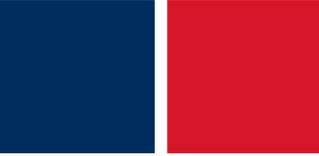


// GEWEBEVIGILANZBERICHT DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS // 2022

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

Dr. Sarah Kehr¹
Dr. Dagmar Schilling-Leiß²
Prof. Dr. Markus Funk¹
Fachgebiet SBD 2 – BTC-, ATMP- und
IVD-Vigilanz
Tel.: +49 (0)6103/77–3116
E-Mail: biovigilanz@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, Cornelia Witzenhausen¹, Klaudia Wesp¹,
Daniel Lauber-Nöll¹, Dr. Gabriele Ruppert-Seipp¹, Dr. Britta Meyer¹,
Dr. Philipp Berg¹, Sarah Fiedler¹, Stefano Orru¹, Hengameh Aghili Pour¹,
Olaf Henseler², Frauke Witt², Dr. Dirk Mentzer¹.

¹Abteilung SBD – Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und Diagnostika

²Abteilung HZG – Hämatologie, Zell- und Gentherapie

Bitte diesen Bericht wie folgt zitieren:

Kehr S, Schilling-Leiß D, Funk MB *et al.* 2023. Gewebevigilanz-Bericht
des Paul-Ehrlich-Instituts 2022: Auswertung der Meldungen von Reakti-
onen und Zwischenfällen nach § 63i AMG.

Available from: www.pei.de/gewebevigilanzbericht.

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

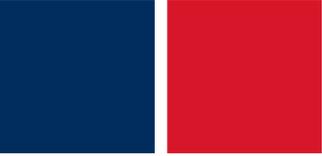
www.pei.de/newsletter.

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
Geschlechter 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 2022 – 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	17
4.1.6	Keimzellen und Keimzellgewebe	18
4.1.7	Sonstige Gewebe	21
5.	Zusammenfassung	22
6.	Literatur	24
7.	Anhang	25



// 1. Abkürzungen //

AMG	Arzneimittelgesetz
CE	Carboplatin und Etoposid (Mobilisierungstherapie)
DE	Deutschland
DMSO	Dimethylsulfoxid
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
GE	Gewebeeinrichtung
HEV	Hepatitis-E-Virus
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>)
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
OHSS	ovarielles Hyperstimulationssyndrom
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RVOT	<i>Right ventricular outflow tract</i> (rechtsventrikulärer Ausflusstrakt)
SAE	schwerwiegende(r) unerwünschte(r) Zwischenfall (Zwischenfälle) (<i>serious adverse event[s]</i>)
SAR	schwerwiegende unerwünschte Reaktion(en) (<i>serious adverse reaction[s]</i>)
SEC	<i>Single European Code</i> (einheitlicher europäischer Code)
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH (antidiuretisches Hormon)-Sekretion
SoHO	<i>Substances of human origin</i> (Substanzen menschlichen Ursprungs)
TFG	Transfusionsgesetz
TPG	Transplantationsgesetz
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organisation</i>)

// 2. Einleitung //

Der Gewebevigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) erfasst alle Spontanmeldungen aus dem Jahr 2022 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 2022 wurden dem PEI 95 Verdachtsfälle einer Spende-SAR, 37 Verdachtsfälle einer Empfänger-SAR und 55 Fälle einer 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 Spender 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 Gewebeeinrichtung (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.

*Keimzellen werden separat aufgeführt, da es sich gemäß § 4 Abs. 30 AMG um Gewebe, aber nicht um Gewebezubereitungen handelt.

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 Gewebevigilanzbericht 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-Online-Datenbank¹⁰ 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 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 Anzahl „abgegebene Transplantate“ enthält neben Geweben/Gewebezubereitungen, die in DE be- und verarbeitet und in den Verkehr gebracht wurden, auch solche Transplantate, die als fertige Gewebe/Gewebezubereitung nach DE verbracht/eingeführt und dann in DE abgegeben wurden. 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 sieben Verdachtsfälle einer Empfänger-SAR (von sieben in DE hergestellten Produkten) im EU-/EWR-Ausland auf und acht 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 2022 – 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 2022 zusammen.

