitung	4
2.	Abkürzungen	5
3.	Methoden	6
4.	Ergebnisse	8
4.1	Allgemeiner Überblick schwerwiegende unerwünschte Transfusionsreaktionen (SAR)	8
4.1.1	Überblick Todesfälle	9
4.2	Akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktionen (ATR)	10
4.3	Transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO)	10
4.4	Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	11
4.5	Transfusionsassoziierte Dyspnoe (TAD)	16
4.6	Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR)	16
4.7	Febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktionen (FNHTR)	17
4.8	Sonstige Transfusionsreaktionen	18
4.9	Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen (TBBI)	18
4.10	Transfusionsbedingte virale Infektionen (TBVI)	20
4.11	Vom Spender ausgehende Rückverfolgungsverfahren (RW)	21
4.12	Fehltransfusionen (Fehl-TF)	22
4.13	Schwerwiegende Zwischenfälle (SAE)	26
4.14	Schwerwiegende Reaktionen bei der Spende (Spende-SAR)	26
5.	Zusammenfassung	30
6.	Literatur	31
7.	Abbildungen und Tabellen	32
	<i>Abbildung 1: Jährliche Anzahl bestätigter schwerwiegender Transfusionsreaktionen (2000–2021)</i>	32
	<i>Abbildung 2: Prozentuale Änderung des Verbrauchs an Blutkomponenten (2000–2021)</i>	32
	<i>Tabelle 1: Verbrauch von Blutkomponenten (2000–2021)</i>	33
	<i>Tabelle 2: Gesamtzahl gemeldeter schwerwiegender Transfusionsreaktionen (SAR), bestätigter Transfusionsreaktionen und Anteil assoziierter Todesfälle (1997–2021)</i>	33
	<i>Tabelle 3: Bestätigte Verdachtsmeldungen auf schwerwiegende allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktionen Grad III und IV (ATR), assoziierte Todesfälle und Rate der bestätigten ATR, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2000–2021)</i>	34
	<i>Tabelle 4: Bestätigte Verdachtsmeldungen auf schwerwiegende transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO), assoziierte Todesfälle und Rate der bestätigten TACO, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2009–2021)</i>	34
	<i>Tabelle 5: Bestätigte Verdachtsmeldungen schwerwiegender transfusionsassoziiertes akuter Lungeninsuffizienz TRALI, assoziierter Todesfälle und Rate der bestätigten TRALI, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2000–2021)</i>	35
	<i>Tabelle 6: Bestätigte Verdachtsmeldungen schwerwiegender transfusionsassoziiertes Dyspnoe (TAD) und Rate der bestätigten TAD, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2012–2021)</i>	35
	<i>Tabelle 7: Bestätigte Verdachtsmeldungen schwerwiegender hämolytischer Transfusionsreaktionen (HTR), assoziierter Todesfälle und Rate der bestätigten HTR, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2000–2021)</i>	36
	<i>Tabelle 8: Bestätigte Verdachtsmeldungen febriler nicht hämolytischer Transfusionsreaktionen (FNHTR) und Rate der bestätigten FNHTR, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2012–2021)</i>	36
	<i>Tabelle 9: Bestätigte Verdachtsmeldungen schwerwiegender transfusionsbedingter bakterieller Infektionen (TBBI), assoziierter Todesfälle und Rate der bestätigten TBBI, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2000–2021)</i>	37
	<i>Tabelle 10: Nachgewiesene Krankheitserreger bei 45 Blutempfängern mit bestätigter TBBI, die im Zeitraum 2011–2021 gemeldet wurden</i>	38
	<i>Tabelle 11a: Bestätigte Verdachtsmeldungen transfusionsbedingter viraler und bakterieller Infektionen (TBVI u. TBBI) (2000–2021)</i>	39
	<i>Tabelle 11b: Rate der TBVI, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2000 – 2021)*</i>	40
	<i>Tabelle 12: Meldungen von Fehltransfusionen mit schwerwiegenden Reaktionen (SAR) beim Empfänger (2000–2021)</i>	40
	<i>Tabelle 13: Raten bestätigter Verdachtsmeldungen schwerwiegender Transfusionsreaktionen (SAR), zusammengefasst für den Zeitraum 2000–2021, jeweils bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten EK, TK und Plasma</i>	41
	<i>Tabelle 14: Bewertung von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen</i>	41
	<i>Tabelle 15: Definition der schwerwiegenden Transfusionsreaktionen gemäß ISBT</i>	42



// 1. Einleitung //

Der Hämovigilanzbericht 2021 bezieht sich erneut auf ein Jahr, in dem die Bedeutung von SARS-CoV-2 für die Blutsicherheit und Blutversorgung intensiv diskutiert wurde.

Da im Blut von SARS-CoV-2-Infizierten ohne Krankheitssymptome keine Virus-RNA nachgewiesen werden konnte (fehlende Virämie), gibt es auch weiterhin keine Hinweise auf ein Risiko für transfusionsbedingte SARS-CoV-2-Transmissionen [1, 2]. Das Paul-Ehrlich-Institut verweist in diesem Zusammenhang auf die unverändert gültigen Spenderanforderungen, wie sie in den Richtlinien Hämotherapie beschrieben werden [3]. Auch eine Rückstellung von Blutspendern nach einer SARS-CoV-2-Impfung ist nach diesen Vorgaben nicht erforderlich [4].

Aufgrund von proaktiven Maßnahmen der Blutspendeeinrichtungen und einer engen Zusammenarbeit mit den Behörden und nationalen Gremien, wie dem AK-Blut, konnte eine Unterversorgung mit Blutkomponenten in Deutschland weitgehend verhindert werden.

Mit Blick auf die Sicherheit der Blutprodukte standen in den letzten Jahrzehnten Maßnahmen zur Verminderung des Transmissionsrisikos für pathogene Erreger zu Recht im Vordergrund. Die Sicherheit von Blutprodukten wird jedoch von vielen weiteren Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen z. B. auch die Vermeidung von Verwechslungen bei der Abnahme von Kreuzblut, die adäquate Auswahl patientenkompatibler Blutprodukte und schlussendlich die korrekte Zuordnung des fertigen Produktes zum vorgesehenen Empfänger auf der Station oder in der Praxis. Die Dokumentations- und Meldepflichten von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten dienen in erster Linie dazu, den hohen Sicherheitsstandard von Transfusionen zu gewährleisten und stetig zu verbessern. Der diesjährige Hämovigilanzbericht befasst sich in diesem Zusammenhang schwerpunktmäßig mit dem Thema der ABO-inkompatiblen Fehltransfusionen.

Weiterhin beinhaltet der Hämovigilanzbericht 2021 wie gewohnt eine Zusammenstellung aller Spontanmeldungen aus dem Jahr 2021 zu schwerwiegenden unerwünschten Transfusionsreaktionen (serious adverse reactions, SAR), zu schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen bei Spendenden (Spende-SAR) sowie zu schwerwiegenden Zwischenfällen (serious adverse events, SAE) in der Transfusionskette und führt die vergleichende Analyse mit den Meldungen der Vorjahre fort [5].

Wie auch in den vergangenen Jahren limitiert die teilweise unzureichende Datenqualität die korrekte Einordnung und folglich die Kausalitätsbewertung. Am häufigsten fehlten hierzu Angaben zur Blutgruppe der transfundierten Präparate, zur Durchführung und zum Ergebnis des Bedside-Tests oder zu den Ergebnissen der immunhämatologischen, laborchemischen oder mikrobiologischen Abklärung. Besonders wichtig für die Erhöhung der Datenqualität sind möglichst vollständig ausgefüllte Meldeformulare inklusive der zugehörigen zusätzlichen Formblätter. Die Meldeformulare wurden 2022 aktualisiert und sind auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Institutes abrufbar, ebenso finden sich hier auch die aktualisierten Definitionen in Anlehnung an die IHN-Kriterien [6]. Trotz der genannten Limitationen ermöglichen die Meldungen gemäß §63i AMG [7] jedoch insgesamt eine Dokumentation und Bewertung des Sicherheitsstandards von Blutkomponenten in Deutschland sowie eine Bewertung des Nutzens von risikominimierenden Maßnahmen.

// 2. Abkürzungen //

Ag	Antigen
Ak	Antikörper
AK Blut	Arbeitskreis Blut
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
A-TK	Apherese-Thrombozytenkonzentrat (e)
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATR	akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion (en)
BE	Blutspendeinrichtung (en)
BNP	Brain Natriuretic Peptides
CMV	Cytomegalie-Virus
EK	Erythrozytenkonzentrat (e)
EBV	Eppstein-Barr-Virus
FNHTR	febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktionen
GIFT	Granulocyten-Immunfluoreszenztest
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HEV	Hepatitis-E-Virus
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leucocyte Antigen (s)
HNA	Human Neutrophil Antigen (s)
HPA	Human Platelet Antigen (s)
HTR	hämolytische Transfusionsreaktion (en)
ISBT	International Society of Blood Transfusion
NAT	Nukleinsäure-Amplifikations-Technologie
NUP	Nachuntersuchungsprobe (n)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
P-TK	Pool-Thrombozytenkonzentrat (e)
PTP	posttransfusionelle Purpura
RVV	Rückverfolgungsverfahren
SAE	schwerwiegender unerwünschter Zwischenfall (Zwischenfälle) (serious adverse event[s])
SAR	schwerwiegende unerwünschte Transfusionsreaktion (en) (serious adverse reaction[s])
TACO	Transfusion-Associated Circulatory Overload/transfusionsassoziierte Volumenüberladung
TAD	transfusionsassoziierte Dyspnoe
TBBI	transfusionsbedingte bakterielle Infektion (en)
TBVI	transfusionsbedingte virale Infektion (en)
TFG	Transfusionsgesetz
TK	Thrombozytenkonzentrat (e)
TRALI	transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz
WNV	West-Nil-Virus



// 3. Methoden //

Jede Spontanmeldung des Verdachts einer SAR bei der Spende oder bei der Transfusion wird im PEI erfasst und Initialmeldungen werden ggf. durch gezielte Nachfragen ergänzt. Tabelle 14 (Anhang) gibt eine Übersicht, wie der Zusammenhang einer SAR mit der Transfusion gemäß den Kriterien aus Anhang II Teil B „Ernste unerwünschte Reaktionen – Zuordnungsstufen“ der Richtlinie 2005/61/EG [8] bewertet wird. Eine SAR gilt als bestätigt, wenn der kausale Zusammenhang mit „sicher“ oder „wahrscheinlich“ bewertet wurde, sofern die SAR sich auf eine TRALI, eine HTR, eine TBBI, eine TBVI oder eine Fehltransfusion bezieht. Da insbesondere für allergische und anaphylaktische Transfusionsreaktionen (ATR), febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktionen (FNHTR), transfusionsassoziierte Dyspnoe (TAD) und teilweise auch für die transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO) eindeutige, klinisch messbare Parameter fehlen, die den Zusammenhang einer SAR mit der Transfusion zweifelsfrei belegen können, werden für diese letztgenannten SAR auch Ereignisse mit einem möglichen Zusammenhang als bestätigte schwere Transfusionsreaktionen klassifiziert. Gemeldete Todesfälle werden nur dann als bestätigte ursächliche Transfusionsreaktion bewertet, wenn der klinische Verlauf der SAR und ggf. zusätzlich erhobene Laborparameter oder Obduktionsbefunde für einen gesicherten oder wahrscheinlichen kausalen Zusammenhang mit der Transfusion der Blutkomponente sprechen. Die bestätigten SAR werden summarisch zusammengefasst und mit der Anzahl der nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG) als transfundiert berechneten Blutkomponenten [9] ins Verhältnis gesetzt und als Rate pro Million transfundierte Einheiten dargestellt. Für SAR, bei denen aufgrund einer Mehrfachtransfusion nur schwer das verantwortliche Produkt bestimmt werden kann oder bei denen patientenindividuelle Faktoren zur Reaktion beitragen, wird die Anzahl der bestätigten Fälle in die Berechnung der Melderate einbezogen. Dies führt zu einer Änderung der Berechnung von Melderaten bei TBBI- und TBVI-Fällen. Hier wurde für 2021 die Rate bezogen auf die Anzahl betroffener Produkte pro 10^6 transfundierter Produkte für die jeweilige Produktart ermittelt. Da in manchen Fällen Patienten mehr als nur ein betroffenes Produkt erhielten, ermöglicht dies eine genauere Darstellung des Transmissionsrisikos für die jeweilige Produktgruppe.

Spende-SAR, die seitens der Blutspendeeinrichtungen (BE) als Folge von Vollblut- oder Apheresespenden gemeldet werden, lassen sich einerseits nach Art der Reaktion zusammenfassen und werden zum anderen als Rate bestätigter SAR pro Anzahl der jeweiligen Spenden aller meldenden BE dargestellt.

Die gesetzlichen Grundlagen für die Meldungen von SAE und SAR seitens der BE sind in § 63i Arzneimittelgesetz (AMG) [7] und für die behandelnden Ärzte in den §§ 14 und 16 TFG [10] festgeschrieben. Für diese Meldungen werden standardisierte Formulare auf der PEI-Homepage angeboten [6]. Der meldende Arzt dokumentiert auf den Meldeformularen die Transfusion betreffende Informationen, wie Zeitpunkt der Transfusion, Art der verabreichten Blutkomponente/n und Verlauf der Transfusionsreaktion. Erforderliche Angaben zur transfundierten Person sind Geburtsdatum, Geschlecht, Indikation zur Transfusion, Grunderkrankung/en sowie relevante Begleiterkrankungen und -medikation. Die in die Herstellung der betreffenden Blutkomponenten involvierten BE ergänzen die Angaben durch spezifische Daten zu den jeweiligen Spendern sowie evtl. zu weiteren aus den Spenden hergestellten Blutprodukten. Zusätzlich melden die BE Ergebnisse durchgeführter Laboruntersuchungen und ggf. die Einleitung eines RVV [10, 11, 12]. Im Fall von Spende-SAR sind außerdem die Art der Spende und der Spende-SAR anzugeben. Fehltransfusionen ohne Transfusionsreaktion sowie Fehler in der

Transfusionskette, die zu einer Fehltransfusion hätten führen können, sind der Bundesoberbehörde nach § 63i AMG [7] von den pharmazeutischen Unternehmern als SAE zu melden (16. Novelle des AMG). Bei Fehltransfusionen mit einer Transfusionsreaktion besteht auch für den behandelnden Arzt eine Meldepflicht nach § 16 Abs. 2 TFG [10, 12]. Da von den behandelnden Ärzten in den meisten Fällen schwerwiegende Reaktionen und schwerwiegende Zwischenfälle gemeldet werden, liegen dem PEI nur sporadisch Informationen zu nicht schwerwiegenden Ereignissen vor. In dem Hämovigilanzbericht werden daher nur die Fehltransfusionen mit (potenziell) schwerwiegenden Reaktionen dargestellt.

Die Berechnung der Häufigkeiten bestätigter SAR basiert auf den Meldungen nach § 21 TFG zu dem Verkauf und Verfall von Erythrozytenkonzentraten (EK), Thrombozytenkonzentraten (TK) und Plasmen und der daraus berechneten Anzahl an transfundierten Einheiten (Stichtag 08.09.2022 [9]).

Im ersten Teil des Hämovigilanzberichts werden die im Berichtszeitraum 2021 erhobenen Daten dargestellt; die Tabellen und Abbildungen im Anhang führen die summarische Erfassung der Hämovigilanzdaten fort.

// 4. Ergebnisse //

4.1 Allgemeiner Überblick schwerwiegende unerwünschte Transfusionsreaktionen (SAR)

In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass unter den Meldenden häufig Unsicherheit bezüglich der Unterscheidung von schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Transfusionsreaktionen herrscht. Dies betrifft vornehmlich Fälle von ATR und FNHTR. Die Definitionen in Anlehnung an die aktualisierte Fassung der Definitionen der International Society for Blood Transfusion Haemovigilance working party and International Haemovigilance Network werden seit August 2022 auf der Homepage des PEI in der Rubrik Hämovigilanz unter „Meldeformulare“ zur Verfügung gestellt [6, 13]. Für die Bewertung der Schwere einer Reaktion ist es wichtig zu betonen, dass für den Schweregrad die Symptomatik und nicht die Dauer der Symptome ausschlaggebend ist.

