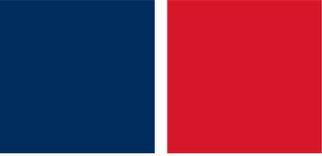


// GEWEBEVIGILANZBERICHT DES PAUL-EHRlich-INSTITUTS // 2021

Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden
Reaktionen und Zwischenfällen nach §63 i AMG





// Impressum //

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Sarah Kehr¹
Dr. Dagmar Schilling-Leiß²
Prof. Dr. Markus Funk¹
Pharmakovigilanz II, PEI
Tel.: +49 (0)6103/77–3116
E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de

Lektorat und Layout

Kirsten Külker, Berlin

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

An dem Gewebevigilanz-Bericht haben mitgearbeitet:

Dr. Susanne Müller¹, Klaudia Wesp¹, Cornelia Witzhausen¹,
Dr. Gabriele Ruppert-Seipp¹, Dr. Britta Meyer¹, Dr. Philipp Berg¹,
Sarah Fiedler¹, Stefano Orru¹, Hengameh Aghili Pour¹, Olaf Henseler²,
Frauke Witt², Dr. Brigitte Keller-Stanislawski¹.

¹Abteilung S: Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten

²Abteilung HZG: Hämatologie/Zell- und Gentherapie

Bitte diesen Bericht wie folgt zitieren:

Kehr S, Schilling-Leiß D, Funk MB et al. 2022. Gewebevigilanz-Bericht des
Paul-Ehrlich-Instituts 2021: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und
Zwischenfällen nach § 63i AMG.

Available from: www.pei.de/gewebevigilanzbericht.

Das Paul-Ehrlich-Institut informiert über die Veröffentlichung des jährlichen
Gewebevigilanzberichts u.a. in seinem allgemeinen monatlich erscheinenden
Newsletter. Unter folgendem Link ist die Anmeldung möglich:

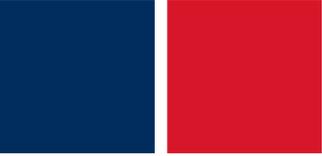
www.pei.de/newsletter.

ISSN (Internet): 2939-9548

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 Geschlech-
ter gemeint. Die verkürzte Sprachform hat nur redaktionelle Gründe und
beinhaltet keine Wertung.

// Inhaltsverzeichnis //

1.	Abkürzungen	4
2.	Einleitung	5
3.	Methoden	6
4.	Ergebnisse	8
4.1	Verdachtsfälle zu Spendereaktionen (Spende-SAR), Verdachtsfälle zu Empfängerreaktionen (Empfänger-SAR) und Zwischenfälle im Jahr 2021 – Überblick	8
4.1.1	Hämatopoetische Stammzellen	9
4.1.2	Okulare Gewebe	13
4.1.3	Hautgewebe	14
4.1.4	Kardiovaskuläre Gewebe	15
4.1.5	Muskuloskelettale Gewebe	16
4.1.6	Keimzellen und Keimzellgewebe	17
4.1.7	Sonstige Gewebe	20
5.	Zusammenfassung	21
6.	Literatur	23
7.	Anhang	24



// 1. Abkürzungen //

AMG	Arzneimittelgesetz
DE	Deutschland
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
GE	Gewebeeinrichtung
HEV	Hepatitis-E-Virus
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
OHSS	ovarielles Hyperstimulationssyndrom
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
SAE	schwerwiegender unerwünschter Zwischenfall (Zwischenfälle) (serious adverse event[s])
SAR	schwerwiegende unerwünschte Reaktion(en) (serious adverse reaction[s])
SOHO	Substances of human origin
TESE	testikuläre Spermienextraktion
TFG	Transfusionsgesetz
TPG	Transplantationsgesetz
TRALI	transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

// 2. Einleitung //

Der erste Gewebewigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) erfasst alle Spontanmeldungen aus dem Jahr 2021 zu schwerwiegenden unerwünschten Empfängerreaktionen (Empfänger-SAR, *serious adverse reactions*, SAR) im Zusammenhang mit der Transplantation humaner Gewebezubereitungen. Weiterhin werden alle schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen bei Gewebespendenden (Spende-SAR) sowie alle schwerwiegenden Zwischenfälle (*serious adverse events*, SAE) im Zusammenhang mit der Verarbeitung humaner Gewebe aufgeführt. Die Definitionen einer SAR und eines SAE gemäß Arzneimittelgesetz (AMG) sind im Folgenden dargelegt.

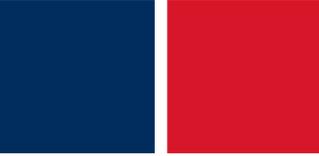
Schwerwiegende unerwünschte Reaktion (§ 63i Abs. 7 AMG) *Serious Adverse Reaction (SAR)*

„Schwerwiegende unerwünschte Reaktion im Sinne der vorstehenden Vorschriften ist eine unbeabsichtigte Reaktion, einschließlich einer übertragbaren Krankheit, beim Spender oder Empfänger im Zusammenhang mit der Gewinnung von Gewebe oder Blut oder der Übertragung von Gewebe- oder Blutzubereitungen, die tödlich oder lebensbedrohend verläuft, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust zur Folge hat oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert oder zu einer Erkrankung führt oder diese verlängert.“

Schwerwiegender Zwischenfall (§ 63i Abs. 6 AMG) *Serious Adverse Event (SAE)*

„Schwerwiegender Zwischenfall im Sinne der vorstehenden Vorschriften ist jedes unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit der Gewinnung, Untersuchung, Aufbereitung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Aufbewahrung oder Abgabe von Blut und Blutbestandteilen, Geweben, Gewebe- oder Blutzubereitungen, das die Übertragung einer ansteckenden Krankheit, den Tod oder einen lebensbedrohenden Zustand, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust von Patienten zur Folge haben könnte oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen oder verlängern könnte oder zu einer Erkrankung führen oder diese verlängern könnte. Als schwerwiegender Zwischenfall gilt auch jede fehlerhafte Identifizierung oder Verwechslung von Keimzellen oder imprägnierten Eizellen im Rahmen von Maßnahmen einer medizinisch unterstützten Befruchtung.“

Im Berichtsjahr 2021 wurden dem PEI 144 Spontanmeldungen zu Spende-SAR, 34 Spontanmeldungen zu Empfänger-SAR und 43 Spontanmeldungen zu SAE gemeldet. Es trat kein Todesfall mit bestätigtem kausalem Zusammenhang zur Gewebespende oder Gewebetransplantation auf.