Tabelle 1: Gemeldete Verdachtsfälle zu Spende-SAR

	Anzahl
hämatopoetische Stammzellen	19
Stammzellen aus dem peripheren Blut	18
Stammzellen aus dem Knochenmark	1
Keimzellen	76
Keimzellen weiblich	76
Summe	95

Tabelle 2: Gemeldete Verdachtsfälle von Empfänger-SAR

	Anzahl
hämatopoetische Stammzellen	9
Stammzellen aus dem peripheren Blut	8
Stammzellen aus dem Knochenmark	1
okulare Gewebe	1
Augenhornhaut (Cornea)	1
kardiovaskuläre Gewebe	6
Herzklappen	6
muskuloskelettale Gewebe	15
Knochenpräparationen	14
Weichgewebe (Sehnen/Bänder)	1
Keimzellen	6
Keimzellspenden männlich	6
Summe	37

Tabelle 3: Gemeldete SAE

	Anzahl
hämatopoetische Stammzellen	39
Stammzellen aus dem peripheren Blut	23
Stammzellen aus dem Knochenmark	14
Granulozyten	1
Leukozyten	1
okulare Gewebe	2
Augenhornhaut (Cornea)	2
kardiovaskuläre Gewebe	4
Herzklappen	4
muskuloskelettale Gewebe	2
Knochenpräparationen	2
Keimzellen	8
Keimzellen weiblich	1
Keimzellspenden männlich	7
Summe	55

4.1.1 Hämatopoetische Stammzellen

Die Anzahl der im Jahr 2022 hergestellten und abgegebenen Subtypen der hämatopoetischen Stammzellen ist in Tabelle 4 zusammengefasst. 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 (<i>Transplantationseinheit**</i>)		
Stammzellen aus dem Knochenmark	855	288
Stammzellen aus dem peripheren Blut	16.522	5.680
Stammzellen aus Nabelschnurblut	3.652	0
Summe	21.029	5.968

* 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 2022 insgesamt 19 Verdachtsfälle über SAR im Zusammenhang mit einer Stammzellspende vor (Tabelle 5). Zehn dieser Meldungen beziehen sich auf Reaktionen im Rahmen der Stimulation/Mobilisation der Spendenden mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) oder einer chemotherapiebasierten Stammzellmobilisation mit Carboplatin und Etoposid (CE-Mobilisierungskemotherapie). Die beiden Meldungen zu „Fieber in der Neutropenie, septischer Schock, Nachweis von *Escherichia coli*“ sowie zu „Hyponatriämie, Schwindel, Sturz mit Mittelgesichtsprellung, Fieber, Verdacht auf chemotherapieinduziertes SIADH“ werden im Zusammenhang mit einer CE-Mobilisierungskemotherapie als bestätigt angesehen. Dem PEI wurden zwei Fälle von Makrohämaturie mit Verdacht auf Glomerulonephritis gemeldet, eine für G-CSF-haltige Präparate bekannte und in der Fachinformation gelistete Reaktion. Eine dieser Meldungen wurde als bestätigt eingestuft, bei der anderen wurde ein parallel auftretender Harnwegsinfekt als Ursache für die Hämaturie als wahrscheinlicher angesehen. Ebenso sind Hämoptysen als gelegentliche Nebenwirkungen nach G-CSF-Gabe beschrieben. Differenzialdiagnostisch käme in diesem Fall theoretisch auch eine Refluxerkrankung des Spenders in Frage.

Des Weiteren sind in Tabelle 5 Meldungen aufgeführt, die mit der Stammzellgewinnung assoziiert wurden. Die meisten dieser Reaktionen (z. B. Zitratreaktionen, Thrombophlebitis) sind bekannt und wurden als bestätigt bewertet. Ein ebenfalls als bestätigt eingestuft Fall von massivem Bronchospasmus stand im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion im Rahmen der Narkoseeinleitung zur Knochenmarksentnahme. In einem weiteren Bericht wurde der Spender (66 Jahre, autologe Spende) zehn Tage nach erfolgter Apherese ohnmächtig und war bei Eintreffen des Notarztes bereits verstorben. Es erfolgte keine Obduktion und die Todesursache ist unbekannt. Ein kausaler Zusammenhang zur Spende ist daher fraglich.

