Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:347–356
DOI 10.1007/s00103-010-1037-8
Online publiziert: 7. März 2010
© Springer-Verlag 2010

M.B. Funk · S. Günay · A. Lohmann · O. Henseler · B. Keller-Stanislawski
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Bewertung der Maßnahmen zur Reduktion schwerwiegender Transfusionsreaktionen (Hämovigilanzdaten von 1997 bis 2008)

In den letzten zwei Jahrzehnten entwickelten sich in Europa und Nordamerika nationale Hämovigilanzsysteme mit unterschiedlicher Struktur und Zielsetzung [1, 2, 3, 4, 5]. Seit 1994 etablierte sich in Deutschland ein System, das in erster Linie die produktspezifischen Probleme bei der Spende, Herstellung und Anwendung von Blutprodukten überwacht [6, 7]. Anders als in den anderen europäischen Mitgliedsstaaten werden im deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) seit 1976 Blutkomponenten als zulassungspflichtige Arzneimittel definiert. Die Blutspendeeinrichtungen gelten daher als pharmazeutische Unternehmen, für die die gleichen Meldeverpflichtungen wie für andere Arzneimittelhersteller gelten. Die Meldung von Transfusionsreaktionen durch den behandelnden Arzt ist im Transfusionsgesetz (TFG) (§ 16) und für den pharmazeutischen Unternehmer im AMG (§ 63) geregelt. Sie muss innerhalb von 15 Tagen erfolgen. In erster Linie sollen schwerwiegende Transfusionsreaktionen erfasst werden, um die Häufigkeit der Komplikationen durch adäquate Maßnahmen zu vermindern [8, 9]. 2006 wurde die Direktive der Europäischen Kommission (2005/61/EG) in nationales Recht umgesetzt und die Meldeverpflichtung im § 63c AMG neu geregelt. Neben der klassischen Transfusionsreaktion werden jetzt auch schwerwiegende Zwischenfälle (adverse events) sowie Spenderreaktionen als neue meldepflichtige Ereignisse in das Hämovigilanzsystem aufgenommen.

Wesentliche Voraussetzungen für ein funktionierendes Hämovigilanzsystem sind die genaue Dokumentation der unerwünschten Ereignisse und die standardisierte Auswertung der gemeldeten Daten. Mit den vorgelegten Daten sollen im Folgenden Häufigkeit und Schweregrad der Transfusionsreaktionen und der Nutzen etablierter Sicherheitsmaßnahmen dargestellt werden.

Methoden

Alle Meldungen einer schwerwiegenden Transfusionsreaktion werden in die Datenbank des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) eingegeben. Der meldende Arzt dokumentiert mit den Meldeformularen empfängerspezifische Daten wie verabreichte Blutkomponente, Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten, Grunderkrankungen, relevante Begleitererkrankungen und Verlauf der Transfusionsreaktion. Die involvierten Blutspendeeinrichtungen ergänzen die Angaben durch spezifische Daten zu den Spendern, zu durchgeführten Laboruntersuchungen und Rückverfolgungsverfahren. Gemeldete Reaktionen wurden als Transfusionsreaktionen gemäß den Kriterien des European Haemovigilance Network (EHN) eingestuft. Die Dokumentation nicht-schwerwiegender Transfusionsreaktionen erfolgte im Rahmen der periodischen Sicherheitsberichte. Beinaheereignisse und Fehltransfusionen konnten auf freiwilliger Basis gemeldet werden. Gemäß dem Transfusionsgesetz muss eine ABo-Inkompatibilität nach einem nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauch (Fehltransfusion) dem Transfusionsbeauftragten der Klinik gemeldet werden. Maßnahmen zur Vermeidung von Fehltransfusionen sollen innerhalb der Klinik umgesetzt werden.