// 3. Methoden //

Jede Spontanmeldung des Verdachts einer SAR bei einem Spendenden oder einem Empfänger sowie jeder schwerwiegende Zwischenfall im Zusammenhang mit einer humanen Gewebezubereitung wird im PEI erfasst und fehlende fallrelevante Informationen werden ggf. durch Nachfragen ergänzt. Tabelle A1 (Anhang) gibt eine Übersicht, wie der Zusammenhang einer SAR mit der Anwendung von Gewebezubereitungen und Keimzellen bewertet wird. Die Bewertung erfolgt gemäß den Kriterien des *Imputability Assessment Tools* des „SOHO Vigilance and Surveillance of Substances of Human Origin (V&S) Guidance for Competent Authorities: Communication and Investigation of Serious Adverse Events and Reactions associated with Human Tissues and Cells“.¹ Dies ist eines der Leitliniendokumente, die im Rahmen des European Union Public Health Programme durchgeführten SOHO-V&S-Projekts veröffentlicht wurden.²

Eine SAR wird im Bericht als bestätigt aufgeführt, wenn sie als „gesichert“ oder „wahrscheinlich“ bewertet wurde. Gemeldete Todesfälle werden nur dann als bestätigt bewertet, wenn der klinische Verlauf der SAR und ggf. zusätzlich erhobene Laborparameter oder Obduktionsbefunde für einen gesicherten oder wahrscheinlichen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung von Gewebezubereitungen sprechen.

Nach § 4 Abs. 30 AMG gehören Stammzellen, die aus dem Knochenmark gewonnen wurden, zu den Gewebezubereitungen. Aus dem peripheren Blut oder Nabelschnurblut entnommene Stammzellen werden nach § 4 Abs. 2 AMG als Blutzubereitungen bzw. Stammzellzubereitungen eingeordnet. In diesem Bericht werden sowohl gemeldete Verdachtsfälle zu Stammzellen aus dem Knochenmark als auch zu Stammzellen aus dem peripheren Blut und Nabelschnurblut zusammen ausgewertet, da im Rahmen europäischer Regulation alle Stammzellen unabhängig vom Entnahmeort in den Bereich *Blood, Tissues and Cells (BTC)*³ fallen.

Die gesetzlichen Grundlagen für SAE- und SAR-Meldungen seitens des behandelnden ärztlichen Fachpersonals sind in § 13b Transplantationsgesetz (TPG)⁴ sowie in §§ 14 und 16 Transfusionsgesetz (TFG)⁵ festgeschrieben. Für die Zulassungs- oder Genehmigungsinhaber für Gewebe- oder Stammzellzubereitungen hingegen gelten die Vorgaben in § 63i AMG⁶. Das behandelnde ärztliche Fachpersonal meldet an die Gewebefabrikation (GE) bzw. den Zulassungs- oder Genehmigungsinhaber, der wiederum an die zuständige Bundesoberbehörde (PEI) und/oder die zuständige Landesbehörde meldet. Das PEI bietet für diese Meldungen standardisierte Formulare auf seiner Homepage an.⁷ Der Meldende dokumentiert auf den Meldeformularen alle wesentlichen Informationen bezüglich der Reaktion, insbesondere Zeitpunkt der Transplantation des Gewebes sowie des Auftretens der Reaktion, Art des verabreichten Gewebes sowie Verlauf und Ausgang der Reaktion.

Zu den erforderlichen Angaben bezüglich der Person, bei der die Reaktion auftrat, gehören Geburtsdatum oder Alter, Geschlecht, Indikation zur Behandlung, Grunderkrankung/en sowie relevante Begleiterkrankungen und -medikation. Die Angabe der Initialen dient zur Vermeidung von Duplikaten in der Datenbank des PEI.

Detaillierte Angaben sind auch bei der Meldung von Spende-SAR zu berücksichtigen. Die häufigste gemeldete Spende-SAR ist das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS), das in Folge einer hormonellen Stimulation mit anschließender Eizellentnahme auftreten kann. Zur Einstufung des Schweregrads des OHSS existieren verschiedene Klassifikationen, wovon die Schweregrade nach Golan (Grade I-V)⁸ und der WHO (Grade I-III)⁹ am häufigsten verwendet und auch im Spende-SAR-Meldebogen des PEI abgefragt werden. Der Gewebewachstumsbericht umfasst nur diejenigen OHSS-Fälle, die mit mindestens Schweregrad III nach WHO oder Golan eingestuft wurden und die somit schwerwiegend sind. Im Fall von Spende-SAR ist außerdem die Art der Spende anzugeben (zum Beispiel autologe Oozytenspende mit Angabe der Hormonpräparate).

Bei Zwischenfällen macht der Meldende unter anderem detaillierte Angaben zur Beschreibung des Zwischenfalls, zum Be- und Verarbeitungsschritt, bei dem dieser auftrat, und gibt Informationen zur Bewertung des Falls sowie zu ggf. durchgeführten korrektiven Maßnahmen an.