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
assoziiert mit der Medikation zur Stammzellmobilisation	10	3
chronische Urtikaria bei Autoimmunthyreoiditis Typ Hashimoto	1	0
Hypertonus, Luftnot, Thoraxschmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm	1	0
thromboembolische Reaktionen	2	0
Tinnitus und partieller Hörverlust	1	0
Fieber in der Neutropenie, septischer Schock, Nachweis von <i>Escherichia coli</i>	1	1
Hyponatriämie, Schwindel, Sturz mit Mittelgesichtsprellung, Fieber, Verdacht auf chemotherapieinduziertes SIADH	1	1
Makrohämaturie bei Verdacht auf Glomerulonephritis	2	1
Hämoptysen	1	0

assoziiert mit der Stammzellgewinnung	9	7
venöse Thrombose der Vena brachialis rechts	1	1
Thrombophlebitis	1	1
Präkollaps, Dysregulation des Volumens nach Apherese	1	1
Zitratreaktion	3	3
Bronchospasmus nach Narkoseeinleitung	1	1
Hitzegefühl, Palpitationen, Hypokaliämie	1	0
Ohnmacht, Tod mit unbekannter Todesursache	1	0
Summe	19	10

Von den in Tabelle 6 gezeigten gemeldeten Verdachtsfällen zu Empfänger-SAR wurden fünf Fälle als bestätigt bewertet. Drei dieser Meldungen beziehen sich auf Reaktionen auf Dimethylsulfoxid (DMSO) verbunden mit der Gabe von autologen Stammzellen aus dem peripheren Blut bzw. allogenen Stammzellen aus dem Knochenmark. Diese Reaktionen äußerten sich unter anderem durch bekannte Unverträglichkeitssymptome wie Bauchkrämpfe, Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Tachykardie sowie Kopf- und Rückenschmerzen. Bei einer hämolytischen Reaktion sowie einer von zwei gemeldeten allergischen Reaktionen wurde der kausale Zusammenhang ebenfalls als wahrscheinlich eingestuft.

Zwei gemeldete Fälle von Multiorganversagen in Verbindung mit einem septischen Schock hatten einen tödlichen Verlauf. Ein kausaler Zusammenhang konnte jedoch nicht bestätigt werden, da die jeweiligen schweren Grunderkrankungen und die damit verbundenen Behandlungen ebenfalls eine alternative plausible medizinische Erklärung für den tödlichen Ausgang boten. Im ersten Fall eines kardiogenen und septischen Schocks litt die Patientin unter einer bekannten Herzschrägung und bekam eine Konditionierungstherapie mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) und Cyclophosphamid bei systemischer Sklerose verabreicht. Der zweite Fall betraf einen Patienten mit Konditionierungstherapie mit Melphalan, Fludarabin und ATG bei einer AML. Auch hier wird der tödliche Ausgang nicht im Zusammenhang mit der Gabe des Stammzellpräparats gesehen, sondern mit dem fulminanten Verlauf der Sepsis in Verbindung gebracht.

Tabelle 6: Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle zu Empfänger-SAR bei hämatopoetischen Stammzellen

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
Unverträglichkeit gegen DMSO	3	3
hämolytische Reaktion	1	1
allergische Reaktion	2	1
Multiorganversagen bei septischem Schock	2	0
infusionsassoziierte Reaktionen	1	0
Summe	9	5

Für das Jahr 2022 liegen dem PEI insgesamt 39 Zwischenfälle vor, die hämatopoetische Stammzellen sowie Granulozyten und Leukozyten betreffen. Tabelle 7 gibt einen Überblick über diese Meldungen. Alle 23 gemeldeten bakteriellen Kontaminationen fielen im Rahmen einer routinemäßigen Kontrolle auf. Dreizehn dieser Kontaminationen wurden bei Stammzellen aus dem Knochenmark nachgewiesen, acht bei Stammzellen aus dem peripheren Blut und jeweils eine bei einer Granulozyten- und Leukozyten-Spende.