Einteilung der Transfusionsreaktionen

Zur Definition schwerwiegender Transfusionsreaktionen wurden die Empfehlungen des European Haemovigilance Network (EHN) übernommen [10]. Die Einteilung und Bewertung der Transfusionsreaktionen erfolgte anhand der folgenden Kriterien:

- Schwerwiegende allergische Transfusionsreaktion (ATR): Hautausschlag, Juckreiz, Exanthem, allergische Atemnot, Angioödem, Larynxödem, Abfall des systolischen Blutdruckes ≥30 mmHg, Anstieg der Herzfrequenz >30/min (Definition der Tachykardie), Bronchospasmus/Zyanose, Schock/Kreislaufstillstand.
- Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI): akute Atemnot (Symptomatik innerhalb von sechs Stunden nach Transfusionsbeginn), Dyspnoe, Hypoxämie, neu aufgetretenes beidseitiges Lungenödem (radiologisch gesichert), Ausschluss einer Hypervolämie (kardial, renal, iatrogen).
- Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR): Fieber mit anderen Symp-

Tab. 1 Gemeldete Transfusionsreaktionen. Schwerwiegende Transfusionsreaktionen nach EHN-Kriterien sowie transfusionsbedingte Todesfälle. Meldungen Deutscher Blutspendeeinrichtungen über einen Zeitraum von zwölf Jahren (1997–2008)

Transfusionsreaktionen	Gemeldete Reaktionen	Schwerwiegende Transfusionsreaktionen nach EHN-Kriterien		Reaktionen mit tödlichem Verlauf
		Gesamtzahl	Anteil (%)	
Allergische Transfusionsreaktion (ATR)	1220	256	33,8	15
Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	591	184	24,3	19
Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR)	219	132	17,4	9
Transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TTBI)	173	77	10,1	9
AB0-Inkompatibilität	50	50	6,6	6
Transfusionsbedingte virale Infektion (TTVI)	3007	47	6,2	2
Posttransfusionelle Purpura (PTP)	10	10	1,3	0
Transfusionsassoziierte GvHD (TA-GvHD)	3	2	0,3	1
Gesamt	*5619*	*758*	*100*	*61 (8,05%)*

tomen (Atemnot, Hypotension, Tachykardie, Schmerzen in der Nierengegend), Makrohämaturie, inadäquater Anstieg des Hämoglobinwertes nach Transfusion, Abfall des Hämoglobinwertes >2 g/dl innerhalb von 24 Stunden, Anstieg des LDH >50% in 24 Stunden, Anstieg des Bilirubinwertes, Hämoglobinämie, Abfall des Haptoglobins in zeitlichem Zusammenhang mit der Transfusion. Die Reaktion wird bestätigt durch einen positiven Antiglobulintest beziehungsweise eine positive Kreuzprobe. Die akute HTR manifestiert sich innerhalb von 24 Stunden, die verzögerte HTR in einem Zeitraum >24 Stunden bis zu 28 Tagen.

- Transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TTBI): Auftreten von Fieber >39°C oder ein Anstieg um 2°C innerhalb von vier Stunden, begleitet von Schüttelfrost und Tachykardie. Der Verdacht der transfusionsbedingten bakteriellen Infektion wird erhärtet durch den Nachweis des Bakteriums im transfundierten Blutprodukt oder beim Empfänger und bestätigt durch den Nachweis desselben Bakterienstammes im Empfängerblut und der transfundierten Blutkomponente.
- Transfusionsbedingte virale Infektion (TTVI: HBV, HCV, HIV): Der Verdacht ist gegeben bei einer Serokonversion des Empfängers nach einer Transfusion. Zur Abklärung des Kausalzusammenhangs muss das vom Empfänger ausgehende Rückverfolgungsverfahren (entsprechend dem Votum 34/35 des AK-Blut) durchgeführt werden.
- AB0-Inkompatibilität: Gabe von AB0-inkompatiblen Blutkomponenten, in den meisten Fällen aufgrund eines nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauchs (Fehltransfusion).