Von den 908 im Jahr 2021 insgesamt gemeldeten Verdachtsfällen einer schwerwiegenden unerwünschten Transfusionsreaktion (Definition siehe Anhang Tabelle 15) wurde für 619 ein kausaler Zusammenhang mit der Gabe von Blutkomponenten bestätigt. In sieben Fällen wurde die Transfusionsreaktion zumindest als mit ursächlich für den tödlichen Verlauf eingestuft.

Tabelle 4.1: Überblick über die 2021 gemeldeten Verdachtsfälle auf schwerwiegende unerwünschte Transfusionsreaktionen (SAR), bestätigte SAR sowie Todesfälle infolge einer Transfusion

	SAR 2021	gemeldet	bestätigt	davon Todesfälle
1	Fehltransfusionen	30	29	3
2	Inkompatibilität*	1	1	0
3	ATR Grad I/II	118	101	0
4	ATR Grad III/IV	202	175	0
5	TACO	78	67	1
6	TRALI	55	9	2
7	TAD	24	20	0
8	HTR	77	20	0
9	FNHTR	200	181	0
10	TBBI	31	5	1
11	HCV, HIV, HBV	12	0	0
12	HEV	4	1**	0
13	andere TBVI***	2	0	0
14	PTP	3	2	0
15	sonstige	71	8	0
	Summe	908	619	7

* Die Kategorie „Inkompatibilität“ enthält einen Fall eines nachträglich erkannten Anti-e-Alloantikörpers nach notfallmäßiger Transfusion von zwei ungekreuzten e-positiven Erythrozytenkonzentraten. Eine Hämolyse war nicht sicher nachzuweisen.

** Der HEV-Übertragungsfall ereignete sich im Jahr 2020 und wurde 2021 nachgemeldet. Der Patient erhielt im fraglichen Zeitraum zwei HEV-positive Plasmen, die 2019 gespendet worden waren.

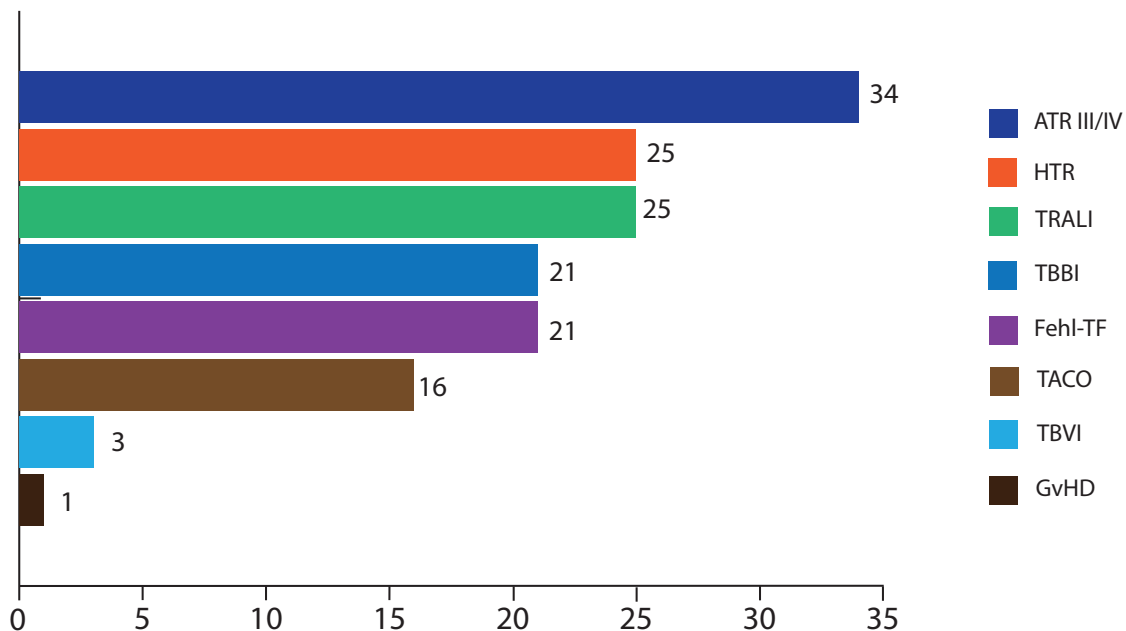
*** Die Kategorie „andere TBVI“ enthält jeweils einen nicht bestätigten Verdacht einer CMV- und einer EBV-Übertragung.

4.1.1 Überblick Todesfälle

Im Jahr 2021 wurden insgesamt sieben Todesfälle gemeldet, bei denen der Zusammenhang zur Transfusion als sicher oder wahrscheinlich bewertet wurde. Drei der sieben Fälle entfallen auf AB0-inkompatible Fehltransfusionen. In zwei weiteren Fällen waren in einem Fall die Transfusion eines Apherese-TK und in dem zweiten Fall die kombinierte Komponentengabe als Auslöser für eine TRALI zumindest mitursächlich für den letalen Verlauf der Grunderkrankung. Ein Patient verstarb an einer Sepsis durch *Serratia marcescens* nach Transfusion eines kontaminierten Pool-TK-Präparates. Des Weiteren gab es einen Todesfall im Zusammenhang mit einem TACO nach Transfusion eines EK.

Damit sind während des Beobachtungszeitraums von 25 Jahren (1997–2021) insgesamt 146 Todesfälle auf die Gabe von Blutkomponenten zurückzuführen. Mit 34 gemeldeten Fällen wurden seither ATR Grad III und IV als häufigste Todesursache dokumentiert, gefolgt von HTR (25 Fälle), TRALI (25 Fälle), TBBI (21 Fälle), Fehltransfusionen (21 Fälle), TACO (16 Fälle) und TBVI (drei Fälle) sowie einem Todesfall durch eine GvHD im Jahr 2001; Letzterer im Zusammenhang mit einer Massivtransfusion von 17 EK, 20 GFP und 13 TK (siehe Abbildung 4.1 und Anhang Tabelle 2). Bei den durch TRALI verursachten Todesfällen wurden 20 vor und fünf nach Einführung der Auflage zur Verringerung des Risikos einer TRALI durch spezifische Spenderselektion bzw. -testung [14] gemeldet (siehe Anhang Tabelle 5).

Abbildung 4.1.1: Anzahl schwerwiegender unerwünschter Transfusionsreaktionen mit tödlichem Ausgang (1997–2021)



4.2 Akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktionen (ATR)

ATR sind hauptsächlich durch einen klinischen Symptomenkomplex und nicht durch spezifische Laborparameter definiert. Da diese Symptome, sieht man von der Ausbildung von Urtikaria oder dem Symptom Juckreiz ab, unspezifisch sind und mit Symptomen anderer Transfusionsreaktionen wie Dyspnoe oder febrilen Reaktionen überlappen können, ist es nahezu unmöglich, ATR im Einzelfall als „gesichert“ zu bewerten. Bei den 2021 als bestätigt erfassten ATR Grad III und IV handelt es sich daher meistens um Fälle mit wahrscheinlicher oder möglicher Kausalität.

Es zeigt sich erneut, dass schwere allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktionen häufiger nach einer TK-Gabe vorkommen als nach Gabe anderer Blutkomponenten (siehe auch Anhang, Tabellen 3 und 13).

Tabelle 4.2: Anzahl der Verdachtsmeldungen zu ATR Grad I/II und III/IV, der bestätigten Fälle nach Gabe von EK, TK, Plasma bzw. nach kombinierter Gabe sowie der SAR-Raten pro 10⁶ transfundierter Einheiten (2021)

2021	ATR I und II	ATR III und IV	Rate ATR III und IV pro 10 ⁶ Einheiten
Anzahl Meldungen	118	202	
bestätigte Fälle nach			
EK-Gabe	56	107	33,02
TK-Gabe	26	43	86,05
Plasmagabe	12	13	20,31
kombinierter Gabe	7	12	
bestätigte Fälle total	101	175	

Unterscheidung ATR Grad I und II von ATR Grad III und IV nach Ring et al. [15]

Todesfälle:

Im Jahr 2021 wurden keine tödlich verlaufenden ATR gemeldet.

4.3 Transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO)

Für die Bewertung eines TACO-Verdachtsfalls [16] sind wie bei den ATR die klinischen Parameter entscheidend. Die Abgrenzung zu nicht immunogener bzw. möglicher TRALI oder zu einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) ist häufig schwierig, da die Unterschiede in den Symptomen zum Teil fließend sind. Ein neu entstandenes Lungenödem in der Röntgenaufnahme des Thorax und eine rasche Besserung auf Diuretika sind diagnostische Kriterien, die auf eine Volumenüberladung hinweisen. Als diagnostische Parameter können das Brain Natriuretic Peptide (BNP) und das N-terminale Prohormon des BNP (NT-proBNP) dienen, insbesondere in Abgrenzung zur nicht immunogenen TRALI. Ein starker Anstieg der NT-proBNP-Werte auf mehr als das Anderthalbfache im Verlauf der Reaktion kann die Diagnose TACO erhärten. Normwertige BNP-Werte schließen eine TACO aus. Idealerweise sind die NT-proBNP- oder BNP-Werte im Verlauf zu beurteilen, da ein erhöhter Einzelwert in Bezug auf die zu bewertende Reaktion wenig aussagekräftig ist. Aufgrund der möglichen Einflüsse durch z.B. eine

eingeschränkte Nierenfunktion ist die Aussagekraft dieser Parameter bei kritisch kranken Personen ebenfalls limitiert [17].

Tabelle 4.3: Anzahl der Verdachtsmeldungen zu transfusionsassoziiierter Volumenüberladung (TACO), der bestätigten Fälle nach Gabe von EK, TK, Plasma bzw. nach kombinierter Gabe sowie der SAR-Raten pro 10⁶ transfundierter Einheiten (2021)

TACO	2021	Rate TACO pro 10 ⁶ Einheiten
Anzahl Meldungen	78	
bestätigte Fälle nach		
EK-Gabe	59	18,20
TK-Gabe	2	4,00
Plasmagabe	2	3,12
kombinierter Gabe	4	
bestätigte Fälle total	67	

Todesfälle:

Im Jahr 2021 gab es einen Todesfall im Zusammenhang mit einer bestätigten TACO-Diagnose. Der Fall betraf eine Patientin mit schwerer COPD und kleinzelligem Bronchialkarzinom in der Vorgeschichte. Zwei Stunden vor der Transfusion wurde bei der Patientin ein erhöhter NT-proBNP-Wert gemessen, sie verstarb dann in engem zeitlichen Zusammenhang nach der Transfusion (leider wurde kein Wert nach der Transfusion gemessen). Unter Berücksichtigung des engen zeitlichen Zusammenhanges und der Anamnese ist davon auszugehen, dass die Transfusion entscheidend für die endgültige Volumenüberlastung war, in deren Folge die Patientin verstarb.

4.4 Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Eine TRALI ist charakterisiert durch das schnelle Auftreten von Atembeschwerden innerhalb von maximal sechs Stunden nach Transfusionsende bei gleichzeitigem Ausschluss von Erkrankungen, die auch eine respiratorische Insuffizienz hervorrufen können (z. B. kardiologische Erkrankungen). Im Gegensatz zur TACO finden sich bei einer TRALI selten radiologische Zeichen eines Lungenödems, sondern akut beidseitig auftretende perihiläre Lungeninfiltrate (Definition siehe auch Tabelle 15, Anhang). Die immunogene TRALI wird durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern (Ak) beim Spender und dem korrespondierenden Antigen (Ag) beim Empfänger gesichert. Bei einer inversen TRALI sind die Symptome dagegen durch das Ag im Spender und korrespondierende Ak im Empfänger verursacht [18].

Der im Hämovigilanzbericht 2013–2014 eingeführte Algorithmus für die Bewertung der Verdachtsfälle einer TRALI wurde beibehalten [19]. Dabei werden zuerst die Symptome geprüft und mögliche andere Ursachen ausgeschlossen. Darauf folgt die Untersuchung der Spender auf relevante HLA- oder HNA-Ak. Bei dem Nachweis eines HLA-Ak des Spenders ist außerdem die Untersuchung des Empfängers auf korrespondierende Ag vorgesehen, die jedoch in der Praxis oft nicht durchgeführt wird. Je nach Ergebnis wird die Reaktion in immunogene oder nicht immunogene TRALI eingestuft [20]. Eine internationale Gruppe von Medizinern (CA, US, NL, DE) mit Expertise auf den Gebieten Transfusions-,

Intensiv- und Labormedizin veröffentlichte 2019 eine Empfehlung zur Neudefinition der TRALI. Diese Definition fokussiert nicht länger auf den immunologischen Aspekt, sondern auf das klinische Bild und präexistierende Risikofaktoren beim Transfusionsempfänger [21], wird jedoch in der vorliegenden Auswertung nicht verwendet, da sie bisher nicht in den Kriterien der ISBT/IHN berücksichtigt wurde.

Weitere Erkenntnisse aus der Hämovigilanz mit gut beschriebenen Fällen könnten in Zukunft dazu beitragen, TRALI sicherer von eng verwandten Reaktionen abzugrenzen. Ein Beitrag hierzu ist die 2019 von der Haemovigilance Working Party der International Society of Blood Transfusion (ISBT) veröffentlichte Neudefinition der TACO [22]. Bei fehlendem Ak-Nachweis, aber einem zu TRALI passendem Intervall bis zum Auftreten erster Symptome kann der Verlauf des BNP- und des NT-proBNP-Werts als zusätzliches diagnostisches Entscheidungskriterium zur Sicherung der Diagnose TACO im Kontext von TACO-prädisponierenden Faktoren herangezogen werden.

2021 erhielt das PEI insgesamt 55 Verdachtsmeldungen einer TRALI, neun Fälle wurden als immunogene TRALI bestätigt (siehe Tabellen 4.4 a und b). Weitere fünf Verdachtsfälle auf TRALI wurden als möglich und 38 als unwahrscheinlich eingestuft. In drei Fällen konnte mangels Informationen keine Kausalitätsbewertung erfolgen.

Bei der Betrachtung der HLA-Untersuchungsergebnisse der bestätigten Fälle ist zu beobachten, dass in allen Fällen jeweils mindestens eine Spenderin mit positiver Schwangerschaftsanamnese involviert war (siehe Tabelle 4.4 b).

- (1) Eine 31-jährige Patientin erhielt nach allogener Stammzelltransplantation bei Post-ET-Myelofibrose ein EK sowie ein A-TK. Etwa zwei Stunden nach Transfusionsende kam es zu einem Herzfrequenzanstieg, Dyspnoe, Bronchospasmus und einem O₂-Sättigungsabfall unter 90 Prozent. Die Patientin wurde reanimationspflichtig und musste intubiert und auf die Intensivstation verlegt werden. Es folgte die Diagnose eines neu aufgetretenen Lungenödems sowie der Nachweis neu aufgetretener bilateraler Infiltrate im Röntgen-Thorax, so dass die Verdachtsdiagnose einer TRALI gestellt wurde. Die immunologische Abklärung ergab einen negativen Befund für die Spenderin des EK. Bei der Spenderin des A-TK konnten dagegen multiple HLA-Ak (Anti-HLA-A66, B7, B13, B27, B47, B48, B57, B60, B61, B62, B63, B73, B75, B76, B77, B81) nachgewiesen werden. In der Immunisierungsanamnese der betreffenden Spenderin fanden sich sechs Schwangerschaften. Da die Untersuchung bei der Empfängerin das korrespondierende Ag HLA-B7 ergab, konnte in diesem Fall die Diagnose einer immunogenen TRALI als Ursache der Transfusionsreaktion gesichert werden.
- (2) Im Rahmen der Exzision eines Hämangioms im Sinus cavernosus erhielt eine 38-jährige Patientin präoperativ zwei EK. Etwa eineinhalb Stunden später kam es intraoperativ zu einer Kreislaufreaktion, einem Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90 Prozent und einer erschwerten Beatmung der Patientin. Postoperativ zeigten sich im Röntgenthorax bilaterale Infiltrate ohne Hinweis auf einen Infekt sowie ein Lungenödem. Die Symptome besserten sich im Verlauf spontan, die Extubation war jedoch erst drei Tage postoperativ möglich. Bei einer der involvierten Spenderinnen wurde ein positiver HLA-Ak-Befund erhoben (Anti-HLA-A11, A25, B5, B13, B18, B22, B39, B40, B42). Die Immunisierungsanamnese bei der betreffenden Spenderin war positiv (Z. n. Schwangerschaft). Bei der Empfängerin konnte ein korrespondierendes Antigen nachgewiesen und die Diagnose einer immunogenen TRALI bestätigt werden. Weiterhin wurden bei der Empfängerin ebenfalls leukozytäre Ak gefunden (Anti-HLA-A1, A11, A23, A24, A36; B8, B44, B45, B76, B82; Cw7), so dass nicht ausgeschlossen ist, dass eine inverse TRALI zusätzlich zur Symptomatik beigetragen haben könnte. Zur Bestätigung dieses Verdachtes fehlt jedoch der HLA-Antigenstatus der Spenderinnen.