Da nur die Meldung von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen gesetzlich vorgeschrieben ist, liegen dem PEI lediglich sporadisch Informationen zu nicht schwerwiegenden Ereignissen vor. Diese Meldungen werden daher nicht in die Auswertung einbezogen und werden auch nicht im Bericht dargestellt.

Gemäß § 8d Abs. 3 TPG sind alle GE verpflichtet, einmal jährlich bis zum 1. März des folgenden Jahres Angaben über ihre Tätigkeiten wie Entnahme, Verarbeitung, Abgabe, Verbringen, Einfuhr und Ausfuhr von Gewebe bzw. Gewebezubereitungen an das PEI zu übermitteln. Hierfür stellt das PEI die TPG-Onlinedatenbank¹⁰ zur Verfügung, in der die Meldedaten von den GE eingetragen und an das PEI übermittelt werden. Die Meldungen werden anonymisiert in einem Gesamtbericht auf der Homepage des PEI veröffentlicht.¹¹ Ebenso müssen die Träger der Spendeinrichtungen und die pharmazeutischen Unternehmer gemäß § 21 TFG einmal jährlich unter anderem Daten zum Umfang der Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen sowie zum Umfang der Herstellung, des Verlusts, des Verfalls, des Inverkehrbringens, des Imports und des Exports von Blutprodukten melden. Daten zum Verbrauch und Verfall von zellulären Blutkomponenten, Plasma und Stammzellzubereitungen aus peripherem Blut und Nabelschnurblut werden von den Einrichtungen der Krankenversorgung zur Verfügung gestellt. Auch diese Meldungen müssen spätestens bis zum 1. März des folgenden Kalenderjahres online erfolgen¹² und werden in anonymisierter Form auf der Homepage des PEI veröffentlicht.¹³

Um die gemeldeten Verdachtsfälle schwerwiegender unerwünschter Reaktionen und Zwischenfälle in Relation zur Anzahl der verarbeiteten und in Deutschland (DE) abgegebenen Gewebe- und Stammzellzubereitungen betrachten zu können, sind diese Daten im vorliegenden Bericht aufgeführt. Die Angabe „Anzahl verarbeitete Gewebe/Gewebezubereitungen“ bzw. „hergestellte hämatopoetische Stammzellen“ bezieht sich ausschließlich auf in DE verarbeitete Transplantate. Die Angabe „Anzahl abgegebene Transplantate“ enthält in DE abgegebene sowie nach DE verbrachte/eingeführte Transplantate. Weitere Angaben bezüglich der Anzahl an ein- und ausgeführten sowie verbrachten Gewebe- und Stammzellzubereitungen sind in den oben beschriebenen Gesamtberichten auf der Homepage des PEI zu finden.^{11, 13} Im vorliegenden Berichtszeitraum traten zwei Verdachtsfälle einer Empfänger-SAR (von zwei in DE hergestellten Produkten) im EU-/EWR-Ausland auf, ein Verdachtsfall einer Empfänger-SAR bezog sich auf ein nach DE verbrachtes Transplantat und vier Zwischenfälle wurden in Zusammenhang mit nach DE verbrachten/eingeführten Transplantaten gemeldet.

// 4. Ergebnisse //

4.1 Verdachtsfälle zu Spendereaktionen (Spende-SAR), Verdachtsfälle zu Empfängerreaktionen (Empfänger-SAR) und Zwischenfälle im Jahr 2021 – Überblick

Die folgenden Tabellen fassen die Anzahl der Meldungen zu Verdachtsfällen zu Spende-SAR (Tabelle 1), Verdachtsfällen zu Empfänger-SAR (Tabelle 2) und Zwischenfällen (SAE, Tabelle 3) im Berichtszeitraum 2021 zusammen.

Tabelle 1: Gemeldete Verdachtsfälle zu Spende-SAR

	Anzahl
hämatopoetische Stammzellen	22
Stammzellen aus dem peripheren Blut	21
Stammzellen aus dem Knochenmark	1
Keimzellen	122
Keimzellen weiblich	120
Keimzellspenden männlich	2
Summe	144

Tabelle 2: Gemeldete Verdachtsfälle von Empfänger-SAR

	Anzahl
hämatopoetische Stammzellen	8
Stammzellen aus dem peripheren Blut	6
Stammzellen aus dem Knochenmark	2
okulare Gewebe	4
Augenhornhaut (Cornea)	4
Hautgewebe	1
muskuloskelettale Gewebe	18
Knochenpräparationen	13
Knorpel	2
Weichgewebe (Sehnen/Bänder)	3
Keimzellen	3
Keimzellspenden männlich	3
Summe	34

Tabelle 3: Gemeldete SAE

	Anzahl
hämatopoetische Stammzellen	29
Stammzellen aus dem peripheren Blut	12
Stammzellen aus dem Knochenmark	15
Stammzellen aus Nabelschnurblut	1
Lymphozyten	1
okulare Gewebe	4
Augenhornhaut (Cornea)	4
kardiovaskuläre Gewebe	2
Herzklappen	2
muskuloskelettale Gewebe	3
Knochenpräparationen	3
Keimzellen	5
Keimzellen weiblich	2
Keimzellspenden männlich	3
Summe	43

4.1.1 Hämatopoetische Stammzellen

Die Anzahl der im Jahr 2021 hergestellten und abgegebenen Subtypen der hämatopoetischen Stammzellen ist in Tabelle 4 zusammengefasst. Es wurden 1.569 Infusionen mit Spenderlymphozyten bei insgesamt 679 zu behandelnden Personen durchgeführt. Abgabe bedeutet im Zusammenhang mit hämatopoetischen Stammzellen die Verwendung als Transplantat bzw. den Verbrauch.