Für die Bewertung des Nutzens sicherheitsrelevanter Maßnahmen wurde im Folgenden die Meldehäufigkeit schwerwiegender Transfusionsreaktionen ausgewertet und diskutiert. Die Sicherung der Verdachtsdiagnose TRALI war in der Vergangenheit aufgrund der unvollständigen Daten schwierig. Seit 2006 wird daher ein standardisierter Fragebogen verwendet, um die definierten TRALI-Kriterien (entsprechend den Vorgaben des EHN) zu erfassen. Die Verdachtsdiagnose wurde bestätigt, wenn die TRALI-Kriterien des EHN [10] erfüllt waren. Zusätzlich wurde eine Untersuchung der involvierten Blutprodukte auf leukozytäre Antikörper gefordert, um zwischen einem immunogenen und nicht-immunogenen TRALI unterscheiden zu können. Die Bestimmung der leukozytären Antikörper wird seit 2006 in standardisierter Form durchgeführt [11, 12].

Die Menge der von deutschen Blutspendeeinrichtungen hergestellten Blutkomponenten sowie der Verfall bei Herstellern und Anwendern wird seit 1998 gemäß § 21 TFG an das PEI gemeldet. Der tatsächliche jährliche Verbrauch der einzelnen Blutkomponenten lässt sich näherungsweise berechnen und wird im Bericht des PEI über die Meldungen nach § 21 TFG regelmäßig veröffentlicht. Aus der Zeit vor 2001 liegen dem PEI weniger genaue Angaben über den jährlichen Verbrauch der Blutkomponenten vor. Die Größenordnung und somit auch die Häufigkeit bestimmter Transfusionsreaktionen bezogen auf die einzelnen Blutkomponenten (Erythrozytenkonzentrat, EK; Thrombozytenkonzentrat, TK; gefrorenes Frischplasma, GFP) lassen sich dennoch ermitteln. In **Tab. 2, 3, 4 und 5** wurde die Meldehäufigkeit pro Blutkomponente jeweils für einen Zeitraum von vier Jahren ermittelt, und es wurden insgesamt drei Vier-Jahres-Zeiträume miteinander verglichen. Für die Jahre 1997–2000 ergaben sich lediglich Unsicherheiten in einer Größenordnung von 10^5 Einheiten. Relevante Abweichungen bei der Berechnung der Meldehäufigkeit ergeben sich hieraus nicht.

Maßnahmen zur Verbesserung des Sicherheitsstandards

Zwischen 1997 und 2008 wurde die Umsetzung definierter Maßnahmen vorgeschrieben beziehungsweise empfohlen, um die Qualität und Sicherheit von Blutkomponenten zu verbessern. Da der Nutzen dieser Maßnahmen mithilfe der errechneten Meldehäufigkeit für einzelne schwerwiegende Transfusionsreaktionen untersucht werden sollte, werden im Folgenden die Maßnahmen aufgelistet, die im Rahmen eines Stufenplanverfahrens beziehungsweise als Votum des Arbeitskreises (AK) Blut veröffentlicht wurden:

1998: ab April 1999 Einführung des HCV-Screenings für Spender von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten mit einer NAT-Pool-Testung[1] (Nach-

[1] NAT: Nukleinsäure-Amplifikations-Technologie

weisgrenze der HCV-RNA-Konzentration von 5000 IU/ml, bezogen auf die Einzelspende),

1999: ab Oktober 1999 HCV-Screening von GFP-Spendern mit einer NAT-Pool-Testung (Nachweisgrenze der HCV-RNA-Konzentration von 5000 IU/ml),

2000: ab August 2000 Einführung der Leukozytendepletion bei der Herstellung von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten (Restleukozytengehalt von $<1\times10^6$ pro Einheit),

2000: ab Februar 2001 Ausschluss von Blutspendern, die in Ländern gelebt haben, in denen ein Anstieg der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) registriert wurde,

2002: ab Juni 2003 Einführung eines Pre-donation Sampling bei der Herstellung von Thrombozytenkonzentraten zur Reduktion der mikrobiellen Kontamination (freiwillige Maßnahme der Blutspendeeinrichtungen entsprechend dem Votum 27 des AK Blut),

2003: ab Mai 2004 Einführung des HIV-Spender-Screenings für zelluläre Blutkomponenten und gefrorenes Frischplasma mit einer NAT-Pool-Testung (Nachweisgrenze der HIV-RNA-Konzentration von 10.000 IU/ml),

2006: ab Oktober 2006 Einführung des Spender-Screenings für zelluläre Blutkomponenten und gefrorenes Frischplasma mit der Hepatitis-B-core-Antikörper-Einzeluntersuchung (anti-HBc-Test),

2008: seit Juni 2008 Festlegung der Haltbarkeitsfrist von Thrombozytenkonzentraten auf 4×24 Stunden plus dem Herstellungstag mit dem Ziel, lebensbedrohliche septische Transfusionsreaktionen durch bakterielle Kontamination zu reduzieren (Votum 38 des AK Blut).