- (3) Ein 79-jähriger Patient reagierte nach Transfusion zweier Pool-TK-Präparate vor geplanter Bypass-OP mit einem Lungenödem und Hypoxie. Bei der Abklärung der acht involvierten Spender wurde eine Spenderin identifiziert, die korrespondierende Ak zur HLA-AG-Typisierung des Patienten aufwies (Anti-HLA-DR13 und -DQ6). Eine immunogene TRALI wurde damit gesichert. Auch in diesem Fall hatte die betreffende Spenderin eine positive Schwangerschaftsanamnese.
- (4) Ein 83-jähriger Patient erhielt im Rahmen der operativen Entfernung einer spinalen Raumforderung drei Pool-TK, zwei EK und zwei FFP. Etwa zweieinhalb Stunden nach Beginn der Transfusionsserie entwickelte der Patient Symptome einer TRALI. Vierzehn der sechzehn involvierten Spender wurden auf HLA-Ak untersucht. Bei vier Spendern ergab sich ein positiver Befund. In Bezug auf drei Spender wurden beim Patienten korrespondierende HLA- bzw. HNA-Ag nachgewiesen, so dass eine immunogene TRALI bestätigt werden konnte. Bei den Spendern handelt es sich um zwei Männer mit unbekannter Immunisationsanamnese und zwei Frauen mit positiver Schwangerschaftsanamnese. Eine der Spenderinnen eines P-TK wies einen auffällig hohen Anti-HNA-3a-Titer auf, der als die wahrscheinlichste Ursache der TRALI angesehen werden kann.
- (5) Eine 67-jährige Patientin mit rechtsseitiger cerebraler Ischämie erhielt aufgrund einer Anämie mit Hb 4,6 g/dl zwei EK. Etwa eineinhalb Stunden nach Transfusion kam es zu einem Lungenödem mit Abfall der Sauerstoffsättigung auf 74 Prozent. Im Röntgen-Thorax ließen sich neu aufgetretene bilaterale Infiltrate nachweisen. Die immunologische Abklärung bei V. a. TRALI ergab bei einer der beiden involvierten Spenderinnen einen positiven Befund für HLA-Klasse-I- und -II-Ak. Die Möglichkeit einer immunologischen TRALI ist somit gegeben, um die Diagnose zu sichern, fehlte jedoch eine HLA-Typisierung der Empfängerin zum Nachweis korrespondierender Ag. Als Auslöser der Symptomatik käme differenzialdiagnostisch zur TRALI-Verdachtsdiagnose auch eine zwei Tage nach Symptombeginn im CT-Thorax nachgewiesene beidseitige Lungenembolie in Betracht.
- (6) Eine 75-jährige Patientin mit metastasiertem Adenokarzinom der Lunge und Aortenklappen-Endokarditis erhielt aufgrund einer Thrombozytopenie ein Apherese-TK und entwickelte eine Stunde nach Transfusionsbeginn Schüttelfrost, Fieber, Dyspnoe und einen O₂-Sättigungsabfall auf 70 Prozent. Eine sofortige antiallergische und bronchodilatative Therapie erbrachte keine wesentliche Besserung der Symptomatik. Drei Stunden später kam es zu einem weiteren drastischen Abfall der Sauerstoffsättigung auf 30 Prozent. Echokardiografisch wurde aufgrund eines dilatierten rechten Ventrikels die Verdachtsdiagnose einer fulminanten Lungenembolie gestellt. Die Patientin wurde reanimationspflichtig und verstarb dreieinhalb Stunden nach Symptombeginn. Differenzialdiagnostisch erfolgte eine TRALI-Abklärung. Bei der Spenderin des A-TK fanden sich HLA-Klasse-I- und -II-Ak, u.a. auch Anti-HLA-DQA1*05. Für diesen Ak konnte bei der Empfängerin das korrespondierende Ag nachgewiesen werden. Ein Röntgen-Thorax wurde in der akuten Situation nicht angefertigt. Obwohl die immunologischen Voraussetzungen für eine TRALI damit gegeben waren, kann der Fall nur als wahrscheinlich gewertet werden, da der Nachweis von Lungeninfiltraten fehlt und differenzialdiagnostisch eine Lungenembolie im Raum steht. Erneut stammte das involvierte A-TK von einer Spenderin mit positiver Schwangerschaftsanamnese.
- (7) Eine 84-jährige Patientin erhielt aufgrund einer Tumoranämie zwei EK und erlitt etwa zwei Stunden nach Transfusionsende einen Kreislaufkollaps mit Dyspnoe, Bronchospasmus und Lungenödem. In der Röntgen-Diagnostik konnten neu aufgetretene Infiltrate nachgewiesen werden. Bei einer der involvierten Spenderinnen fanden sich HLA-Klasse-I- und -II-Ak, die andere Spenderin zeigte eine schwach positive Reaktion im GIFT. Beide Spenderinnen hatten eine positive Schwangerschaftsanamnese. Eine HLA-Typisierung der Empfängerin zum Nachweis korrespondierender



Ag ist nicht erfolgt. Aufgrund einer vorbekannten Herzinsuffizienz war auch eine TACO differenzialdiagnostisch nicht auszuschließen. Der Fall wurde daher in Bezug auf TRALI als wahrscheinlich bewertet.

- (8) Eine 60-jährige Patientin mit Leberzirrhose Child-C erhielt aufgrund eines hämorrhagischen Schocks bei Beckenringfraktur neun FFP, vier EK, zwei TK und 200 mg Humanalbumin. Nach Abschluss der Transfusionsserie entwickelte sie im relevanten Zeitfenster eine Oxygenierungsstörung. Radiologisch wurde ein alveoläres Lungenödem nachgewiesen. Als Ursache kamen differenzialdiagnostisch ebenfalls eine Pneumonie, Volumenüberladung (TACO) oder ein traumatisch bedingtes ARDS in Frage. In der TRALI-Abklärung fanden sich HLA-Klasse-II-Ak bei einem der FFP-Spender sowie HLA-Klasse-I- und -II-Ak bei einer Spenderin eines der P-TK. Zur Diagnosesicherung fehlt die HLA-Typisierung der Empfängerin zum Nachweis korrespondierender Ag, so dass der Fall nur als wahrscheinlich gewertet werden konnte. Die Patientin verstarb zehn Tage nach Symptombeginn im akuten-auf-chronischen Leberversagen (ACLF). Unter Berücksichtigung sowohl der schweren Grunderkrankung der Patientin als auch der erhobenen HLA-Ak-Befunde und des klinischen Verlaufs wird in Bezug auf den tödlichen Ausgang die TRALI als ein mitursächlicher Faktor für den letalen Verlauf und damit der Fall als möglich bewertet.
- (9) Eine 72-jährige Patientin mit Hämatemesis bei V. a. Refluxösophagitis erhielt aufgrund einer Blutungsanämie zwei EK. Anschließend entwickelte sie Unwohlsein, Dyspnoe und einen Sauerstoffsättigungsabfall unter 90 Prozent. In der Röntgendiagnostik fanden sich neue bilaterale Infiltrate und ein akut aufgetretenes Lungenödem. Bei den beiden involvierten Spendenden wurden bei einer Spenderin HLA-Klasse-I- und -II-Ak festgestellt. Die Voraussetzungen für eine immunologisch bedingte TRALI sind somit gegeben. Da auch hier eine HLA-Typisierung der Empfängerin fehlte und keine Differenzierung des positiven HLA-Ak-Screening-Ergebnisses vorgenommen wurde, kann der Fall lediglich als wahrscheinlich bewertet werden.

Tabelle 4.4 a: Anzahl der Verdachtsmeldungen zur transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI), der bestätigten Fälle nach Gabe von EK, TK und Plasma sowie der SAR-Raten pro 10⁶ transfundierter Einheiten (2021)

TRALI	2021	Rate TRALI pro 10 ⁶ Einheiten
Anzahl Meldungen	55	
bestätigte Fälle nach		
EK-Gabe	4	1,23
TK-Gabe	2	4,0
Plasmagabe	0	0
kombinierter Gabe	3	
bestätigte Fälle total	9	

Tabelle 4.4 b: Darstellung der 2021 bestätigten TRALI-Fälle

TRALI	Spender			Empfänger	
Bewertung	Befund Spender (Ak / Ag)	Blutkomponente	Geschlecht	Befund Empfänger (korrespondierendes Ag / Ak)	Grund-erkrankung
gesichert	HLA-Ak: HLA-Ak: Anti-HLA-A66, B7 , B13, B27, B47, B48, B57, B60, B61, B62, B63, B73, B75, B76, B77, B81	A-TK	weiblich, Z. n. 6 Schwangerschaften	HLA-Ag: B7	Post-ET-Myelofibrose
gesichert	Anti-HLA-A11, A25, B5, B13, B18, B22, B39, B40, B42	EK	weiblich, Z. n. Schwangerschaft	Ag: korrespondierendes Ag vorhanden Ak*: HLA-A1, A11, A23, A24, A36; B8, B44, B45, B76, B82; Cw7	Hämangiom des Sinus cavernosus, operative Entfernung
gesichert	Anti-HLA- DR13 und -DQ6	P-TK	weiblich, Z. n. Schwangerschaft	HLA- DR13 und -DQ6	ACVB-Operation bei KHK
gesichert	Anti-HNA 3a , Anti-HLA A2, -A68, -A69, -DQ5, -DQ6, DPA1 o. DPB1	P-TK GFP	2 Sp. weiblich, Z. n. Schwangerschaft 2 Sp. männlich, Immunisierungsanamnese unbekannt	HNA 3a und weitere	intraspinale Raumforderung, operative Entfernung
wahrscheinlich	Anti-HLA I und II	EK	weiblich, Z. n. Schwangerschaft	n. u.	rechtscerebrale Ischämie, LAE, Anämie
wahrscheinlich	Anti-HLA I und II u. a. Anti HLA DQA1*05	A-TK	weiblich, Z. n. Schwangerschaft	HLA- DQA1*05 , -DQB1, -DRB1	Adenokarzinom der Lunge
wahrscheinlich	Anti-HLA I und II	EK	weiblich, Z. n. Schwangerschaft	n. u.	Tumoranämie bei Mundbodenkarzinom
wahrscheinlich	Anti-HLA I und II	EK, P-TK, GFP	1 Sp. männlich 1 Sp. weiblich, 2 Schwangersch.	n. u.	Leberzirrhose Child C, hämorrhagischer Schock bei Beckenringfraktur
wahrscheinlich	Anti-HLA-A29, -A34, -A43, CW2, CW4, CW7, CW14	EK	weiblich, Schwangerschaftsanamnese negativ	n. u.	Hämatemesis bei V. a. Refluxösophagitis, Covid-19, akut auf chron. Niereninsuffizienz

* Inverse TRALI zusätzlich möglich, jedoch nicht gesichert: Nachweis von HLA-Ak bei Empfängerin; Status bzgl. korrespondierender Ag bei den Spenderinnen nicht bekannt

n. u. = nicht untersucht

Todesfälle:

Im Jahr 2021 gab es zwei bestätigte Todesfälle im Zusammenhang mit einer TRALI (siehe Fall 6 und 8).

4.5 Transfusionsassoziierte Dyspnoe (TAD)

Für 2021 wurden in 24 Meldungen TAD als schwerwiegende Transfusionsreaktion berichtet; in 20 Fällen wurde ein Zusammenhang mit der Transfusion als wahrscheinlich oder möglich bewertet.

Tabelle 4.5: Anzahl der Verdachtsmeldungen zu Dyspnoe, der bestätigten Fälle nach Gabe von EK, TK, Plasma bzw. nach kombinierter Gabe sowie der SAR-Raten pro 10⁶ transfundierter Einheiten (2021)

Dyspnoe	2021	Rate TAD pro 10 ⁶ Einheiten
Anzahl Meldungen	24	
bestätigte Fälle nach		
EK-Gabe	18	5,55
TK-Gabe	1	2,00
Plasmagabe	1	1,56
kombinierter Gabe	0	
bestätigte Fälle total	20	

Todesfälle:

Es wurden 2021 keine tödlichen Verläufe berichtet.

4.6 Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR)

Der Zusammenhang einer hämolytischen Reaktion mit der Transfusion wird als wahrscheinlich bewertet, wenn neben den typischen klinischen Symptomen der Verlauf der Laborbefunde zu Hämoglobin, Haptoglobin, Bilirubin und LDH für eine Hämolysse spricht. Als gesichert gilt der Zusammenhang mit der Transfusion bei dem Vorliegen eines positiven Antiglobulintests bzw. einer positiven Kreuzprobe. Wie im letzten Bericht, werden auch im Bericht für 2021 nur Fälle als bestätigte HTR aufgeführt, die als wahrscheinlich und gesichert bewertet wurden.

Im Berichtsjahr 2021 wurden 20 der 77 gemeldeten HTR-Verdachtsfälle bestätigt, 17 davon waren auf EK- und drei auf TK-Transfusionen zurückzuführen (Tabelle 4.6 a). In weiteren 20 Fällen wurde der Zusammenhang mit der Transfusion als möglich, in 27 als unwahrscheinlich eingestuft und in zehn Fällen war eine Bewertung anhand der gemeldeten Daten nicht möglich. Von den 20 bestätigten HTR waren 16 als akute HTR gemeldet, davon drei aufgrund hoher Isoagglutinin-Titer bei A-TK, ein Fall aufgrund irregulärer Anti-A1-Ak, fünf bedingt durch andere irreguläre Allo-Ak sowie vier durch Auto-Ak. In drei Fällen war die Hämolysse nicht immunologisch bedingt. Die drei HTR waren auf eine minor-inkompatible Transfusion von A-TK zurückzuführen. In allen drei Fällen war derselbe Spender involviert, bei dem in der Nachuntersuchung extrem hohe Anti-A-Isoagglutinin-Titer (> 1.000) festgestellt wurden.

Des Weiteren wurden vier Fälle einer verzögerten HTR gemeldet, die alle durch Allo-Ak ausgelöst wurden. Somit waren insgesamt neun der 20 bestätigten HTR auf Allo-Antikörper zurückzuführen (Tabelle 4.6 b).

Im Berichtszeitraum 2021 wurden daher abweichend von der Literatur [23] deutlich mehr akute (16) als verzögerte (4) HTR berichtet.

Tabelle 4.6 a: Anzahl der Verdachtsmeldungen zu hämolytischen Transfusionsreaktionen (HTR), der bestätigten Fälle nach Gabe von EK, TK und Plasma sowie der SAR-Raten pro 10⁶ transfundierter Einheiten (2021)

HTR	2021	Rate HTR pro 10 ⁶ Einheiten
Anzahl Meldungen	77	
bestätigte Fälle nach		
EK-Gabe	17	5,24
TK-Gabe	3	6,00
Plasmagabe	0	0
kombinierter Gabe	0	
bestätigte Fälle total	20	

Tabelle 4.6 b: Bestätigte HTR aufgeschlüsselt nach Art der Reaktion und Ak-Nachweis (2021)

HTR 2021	akute HTR	verzögerte HTR	unbekannt*	Summen
AB0-Ak	4	0	0	4
andere Allo-Ak	5	4	0	9
Auto-Ak	4	0	0	4
nicht immunologisch	3	0	0	3
keine Angaben	0	0	0	0
alle HTR	16	4	0	20

* Angaben zum Zeitpunkt der Transfusion fehlen.

Todesfälle:

2021 wurden keine Todesfälle infolge einer HTR berichtet.