Tabelle 4: Anzahl hergestellter und abgegebener hämatopoetischer Stammzellen

	Anzahl hergestellt	Anzahl abgegeben*
hämatopoetische Stammzellen (Transplantationseinheit**)		
Stammzellen aus dem Knochenmark	872	267
Stammzellen aus dem peripheren Blut	16.069	5.065
Stammzellen aus Nabelschnurblut	4.411	3
Summe	21.352	5.335

* Abgabe zur Transplantation in DE ohne Verbringen aus DE nach EWR oder Ausfuhr aus DE nach Nicht-EWR

** Transplantationseinheit: Menge, die für eine Transplantation/zu behandelnde Person benötigt wird. Diese kann aus einem oder mehreren Beuteln bestehen.

Dem PEI liegen für das Jahr 2021 insgesamt 22 Verdachtsfälle über SAR im Zusammenhang mit einer Stammzellspende vor. Dreizehn dieser Meldungen beziehen sich auf Reaktionen im Rahmen der Stimulation/Mobilisation der Spendenden mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) (Tabelle 5). Die vier bestätigten Reaktionen – die beiden allergischen Reaktionen, Brustschmerz mit Hämoptysen, Oberbauchschmerzen mit Erbrechen und stark erhöhten Leberwerten – entsprechen dem bekannten Risikoprofil von G-CSF-haltigen Präparaten. Zu den beiden Berichten von Nephritis mit Makrohämaturie liegen dem PEI keine detaillierten Informationen vor. Aufgrund der Beschreibung von Glomerulonephritis in der Fachinformation von G-CSF-haltigen Präparaten lässt sich ein Zusammenhang mit diesen Reaktionen nach derzeitigem Informationsstand jedoch als bestätigt/wahrscheinlich einstufen. Ebenso sind die in Tabelle 6 aufgeführten Meldungen bei der Spende von hämatopoetischen Stammzellen (ohne Mobilisation mit G-CSF) zu erwartende Reaktionen.

Tabelle 5: Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle zu Spende-SAR bei hämatopoetischen Stammzellen nach G-CSF-Gabe

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
allergische Reaktionen	2	2
neurologische Auffälligkeiten	2	0
thromboembolische Reaktionen	4	0
Nephritis mit Makrohämaturie	2	2*
Seminom	1	0
Brustschmerz und Hämoptysen	1	1
Oberbauchschmerzen, Erbrechen, stark erhöhte Leberwerte	1	1
Summe	13	6

* Es liegen keine abschließenden Informationen vor. Auf Basis derzeitiger Datenlage werden beide Fälle als bestätigt angesehen.

Tabelle 6: Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle zu Spende-SAR bei hämatopoetischen Stammzellen ohne G-CSF-Gabe

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
Citratreaktion	3	3
Nachblutung, unspezifischer Armschmerz, Hämatom	2	2
Thrombophlebitis	1	1
Arterie punktiert	1	1
vasovagale Reaktion mit Synkope	2	2
Summe	9	9

Von den in Tabelle 7 gezeigten gemeldeten Verdachtsfällen zu Empfänger-SAR wurden eine infusionsassoziierte Reaktion (febrile Reaktion) und ein prolongierter Krampfanfall als bestätigt bewertet. Ein gemeldetes Multiorganversagen, ein septischer Schock sowie ein respiratorisches Versagen hatten einen tödlichen Verlauf. Ein kausaler Zusammenhang konnte jedoch nicht bestätigt werden, da die jeweiligen schweren Grunderkrankungen (schwere aplastische Anämie mit entsprechender Behandlung bzw. eine gleichzeitige COVID-19-Erkrankung) ebenfalls eine alternative, plausible medizinische Erklärung für den tödliche Ausgang boten. Die Meldung eines Verdachts auf eine CMV-Transmission konnte durch die Testung der Rückstellprobe und des Produkts ausgeschlossen werden.

Tabelle 7: Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle zu Empfänger-SAR bei hämatopoetischen Stammzellen

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
infusionsassoziierte Reaktionen	3	1
prolongierter Krampfanfall	1	1
Dyspnoe, subfebrile Temperatur, V.a TRALI, Multiorganversagen (MODS)	1	0
septischer Schock bei COVID-19-positivem Testergebnis	1	0
respiratorisches Versagen bei COVID-19-positivem Testergebnis	1	0
CMV-Transmission	1	0
Summe	8	2

Für das Jahr 2021 liegen dem PEI insgesamt 29 Zwischenfälle vor, die hämatopoetische Stammzellen betreffen. Tabelle 8 gibt einen Überblick über diese Meldungen. Vierzehn von 15 bakteriellen Kontaminationen fielen im Rahmen einer routinemäßigen Kontrolle auf. Zehn dieser Kontaminationen wurden bei Stammzellen aus dem Knochenmark nachgewiesen und vier bei Stammzellen aus dem peripheren Blut.

In einem der 15 Fälle wurden die Kontaminationen während einer Haltbarkeitsvalidierung von Nabelschnurblutpräparaten detektiert.

Tabelle 8: SAE bei hämatopoetischen Stammzellen

Ereignis	Anzahl Meldungen
bakterielle Kontaminationen	15
Nachweis von <i>Staphylococcus epidermidis</i>	3
Nachweis von <i>Cutibacterium acnes</i>	5
Nachweis von <i>Staphylococcus caprae</i>	1
Nachweis von <i>Staphylococcus capitis</i>	1
Nachweis von <i>Staphylococcus sacharolyticus</i>	1
Nachweis von <i>Streptococcus dysgalacti</i>	1
Nachweis von <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1
Nachweis von <i>Veillonella montpellierensis</i> und <i>Bacteroides uniformis</i>	1
Nachweis von <i>Bacillus cereus</i>	1
mit der spendenden Person assoziierte Ereignisse	5
HEV-positive spendende Person. Produkte wurden abgegeben.	4
SARS-CoV-2-positive spendende Person. Spende wurde abgesagt.	1
materialassoziierte Ereignisse	2
Reißen des Beutels	1
Leckage des Beutels	1
herstellungs- und verarbeitungsassoziierte Ereignisse	4
Fehlende QC-Dokumente oder Testverfahren zur Freigabe. Information des Transplantationszentrums.	2
Versehrtes Verwerfen von Kulturflaschen zur Testung. Keine abschließende Sterilkontrolle möglich. Transplantation ist nicht erfolgt.	1
Fehlendes DMSO bei der Kryokonservierung. Verlust der Probe.	1
produktassoziierte Ereignisse	3
Aggregatformation des Produkts. Erneute Stammzellsammlung erforderlich bzw. Filtration des Produkts.	2
Niedrige Anzahl an CD34+-Zellen nach Kryokonservierung.	1
Summe	29