Ergebnisse

Gemeldete Reaktionen und Transfusionsreaktionen gemäß den EHN-Kriterien (1997 bis 2008)

Im Zeitraum von zwölf Jahren (1997 bis 2008) wurden dem PEI insgesamt 5619 schwerwiegende Transfusionsreaktionen gemeldet (**Tab. 1**). Die Anzahl der Meldungen lag zwischen 377 und 525 Fällen pro Jahr. Die Mehrzahl der Meldungen bezog sich auf mögliche transfusionsbe-

Zusammenfassung · Abstract

Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:347–356 DOI 10.1007/s00103-010-1037-8
© Springer-Verlag 2010

M.B. Funk · S. Günay · A. Lohmann · O. Henseler · B. Keller-Stanislawski

Bewertung der Maßnahmen zur Reduktion schwerwiegender Transfusionsreaktionen (Hämovigilanzdaten von 1997 bis 2008)

Zusammenfassung

Auf Grundlage der Meldehäufigkeit schwerwiegender Transfusionsreaktionen im Zeitraum von 1997 bis 2008 wurden die Maßnahmen zur Verbesserung des Sicherheitsstandards bei der Herstellung von Blutkomponenten bewertet. Berücksichtigt wurden sowohl die angeordneten Maßnahmen des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) als auch die Voten des Arbeitskreises Blut. Verglichen wurde die Meldehäufigkeit vor und nach der Einführung der Maßnahme. Die Einführung der NAT-Pool-Testung führte zu einer Reduktion der viralen Transmissionsraten von $1{,}0/10^6$ auf $0{,}5/10^6$ Einheiten für Erythrozytenkonzentrate (EK) und von $3{,}0/10^6$ auf $0/10^6$ Einheiten für Thrombozytenkonzentrate (TK). Nach Einführung des Pre-donation Sampling konnte dagegen keine Reduktion von bakteriellen Infektionen nach TK-Gabe registriert werden ($>9/10^6$ Einheiten). Eine Reduktion der TRALI-Fälle nach GFP-Gabe ($11{,}2/10^6$ Einheiten) wird durch die Verwendung von Plasma männlicher beziehungsweise weiblicher Spender ohne Schwangerschaftsanamnese ab September 2009 angestrebt. Ohne spezifische Maßnahmen zur Risikoreduktion kam es während des untersuchten Zeitraumes zum Anstieg der Meldehäufigkeit von schweren allergischen Transfusionsreaktionen (ATR) für alle Blutkomponenten (von $0{,}8/10^6$ auf $6{,}2/10^6$ EK-Einheiten). Der Nutzen von Maßnahmen zur Verbesserung des aktuellen Sicherheitsstandards sollte mithilfe präzise erhobener Hämovigilanzdaten auch weiterhin überprüft werden.

Schlüsselwörter

Hämovigilanz · Sicherheitsstandard · Maßnahmen · Reduktion von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen · Meldehäufigkeit

Evaluation of measures aimed to reduce serious adverse transfusion reactions (hemovigilance data from 1997 to 2008)