Tabelle 7: SAE bei hämatopoetischen Stammzellen

Ereignis	Anzahl Meldungen
bakterielle Kontaminationen	23
Nachweis von <i>Cutibacterium acnes</i>	8
Nachweis von <i>Staphylococcus epidermidis</i>	4
Nachweis von <i>Staphylococcus capitis</i>	2
Nachweis von <i>Staphylococcus sacharolyticus</i>	1
Nachweis von <i>Staphylococcus sacharolyticus</i> und <i>Staphylococcus capitis</i>	1
Nachweis von <i>Staphylococcus sacharolyticus</i> und <i>Cutibacterium acnes</i>	1
Nachweis von <i>Staphylococcus warneri</i>	1
Nachweis von <i>Escherichia coli</i>	1
Nachweis von aeroben Sporenbildnern	1
Nachweis von grampositiven Stäbchen (Verdacht auf <i>Cutibacterium acnes</i>)	1
Nachweis von <i>Bacillus cereus</i>	1
Nachweis von <i>Enterococcus spec.</i> und <i>Streptococcus spec.</i>	1
mit der spendenden Person assoziierte Ereignisse	4
HEV-positive spendende Person. Produkte wurden abgegeben.	2
SARS-CoV-2-positive spendende Person. Durchführung der Spende unter Isolationsbedingungen separat vom restlichen Spendebetrieb. Produkte wurden abgegeben.	2
materialassoziierte Ereignisse	3
Leckage/Bruch des Beutels	3
herstellungs- und verarbeitungsassoziierte Ereignisse	6
Fehlende Proben zur Freigabetestung. Information des Transplantationszentrums.	1
Fehletikettierung des Produkts als HBV-positiv, obwohl Spender HBV-negativ war. Klärung mit Transplantationszentrum.	1
Verwechslung von Kochsalz- und Zitrat-Beutel-Anschluss beim Aufbau der Apherese. Abbruch und erneuter Aufbau mit neuem Aphereseset. Zukünftig Verwendung des Correct-Connect Systems.	1

Versehentliches Verwerfen von Kulturflaschen zur Testung nach 5 Tagen anstelle nach 7 Tagen. Abgabe erfolgt. Information des Transplantationszentrums.	2
Transport des Produkts bei –40°C anstelle von –150°C aufgrund des versehentlichen Einsatzes einer unzureichenden Verpackung. Verwendung des Produkts geplant.	1
produktassoziierte Ereignisse	3
Aggregatformation des Produkts. Filtration und Abgabe.	1
Gelierung zweier Produkte. Ein Produkt wurde verworfen, das andere wurde zwei zusätzlichen Waschschrinen unterzogen und abgegeben.	1
Verdacht auf Verwechslung der Produkte. HLA-Typisierung zur Klärung.	1
Summe	39

4.1.2 Okulare Gewebe

Die Anzahl der im Jahr 2022 verarbeiteten und abgegebenen okularen Gewebe ist in Tabelle 8 zusammengefasst. Als Abgabe wird das Inverkehrbringen bzw. die Verwendung eines Transplantats bezeichnet.

Tabelle 8: Anzahl verarbeiteter und abgegebener okulärer Gewebe

	Anzahl verarbeitet	Anzahl abgegeben*
okulare Gewebe (Stückzahlen)		
Augenhornhaut (Cornea)	12.887	9.513
Lederhaut (Sklera)	83	58
limbale Stammzellen	0	0
Summe	12.970	9.571

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

Im Berichtszeitraum 2022 hat das PEI eine Empfänger-SAR bei Corneatransplantaten erhalten. Bei einer Empfängerin trat zwei Tage nach der Operation eine Endophthalmitis auf, die auf eine Infektion mit *Staphylococcus spec.* zurückzuführen war. Alle mikrobiologischen Proben von der Inkulturnahme bis zum Versand sowie die Rückstellprobe wurden negativ getestet. Der Zusammenhang zwischen dem Corneatransplantat und der Infektion wird daher als nicht bestätigt gewertet.

Tabelle 9: Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle zu Empfänger-SAR bei Augenhornhäuten (Cornea)

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
Endophthalmitis bei Infektion mit <i>Staphylococcus spec.</i>	1	0
Summe	1	0

Für das Jahr 2022 liegen dem PEI insgesamt zwei Zwischenfälle vor, die okuläre Gewebe betreffen. Beide Fälle wurden in Zusammenhang mit Augenhornhäuten berichtet. Tabelle 10 gibt einen Überblick über diese Meldungen.

Tabelle 10: SAE bei Augenhornhäuten (Cornea)

Ereignis	Anzahl Meldungen
bakterielle Kontaminationen	2
Nachweis von <i>Staphylococcus epidermidis</i> in Kulturmedium der Augenhornhaut nach Abgabe. Restgewebe nach Transplantation sowie Transportmedium negativ getestet. Keine Auffälligkeiten beim Empfänger beobachtet.	1
Nachweis von <i>Bacillus megaterium</i> im cornealen Restgewebe nach Präparation nach Abgabe. Transportmedium negativ getestet. Keine Auffälligkeiten beim Empfänger beobachtet.	1
Summe	2

4.1.3 Hautgewebe

Die Menge abgegebenen/transplantierten Hautgewebes wird als Fläche pro cm² dargestellt. In Tabelle 11 ist die Fläche des im Jahr 2022 verarbeiteten und abgegebenen Hautgewebes zusammengefasst.