4.1.2 Okulare Gewebe

Die Anzahl der im Jahr 2021 verarbeiteten und abgegebenen okularen Gewebe ist in Tabelle 9 zusammengefasst. Abgabe bedeutet im Zusammenhang mit Gewebezubereitungen das Inverkehrbringen bzw. die Verwendung als Transplantat.

Tabelle 9: Anzahl verarbeiteter und abgegebener okulärer Gewebe

	Anzahl verarbeitet	Anzahl abgegeben*
okulare Gewebe (Stückzahlen)		
Augenhornhaut (Cornea)	11.500	9.090
Lederhaut (Sklera)	104	70
limbale Stammzellen	0	0
Summe	11.604	9.160

* Abgabe in DE ohne Verbringen aus DE nach EWR oder Ausfuhr aus DE nach Nicht-EWR

Die folgende Tabelle 10 zeigt die Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle zu Empfänger-SAR bei Corneatransplantaten. Bei zwei transplantierten Personen trat eine Endophthalmitis auf, die durch eine Infektion mit *Enterococcus faecium* zustande kam. Der Kausalzusammenhang bei diesen Reaktionen gilt als bestätigt. Nach Vorderkammerspülung sowie antibiotischer Behandlung wurde der Zustand der beiden transplantierten Personen als wiederhergestellt berichtet. Eine Kontamination mit *Enterococcus faecium* fand sich auch in weiteren Corneakulturen und wurde als Zwischenfall gemeldet (Tabelle 11). Aus dieser Häufung von Meldungen ergab sich eine eingehende Prüfung und Optimierung der Verarbeitungsschritte im Rahmen einer Inspektion der GE durch die Landes- und Bundesbehörde vor Ort.

Bei zwei weiteren Verdachtsmeldungen einer Infektion mit *Candida albicans* ist der Zusammenhang zwischen der Corneatransplantation und der Infektion nicht bestätigt.

Tabelle 10: Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle zu Empfänger-SAR bei Augenhornhäuten (Cornea)

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
Endophthalmitis durch Infektion mit <i>Enterococcus faecium</i>	2	2
Infektion mit <i>Candida albicans</i>	2	0
Summe	4	2

Für das Jahr 2021 liegen dem PEI insgesamt vier Zwischenfälle vor, die okulare Gewebe betreffen. Alle Fälle wurden in Zusammenhang mit Augenhornhäuten berichtet. Tabelle 11 gibt einen Überblick über diese Meldungen.

Tabelle 11: SAE bei Augenhornhäuten (Cornea)

Ereignis	Anzahl Meldungen
bakterielle Kontaminationen	1
Nachweis von <i>Enterococcus faecium</i> bei elf Augenhornhäuten.	1
mit der spendenden Person assoziierte Ereignisse	2
Feststellung von <i>Mycobacterium tuberculosis</i> bei der spendenden Person während Obduktion. Eine Augenhornhaut war bereits transplantiert. Es sind keine Komplikationen bei der transplantierten Person bekannt. Die andere Augenhornhaut wurde verworfen.	1
Diagnose von Metastasen eines malignen Melanoms bei der spendenden Person. Information der Transplantationszentren. Es sind keine Komplikationen bei den beiden transplantierten Personen bekannt.	1
herstellungs- und verarbeitungsassoziierte Ereignisse	1
Invalide serologische Testung bei der spendenden Person aufgrund einer Massentransfusion unmittelbar vor Gewebespende.	1
Summe	4

4.1.3 Hautgewebe

Die Menge abgegebenen/transplantierten Hautgewebes wird als Fläche pro cm² dargestellt. In Tabelle 12 ist die Fläche des im Jahr 2021 verarbeiteten und abgegebenen Hautgewebes zusammengefasst.

Tabelle 12: Verarbeitetes und abgegebenes Hautgewebe (in cm²)

	Anzahl verarbeitet	Anzahl abgegeben*
Hautgewebe (Fläche in cm ²)	126.748	150.067
Summe	126.748	150.067

* Abgabe in DE ohne Verbringen aus DE nach EWR oder Ausfuhr aus DE nach Nicht-EWR

Im Berichtszeitraum 2021 erhielt das PEI einen Verdachtsfall einer Empfänger-SAR zur Anwendung von Hautgewebe (Tabelle 13). Der Verdacht einer Infektion nach Deckung eines Rotatorenmanschettendefekts konnte aufgrund von negativen mikrobiologischen Untersuchungsergebnissen nicht bestätigt werden.

Tabelle 13: Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle zu Empfänger-SAR bei Hautgewebe

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
Infektion, Explantation des Transplantats (Transplantatversagen/Transplantatabstoßung)	1	0
Summe	1	0

4.1.4 Kardiovaskuläre Gewebe

Die Anzahl der im Jahr 2021 verarbeiteten und abgegebenen kardiovaskulären Gewebe ist in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Anzahl verarbeiteter und abgegebener kardiovaskulärer Gewebe

	Anzahl verarbeitet	Anzahl abgegeben*
kardiovaskuläre Gewebe (Stückzahlen)		
Herzklappen	486	208
Gefäße	337	113
Herzbeutel (Perikard)	3.713	0
Summe	4.536	321

* Abgabe in DE ohne Verbringen aus DE nach EWR oder Ausfuhr aus DE nach Nicht-EWR

Für das Jahr 2021 liegen dem PEI insgesamt zwei Zwischenfälle vor, die kardiovaskuläres Gewebe betreffen. Beide Fälle wurden in Zusammenhang mit Herzklappen, die im Rahmen einer Multiorganspende transplantiert wurden, berichtet. Tabelle 15 gibt einen Überblick über diese Meldungen.