Abstract

On the basis of reports of serious transfusion reactions, measures aimed to improve the safety standard of the manufacturing process of blood components were evaluated from 1997–2008. Measures of the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) as well as recommendations of the Advisory Committee "Blood" were considered. Reporting frequencies before and after the implementation of measures were compared. After the implementation of NAT pool testing, a reduction of virus transmission was seen for red blood cell concentrates (RBC) from $1.0/10^6$ to $0.5/10^6$ units and for platelet concentrates (PC) from $3.0/10^6$ to $0.0/10^6$ units. After the implementation of a pre-donation sampling, however, no reduction of bacterial infections associated with PC administration ($>9.0/10^6$) was identified. To reduce the frequency of TRALI associated with FFP administration ($11.2/10^6$ units), the use of plasma from male donors or female donors without a history of pregnancy was established in September 2009. Without specific measures of risk reduction, the reporting frequency of severe allergic transfusion reaction increased for all blood components during the investigation period (from $0.8/10^6$ to $6.2/10^6$ RBC units). The benefit of measures to improve safety standards should be evaluated repeatedly by collecting precise hemovigilance data.

Keywords

Hemovigilance · Safety standard · Measures · Reduction of serious transfusion reactions · Reporting frequency

Tab. 2 Schwere allergische Transfusionsreaktionen (ATR). Assoziierte Todesfälle und Meldehäufigkeiten bezogen auf die transfundierten Blutkomponenten

	1997	1998	1999	2000[a]	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	97–08
Schwere allergische Reaktionen nach Gabe von:													
EK	2	2	3	6	5	7	9	14	18	35	32	23	*156*
TK	0	0	2	2	1	1	8	2	7	4	7	4	*38*
GFP	1	0	0	3	2	3	1	6	1	2	7	3	*29*
Kombination	2	1	1	1	4	1	2	5	3	4	3	6	*33*
Gesamt	5	3	6	12	12	12	20	27	29	45	49	36	*256*
Tödliche Verläufe nach Gabe von:													
EK	0	0	0	1	2	0	1	0	2	0	0	1	*7*
TK	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	*2*
GFP	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	*2*
Kombination	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	*4*
Gesamt	1	0	1	1	3	2	2	0	2	1	1	1	*15*
Meldehäufigkeit schwerer allergischer Reaktionen für													
	1997–2000				2001–2004				2005–2008				
	Transfund. Präparate[b] x 10^6		ATR (gesamt) auf 10^6		Transfund. Präparate[a] x 10^6		ATR (gesamt) auf 10^6		Transfund. Präparate[a] x 10^6		ATR (gesamt) auf 10^6		
EK	15,837		(13) *0,82*		16,340		(35) *2,14*		17,417		(108) *6,20*		
TK	1,294		(4) *3,09*		1,311		(12) *9,15*		1,671		(22) *13,17*		
GFP	6,346		(3) *0,47*		4,781		(12) *2,51*		4,474		(13) *2,91*		

[a]Einführung der Leukozytendepletion. [b]Errechneter Verbrauch.

dingte virale Infektionen (54%), auf akute Transfusionsreaktionen (22%) und auf TRALI-Reaktionen (11%). Fälle von posttransfusioneller Purpura und transfusionsbedingter Graft-versus-Host-Disease (GvHD) wurden nur selten gemeldet (<1%).

Ein Drittel aller gemeldeten Reaktionen (1831) entsprach den EHN-Kriterien, 13% (758) wurden als schwerwiegende Transfusionsreaktionen eingestuft. Der Großteil dieser schwerwiegenden Transfusionsreaktionen waren allergische Transfusionsreaktionen (256), gefolgt von TRALI-Reaktionen (184), hämolytischen Reaktionen (132) und transfusionsbedingten bakteriellen Infektionen (77). Die transfusionsbedingte virale Infektion lag mit insgesamt 47 gesicherten bis wahrscheinlichen Übertragungsfällen im unteren Bereich der Häufigkeitsskala. Insgesamt wurden 50 Fälle einer ABo-Inkompatibilität dokumentiert. Laut Angaben der meisten meldenden Ärzte handelte es sich hierbei um Fälle eines nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauchs, die dem PEI wegen einer schwerwiegenden Transfusionsreaktion oder in seltenen Fällen auf freiwilliger Basis gemeldet wurden.