Tabelle 11: Verarbeitetes und abgegebenes Hautgewebe (in cm²)

	Anzahl verarbeitet	Anzahl abgegeben*
Hautgewebe (Fläche in cm ²)	113.174	202.646
Summe	113.174	202.646

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

Im Berichtszeitraum 2022 erhielt das PEI keine schwerwiegenden Empfänger-SAR, Spende-SAR oder Zwischenfälle in Zusammenhang mit Hautgewebe.

4.1.4 Kardiovaskuläre Gewebe

Die Anzahl der im Jahr 2022 verarbeiteten und abgegebenen kardiovaskulären Gewebe ist in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Anzahl verarbeiteter und abgegebener kardiovaskulärer Gewebe

	Anzahl verarbeitet	Anzahl abgegeben*
kardiovaskuläre Gewebe (Stückzahlen)		
Herzklappen	448	214
Gefäße	307	104
Herzbeutel (Perikard)	3.770	0
Summe	4.525	318

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

Die folgende Tabelle 13 zeigt die Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle zu Empfänger-SAR bei kardiovaskulären Geweben. Alle gemeldeten Reaktionen betreffen Herzklappen. Eine Häufung der Meldungen im aktuellen Berichtszeitraum lässt sich auf einige Nachmeldungen aus dem Jahr 2021 zurückführen.

In einem Bericht einer akuten Aortenklappeninsuffizienz aufgrund einer verrukösen Endokarditis wurde ein tödlicher Ausgang gemeldet. Eine Obduktion zur Feststellung der Todesursache ergab ein akutes kardiales Kreislaufversagen nach fast vollständigem Ausriss der links posterioren Aortenklappentasche bei schwerster, kalzifizierender Degeneration des Aortenklappenersatzes und verruköser Endokarditis. Die Blutkulturen des Patienten wurden negativ getestet. Der Fall trat sechs Jahre nach Einsetzen des Aortenklappenersatzes auf, ein kausaler Zusammenhang wurde nicht gesehen. Bei einer weiteren Meldung wurde als Ursache eines Pseudoaneurysmas eine insuffiziente Naht vermutet.

Die gemeldeten Fälle einer supralvalvulären Aortenstenose und einer Stenose der Pulmonalklappe betrafen denselben Patienten. Dieser hatte zuvor sowohl eine Aortenklappe als auch eine Pulmonalklappe als Doppelklappenersatz implantiert bekommen. Aufgrund der supralvalvulären Aortenstenose und der damit verbundenen Aorteninsuffizienz erfolgte eine Explantation und erneute Implantation einer weiteren Aortenklappe. Als Ursache für die Stenose wurde eine falsche Position der Klappe durch ein fehlerhaftes Einsetzen vermutet. Bei demselben Patienten war aufgrund der Stenose der Pulmonalklappe ebenfalls eine Explantation sowie erneute Implantation einer Pulmonalklappe notwendig. Ein zusätzlich gemeldetes RVOT-Aneurysma wurde als prozessassoziiert eingestuft.

Zwei Meldungen berichten von einer Degeneration jeweils einer Pulmonal- bzw. Aortenklappe verbunden mit einer Insuffizienz, die in beiden Fällen eine Erneuerung des Klappenersatzes notwendig machte. Bei einem dieser Fälle ist am ehesten von einer patientenspezifischen Reaktion auszugehen, da es bei dem Patienten bereits zuvor nach einem Klappenersatz zu einer Abstoßungsreaktion gekommen war.

Aufgrund der oben beschriebenen möglichen alternativen Erklärungen bzw. der teilweise unklaren Genese der Stenosen sowie der Degenerationen wurde der kausale Zusammenhang bei keiner der dargestellten Meldungen bestätigt.

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

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
akute Aortenklappeninsuffizienz durch eine Endokarditis	1	0
Pseudoaneurysma an der Nahtstelle	1	0
supravalvuläre Aortenstenose	1	0
Stenose der Pulmonalklappe und RVOT Aneurysma	1	0
Degeneration der Herzklappe	2	0
Summe	6	0

Für das Jahr 2022 liegen dem PEI insgesamt vier Zwischenfälle vor, die kardiovaskuläres Gewebe betreffen. Ein Fall wurde in Zusammenhang mit einer Herzklappe (Pulmonalklappe), die im Rahmen einer Multiorganspende transplantiert wurde, berichtet. Tabelle 14 gibt einen Überblick über diese Meldungen.