Tabelle 15: SAE bei Herzklappen

Ereignis	Anzahl Meldungen
mit der spendenden Person assoziierte Ereignisse	2
Multiorganspende: Organspende Niere: Diagnose eines Nierenzellkarzinoms im Transplantat (Niere) bei der Person, der die Niere transplantiert wurde. Ein Primärtumor bei der spendenden Person wurde vermutet. Spende Herzklappe: Bei der Person, bei der die Herzklappe transplantiert wurde, sind keine Komplikationen bekannt. Eine Übertragung auf die Person, der die Herzklappe transplantiert wurde, wurde nicht gemeldet.	1
Multiorganspende: Organspende Leber: Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms im Transplantat (Leber) bei der Person, der die Leber transplantiert wurde. Ein Primärtumor bei der spendenden Person wurde vermutet. Spende Herzklappe: Bei der Person, bei der die Herzklappe transplantiert wurde, sind keine Komplikationen bekannt. Eine Übertragung auf die Person, der die Herzklappe transplantiert wurde, wurde nicht gemeldet.	1
Summe	2

4.1.5 Muskuloskelettale Gewebe

Die Anzahl der im Jahr 2021 verarbeiteten und abgegebenen muskuloskelettalen Gewebe ist in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Anzahl verarbeiteter und abgegebener muskuloskelettaler Gewebe

	Anzahl verarbeitet	Anzahl abgegeben*
muskuloskelettale Gewebe (Stückzahlen)		
komplette Knochen	80	61
Femurkopf	21.506	17.836
Knochenpräparationen (Blöcke, Chips etc.)	64.698	44.888
Weichgewebe (Sehnen, Bänder, Faszien etc.)	8.417	6.010
Knorpel	27.126	3.429
Meniskus, Beckenkamm, Rippenknorpel, Patella, Gehörknöchelchen etc.	10.383	1.708
Summe	132.210	73.932

* Abgabe in DE ohne Verbringen aus DE nach EWR oder Ausfuhr aus DE nach Nicht-EWR

Im Berichtszeitraum 2021 erhielt das PEI zwölf Empfänger-SAR-Verdachtsmeldungen zu Transplantatversagen von Knochenersatzmaterial, das in der Zahnchirurgie eingesetzt wurde. Diese Reaktionen gingen teilweise mit Entzündungsreaktionen einher, der Kausalzusammenhang ist nicht bestätigt. Des Weiteren wurde ein Verdacht der Übertragung einer Tuberkulose in Zusammenhang mit der Transplantation eines Femurkopfs gemeldet, der aufgrund eines negativen Testergebnisses des Spendenden ausgeschlossen werden konnte (Tabelle 17).

Tabelle 17: Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle zu Empfänger-SAR bei Knochen

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
Tuberkulose-Transmission	1	0
Transplantatversagen/Transplantatabstoßung (teilweise mit Entzündungsreaktionen, Verlust des Knochens der behandelten Person)	12	0
Summe	13	0

Insgesamt liegen dem PEI im Jahr 2021 fünf unbestätigte Verdachtsberichte über Empfänger-SAR bezüglich der Anwendung von Knorpel (zwei Meldungen) und Weichgeweben wie Sehnen und Bändern (drei Meldungen) vor (Tabelle 18). Explantationen, Revisionen und Refixationen waren aufgrund von Infektionen oder einer nicht optimal erfolgten initialen Fixierung des Transplantats notwendig.

Tabelle 18: Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle zu Empfänger-SAR bei Knorpel und Weichgewebe

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
Explantation/Revision/Transplantatversagen (teilweise aufgrund von Infektionen)	5	0
Summe	5	0

Für das Jahr 2021 liegen dem PEI insgesamt drei Zwischenfälle vor, die Femurköpfe und Knochenpräparationen betreffen. Tabelle 19 gibt einen Überblick über diese Meldungen.

Tabelle 19: SAE bei Knochenpräparationen

Ereignis	Anzahl Meldungen
equipmentassoziierte Ereignisse	1
Verzögerte Freigabe von Hüftköpfen aufgrund von fehlerhaftem Anaerobiernachweis im BacTAlert-System. Dies fiel im Rahmen einer Validierung auf.	1
verarbeitungsassoziierte Ereignisse	2
Metallstücke und ein Haar in kortiko-spongiösen Partikeln.	1
Fehlende Sekundärverpackung von Spongiosablöcken und Femurköpfen. Sperrung und Produktrückruf.	1
Summe	3

4.1.6 Keimzellen und Keimzellgewebe

Die Anzahl der im Jahr 2021 verarbeiteten und eingesetzten Keimzellen bzw. Keimzellgewebe ist in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20: Anzahl verarbeiteter und eingesetzter Keimzellen und Keimzellgewebe

	Anzahl verarbeitet	Anzahl eingesetzt*
Keimzellen und Keimzellgewebe (Stückzahlen)		
Keimzellen weiblich	639.947	552.951
Keimzellspenden männlich	230.353	141.258
Ovargewebe	557	71
Hodengewebe	6.510	1.430
Summe	877.367	695.710