Während des Zeitraums von zwölf Jahren erhielt das PEI 230 Verdachtsmeldungen transfusionsbedingter Todesfälle, in 61 Fällen wurde der Verdacht bestätigt. Als häufigste Todesursache wurden TRALI-Ereignisse dokumentiert (19 Fälle), gefolgt von schweren allergischen Reaktionen (15 Fälle), hämolytischen Transfusionsreaktionen und transfusionsbedingten bakteriellen Infektionen (jeweils neun Fälle). Zusätzlich wurden sechs Todesfälle nach ABo-Inkompatibilität und zwei beziehungsweise ein Todesfall nach transfusionsbedingten viralen Infektionen beziehungsweise nach einer GvHD gemeldet.

Allergische Transfusionsreaktionen

Im Zeitraum von zwölf Jahren wurden insgesamt 1220 allergische Transfusionsreaktionen (ATR) gemeldet. In 1043 Fällen waren die EHN-Kriterien erfüllt; davon zeigten 787 eine weniger schwerwiegende Symptomatik (Hautreaktionen, Blutdruckabfall <30 mmHg und leichte Dyspnoe).

Bei 256 Fällen wurde die allergische Transfusionsreaktion als schwerwiegend eingestuft. Aufgrund des Blutdruckabfalls >30 mmHg, einer ausgeprägten Dyspnoe und einer Schock-Symptomatik waren intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich (**Tab. 2**). In der Zeit von 1997 bis 2002 wurden jährlich fünf bis zwölf Fälle schwerwiegender allergischer Transfusionsreaktionen dokumentiert. Nach 2003 kam es zu einem Anstieg auf 29 bis 49 Fälle pro Jahr. Schwerwiegende allergische Reaktionen traten in 156 Fällen (61%) nach EK-Gabe, in 38 beziehungsweise 29 Fällen nach TK-Gabe beziehungsweise GFP-Gabe auf. In 33 Fällen war aufgrund der Gabe mehrerer Blutkomponenten keine eindeutige Zuordnung möglich. 15 schwere allergische Transfusionsreaktionen verliefen bei zuvor stabilen Patienten tödlich. Für den starken Blutdruckabfall mit Dyspnoe, Hypoxämie sowie kardialer Dekompensation konnten andere Ursachen wie TRALI und bakterielle Infektionen ausgeschlossen werden. Die Häufigkeit der Todesfälle lag zwischen einem und drei pro Jahr und war während des Beobachtungszeitraums relativ konstant. Nach der im Jahr 2000 eingeführten Leukozytendepletion kam es zu keinem Rückgang der gemeldeten schweren allergischen Reaktionen.

Tab. 3 TRALI-Ereignisse. Assoziierte Todesfälle und Meldehäufigkeiten bezogen auf die transfundierten Blutkomponenten

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	97–08
TRALI-Ereignisse nach EHN Kriterien, Spenderuntersuchung auf HLA-/HNA-Antikörper:													
Negativ	0	0	1	**1**	2	3	3	4	5	**4**	5	5	*33*
Positiv	4	6	2	**4**	3	3	14	13	12	**17**	18	14	*110*
Nicht durchgeführt	3	5	6	**7**	7	5	2	3	3	**0**	0	0	*41*
Gesamt	7	11	9	**12**	12	11	19	20	20	**21**	23	19	*184*
TRALI-Ereignisse, Untersuchung auf HLA-/HNA-Antikörper positiv bei:													
EK-Spendern	3	1	1	**1**	2	0	2	1	5	**2**	1	0	*19*
TK-Spendern	0	1	0	**0**	0	0	2	1	0	**1**	1	1	*7*
GFP-Spendern	1	4	1	**3**	1	3	10	11	7	**14**	16	13	*84*
Gesamt	4	6	2	**4**	3	3	14	13	12	**17**	18	14	*110*
TRALI-Ereignisse mit tödlichen Verläufen, Untersuchung auf HLA-/HNA-Antikörper positiv bei:													
EK-Spendern	0	0	0	**0**	0	0	1	1	0	**1**	0	0	*3*
TK-Spendern	0	0	0	**0**	0	0	0	0	0	**0**	0	0	*0*
GFP-Spendern	0	0	0	**0**	0	0	1	1	2	**2**	5	5	*16*
Gesamt	0	0	0	**0**	0	0	2	2	2	**3**	5	5	*19*