4.7 Febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktionen (FNHTR)

Der seit 2014 beobachtete starke Anstieg an Meldungen hat sich nach einem leichten Rückgang im Jahr 2020 nun im Jahr 2021 fortgesetzt. Zu bemerken ist, dass zwar die Gesamtzahl der Meldungen aus 2021 den Wert aus 2019 übertrifft, die Zahl der bestätigten Fälle jedoch nicht ganz das Niveau aus 2019 erreicht (Anhang, Abbildung 1). Die Rate an bestätigten Fällen einer FNHTR war im Jahr 2021, anders als in den Jahren zuvor, nach TK-Gabe deutlich höher als nach EK-Gabe. Erneut wurden keine Fälle nach Gabe von Plasma berichtet.

Tabelle 4.7: Anzahl der Verdachtsmeldungen febriler, nicht hämolytischer Transfusionsreaktionen (FNHTR), der bestätigten Fälle nach Gabe von EK, TK und Plasma bzw. nach kombinierter Gabe sowie der SAR-Raten pro 10⁶ transfundierter Einheiten (2021)

FNHTR	2021	Rate FNHTR pro 10 ⁶ Einheiten
Anzahl Meldungen	200	
bestätigte Fälle nach		
EK-Gabe	142	43,81
TK-Gabe	30	60,04
Plasmagabe	0	0
kombinierter Gabe	9	
bestätigte Fälle total	181	

Todesfälle:

Seit der systematischen Erfassung im Jahr 2012 wurden keine Todesfälle im Zusammenhang mit einer FNHTR berichtet.

4.8 Sonstige Transfusionsreaktionen

Im Berichtszeitraum wurden 71 Verdachtsfälle einer Transfusionsreaktion gemeldet, deren Ursache jedoch nicht in der Transfusion, sondern überwiegend in der Grunderkrankung zu sehen ist. Die Ausnahme, dieser unter „sonstige Transfusionsreaktionen“ subsumierten Fälle, ist das Auftreten einer Alloimmunisierung nach TK-Transfusion:

Eine 63-jährige Patientin entwickelte nach Transfusion mehrerer E-positiver TK Anti-E-Alloantikörper. Zuvor hatte sie keine E-positiven EK erhalten, welche die Immunisierung erklären könnten. Alloimmunisierung durch TK ist prinzipiell möglich [24], wenn auch nur sehr selten zu beobachten. Anti-E-Ak können zwar auch als natürliche Ak ohne vorhergehende Immunisierung anamnese vorkommen; aufgrund der zeitlichen Korrelation ist die Transfusion der TK im vorliegenden Fall jedoch als wahrscheinlichste Ursache anzunehmen.

4.9 Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen (TBBI)

Von den 2021 berichteten 31 Verdachtsfällen auf eine TBBI konnten zwei Übertragungen von *Listeria monocytogenes* mittels Sequenzvergleich der Proben von Patienten und TK sicher bestätigt werden. Es handelte sich hierbei um Zwillingspräparate desselben Apherese-TK-Spenders, die am dritten bzw. vierten Tag der Haltbarkeit transfundiert wurden. Der Spender selbst war zum Zeitpunkt der Spende symptomfrei. Weder in der Nachuntersuchung noch in den Rückstellproben konnten bei ihm Listerien nachgewiesen werden, so dass die Kontaminationsquelle (Spender oder Sekundärkontamination) letztlich ungeklärt blieb.

Als wahrscheinlich ursächlich für eine Sepsis mit letalem Ausgang wurde die Transfusion eines mit *Serratia marcescens* kontaminierten Pool-TK bewertet. Die involvierten Einzelspenden (4 EK, 4 GFP)

blieben in der Nachtestung negativ, so dass hier auch eine Kontamination bei der Weiterverarbeitung in Frage kommt. Weiterhin wurde ein Übertragungsfall von *Staphylococcus aureus* durch ein Pool-TK als wahrscheinliche Übertragung eingestuft. In diesem Fall ergab die Untersuchung aller Spender des Pool-TK für ein von einem Spender des Pool-TK stammendes Plasmapräparat ebenfalls ein positives Testergebnis. In beiden Fällen erfolgte keine Untersuchung zur Keimidentität des sowohl im Rest-TK als auch im Patientenblut gefundenen Erregers (Tabelle 4.9 c). In einem dritten Fall fand sich *Staphylococcus epidermidis* mit identischem Antibiotikaresistenzmuster in Resten des transfundierten EK und der Blutkultur des Patienten. Der Fall wurde aufgrund des gleichen Resistenzmusters beider Keime ebenfalls als wahrscheinlich bewertet.

In vier weiteren Verdachtsfällen konnte aufgrund der verfügbaren Daten die TBBI nicht bestätigt werden, der Zusammenhang mit der Transfusion wurde somit als möglich bewertet. Bei drei dieser Fälle fehlten Angaben zur Mikrobiologie des Patientenblutes oder des verabreichten Produktes. Da in diesen drei Fällen die Symptome nur durch eine TBBI erklärbar waren, wurde der Zusammenhang mit der Transfusion als möglich eingestuft. In einem Fall war zwar derselbe Keim bei Empfängerin und Produkt nachzuweisen, da die Empfängerin jedoch bereits vor der Transfusion positiv auf den entsprechenden Erreger getestet wurde, erscheint eine retrograde Kontamination des Präparates durch Patientenblut als wahrscheinlich (Tabelle 4.9 b).

Tabelle 4.9 a: Anzahl der Verdachtsmeldungen transfusionsbedingter bakterieller Infektionen (TBBI), der bestätigten TBBI-Fälle nach Gabe von EK, TK und Plasma sowie der SAR-Raten pro 10⁶ transfundierter Einheiten (2021)

TBBI	2021	Rate TBBI pro 10 ⁶ Einheiten
Anzahl Meldungen	31	
davon bestätigt nach		
EK-Gabe	1	0,31
TK-Gabe	4	8,00
Plasmagabe	0	0
davon Todesfälle (ATK)	1	
bestätigte Fälle total	5	

Tabelle 4.9 b: Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen mit möglicher Kausalität (2021)

Erreger	Produkt	Erregernachweis Empfänger / Produkt	Ausgang
<i>Cutibacterium acnes</i>	A-TK	nicht getestet/positiv	Restitutio
<i>Staphylococcus capitis</i>	EK	k.A. / positiv	Restitutio
<i>Escherichia coli</i>	A-TK	positiv schon vor Transfusion / positiv*	Restitutio
<i>Staphylococcus capitis</i>	EK	positiv / nicht getestet	Restitutio

* Retrograde Kontamination des Präparates durch Patientin möglich
k.A.=keine Angabe

Tabelle 4.9 c: Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen mit bestätigter Kausalität (2021)

Erreger	Produkt	Erregernachweis Empfänger/ Produkt	Ausgang	Bewertung
<i>Listeria monozytogenes</i>	A-TK	beide	Restitutio	gesichert
<i>Listeria monozytogenes</i>	A-TK	beide	Restitutio	gesichert
<i>Serratia marcescens</i>	P-TK	beide	Todesfall	wahrscheinlich
<i>Staphylococcus aureus</i>	P-TK	beide	k.A.	wahrscheinlich
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	EK	beide	k.A.	wahrscheinlich

Todesfälle:

Der Todesfall im Berichtsjahr 2021 war auf die Transfusion eines mit *Serratia marcescens* kontaminierten P-TK zurückzuführen. Das P-TK wurde drei Tage nach der Spende transfundiert. Der Empfänger, ein 26-jähriger Patient mit myelodysplastischem Syndrom, entwickelte in der Folge eine Sepsis, in deren Verlauf er verstarb. Die ersten Symptome zeigten sich bereits ca. eine Stunde nach Beginn der Transfusion, wurden aber bei fehlendem Temperaturanstieg zunächst als anaphylaktisches Geschehen interpretiert.

4.10 Transfusionsbedingte virale Infektionen (TBVI)

Die Bestätigung der viralen Übertragung erfolgte anhand der Kriterien gemäß Votum 48 des Arbeitskreises Blut (AK Blut) [11] bzw. anhand vergleichbarer Kriterien für dort nicht aufgeführte Erreger. Im Jahr 2021 wurde einer der vier gemeldeten Verdachtsfälle zu einer transfusionsbedingten HEV-Übertragung bestätigt. Dagegen wurde bei neun Verdachtsfällen einer HBV-Übertragung und drei Verdachtsfällen einer HCV-Übertragung der Zusammenhang mit der Transfusion jeweils als unwahrscheinlich bewertet. Es wurden 2021 keine Verdachtsfälle einer HIV-Übertragung gemeldet.

Tabelle 4.10: Anzahl der Verdachtsmeldungen zu transfusionsbedingten viralen Infektionen (TBVI), bestätigter positiver Erregernachweise nach Gabe von EK, TK und Plasma sowie Raten der Produkte mit positivem Erregernachweis pro 10⁶ transfundierter Einheiten (2021)

TBVI (HIV, HCV, HBV, HEV)	2021	Rate TBVI pro 10 ⁶ Einheiten
Anzahl Meldungen	16	
transfundierte Produkte mit positivem Erregernachweis		
EK-Gabe	0	0
TK-Gabe	0	0
Plasmagabe	2*	3,12
Summe	2	

* Beide Plasmen von unterschiedlichen Spendern wurden demselben Patienten transfundiert, so dass nur ein Fall resultiert.

HEV

HEV: Die 2021 bestätigte HEV-Übertragung war auf die Transfusion zweier kontaminierter Plasmapräparate zurückzuführen. Beide Produkte wurden noch im Zeitraum vor Einführung der verpflichtenden HEV-NAT-Spendertestung hergestellt. Der Patient wurde ca. drei Monate nach der Transfusion positiv auf HEV-IgG und -IgM getestet und war auch in der NAT positiv. Im fraglichen Zeitraum hatte der Patient insgesamt 14 EK, drei P-TK und neun Lyoplas erhalten. Von diesen wurden zwei NUP von Plasmaspenden in der NAT ebenfalls positiv auf HEV getestet. Eine Sequenzierung war nicht möglich, da beide Spender bei den Folgespenden bereits wieder einen negativen NAT-Befund hatten, somit konnte der Fall nur als wahrscheinlich bewertet werden.

Todesfälle:

Im Berichtsjahr 2021 wurden keine Todesfälle durch TBVI berichtet.

Andere transfusionsvermittelte Infektionen

Ein Verdachtsfall einer Eppstein-Barr-Virus (EBV)-Übertragung durch ein EK sowie ein Verdachtsfall einer CMV-Übertragung durch eine kombinierte Komponentengabe (1 EK, 2 TK, 1 GFP) wurde nicht bestätigt. Weiterhin konnten keine Übertragungen von viralen Erregern wie West-Nil-Virus (WNV), Chikungunya-Virus, Dengue-Virus, Zika-Virus oder von anderen durch Arthropoden übertragbaren Viren nachgewiesen werden.

4.11 Vom Spender ausgehende Rückverfolgungsverfahren (RVV)

Im Berichtsjahr 2021 wurden insgesamt 3.246 bestätigte Verdachtsfälle einer Infektion beim Spender gemeldet, die ein RVV auslösten. Im Vergleich zu den Vorjahren, 2018 mit 867 und 2019 mit 1.692 und 2020 mit 3.675 bestätigt positiven Screeningergebnissen, ist die Anzahl der Verfahren erstmals wieder leicht rückläufig. Die Zunahme an RVV in der jüngsten Vergangenheit war vor allem auf einen starken Anstieg der RVV zu HEV zurückzuführen. Die HEV-NAT-Testung wurde ab dem 01.01.2020 als verpflichtend in das Blutspenderscreening aufgenommen und war vor diesem Zeitpunkt bereits zunehmend von Blutspendeeinrichtungen auf freiwilliger Basis durchgeführt worden [25]. Erwartungsgemäß hat sich die Zahl der RVV nun im zweiten Jahr nach Einführung der verpflichtenden HEV-NAT-Testung auf einem höheren Niveau stabilisiert.

In der Mehrzahl der 3.246 gemeldeten Fälle wurden die Nachuntersuchungsproben (NUP) negativ getestet (2.272) bzw. waren die Vorspenden außerhalb des RVV-Zeitraums oder es wurden keine Produkte transfundiert (692). Die 116 Fälle mit positiv getesteter NUP wurden ohne Übertragungsmeldung abgeschlossen. Mangels Probenmaterials oder sonstiger Gründe fehlen in 166 Fällen abschließende Angaben.

Tabelle 4.11: Vom Spender ausgehende Rückverfolgungsverfahren (RVV) im Jahr 2021, ausgelöst durch bestätigte oder wiederholt unbestimmte Laborergebnisse analog AK-Blut-Votum 48 [11]

2021	bestätigt positive Indexspenden	NUP					
		Erreger	gemeldet	negativ ¹	positiv, keine Übertragung gemeldet	positiv, bestätigte Übertragung	Testung nicht gefordert ²
CMV	15	14	1	0	0	0	0
EBV	1	0	0	0	0	0	1
HAV	0	0	0	0	0	0	0
HBV	363	291	5	0	45	22	
HBV+HCV	1	0	0	0	1	0	
HCV	78	37	4	0	9	28	
HEV	2.660	1.888	104	0	577	91	
HIV	42	31	0	0	10	1	
HIV+Lues	0	0	0	0	0	0	
Lues	75	10	2	0	48	15	
Parvo B19	7	0	0	0	0	7	
WNV ⁴	4	1	0	0	2	1	
Summen	3.246	2.272	116	0	692	166	

¹ bei HIV/HCV/Lues auch erneut unbestimmte Ergebnisse

² Produkte nicht transfundiert/Plasma zur Fraktionierung/Vorspende außerhalb des RVV-Zeitraums/Lues: Lagerdauer EK >5Tage

³ kein Material/Vorgang offen, z. B. keine Rückmeldung aus Krankeneinrichtung, USUV

⁴ WNV: eine bestätigte WNV-, eine bestätigte USUV-Infektion (unter „sonstiges“), zweimal weder USUV noch WNV bestätigt (keine Untersuchung erfolgt)

4.12 Fehltransfusionen (Fehl-TF)

Der Komplex „Fehltransfusionen“ beinhaltet nicht nur die irrtümliche Transfusion einer Blutkomponente der falschen Blutgruppe, sondern alle fehlerhaften Abläufe, die zu einer geplanten oder durchgeführten Transfusion von Blutkomponenten führen, die nicht für den betroffenen Empfänger vorgesehen sind. Hierzu gehören auch die Gabe nicht bestrahlter statt bestrahlter Blutkomponenten, die blutgruppenkompatible Fehltransfusion eines Patienten ohne Transfusionsindikation oder eine Fehltransfusion einer Blutkomponente mit einer zufällig kompatiblen Blutgruppe. Diese fehlerhaften Abläufe können auf unterschiedliche Ursachen zurückzuführen sein. Dazu gehört u. a. die fehlerhafte Übermittlung von Patientendaten, eine Verwechslung der Patienten in der Klinik oder die Verwechslung der Blutkomponenten vor der Anwendung.

Im Folgenden werden daher Fehltransfusionen mit einer nachweisbaren Transfusionsreaktion als SAR „Fehltransfusion“ dargestellt. Inkompatible Fehltransfusionen, bei denen es trotz erfolgter Transfu-

sion zu keiner nachweisbaren Transfusionsreaktion gekommen ist, werden als Fehltransfusions-SAE dargestellt. Der Begriff SAE (ohne Zusatz) wird, wie in früheren Hämovigilanzberichten, für Zwischenfälle oder auch Beinahe-Fehltransfusionen verwendet, bei denen es nicht zu einer Fehltransfusion gekommen ist. Die folgende Darstellung der Häufigkeit von Fehltransfusionen (SAR wie auch SAE) unterscheidet sich daher von der bisherigen Darstellung in früheren Hämovigilanzberichten.

Im Berichtsjahr 2021 wurden 24 Verdachtsfälle einer Transfusionsreaktion (SAR) durch Fehltransfusion von EK, fünf Verdachtsfälle durch Fehltransfusion von Plasmapräparaten sowie ein Verdachtsfall von kombinierter Fehl-Komponentengabe (EK Blutgruppe A auf 0 und ein kompatibles GFP, das für einen anderen Patienten bestimmt war) gemeldet und mit Ausnahme von einem Fall bestätigt.

Da insbesondere AB0-inkompatible EK-Transfusionen ein hohes Risiko schwerwiegender Transfusionsreaktionen haben, werden diese Fälle ausführlicher dargestellt.