* eingesetzt in DE



Das OHSS ist eine klar definierte unerwünschte Reaktion, die im Zusammenhang mit der hormonellen Stimulation im Rahmen der assistierten Reproduktion auftreten kann und sich unter anderem durch Symptome wie Übelkeit, Dyspnoe, Aszites, Vergrößerung des Bauchumfangs und Oligurie äußert.¹⁴ Laut IVF-Register lag die Rate der OHSS-Fälle Grad III (WHO) im Jahr 2020 bei 0,3 Prozent.¹⁵

Dem PEI wurden für das Jahr 2021 82 Fälle von OHSS (\geq Grad III nach Golan oder WHO) nach hormoneller Stimulation berichtet, die aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs und des zu erwartenden Auftretens dieser Spende-SAR alle als bestätigt angesehen werden (Tabelle 21). Ebenso wurden 38 weitere bestätigte prozeduralassozierte Komplikationen wie z. B. Blutung nach Follikelpunktion, Entzündungen oder Zystenrupturen gemeldet, die zum Teil auch gemeinsam mit einem OHSS auftraten. Ähnliche Reaktionen (Blutung, Hämatom, Wundinfektion) liegen dem PEI auch für die operative Entnahme von männlichen Keimzellen durch die testikuläre Spermienextraktion (TESE) vor. Diese sind prozeduralassozierte Spenderreaktionen.

Tabelle 21: Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle zu Spende-SAR bei Keimzellen

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
Keimzellen weiblich	120	120
OHSS (min. Grad III nach WHO oder Golan)*	82	82
weitere prozeduralassozierte Reaktionen	38	38
Keimzellspenden männlich	2	2
prozeduralassozierte Spenderreaktionen	2	2
Summe	122	122

* Dem PEI wurden zusätzlich 13 Fälle von OHSS ohne Angaben zum Grad sowie sechs Fälle von OHSS mit Grad II gemeldet.

Im Jahr 2021 wurden dem PEI drei Verdachtsfälle von Empfänger-SAR im Zusammenhang mit Keimzellen gemeldet (Tabelle 22). Alle diese Meldungen betreffen allogene männliche Keimzellspenden. Im Kontext der Übertragung einer genetischen Erkrankung durch die spendende Person wird in diesem Bericht der Empfehlung der SOHO V&S Guidance for Competent Authorities¹ gefolgt und das Kind als Empfänger eingestuft. Um die Übertragung einer genetischen Erkrankung durch eine spendende Person von männlichen Keimzellen zu bewerten, muss der Erbgang bzw. die Wahrscheinlichkeit von *De-novo*-Mutationen berücksichtigt werden. Zur Abklärung eines gesicherten Kausalzusammenhangs dient eine genetische Untersuchung von spendender Person, Kind und Mutter. Während der Zeit der Untersuchung wird die spendende Person für weitere Anwendungen im Rahmen der assistierten Reproduktion gesperrt.

In allen unten aufgeführten Fällen wurde eine *De-novo*-Mutation oder eine Vererbung mütterlicherseits als wahrscheinlicher eingestuft als eine Übertragung durch die spendende Person.

Tabelle 22: Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle von Empfänger-SAR bei Keimzellen

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
Nachkommen aus assistierter Reproduktion mit genetischer Variante unbekannter Bedeutung (NIPBL-Gen)	1	0
Nachkommen aus assistierter Reproduktion mit Di-George-Syndrom	1	0
Nachkommen aus assistierter Reproduktion mit Hypospadie	1	0
Summe	3	0

Für das Jahr 2021 liegen dem PEI insgesamt fünf Zwischenfälle vor, die Keimzellen betreffen. Tabelle 23 gibt einen Überblick über diese Meldungen.

Tabelle 23: SAE bei Keimzellen

Ereignis	Anzahl Meldungen
mit der spendenden Person assoziierte Ereignisse	3
Verwendung von männlichen Keimzellen, bei deren spendender Person im Nachhinein eine genetische Erkrankung festgestellt wurde. Spendende Person ist gesperrt.*	2
Fehlende Überprüfung der Freigabe von männlichen Keimzellen zur Verwendung.	1
verarbeitungsassoziierte Ereignisse	2
Versehentliches Verwerfen von Oozyten im PN-Stadium. Irreversibler Zellverlust. Embryotransfer konnte nicht durchgeführt werden.	2
Summe	5

* Meldungen werden zur Kenntnis genommen, haben aber keine regulatorischen Konsequenzen, da die spendende Person bereits gesperrt ist.

4.1.7 Sonstige Gewebe

Die Anzahl der im Jahr 2021 verarbeiteten und abgegebenen sonstigen Gewebe ist in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24: Anzahl verarbeiteter und abgegebener sonstiger Gewebe

	Anzahl verarbeitet	Anzahl abgegeben*
sonstige Gewebe <i>(Stückzahlen)</i>		
Amniongewebe	7.709	4.705
Nabelschnurgewebe	3.316	0
mesenchymale Stammzellen (MSC) aus dem Knochenmark	47	48
Sonstiges (z. B. Fettgewebe, Keratinozyten)	144	364
Summe	11.216	5.117

* Abgabe in DE ohne Verbringen aus DE nach EWR oder Ausfuhr aus DE nach Nicht-EWR

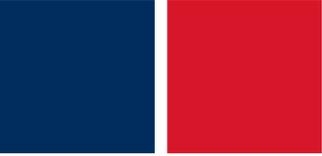
Für die oben aufgeführten Gewebezubereitungen wurden dem PEI im Jahr 2021 keine schwerwiegenden Empfänger-SAR, Spende-SAR oder Zwischenfälle gemeldet.

// 5. Zusammenfassung //

Eine Übersicht über die Verdachtsmeldungen sowie die bestätigten Spende-SAR und Empfänger-SAR aus dem Jahr 2021 ist in Tabelle 25 dargestellt. Bestätigte SAR traten bei hämatopoetischen Stammzellen, okularem Gewebe (Augenhornhäuten) sowie Keimzellen (mehrheitlich OHSS-Fälle) auf.