Tabelle 14: SAE bei Herzklappen

Ereignis	Anzahl Meldungen
bakterielle Kontaminationen	2
Nachweis von <i>Cutibacterium acnes</i> im intraoperativen Abstrich	1
Nachweis von <i>Staphylococcus lugdunensis</i> im intraoperativen Abstrich	1
mit der spendenden Person assoziierte Ereignisse	1
Multiorganspende: Organspende Niere: Diagnose eines Nierenonkozytoms im Transplantat (Niere) bei der Person, der die Niere transplantiert wurde. Kein Hinweis auf Malignität. Gewebespende 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
herstellungs- und verarbeitungsassoziierte Ereignisse	1
Dokumentation eines falschen Single European Codes (SEC) aufgrund eines Zahlendrehers. Information der implantierenden Klinik und Zustellung korrigierter Dokumente zur Gewährleistung der Nachverfolgung.	1
Summe	4

4.1.5 Muskuloskelettale Gewebe

Die Anzahl der im Jahr 2022 verarbeiteten und abgegebenen muskuloskelettalen Gewebe ist in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Anzahl verarbeiteter und abgegebener muskuloskelettaler Gewebe

	Anzahl verarbeitet	Anzahl abgegeben*
muskuloskelettale Gewebe (Stückzahlen)		
komplette Knochen	241	215
Femurkopf	18.161	16.876
Knochenpräparationen (Blöcke, Chips etc.)	111.675	46.234
Weichgewebe (Sehnen, Bänder, Faszien etc.)	8.139	6.006
Knorpel	3.567	3.199
Meniskus, Beckenkamm, Rippenknorpel, Patella, Gehörknöchelchen etc.	7.611	1.563
Summe	149.394	74.093

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

Im Berichtszeitraum 2022 erhielt das PEI dreizehn Verdachtsmeldungen einer Empfänger-SAR zu einem Transplantatversagen von Knochenersatzmaterial, das in der Zahnchirurgie eingesetzt wurde. Diese Reaktionen gingen teilweise mit Entzündungsreaktionen einher, der Kausalzusammenhang konnte nicht bestätigt werden.

Des Weiteren berichtete eine Meldung von der Detektion von methicillinresistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) im Zusammenhang mit einer Implantation. Die Patientin blieb asymptomatisch. Es wird von einer iatrogenen Ursache ausgegangen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle zu Empfänger-SAR bei Knochen

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
Transplantatversagen/Transplantatabstoßung (teilweise mit Entzündungsreaktionen, Verlust des Knochens der behandelten Person)	13	0
Nachweis von MRSA	1	0
Summe	14	0

Dem PEI liegt für das Jahr 2022 ein Verdachtsbericht über eine Empfänger-SAR bezüglich der Anwendung einer Sehne vor (Tabelle 17). Gemeldet wurde eine allergische Reaktion, die aber aller Wahrscheinlichkeit nach auf die Begleitmedikation Cefuroxim zurückzuführen war.

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

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
allergische Reaktion	1	0
Summe	1	0

Für das Jahr 2022 liegen dem PEI zwei Zwischenfälle vor, die Femurköpfe und Knochenpräparationen betreffen. Tabelle 18 gibt einen Überblick über diese Meldungen.

Tabelle 18: SAE bei Knochenpräparationen

Ereignis	Anzahl Meldungen
bakterielle Kontaminationen	1
Nachweis von <i>Enterococcus faecium</i> nach Sterilisation. Sperrung von drei Chargen. Anpassung der Grenzwerte für die Bioburdenbestimmung sowie Einführung einer keimreduzierenden Vorbehandlung bei Entnahme.	1
equipmentassoziierte Ereignisse	1
Defekt bei Gefriergerät. Umlagerung der Femurköpfe. Verwendung bei verkürzter Haltbarkeit.	1
Summe	2

4.1.6 Keimzellen und Keimzellgewebe

Die Anzahl der im Jahr 2022 verarbeiteten und eingesetzten Keimzellen bzw. Keimzellgewebe ist in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19: Anzahl verarbeiteter und eingesetzter Keimzellen und Keimzellgewebe

	Anzahl verarbeitet	Anzahl eingesetzt*
Keimzellen und Keimzellgewebe (Stückzahlen)		
Keimzellen weiblich	625.888	541.543
Keimzellspenden männlich	224.532	136.494
Ovargewebe	712	150
Hodengewebe	3.997	1.787
Summe	855.129	679.974

* eingesetzt in DE

Das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) ist eine 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 2022 bei 0,3 Prozent.¹⁵

Dem PEI wurden für das Jahr 2022 52 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 20). Ebenso wurden 24 weitere bestätigte prozessassoziierte Komplikationen wie z. B. Blutung nach Follikelpunktion, Entzündungen und Abszesse gemeldet, die zum Teil auch gemeinsam mit einem OHSS auftraten.