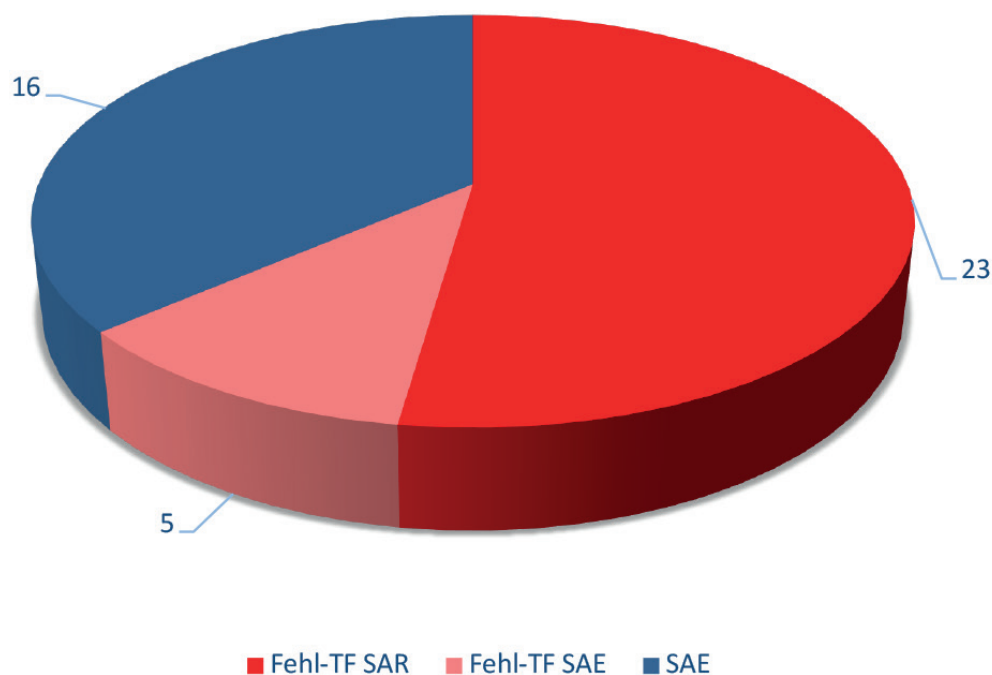


Abbildung 4.12 a: Gemeldete AB0-inkompatible Fehlf-TF-SAR, Fehlf-TF-SAE und SAE im Jahr 2021

Im Jahr 2021 wurden insgesamt 44 AB0-inkompatible SAR und SAE im Zusammenhang mit der Transfusion von EK gemeldet. In 23 Fällen kam es zu AB0-inkompatiblen EK-Transfusionen (Fehlf-TF-SAR), die zu einer Transfusionsreaktion geführt haben. In fünf Fällen wurden unterschiedliche Mengen von AB0-inkompatiblen EK transfundiert, bei denen es aufgrund verschiedener Umstände zu keiner Reaktion beim Empfänger des EK kam (Fehlf-TF-SAE). In 16 weiteren Fällen wurden SAE gemeldet, bei denen das EK nicht transfundiert wurde, da der Fehler zuvor aufgefallen ist. In diesen Fällen hätte es zu einer AB0-inkompatiblen EK-Transfusion kommen können, wäre nicht rechtzeitig korrigiert worden.



Die Schweregrade der gemeldeten Transfusionsreaktionen nach AB0-inkompatibler EK-Transfusion wurde in die Grade 0–4 unterteilt (siehe Abbildung 4.12 b). Grad 0 umfasst alle erfolgten Fehltransfusionen, bei denen keine laborchemischen Zeichen der Fehltransfusion und keine Symptome einer Hämolyse an das PEI gemeldet wurden. Grad 1 umfasst alle erfolgten Fehltransfusionen (Fehl-TF-SAR), bei denen nur unerwünschte Reaktionen milder Ausprägung und wenig ausgeprägte laborchemische Zeichen gemeldet wurden. Alle schweren und/oder langanhaltenden Reaktionen erhalten den Grad 2, alle lebensbedrohlichen Fehl-TF-SAR den Grad 3 und alle tödlichen Verläufe den Schweregrad 4.

Abbildung 4.12: Definition der Schweregrade der Transfusionsreaktionen nach einer Fehltransfusion

Definition	Schweregrad
keine laborchemischen Zeichen der TR	0
milder Verlauf mit geringen klinischen und laborchemischen TR-Zeichen	1
schwerer und/oder langanhaltender Verlauf, invasive Therapie notwendig	2
lebensbedrohliche Transfusionsreaktion	3
tödlicher Verlauf	4

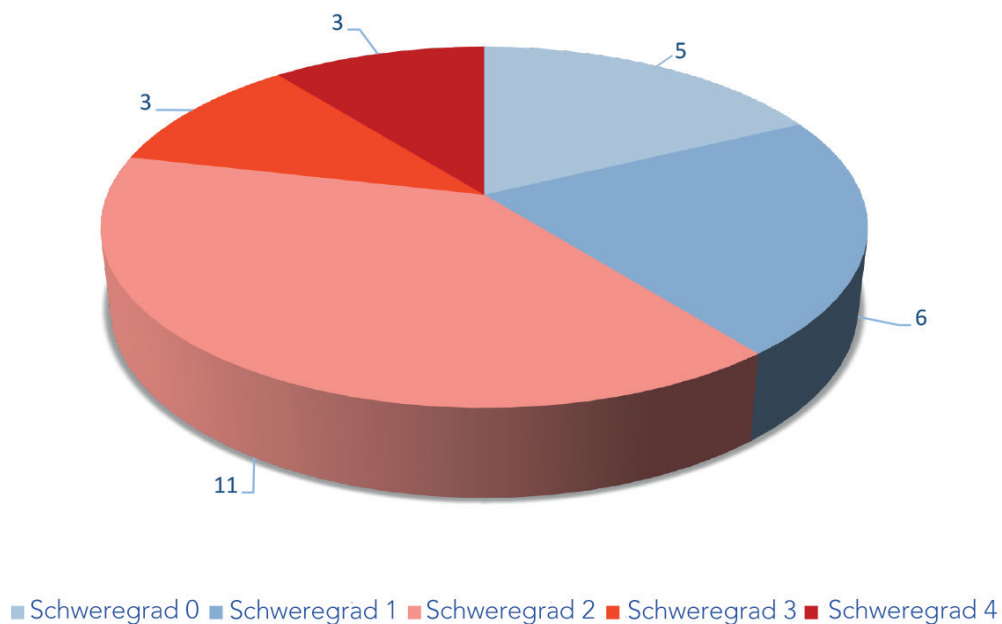


Abbildung 4.12 b: Schweregrad der gemeldeten AB0-inkompatiblen EK-Transfusionen (SAR) im Jahr 2021

Die Abbildung 4.12 c zeigt, dass im Jahr 2021 fünf Fehl-TF-SAE gemeldet wurden, bei denen keine Empfängerreaktion beobachtet werden konnte und denen daher Grad 0 zugeordnet wurde. Dem Grad 1 wurden sechs Fehl-TF-SAR zugeordnet, dem Grad 2 insgesamt elf Fehl-TF-SAR und dem Grad 3 insgesamt drei Fehl-TR-SAR. Bei drei Fehl-TF-SAR im Jahr 2021 wurde die Kausalität zwischen der Fehltransfusion und dem Tod des Patienten als wahrscheinlich eingestuft und damit dem Grad 4 zugeordnet.

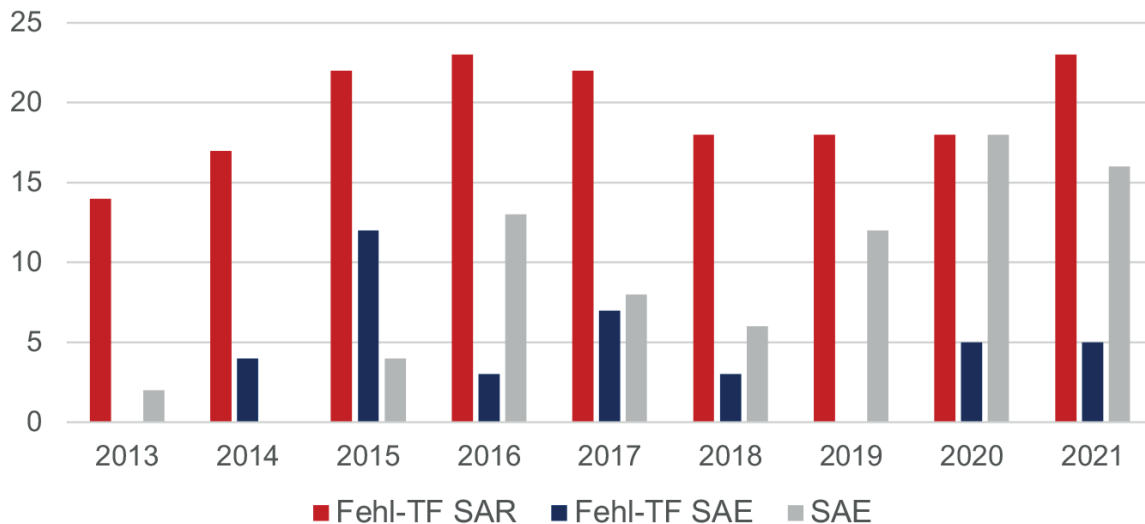


Abbildung 4.12 d: Verlauf der gemeldeten AB0-inkompatiblen SAR und SAE im Jahresverlauf von 2013 bis 2021, bei denen EK involviert waren

Die Meldungen zu AB0-inkompatiblen EK-Transfusionen, die eine schwerwiegende Transfusionsreaktion ausgelöst haben (Fehlf-TF SAR) sind von 14 Meldungen im Jahr 2013 auf 23 Meldungen im Jahr 2021 gestiegen. Die Anzahl gemeldeter Fehlf-TF-SAE lag 2015 bei zwölf Meldungen und in den folgenden Jahren zwischen null und fünf Meldungen (2021). Für diese Fehlf-TF-SAE-Meldungen an das PEI fand sich laut meldender Einrichtung kein Nachweis laborchemischer Parameter im Sinne einer hämolytischen Transfusionsreaktion trotz der Gabe von Blutgruppen inkompatibler EK. In der Kategorie SAE, die alle Beinahe-Fehltransfusionen umfasst, die zu einer AB0-inkompatiblen EK-Transfusion hätten führen können, ist in den Jahren 2013 bis 2021 ein deutlicher Anstieg erkennbar. Wurden 2013 nur zwei SAE-Fälle gemeldet, waren es 18 Fälle im Jahr 2020 und 16 Fälle im Jahr 2021. Dieser Anstieg ist mit der Einführung der Meldepflicht für SAE im Jahr 2012 durch die 16. AMG-Novelle zu erklären [7].

Todesfälle:

Im Jahr 2021 waren drei Todesfälle ursächlich auf Fehltransfusionen von EK zurückzuführen.

- (1) Einem 75-jährigen Patienten mit Blutgruppe 0 Rh(D)-negativ wurde ein EK der Blutgruppe A Rh(D) positiv transfundiert. Er entwickelte daraufhin eine Bradykardie, Hämoglobinurie, Makrohämaturie und eine Niereninsuffizienz. Der Patient verstarb zwölf Tage nach der Fehltransfusion. Die meldende Einrichtung sah keinen direkten Zusammenhang zu der AB0-inkompatiblen Transfusion, machte jedoch auch nach mehrmaligem Nachfragen keine Angaben zur Grunderkrankung oder Todesursache. Aus den vorliegenden Unterlagen geht jedoch hervor, dass bei dem Patienten seit der Fehltransfusion bis zu seinem Tod eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz bestand. Daher kann angenommen werden, dass die Fehltransfusion eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz zur Folge hatte oder bei dem Vorliegen einer bereits beeinträchtigten Nierenfunktion zur Verschlechterung der Grunderkrankung und letztlich zu dem tödlichen Verlauf beigetragen hat.
- (2) Ein 53-jähriger Patient mit Leberzirrhose Child B-C und hämorrhagischem Schock bei Varizenblutung erhielt im Rahmen einer Massentransfusion ein AB0-inkompatibles EK (A auf 0). Es kam



darauhin zu einem protrahierten Schock und einer Makrohämaturie. Der Patient verstarb am selben Tag.

- (3) Einer 44-jährigen Patientin mit Blutgruppe 0 Rh(D)-positiv wurde bei Transfusionsindikation Anämie aufgrund einer Verwechslung ein EK der Blutgruppe B Rh(D)-positiv transfundiert. Die Patientin reagierte unmittelbar nach Ende der Transfusion mit Unwohlsein, Übelkeit, abdominellen Schmerzen, Hämoglobinurie/Anurie und Schock. Es erfolgte die Verlegung auf die Intensivstation. Trotz maximaler Therapie entwickelte sich ein Multiorganversagen mit ausgeprägten Durchblutungsstörungen insbesondere von Leber und Niere. Die Patientin verstarb an den Folgen der Fehltransfusion im Multiorganversagen.

4.13 Schwerwiegende Zwischenfälle (SAE)

Schwerwiegende Zwischenfälle im Sinne des §63i Abs.6 AMG [6] sind vor allem wiederholt auftretende Zwischenfälle, die einen fehlerhaften Arbeitsprozess oder fehlerhafte Materialien vermuten lassen und die zu schwerwiegenden Reaktionen beim Empfänger hätten führen können [12].

Die Anzahl der SAE-Meldungen ist seit 2012, dem Jahr des Inkrafttretens der 16. AMG-Novelle, deutlich angestiegen. Nachdem das Niveau in den Jahren 2019 und 2020 gleichgeblieben war, ist für 2021 erneut eine deutliche Zunahme der SAE-Meldungen zu verzeichnen (siehe Tabelle 4.13). In diesem Zeitraum blieb sowohl die Zahl der prozessierten Blutspenden [9] als auch die Gesamtzahl an transfundierten Blutkomponenten (Tabelle 1 Anhang) annähernd gleich.

Tabelle 4.13: Anzahl der Meldungen zu SAE, Gesamtzahl an Fremdblutspenden sowie Gesamtzahl an transfundierten Einheiten von EK, TK und Plasma im Zeitraum von 2012 bis 2021

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
SAE	26	29	64	79	99	96	113	171	176	266
Spenden (10⁶)	7,447	7,366	7,300	6,864	6,758	6,742	6,477	6,566	6,388	6,497
BK transfundiert (10⁶)	5,853	5,486	5,320	5,017	4,799	4,771	4,599	4,559	4,400	4,380

BK=Blutkomponenten

4.14 Schwerwiegende Reaktionen bei der Spende (Spende-SAR)

Seit 2015 liegt die Anzahl an jährlichen Meldungen von Spende-SAR in einem vergleichbaren Bereich (Tabelle 4.14 a). Im Berichtsjahr 2021 wurden 69 BE entsprechend der Meldungen nach §21TFG als BE mit Gewinnung von Blutkomponenten erfasst. Davon haben 41 Einrichtungen Spende-SAR berichtet, darunter neun DRK-Trägerorganisationen (mit eigenen Stufenplanbeauftragten), vier BE mit ausschließlicher Gewinnung von Plasma zur Fraktionierung sowie 28 staatliche, kommunale, konfessionelle und private BE. Insgesamt fünf BE haben angezeigt, dass keine schwerwiegenden Reaktionen bei der Spende beobachtet wurden; von 25 Einrichtungen sind keine Meldungen zu Spende-SAR eingegangen.

Insgesamt 5.081.279 Spenden (78,21%) wurden in den BE durchgeführt, die Spende-SAR berichtet haben, 47.526 Spenden (0,74%) in BE ohne Spende-SAR (Nullmeldungen) sowie 1.368.016 (21,05%) Spenden in den Einrichtungen, aus denen keine Angaben zu Spende-SAR vorliegen.