Tabelle 25: Verdachts- und bestätigte SAR im Jahr 2021

SAR	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
hämatopoetische Stammzellen		
Spende-SAR nach G-CSF-Gabe	13	6
Spende-SAR ohne G-CSF-Gabe	9	9
Empfänger-SAR	8	2
okulare Gewebe		
Spende-SAR	0	0
Empfänger-SAR	4	2
Hautgewebe		
Spende-SAR	0	0
Empfänger-SAR	1	0
kardiovaskuläre Gewebe		
Spende-SAR	0	0
Empfänger-SAR	0	0
muskuloskelettale Gewebe		
Spende-SAR	0	0
Empfänger-SAR	18	0
Keimzellen		
Spende-SAR	122	122
Empfänger-SAR	3	0
sonstige Gewebe		
Spende-SAR	0	0
Empfänger-SAR	0	0
Spende-SAR Summe	144	137
Empfänger-SAR Summe	34	4



Im Berichtsjahr 2021 trat kein Todesfall mit bestätigtem kausalem Zusammenhang zur Gewebespende oder Gewebetransplantation auf.

Nur ein geringer Anteil der gemeldeten Verdachtsfälle an Empfänger-SAR wurde bestätigt. In den restlichen Fällen wurde ein Zusammenhang auf Basis der vorliegenden Daten ausgeschlossen oder konnte wegen plausibler alternativer Ursachen (wie z. B. Vor- und Grunderkrankungen) nicht eindeutig belegt werden.

Der vorliegende Bericht zeigt, dass relevante schwerwiegende Reaktionen nach der Anwendung von Gewebezubereitungen gemeldet wurden; einige davon bestätigt, andere ohne kausalen Zusammenhang. Um ein vollständiges Bild über das Sicherheitsprofil von Gewebezubereitungen zu erhalten, ist es wichtig, dass alle Verdachtsfälle von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen auch in Zukunft an das PEI gemeldet werden. Da die gezeigten Gewebewigilanzdaten auf Spontanmeldungen beruhen, kann eine Inzidenz von schwerwiegenden Spende-SAR, Zwischenfällen und Empfänger-SAR nicht ermittelt werden.

// 6. Literatur //

1. Vigilance and Surveillance of Substances of Human Origin (SOHO V&S) Guidance for Competent Authorities: Communication and Investigation of Serious Adverse Events and Reactions associated with Human Tissues and Cells. Deliverable 8, 2013
2. Fehily D et al.: Vigilance: lessons learned from the tissue and cell experience in the European Union. Part 1: reporting and communication. *Organs, Tissues & Cells*. 2013;165
3. https://health.ec.europa.eu/blood-tissues-cells-and-organs_en (abgerufen am 23.09.2022)
4. <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/> (abgerufen am 23.09.2022)
5. <https://www.gesetze-im-internet.de/tfg/> (abgerufen am 23.09.2022)
6. https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/ (abgerufen am 23.09.2022)
7. <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/gewebevigilanz/meldeformulare/meldeformulare-gewebevigilanz-node.html> (abgerufen am 23.09.2022)
8. Golan A et al.: Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstetrical & gynecological survey*. 1989;44:430-440; 10.1097/00006254-198906000-00004
9. Agents stimulating gonadal function in the human. Report of a WHO scientific group. World Health Organization technical report series 514. 1973;1-30
10. <https://register.pei.de/tpg/login> (abgerufen am 23.09.2022)
11. <https://www.pei.de/DE/newsroom/pflichtberichte/8tpg/8-tpg-be-richte-node.html> (abgerufen am 23.09.2022).
12. <https://www.tfg.pei.de/tfg> (abgerufen am 23.09.2022)
13. <https://www.pei.de/DE/newsroom/pflichtberichte/21tfg/21-tfg-be-richte-node.html> (abgerufen am 23.09.2022)
14. Delvigne A & Rozenberg S: Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 9. 2003;77-96; 10.1093/humupd/dmg005 (2003)
15. Deutsches IVF-Register e.V. (D-I-R)[®]. Großes Jahrbuch 2020 des Deutschen IVF-Registers. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie*, A-3003 Gablitz, 2021

// 7. Anhang //

Tabelle A1: Bewertung von schwerwiegenden Reaktionen¹

Zusammenhang mit Transplantation	Kriterien
nicht bewertbar	Die Datenlage ist ungenügend, weil z.B. keine Daten zur spendenden oder transplantierten Person mehr verfügbar sind.
ausgeschlossen	Die Datenlage (z.B. zeitlicher Zusammenhang, Grunderkrankung, Ergebnisse der Testung der spendenden Person) schließt die Gewebezubereitung zweifelsfrei als Ursache der Reaktion aus.
unwahrscheinlich	Die Datenlage (z.B. zeitlicher Zusammenhang, Grunderkrankung, Ergebnisse der Testung der spendenden Person) spricht eher für eine alternative Ursache für die beobachtete Reaktion.
möglich	Klinischer Verlauf der Reaktion und zeitlicher Zusammenhang lässt die Gewebezubereitung als Ursache vermuten, aber andere Faktoren, wie z.B. die Grunderkrankung, Ko-Medikation oder eine andere Kontaminationsquelle, sind als Einflussfaktoren bzw. als Ursache der Reaktion nicht sicher auszuschließen.
wahrscheinlich	Klinischer Verlauf der Reaktion und die Datenlage legen die Gewebezubereitung als Ursache der SAR nahe, aber die Daten sind nicht abschließend beweisend, weil z.B. bei einer vermuteten Übertragung einer genetischen Erkrankung ein genetischer Test fehlt.
gesichert	Klinischer Verlauf der SAR und Labordaten belegen zweifelsfrei den Zusammenhang.