Tabelle 20: Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle zu Spende-SAR bei Keimzellen

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
Keimzellen weiblich	76	76
OHSS (min. Grad III nach WHO oder Golan)*	52	52
weitere prozessassoziierte Reaktionen	24	24
Summe	76	76

* Dem PEI wurden zusätzlich acht Fälle von OHSS ohne Angaben zum Grad, drei Fälle von OHSS mit Grad I sowie zwölf Fälle von OHSS mit Grad II gemeldet.

Im Jahr 2022 wurden dem PEI sechs Verdachtsfälle von Empfänger-SAR im Zusammenhang mit Keimzellen gemeldet (Tabelle 21). Alle diese Meldungen betreffen allogene, männliche Keimzellspenden. Im Kontext der Übertragung einer genetischen Erkrankung durch den Spender 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 einen Spender von männlichen Keimzellen zu beurteilen, müssen der Erbgang bzw. die Wahrscheinlichkeit von *De-novo*-Mutationen berücksichtigt werden. Zur Abklärung eines gesicherten Kausalzusammenhangs dient eine genetische Untersuchung von Spender, Kind und Mutter. Während der Zeit der Untersuchung wird der Spender für weitere Anwendungen im Rahmen der assistierten Reproduktion gesperrt.

Eine Variante des SPATA-5-Gens, das mit einer Entwicklungsverzögerung des Kindes assoziiert wurde, wurde ebenfalls im Spender nachgewiesen. Eine Übertragung gilt somit als bestätigt. Ebenso wurden zwei Fälle einer homozygoten CFTR-Mutation in einem Kind aufgrund der heterozygoten Anlageträgerschaft für die CFTR-Mutation in den jeweiligen Spendern als bestätigt bewertet. In allen anderen unten aufgeführten Fällen wurde eine *De-novo*-Mutation oder eine Vererbung mütterlicherseits als wahrscheinlicher eingestuft als eine Übertragung durch den Spender.

Tabelle 21: Anzahl der Verdachtsfälle und bestätigten Fälle von Empfänger-SAR bei Keimzellen

Reaktion	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
Nachkommen aus assistierter Reproduktion mit SPATA-5-assoziiertes Entwicklungsverzögerung	1	1
Nachkommen aus assistierter Reproduktion mit CFTR-Mutation (Erkrankung an Mukoviszidose)	2	2
Nachkommen aus assistierter Reproduktion mit Mutation im Gen Med12	1	0
Nachkommen aus assistierter Reproduktion mit KCNB1-assoziiertes kombinierter Entwicklungsstörung mit Epilepsie	1	0
Nachkommen aus assistierter Reproduktion mit klinischer Diagnose einer Pierre-Robin-Sequenz	1	0
Summe	6	3

Für das Jahr 2022 liegen dem PEI insgesamt acht Zwischenfälle vor, die Keimzellen betreffen. Tabelle 22 gibt einen Überblick über diese Meldungen.

Tabelle 22: SAE bei Keimzellen

Ereignis	Anzahl Meldungen
bakterielle Kontaminationen	1
Nachweis von <i>Enterococcus faecalis</i> in In-vitro-Kultur. Kontamination wurde wahrscheinlich durch Ejakulat des Spenders eingebracht.	1
mit der spendenden Person assoziierte Ereignisse	6
Verwendung von männlichen Keimzellen, bei deren Spender im Nachhinein eine genetische Erkrankung festgestellt wurde. Spender war bereits gesperrt.*	6
herstellungs- und verarbeitungsassoziierte Ereignisse	1
Versehentliches Unterlassen der rechtzeitigen Befüllung des Stickstofftanks. Auftauen und Verwurf von drei männlichen Keimzellproben.	1
Summe	8

* Meldungen werden zur Kenntnis genommen, haben aber keine regulatorischen Konsequenzen, da der Spender bereits gesperrt ist.

Meldungen über Vertauschung von Embryonen beim Embryotransfer im Rahmen einer assistierten Reproduktion

Im Jahr 2022 erhielt das PEI zwei Meldungen bezüglich der Vertauschung eines Embryos. Diese fanden während der Durchführung des Embryotransfers im Rahmen einer assistierten Reproduktion statt.