Tabelle 4.14 a: Entwicklung der Meldezahlen für Spende-SAR 2011–2021

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
bestätigte Spende-SAR	1	3	13	24	531	459	527	444	423	463	444
meldende BE	1	1	3	5	35	40	26	30	60	53	41

Angelehnt an die Definition der Haemovigilance Working Party der ISBT [26] wurden die bei der Spende auftretenden SAR unterteilt in A) lokale, auf die Punktion zurückzuführende Symptome, B) generalisierte Symptome, C) apheresespezifische Komplikationen, D) allergische Reaktionen, E) kardiovaskuläre Ereignisse und F) sonstige Ereignisse. Abbildung 4.14 a zeigt die Anteile der jeweiligen Reaktionsart bezogen auf alle 2021 gemeldeten Spende-SAR. Als seltene, jedoch besonders schwerwiegende Reaktionen wurden 2021 drei kardiovaskuläre Reaktionen, jeweils im Rahmen von Vollblutspenden, gemeldet. Diese beziehen sich auf eine Herzrhythmusstörung mit kurzzeitiger Bewusstlosigkeit und Krampfanfall, eine Lungenarterienembolie innerhalb einer Woche nach Spende, bei der bereits ungewöhnliche Schmerzen während der Stauung aufgefallen waren, und einen Herzstillstand. Der Herzstillstand ereignete sich bei einem 27-jährigen männlichen Spender; der Ausgang der Reaktion wurde als wiederhergestellt berichtet. Nähere Informationen zum Verlauf liegen nicht vor. Unter die Kategorie „Sonstige“ fallen Meldungen, bei denen nähere Angaben zur Art der Reaktion fehlen.

Insgesamt waren 84 Erstspender und 355 Mehrfachspender betroffen. In fünf Fällen wurden keine Angaben zum Spenderstatus gemacht.

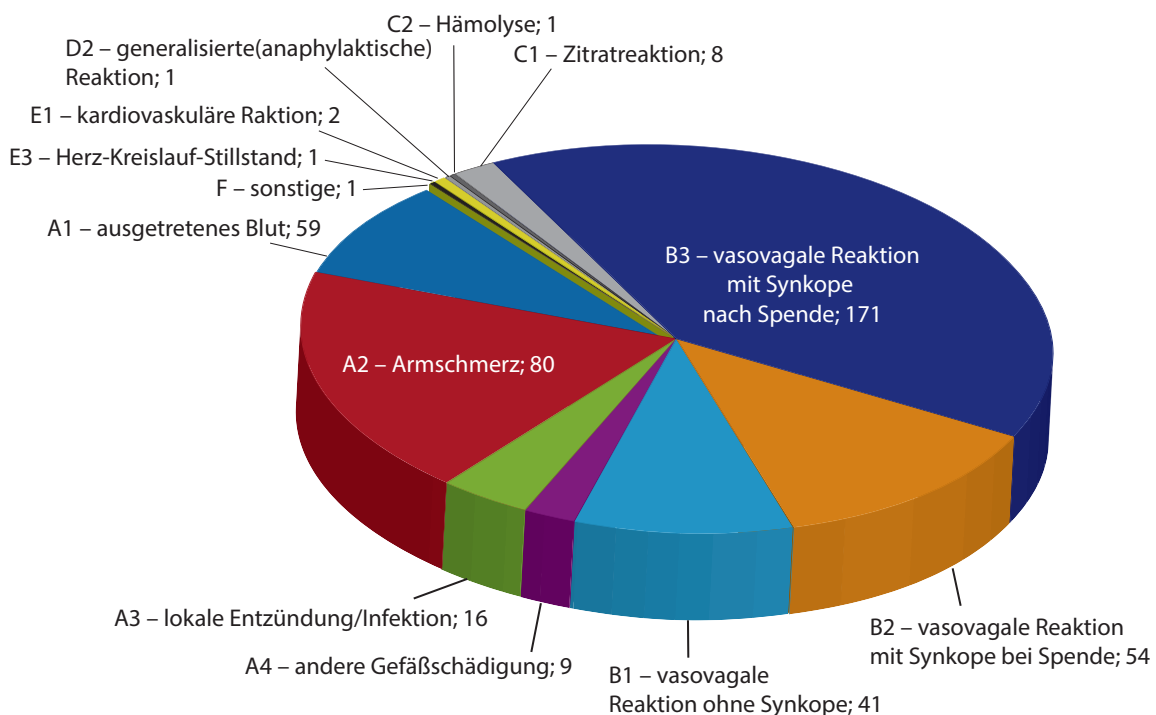


Abbildung 4.14 a: Verteilung der Spende-SAR 2021

Wie auch in den vorangegangenen Berichten gezeigt, bestehen Unterschiede in der Verteilung der SAR. Bei den Vollblutentnahmen sowie bei den Plasmapheresen überwiegt der Anteil an vasovagalen Reaktionen mit Ohnmacht während und insbesondere auch nach der Spende (54% bzw. 46%). Vasovagale Reaktionen ohne Ohnmacht (24%) und Zitratreaktionen (27%) überwiegen bei den Zellapheresen (Tabelle 4.14 b). Bei der Vollblutentnahme kommt noch ein erheblicher Anteil (36%) von schwerwiegenden Reaktionen an der Einstichstelle hinzu, zumeist Nervenverletzungen.

Tabelle 4.14 b: Zuordnung von schwerwiegenden Spenderreaktionen zur Art der Spende (2021)

Spende-SAR 2021	VB-Spende	Plasmapherese	Zytapherese	Summe
A1 – ausgetretenes Blut*	53	5	1	59
A2 – Armschmerz	65	9	6	80
A3 – lokale Entzündung / Infektion	12	3	1	16
A4 – andere schwere Gefäßschäden	8	1	0	9
B1 – vasovagale Reaktion ohne Synkope	26	8	7	41
B2 – vasovagale Reaktion mit Synkope bei Spende	39	12	3	54
B3 – vasovagale Reaktion mit Synkope nach Spende	156	12	3	171
C1 – Zitratreaktion	0	0	8	8
C2 – Hämolyse	0	1	0	1
C3 – Luftembolie	0	0	0	0
D1 – lokale allergische Reaktion	0	0	0	0
D2 – generalisierte (anaphylaktische) allergische Reaktion	0	1	0	1
E1 – kardiovaskuläre Reaktion	2	0	0	2
E3 – Herz-Kreislauf-Stillstand	1	0	0	1
F – sonstige	1	0	0	1
Summe	363	52	29	444

* umfasst Hämatom/arterielle Punktion/Nachblutung

Ebenso unterscheiden sich die Melderaten an SAR bezogen auf 10^6 Spenden zwischen den Spendear-
ten (Abbildung 4.14 b) und bestätigen damit die Daten aus den Vorjahren und der Literatur [27, 28].
Bedauerlicherweise hat die Zahl der meldenden BE im Vergleich zum Vorjahr deutlich abgenommen
(41 BE 2021 versus 53 BE 2020, siehe Tabelle 4.14 a) und damit auch der Prozentsatz des Spenden-
aufkommens, auf den sich die Meldungen beziehen (79% 2021 versus 96% 2020). Im Vergleich zum
Vorjahr bieten die Daten aus 2021 zwar weiterhin eine gute Einschätzung zur Verteilung und zum
Zusammenhang mit der Art der Spende, sie sind aber weniger repräsentativ als noch 2020.

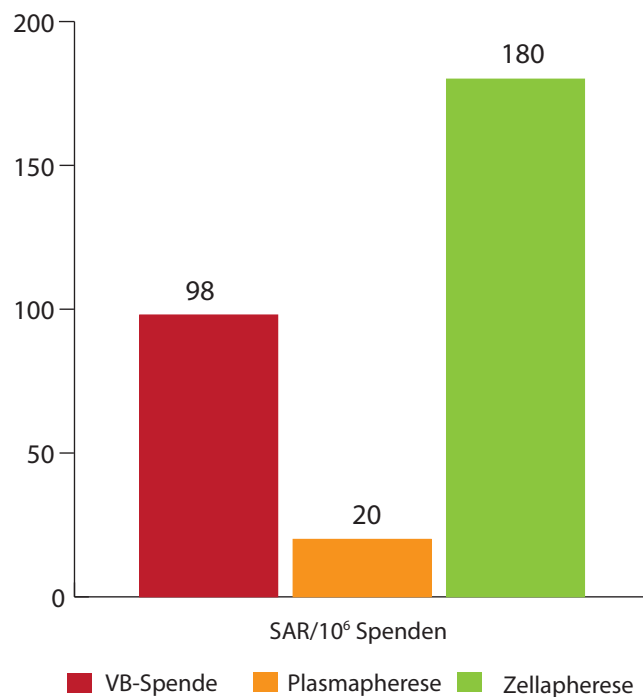


Abbildung 4.14 b: Raten an bestätigten Spende-SAR pro Million Spenden 2021, basierend auf Daten von 41 Einrichtungen mit Meldungen zu Spende-SAR; Zellapheresen umfassen Thrombozytapheresen, Erythrozytapheresen und Multikomponentenspenden



// 5. Zusammenfassung //

- Grundsätzlich ist festzustellen, dass sich aufgrund von Hämovigilanzdaten, die auf Spontanmeldungen beruhen, nur die Meldehäufigkeit, nicht aber die Inzidenz von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen ermitteln lässt.
- 2021 wurden wieder die höchsten SAR-Raten bezogen auf 10^6 transfundierte Einheiten für ATR nach TK-Gabe berichtet.
- Die Melderate der Fälle einer transfusionsassoziierten Volumenüberladung nach EK-Gabe ist in den vergangenen Jahren deutlich angestiegen (2016–2019: 12,96 pro 10^6 EK, 2020–2021: 21,27 pro 10^6 EK).
- Bei den 28 Fällen einer bestätigten blutgruppeninkompatiblen Transfusion von EK kam es bei sechs Empfängern zu lebensbedrohlichen Komplikationen bzw. tödlichen Verläufen.
- Hinsichtlich der transfusionsbedingten Übertragung von pathogenen Erregern kam es zu einem Fall einer HEV-Transmission durch zwei Plasmen von unterschiedlichen Spendern und zu fünf bestätigten Übertragungen von bakteriellen Erregern, mit einem tödlichen Verlauf nach einer TK-Gabe. Es wurde keine transfusionsassoziierte HIV-, HCV- oder HBV-Transmission bestätigt.
- Die häufigsten schwerwiegenden Spende-SAR waren vasovagale Reaktionen mit Synkopen bei 171 von 444 bestätigten Reaktionen, die schwerwiegendsten Reaktionen waren drei kardiovaskuläre Reaktionen (u. a. eine ausgeprägte Herzrhythmusstörung und ein Herzstillstand mit nachfolgender Reanimation), jeweils im Rahmen von Vollblutspenden.
- 2021 wurden sieben Todesfälle mit einem bestätigten kausalen Zusammenhang zur Transfusion gemeldet. Drei Fälle betrafen blutgruppeninkompatible Fehltransfusionen von EK, zwei betrafen TRALI-Ereignisse nach TK-Gabe, ein Fall betraf eine bakterielle Infektion nach Transfusion eines Pool-TK und ein Fall betraf eine TACO nach EK-Transfusion.

// 6. Literatur //

1. Corman VM et al.: SARS-CoV-2 asymptomatic and symptomatic patients and risk for transfusion transmission. *Transfusion*. 2020;60:1119-1122
2. Richter E et al.: Detectable SARS-CoV-2 RNAemia in Critically Ill Patients, but Not in Mild and Asymptomatic Infections. *Transfus Med Hemother*. 2021;48:154-160
3. Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates; www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/service/rechtliches/richtlinie-2002-98-eg-blutrichtlinie-2003-01-27.pdf?__blob=publicationFile&v=2
4. www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?nn=169466&cms_pos=4
5. Funk MB et al.: 2021: Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2019: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG: www.pei.de/haemovigilanzbericht
6. www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/haemovigilanz/meldeformulare-online-meldung/meldeformulare-online-meldung-node.html
7. www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/
8. 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. <http://data.europa.eu/eli/dir/2005/61/oj>
9. www.pei.de/DE/newsroom/pflichtberichte/21tfg/21-tfg-berichte-node.htmlwww.pei.de/haemovigilanz-formulare
10. www.gesetze-im-internet.de/tfg/
11. Votum 48 AK Blut: Mitteilung des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Verfahren zur Rückverfolgung (Look Back) gemäß §19 Transfusionsgesetz. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz*. 2021;64:108-125
12. 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
13. ISBT Working Party on Haemovigilance: Proposed Standard definitions for surveillance of non-infectious adverse transfusion reactions. www.isbtweb.org/isbt-working-parties/haemovigilance/resources.html
14. Abwehr von Arzneimittelrisiken – Anordnung von Auflagen zu den Zulassungen von therapeutischem Einzelplasma (in Quarantäne gelagertes oder mit einem Verfahren zur Pathogeninaktivierung behandeltes Plasma) (vom 08. Mai 2009). *Bundesanzeiger Nr. 84 vom 10.06.2009*, Seite 2064
15. Ring J et al.: Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. *Allergo J Int*. 2014;23:36-54
16. Li G et al.: Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion*. 2011;51(2):338-343
17. Klandermann RB et al.: Transfusion-associated circulatory overload-a systematic review of diagnostic biomarkers. *Transfusion*. 2019;59:795-805
18. De Clippel D, Emonds MP, Compennolle V: Are we underestimating reverse TRALI? *Transfusion*. 2019;59(9):2788-2793
19. Funk MB et al.: 2015. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2013/14: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen nach § 63i AMG: www.pei.de/haemovigilanzbericht
20. Vlaar APJ, Juffermans NP: Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet*. 2013;382:984-994
21. Vlaar APJ et al.: A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 2019;59:2465-2476
22. Wiersum-Osselton JC et al.: Revised international surveillance case definition of transfusion-associated circulatory overload: a classification agreement validation study. *Lancet Haematol*. 2019;6:e350-e358. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30080-8
23. SHOT reports. www.shotuk.org/shot-reports
24. Rajeswari Subramaniyan: Non-Rhd (anti-E) red cell alloimmunization following platelet transfusion: a case report and implications on quality of the platelet concentrates and antibody screening protocols. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2022; 44 (2):272-274
25. Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln – Abwehr von Arzneimittelrisiken – Anordnung der Testung von Blutspendern zur Verhinderung einer Übertragung von Hepatitis-E-Virus durch Blutkomponenten zur Transfusion und Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution. 5. Februar 2019, *Bundesanzeiger BAnz AT 17.05.2019 B7*
26. ISBT Working Party on Haemovigilance. Standard for Surveillance of Complications Related to Blood Donation. www.isbtweb.org/working-parties/haemovigilance/
27. Daurat A et al.: Apheresis platelets are more frequently associated with adverse reactions than pooled platelets both in recipients and in donors: a study from French hemovigilance data. *Transfusion* 2016;56:1295-1303
28. Orru' S et al.: Blood Donation-Related Adverse Reactions: Results of an Online Survey among Donors in Germany (2018). *Transfus Med Hemother*. 2021; <https://doi.org/10.1159/000516049>
29. Orru' S et al.: Analysis of Transfusion-Transmitted Bacterial Infections according to German Hemovigilance Data (2011–2020). *Transfus Med Hemother*. 2022; <https://doi.org/10.1159/000526761>

// 7. Abbildungen und Tabellen //

Abbildung 1: Jährliche Anzahl bestätigter schwerwiegender Transfusionsreaktionen (2000–2021)

TACO wird seit 2009, FNHTR und TAD seit 2012 systematisch erfasst. Ab 2009 sind nur ATR vom Schweregrad III und IV enthalten. Seit 2013 werden nur wahrscheinliche und gesicherte TRALI, seit 2020 nur wahrscheinliche und gesicherte HTR als bestätigte Transfusionsreaktionen gewertet.

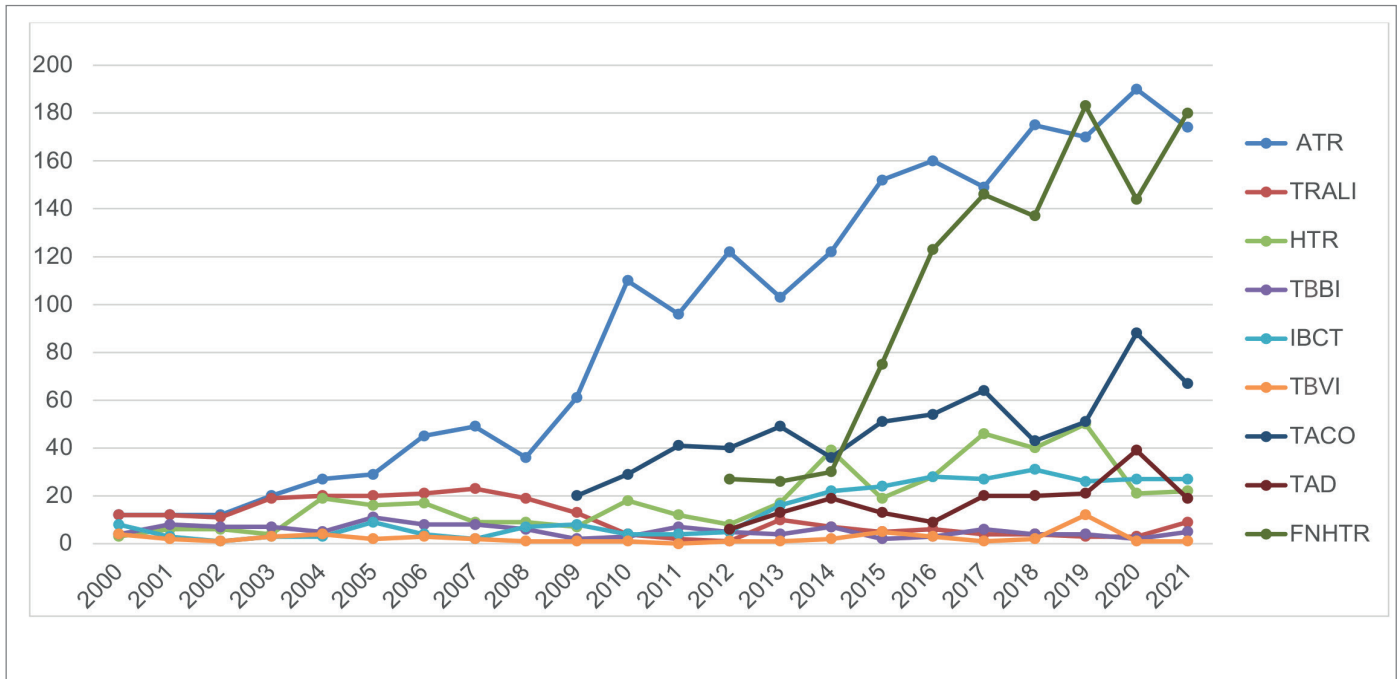


Abbildung 2: Prozentuale Änderung des Verbrauchs an Blutkomponenten (2000–2021)

Der Verbrauch im Jahr 2000 entspricht 100 Prozent. Der Verbrauch an TK stieg stetig bis auf 161 Prozent im Jahr 2011. Seither stagniert der TK-Verbrauch mit leichten Schwankungen. Für den Verbrauch von EK und Plasma ist der Verbrauch seit 2011 fallend.

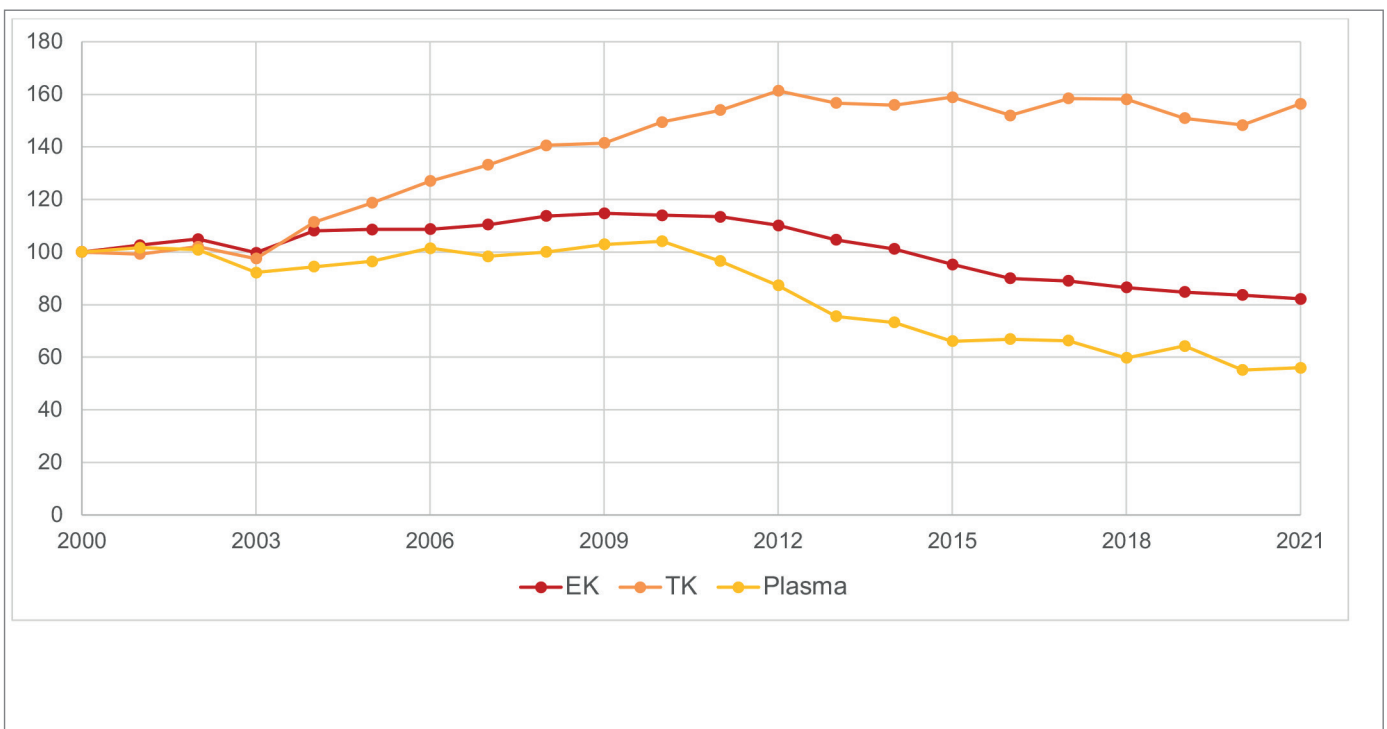


Tabelle 1: Verbrauch von Blutkomponenten (2000–2021)

Errechnet aus den nach § 21 TFG gemeldeten Daten zu Verkauf und Verfall beim Anwender (Stand 08.09.2022) [9]. Die für die Berechnung von TACO (Erfassung seit 2009) sowie für FNHTR, TAD und HEV (Erfassung seit 2012) verwendeten Anwendungszahlen sind getrennt aufgeführt.

	2000–2003	2004–2007	2008–2011	2012–2015	2016–2019	2020–2021	2000–2021
EK	16.051.470	17.173.130	17.964.825	16.202.065	13.807.351	6.536.483	87.734.178
TK	1.274.659	1.566.873	1.870.911	2.022.453	1.979.632	973.527	9.687.151
Plasma	4.515.718	4.469.498	4.616.104	3.453.264	2.941.921	1.270.588	21.269.076

TACO	2009–2021	TAD, FNHTR, HEV	2012–2021
EK	50.027.589	EK	36.545.445
TK	6.397.339	TK	4.975.608
Plasma	11.140.214	Plasma	7.667.756

Tabelle 2: Gesamtzahl gemeldeter schwerwiegender Transfusionsreaktionen (SAR), bestätigter Transfusionsreaktionen und Anteil assoziierter Todesfälle (1997–2021)

Schwerwiegende Transfusionsreaktionen (SAR) 1997–2021	Gemeldete Verdachtsfälle	Bestätigte Fälle	Anteil Fälle mit tödlichem Ausgang
akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktionen (ATR) ¹	4.104	2.040	34
transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) ²	1.389	255	25
hämolytische Transfusionsreaktion (HTR) ³	931	458	25
transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TBBI)	635	139	21
Fehltransfusion (Fehl-TF)	304	300	21
transfusionsbedingte virale Infektion (TBVI) ⁴	3.702	78	3
posttransfusionelle Purpura (PTP)	35	20	0
transfusionsassoziierte Graft versus Host Disease (GvHD)	4	3	1
transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO) ⁵	706	633	16
transfusionsassoziierte Dyspnoe (TAD) ⁶	230	182	0
febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR) ⁶	1.172	1.057	0
andere SAR	321	52	0
Summen	13.533	5.217	146

¹ ab 2009 nur ATR Grad III und IV in die Auswertung einbezogen

² ab 2013 nur wahrscheinliche und gesicherte TRALI als bestätigt aufgenommen

³ ab 2020 nur wahrscheinliche und gesicherte HTR als bestätigt aufgenommen

⁴ enthält Meldungen zu HCV, HIV, HBV, HAV, HEV

⁵ TACO ab 2009 systematisch erfasst

⁶ TAD und FNHTR ab 2012 erfasst

Tabelle 3: Bestätigte Verdachtsmeldungen schwerwiegender allergischer/anaphylaktischer Transfusionsreaktionen Grad III und IV (ATR), assoziierte Todesfälle und Rate der bestätigten ATR, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2000–2021)

	2000–2003	2004–2007	2008–2011	2012–2015	2016–2019	2020–2021	2000–2021
bestätigte ATR nach Gabe von							
EK	27	99	160	277	368	202	1.133
TK	12	20	49	108	167	101	457
Plasma	9	16	54	57	70	34	240
Kombination	8	15	40	57	49	28	197
gesamt	56	150	303	499	654	365	2.027
Todesfälle							
EK	4	2	6	4	1	0	17
TK	1	1	2	1	1	0	6
Plasma	1	1	2	0	1	0	5
Kombination	2	0	1	1	0	0	4
gesamt	8	4	11	6	3	0	32
Raten bestätigter ATR pro 10⁶ transfundierter Einheiten							
EK	1,68	5,76	8,91	17,10	26,56	31,37	12,91
TK	9,41	12,76	26,19	53,40	84,36	103,75	47,18
Plasma	1,99	3,58	11,70	16,51	23,79	26,76	11,28

Vor 2009 auch Erfassung von ATR Grad I und II.

 Tabelle 4: Bestätigte Verdachtsmeldungen schwerwiegender transfusionsassoziiierter Volumenüberladung (TACO), assoziierte Todesfälle und Rate der bestätigten TACO, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2009–2021)

	2009–2011	2012–2015	2016–2019	2020–2021	2009–2021
EK	57	146	179	139	521
TK	6	8	9	4	27
Plasma	6	6	7	4	23
Kombination	22	16	17	8	63
Summen	91	176	212	155	634
Todesfälle					
summiert	5	6	3	2	16
Raten bestätigter TACO pro 10⁶ transfundierter Einheiten					
EK	4,23	9,01	12,96	21,27	10,41
TK	4,22	3,96	4,55	4,11	4,22
Plasma	1,73	1,74	2,38	3,15	2,06

Tabelle 5: Bestätigte Verdachtsmeldungen schwerwiegender transfusionsassoziierter akuter Lungeninsuffizienz TRALI, assoziierter Todesfälle und Rate der bestätigten TRALI, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2000–2021)

	2000–2003	2004–2007	2008–2011	2012–2015	2016–2019	2020–2021	2000–2021
TRALI, Spenderuntersuchung auf HLA- / HNA-Ak positiv bei							
EK-Spendern	5	9	5	13	7	5	44
TK-Spendern	2	3	5	6	7	3	26
Plasmaspendern	17	48	18	5	3	1	92
kombinierter Gabe	0	0	0	0	1	3	4
gesamt	24	60	28	24	18*	12	166
TRALI mit tödlichen Verläufen nach Gabe von							
EK	1	2	0	0	1	0	4
TK	0	0	1	1	1	1	4
Plasma	1	10	5	0	0	0	16
kombinierter Gabe	0	0	0	0	0	1	1
gesamt	2	12	6	1	2	1	25
Raten der bestätigten TRALI pro 10⁶ transfundierter Einheiten							
EK	0,31	0,52	0,28	0,80	0,51	0,76	2,68
TK	1,57	1,91	2,67	2,97	3,54	3,08	2,68
Plasma	3,76	10,74	3,90	1,45	0,68	0,79	4,33

* Summe enthält eine P-TK-induzierte nicht immunogene TRALI.

Seit 01.09.2009 gilt eine spezifische Spenderselektion bzw. -testung [14], sofern aus der Spende Plasma zur Transfusion hergestellt wird.

Tabelle 6: Bestätigte Verdachtsmeldungen schwerwiegender transfusionsassoziierter Dyspnoe (TAD) und Rate der bestätigten TAD, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2012–2021)

TAD	2012–2015	2016–2019	2020–2021	2012–2021
TAD nach Gabe von				
EK	38	54	53	145
TK	5	13	3	21
Plasma	2	3	2	7
Kombination	6	3	1	10
Summe	51	73	59	183
Raten bestätigter TAD pro 10⁶ transfundierter Einheiten				
EK	2,35	3,91	8,23	3,96
TK	2,47	6,57	3,08	4,22
Plasma	0,58	1,02	1,57	0,91

Tabelle 7: Bestätigte Verdachtsmeldungen schwerwiegender hämolytischer Transfusionsreaktionen (HTR), assoziierter Todesfälle und Rate der HTR, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2000–2021)

	2000–2003	2004–2007	2008–2011	2012–2015	2016–2019	2020–2021*	2000–2021
hämolytische Transfusionsreaktionen nach Gabe von							
EK	11	50	41	71	152	36	361
TK	2	4	4	3	1	5	19
Plasma	0	0	0	0	1	0	1
Kombination	6	7	1	9	10	0	33
gesamt	19	61	46	83	164	41	414
davon verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen sowie HTR mit Nachweis von irregulären Ak							
verzögerte HTR	3	6	21	14	55	13	112
davon hämolytische Transfusionsreaktionen mit tödlichen Verläufen nach Gabe von							
EK	0	3	2	0	9	3	14
Kombination	0	1	0	0	0	0	1
gesamt	0	4	2	0	9	3	15
Raten der bestätigten HTR pro 10⁶ transfundierter Einheiten							
EK	0,69	2,91	2,28	4,38	11,01	5,59	4,11
TK	1,57	2,55	2,14	1,48	0,51	5,14	1,96
Plasma	0	0	0	0	0,34	0	0,05

* Seit 2020 werden nur wahrscheinliche und gesicherte HTR als bestätigte Fälle erfasst.