In beiden Fällen wurde aus Versehen einer Patientin der Embryo eines anderen Patientenpaares transferiert. In einem der Fälle kam es zu einer Schwangerschaft. Ursächlich waren sprachliche Barrieren sowie zeitliche Verschiebungen im Behandlungsablauf der Patientinnen, die zu fehlerhafter Identifikation der Patientinnen führten. Maßnahmen zur Verbesserung der Patientenidentifikation wie elektronische Systeme oder die Kontrolle eines Ausweisdokuments wurden von den Einrichtungen eingeführt. Auch im laufenden Jahr 2023 wurde dem PEI ein weiterer Fall einer Vertauschung eines Embryos aufgrund ähnlicher Ursachen gemeldet. Die drei Berichte aus drei verschiedenen Einrichtungen verdeutlichen die Wichtigkeit einer eindeutigen Identifikation von sowohl spendender als auch zu behandelnder Person während des gesamten Entnahme-, Verarbeitungs- und Behandlungsprozesses.

4.1.7 Sonstige Gewebe

Die Anzahl der im Jahr 2022 verarbeiteten und abgegebenen sonstigen Gewebe ist in Tabelle 23 zusammengefasst.

Tabelle 23: Anzahl verarbeiteter und abgegebener sonstiger Gewebe

	Anzahl verarbeitet	Anzahl abgegeben*
sonstige Gewebe (Stückzahlen)		
Amniongewebe	6.651	5.464
Nabelschnurgewebe	2.440	0
mesenchymale Stammzellen (MSC) aus dem Knochenmark	57	51
Sonstiges (z. B. Fettgewebe, Keratinozyten)	297	294
Summe	9.445	5.809

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

Für die oben aufgeführten Gewebesubereitungen wurden dem PEI im Jahr 2022 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 2022 ist in Tabelle 24 dargestellt. Bestätigte SAR traten bei hämatopoetischen Stammzellen und Keimzellen (mehrheitlich OHSS-Fälle) auf.

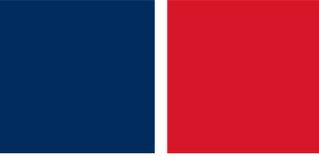
Tabelle 24: Verdachts- und bestätigte SAR im Jahr 2022

SAR	Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle	Anzahl bestätigter Fälle
hämatopoetische Stammzellen		
Spende-SAR assoziiert mit der Medikation zur Stammzellmobilisation	10	3
Spende-SAR assoziiert mit der Stammzellgewinnung	9	7
Empfänger-SAR	9	5
okulare Gewebe		
Spende-SAR	0	0
Empfänger-SAR	1	0
Hautgewebe		
Spende-SAR	0	0
Empfänger-SAR	0	0
kardiovaskuläre Gewebe		
Spende-SAR	0	0
Empfänger-SAR	6	0
muskuloskelettale Gewebe		
Spende-SAR	0	0
Empfänger-SAR	15	0
Keimzellen		
Spende-SAR	76	76
Empfänger-SAR	6	3
sonstige Gewebe		
Spende-SAR	0	0
Empfänger-SAR	0	0
Spende-SAR Summe	95	86
Empfänger-SAR Summe	37	8

Im Berichtsjahr 2022 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 es lagen plausible alternative Erklärungen (wie z. B. Vor- und Grunderkrankungen) für die gemeldete Reaktion vor.

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 Gewebevigilanzdaten 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 14.08.2023)
4. <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/> (abgerufen am 14.08.2023)
5. <https://www.gesetze-im-internet.de/tfg/> (abgerufen am 14.08.2023)
6. https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/ (abgerufen am 14.08.2023)
7. <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/gewebevigilanz/meldeformulare/meldeformulare-gewebevigilanz-node.html> (abgerufen am 14.08.2023)
8. Golan A et al.: Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. Obstetrical & gynecological survey 44. 1989;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 14.08.2023).
11. <https://www.pei.de/DE/newsroom/pflichtberichte/8t-pg/8-tpg-berichte-node.html> (abgerufen am 14.08.2023)
12. <https://register.pei.de/tfg/login> (abgerufen am 14.08.2023)
13. <https://www.pei.de/DE/newsroom/pflichtberichte/21tfg/21-tfg-berichte-node.html> (abgerufen am 14.08.2023)
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
15. Deutsches IVF-Register e.V. (D-I-R)®. Großes Jahrbuch 2022 des Deutschen IVF-Registers. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, A-3003 Gablitz, 2023

// 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.