 Tabelle 8: Bestätigte Verdachtsmeldungen febriler nicht hämolytischer Transfusionsreaktionen (FNHTR) und Rate der bestätigten FNHTR, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2012–2021)

FNHTR	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2012–2021
FNHTR nach Gabe von											
EK	11	19	22	61	108	125	121	151	124	142	884
TK	1	4	5	7	14	14	12	23	13	30	123
Plasma	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	3
Kombination	1	3	3	5	0	7	4	0	7	9	48
gesamt	13	26	30	75	123	146	137	183	144	181	1.058
Raten bestätigter FNHTR pro 10⁶ transfundierter Einheiten											
EK	2,53	4,61	5,52	16,25	30,44	35,64	35,48	45,19	37,62	43,81	24,18
TK	1,94	7,99	10,04	13,78	28,83	27,65	23,75	47,68	27,44	60,04	24,72
Plasma	0,00	0,00	0,00	2,64	1,31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,39

Tabelle 9: Bestätigte Verdachtsmeldungen schwerwiegender transfusionsbedingter bakterieller Infektionen (TBBI), assoziierter Todesfälle und Rate der TBBI, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2000–2021)

	2000–2003	2004–2007	2008–2011	2012–2015	2016–2019	2020–2021	2000–2021
bakterielle Infektionen nach Gabe von							
EK	7	13	7	8	4	2	41
TK	19	18	11	10	13	5	76
<i>davon P-TK</i>	8	9	5	1	6	2	29
<i>davon A-TK</i>	11	9	6	9	7	3	43
Plasma	0	1	0	0	0	0	1
gesamt	26	32	18	18	17	7	118
davon bakterielle Infektionen mit tödlichen Verläufen nach Gabe von							
EK	0	0	0	0	0	0	0
TK	3	3	2	1	5	2	16
<i>davon P-TK</i>	1	1	2	0	2	1	6
<i>davon A-TK</i>	2	2	0	1	3	1	9
Plasma	0	0	0	0	0	0	0
gesamt	3	3	2	1	5	2	16
Raten der bestätigten TBBI pro 10⁶ transfundierter Einheiten							
EK	0,44	0,76	0,39	0,49	0,29	0,31	0,47
TK	14,91	11,49	5,88	4,94	6,57	5,14	7,85
Plasma	0,00	0,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05

Tabelle 10: Nachgewiesene Krankheitserreger bei 45 Blutempfängern mit bestätigter TBBI, die im Zeitraum 2011–2021 gemeldet wurden [29]

Krankheitsverlauf beim Empfänger		nicht tödlich [n=36]		tödlich [n=9]	
		EK [n=15]	TK [n=21]	EK [n=1]	TK [n=8]
Erreger mit niedriger (Human-) Pathogenität [n=9]					
<i>Cutibacterium acnes</i>	(grampositiv)	1	0	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(grampositiv)	2	4	0	0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	(grampositiv)	1	0	0	0
<i>Pasteurella multocida</i>	(gramnegativ)	0	1	0	0
Erreger mit mittlerer/hoher (Human-) Pathogenität [n=33]					
<i>Bacillus cereus</i>	(grampositiv)	0	1	0	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	(grampositiv)	0	2	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	(grampositiv)	2	2	1	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	(grampositiv)	0	1	0	0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	(grampositiv)	0	2	0	2
<i>Streptococcus gallolyticus subsp. Gallolyticus</i>	(grampositiv)	0	1	0	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(grampositiv)	0	2	0	0
<i>Escherichia coli</i>	(gramnegativ)	3	3	2	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	(gramnegativ)	1	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(gramnegativ)	3	1	1	1
<i>Serratia marcescens</i>	(gramnegativ)	0	1	1	1
Erreger ohne eindeutige (Human-) Pathogenität [n=3]					
<i>Streptococcus – Gruppe G</i>	(grampositiv)	0	0	0	1
sporenbildende Bakterien		1	0	0	0
multiple Bakterien		1	0	0	0

Tabelle 11 a: Bestätigte Verdachtsmeldungen transfusionsbedingter viraler und bakterieller Infektionen (TBVI u. TBBI) (2000–2021)

Bestätigte transfusionsbedingte Infektionen	HBV	HCV	HIV	HEV	HAV	WNV, DENV, CHIKV	TBBI
2000	1	0	3	0	1	0	5
2001	2	0	0	0	1	0	8
2002	1	0	0	0	0	0	6
2003	3	0	0	0	0	0	7
2004	3	1	0	0	0	0	5
2005	2	0	0	0	0	0	11
2006	3	0	0	0	0	0	8
2007	1	0	1	0	0	0	8
2008	1	0	0	0	0	0	6
2009	1	0	0	0	0	0	2
2010	0	0	1	0	0	0	3
2011	0	0	0	0	0	0	7
2012	1	0	0	0	0	0	5
2013	0	0	0	1	0	0	4
2014	0	0	0	2	0	0	7
2015	1	0	0	4	0	0	2
2016	0	0	0	3	0	0	3
2017	0	0	0	1	0	0	6
2018	0	0	0	2	0	0	4
2019	0	2	0	10	0	0	4
2020	0	0	0	1*	0	0	2
2021	0	0	0	1**	0	0	5
gesamt	20	3	5	25	2	0	118

* Eine HEV-Übertragung auf einen Patienten nach Massivtransfusion durch ein kontaminiertes Pool-TK und ein kontaminiertes Plasma. Diese TBVI ist in der Übersicht zu den Übertragungsraten noch nicht miterfasst.

** Ein Patient erhielt bei einer Massivtransfusion zwei HEV-positive Plasmen von unterschiedlichen Spendern.

Tabelle 11 b: Rate der TBVI, bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten (2000–2021)*

Raten der bestätigten transfusionsbedingten HBV-, HCV- und HIV-Infektionen pro 10 ⁶ transfundierter Einheiten							
	2000–2003	2004–2007	2008–2011	2012–2015	2016–2019	2020–2021	2000–2021
EK	0,37	0,58	0,11	0,06	0,07	0,00	0,23
TK	1,57	0,00	0,53	0,49	0,51	0,00	0,52
Plasma	0,44	0,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14

Raten der bestätigten transfusionsbedingten HEV-Infektionen pro 10 ⁶ transfundierter Einheiten				
	2012–2015	2016–2019	2020–2021	2012–2021
EK	0,19	0,36	0,00	0,22
TK	1,98	4,04	0,00	1,24
Plasma	0,00	1,52	1,57	0,65

* Da wiederholt HEV-Übertragungen gemeldet wurden, bei denen zwei HEV-positive Produkte involviert waren, werden seit 2021 alle für einen Erreger positiven Produkte einzeln erfasst und nicht, wie bisher, pro Fall gezählt. Auf diese Weise ist das Übertragungsrisiko bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten realistischer darstellbar.

Seit Erfassung von Transfusionsreaktionen durch das PEI von 1997 bis einschließlich 2021 liegen keine Verdachtsmeldungen zur Übertragung viraler Erreger wie West-Nil-Virus (WNV), Chikungunya-Virus (CHIKV), Dengue-Virus (DENV), Zika-Virus oder anderer durch Arthropoden übertragbarer Viren vor. Es wurden in diesem Zeitraum insgesamt sechs HIV-, 22 HCV-, 25 HBV-, zwei HAV-, 25 HEV- und eine Malariaübertragung durch Transfusionen bestätigt.

Tabelle 12: Meldungen von Fehltransfusionen mit schwerwiegenden Reaktionen (SAR) beim Empfänger (2000–2021)

	2000–2003	2004–2007	2008–2011	2012–2015	2016–2019	2020–2021	2000–2021
SAR EK	15	18	23	63	101	44	264
SAR TK			0	1	3	0	4
SAR Plasma			0	3	8	10	21
SAR Summe	15	18	23	67	112	54	289
davon tödlich (EK-Gabe)	0	1	4	5	3	5	18

Meldungen von Fehltransfusionen mit schwerwiegenden Reaktionen (SAR) wurden bis 2014 als AB0-Inkompatibilitäten geführt.

Raten bestätigter Fehltransfusionen-SAR pro 10 ⁶ transfundierter Einheiten							
	2000–2003	2004–2007	2008–2011	2012–2015	2016–2019	2020–2021	2000–2021
EK	0,93	1,05	1,28	3,89	7,31	6,83	3,01
TK	0,00	0,00	0,00	0,49	1,52	0,00	0,41
Plasma	0,00	0,00	0,00	0,87	2,72	7,87	0,99

Tabelle 13: Raten bestätigter Verdachtsmeldungen schwerwiegender Transfusionsreaktionen (SAR), zusammengefasst für den Zeitraum 2000–2021, jeweils bezogen auf 10⁶ transfundierte Einheiten EK, TK und Plasma

SAR-Raten pro 10 ⁶ transfundierte Einheiten												
	Einheiten transfundiert 2000–2021	ATR	HTR	TRALI	TBBI	TBVI ¹	Fehl-TF	Einheiten transfundiert 2009–2021 ²	TACO ²	Einheiten transfundiert 2012–2021 ³	FNHTR ³	TAD ³
EK	87.734.178	12,90	4,13	0,50	0,47	0,32	3,00	50.027.589	10,41	36.545.445	24,16	3,94
TK	9.687.151	47,18	1,96	2,68	7,85	1,75	0,41	6.397.338	4,22	4.975.607	24,72	4,22
Plasma	21.269.076	11,28	0,05	4,33	0,05	0,38	0,99	11.140.214	2,06	7.667.756	0,39	0,91

¹ TBVI: HIV, HBV, HCV, HEV

TACO² wurde ab 2009, FNHTR³ und TAD³ ab 2012 systematisch erfasst; entsprechend beziehen sich die Raten für TACO auf den Verbrauch transfundierter Einheiten von 2009–2021, die Raten für FNHTR und TAD auf den Verbrauch von 2012–2021.

Tabelle 14: Bewertung von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen [5]

Zusammenhang mit Transfusion	Kriterien
nicht bewertbar	Datenlage ungenügend, weil z. B. keine Daten zu Spender oder Empfänger mehr verfügbar sind.
ausgeschlossen bzw. unwahrscheinlich	Daten, zeitlicher Zusammenhang, Grunderkrankung schließen die transfundierte Blutkomponente als Ursache der Reaktion aus bzw. sprechen dagegen.
möglich	Klinischer Verlauf der Reaktion und zeitlicher Zusammenhang mit der Transfusion lässt Transfusion als Ursache vermuten, aber andere Faktoren, wie z. B. die Grunderkrankung des Patienten, eine bekannte Septikämie vor der Transfusion, eine andere Kontaminationsquelle, sind als Einflussfaktoren bzw. als Ursache der Reaktion nicht sicher auszuschließen.
wahrscheinlich	Klinischer Verlauf der Reaktion und Daten legen die Transfusion als Ursache der SAR nahe, aber die Daten sind nicht beweisend, weil z. B. ein vergleichendes Antibiotogramm des in Produkt und Empfänger gefundenen Bakterienstammes fehlt, der Nachweis der Sequenzhomologie des in Spender und Empfänger gefundenen Virus oder der Nachweis korrespondierender Antigene oder Antikörper aus Mangel an Untersuchungsmaterial nicht erbracht werden konnten.
gesichert	Klinischer Verlauf der SAR und Labordaten belegen den Zusammenhang.

Tabelle 15: Definition der schwerwiegenden Transfusionsreaktionen gemäß Haemovigilance Working Party der International Society of Blood Transfusion (ISBT) [13]

Akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion (ATR), kein Symptom obligat:

Symptome

- ▶ Beginn: während oder innerhalb von **4 Stunden** nach Transfusion
- ▶ *allergisch*:
 - ▷ vor allem mukokutane Symptome: nicht schwerwiegend
 - Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht (Urtikaria), lokale Angioödeme (z. B. Lippen, Zunge, Uvula, Lider)
- ▶ *anaphylaktoid*: immer schwerwiegend, zusätzliche Symptome:
 - ▷ *kardiovaskulär*: kardio-zirkulatorisch relevanter Abfall des systolischen Blutdruckes (> 20 mmHg) sowie Anstieg der Herzfrequenz (> 20/min), Schock/Kreislaufstillstand
 - *respiratorisch*: Heiserkeit, Stridor, Husten, Dyspnoe, Zyanose

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI):

- ▶ **akuter** Beginn während oder innerhalb von maximal **6 Stunden** nach Ende der Transfusion
- ▶ Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg oder Sauerstoffsättigung $\leq 90\%$ bei Raumluft)
- ▶ neu aufgetretene bilaterale Lungeninfiltrate, radiologisch gesichert
- ▶ Ausschluss einer bereits vor Transfusion vorliegenden akuten Lungeninsuffizienz (ALI) und alternativer Risikofaktoren für eine ALI
- ▶ Differenzialdiagnostisch immer Ausschluss einer Hypervolämie (kardial, renal, iatrogen), NT-proBNP-Wert-Bestimmung (Verlauf)

(Alle fünf Kriterien müssen zutreffen.)

Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR):

Symptome

- ▶ akut: Beginn innerhalb von 24 Stunden nach Ende der Transfusion, verzögert: Beginn 1–28 Tage nach Ende der Transfusion
- ▶ Fieber, Schüttelfrost, Hitzewallung
- ▶ Flanken-, Rücken-, Thorax- oder Bauchschmerzen
- ▶ Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö
- ▶ Hypotension, Blässe, Ikterus, Oligoanurie, dunkler Urin, diffuse Blutungen

Labor

- ▶ inadäquater Anstieg oder Abfall des Hämoglobinwertes (> 2g/dl innerhalb von 24 Stunden), Hämoglobinämie
- ▶ Anstieg von LDH (> 50 % in 24 Stunden) und Bilirubin
- ▶ Abfall des Haptoglobins
- ▶ Hämoglobinurie

bei immunvermittelter HTR Laborbestätigung durch:

- ▶ positiver direkter Antiglobulintest, positive Elution
- ▶ positive Kreuzprobe
- ▶ ggf. zusätzliches Auftreten neuer Allo-Antikörper beim Empfänger

Transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TBI):

- ▶ Beginn innerhalb von 24 Std. nach Ende der Transfusion
- ▶ Fieber $\geq 39^\circ\text{C}$ oder ein Anstieg von der Ausgangstemperatur um $\geq 2^\circ\text{C}$, Schüttelfrost, Tachykardie
- ▶ Nachweis des Bakteriums/desselben Bakterienstammes im transfundierten Blutprodukt und beim Empfänger; keine vorbestehende Infektion mit dem im transfundierten Produkt nachgewiesenen Erreger

Transfusionsbedingte virale Infektion (TVI):

Nachweis einer Infektion beim Empfänger bei Ausschluss einer prätransfusionellen Infektion, anderer Ursache der Infektion und klinischen Symptomen im zeitlichen Zusammenhang zur Transfusion

Transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO):

Symptome/Labor (insgesamt müssen ≥ 3 Kriterien erfüllt sein)

innerhalb von 12 Stunden nach Ende der Transfusion

- ▶ erforderliche Kriterien (mindestens ein Kriterium muss zutreffen):
 - ▷ akute oder sich verschlimmernde Beeinträchtigung der Atmung und/oder
 - ▷ Anzeichen eines akuten oder sich verschlimmernden Lungenödems auf der Grundlage von:
 - klinischer körperlicher Untersuchung und/oder
 - Röntgenaufnahmen des Brustkorbs und/oder andere nicht invasive Beurteilung der Herzfunktion
- ▶ zusätzliche Kriterien:
 - ▷ Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems (u. a. Tachykardie, Bluthochdruck, Erweiterung der Jugularvenen, vergrößerte Herzsilhouette und/oder periphere Ödeme), die nicht durch die Grunderkrankung des Patienten erklärt werden können
 - ▷ Anzeichen einer Flüssigkeitsüberladung, einschließlich positiver Flüssigkeitsbilanz; klinische Verbesserung nach Diurese
 - unterstützendes Ergebnis eines relevanten Biomarkers, z. B. Anstieg von NT-pro BNP um mehr als das 1,5-Fache des Werts vor der Transfusion

Fehltransfusion:

Transfusion von AB0-inkompatiblen Blutkomponenten; mit zufällig AB0-kompatiblen oder identischen Blutkomponenten; mit Blutkomponenten, deren Allo-Ak-Kompatibilität nicht gesichert wurde; mit Blutkomponenten, die nicht den Anforderungen entsprechend hergestellt wurden (z. B. fehlende Bestrahlung); mit ungetesteten Blutkomponenten ebenso wie die Transfusion von Blutkomponenten ohne Indikation zur Transfusion. Fehltransfusionen ohne Reaktionen beim Empfänger sind vom pharmazeutischen Unternehmer als schwerwiegende unerwünschte Zwischenfälle (SAE) zu melden (§ 63 i Abs. 7 AMG).

Transfusionsbedingte Dyspnoe (TAD):

Symptome

- ▶ Beginn in zeitlichem Zusammenhang mit der Transfusion (<24 Stunden nach der Transfusion)
- ▶ Ausschluss von TRALI, TACO oder einer allergischen Reaktion

Posttransfusionelle Purpura (PTP):

Symptome

- ▶ Beginn innerhalb von 5–12 Tagen nach Transfusion
- ▶ Petechien-Labor
- ▶ Thrombozytopenie
- ▶ HPA-Antikörper beim Empfänger nachweisbar

Schwerwiegende febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR):

Symptome

- ▶ Beginn innerhalb von 4 Std. nach Ende der Transfusion
 - ▶ Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ oder ein Anstieg um $\geq 1^{\circ}\text{C}$ (kann auch ohne Fieber auftreten)
 - ▶ Schüttelfrost
 - ▶ ggf. kombiniert mit Kopfschmerzen und Übelkeit
 - ▶ Ausschluss einer anderen Ursache, wie HTR, TTBI oder Grunderkrankung
- Nur schwerwiegende Fälle (Fieber $\geq 39^{\circ}\text{C}$ und ein Anstieg um $\geq 2^{\circ}\text{C}$ von der Ausgangstemperatur und Schüttelfrost/Rigor) sind zu melden.

Transfusionsassoziierte Graft Versus Host Disease (TA-GvHD):

Symptome

- ▶ Beginn 1–6 Wochen nach Transfusion
- ▶ Fieber, Hautausschlag, Leberdysfunktion, Diarrhö, Panzytopenie Labor
- ▶ Chimärismus
- ▶ charakteristische histologische Veränderungen

Keine andere Ursache erkennbar.