Meldehäufigkeit immunogener TRALI-Ereignisse für	1997–2000		2001–2004		2005–2008	
	Transfund. Präparat[a] x 10^6	TRALI (gesamt) auf 10^6	Transfund. Präparat[a] x 10^6	TRALI (gesamt) auf 10^6	Transfund. Präparat[a] x 10^6	TRALI (gesamt) auf 10^6
EK	15,837	(6) *0,38*	16,340	(5) *0,31*	17,417	(8) *0,46*
TK	1,294	(1) *0,77*	1,311	(3) *2,28*	1,671	(3) *1,80*
GFP	6,346	(9) *1,42*	4,781	(25) *5,23*	4,474	(50) *11,18*

Die erste fett gedruckte Spalte markiert die Einführung der Leukozytendepletion. Die zweite fett gedruckte Spalte markiert den Beginn der intensivierten Überwachung durch das PEI.[a]Errechneter Verbrauch.

Für den gesamten Beobachtungszeitraum errechnet sich bei der EK-Gabe ein Anstieg der Meldehäufigkeit von 0,8 auf 6,2 bezogen auf 10^6 Einheiten.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz

Zwischen 1997 und 2008 wurden insgesamt 509 TRALI-Fälle gemeldet, von denen 184 den EHN-Kriterien entsprachen (**Tab. 3**). Bei 110 TRALI-Ereignissen (60%) wurden leukozytäre Antikörper (HLA- oder HNA-Antikörper) bei mindestens einem der Spender nachgewiesen. In 33 Fällen fanden sich keine leukozytären Antikörper, in 41 Fällen wurde keine beziehungsweise keine vollständige Spenderuntersuchung durchgeführt. Die 110 immunogenen TRALI-Ereignisse wurden von 84 GFP-Spendern, 19 EK-Spendern und sieben TK-Spendern ausgelöst. Die intensivierte Surveillance (2006 bis 2008) ergab, dass leukozytäre Antikörper fast ausschließlich bei Spenderinnen mit einer positiven Schwangerschaftsanamnese nachgewiesen wurden [13]. Lediglich bei einem männlichen Spender mit positiver Transfusionsanamnese wurden ebenfalls leukozytäre Antikörper gefunden. In dem 12-Jahres-Zeitraum verliefen 19 von 110 immunogenen TRALI-Fällen tödlich. 16 der 19 Todesfälle traten nach der Gabe von Frischplasma auf. Bei den dokumentierten nicht-immunogenen TRALI-Fällen kam es dagegen zu keinem tödlichen Krankheitsverlauf. Zwischen 2001 und 2004 wurden nach GFP-Gabe insgesamt fünf TRALI-Fälle auf 10^6 Einheiten registriert, im Rahmen der intensivierten Surveillance stieg die Zahl auf elf Fälle pro 10^6 Einheiten in den Jahren 2005 bis 2008.

Hämolytische Transfusionsreaktion

Im Zeitraum von zwölf Jahren lag die Häufigkeit gemeldeter Verdachtsfälle auf hämolytische Transfusionsreaktionen bei acht bis 29 pro Jahr. 132 der 219 gemeldeten Verdachtsfälle konnten aufgrund der vorliegenden Labordaten (erhöhter Bilirubin- und LDH-Werte, positiver Coombs-Test) bestätigt werden. Die Fälle eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs als Ursache hämolytischer Transfusionsreaktionen wurden gesondert in **Tab. 1** aufgeführt. 109 der 132 Fälle (83%) waren auf die alleinige EK-Gabe zurückzuführen (**Tab. 4**). In zwölf Fällen konnte bei einer kombinierten Gabe keine eindeutige Zuordnung getroffen werden. Während des gesamten Zeitraums wurden 116 akute und 16 verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen gemeldet. Bei elf der 16 Fälle mit verzögerter Reaktion konnten irreguläre erythrozytäre Antikörper bei den Empfängern nachgewiesen werden.

In neun Fällen war die hämolytische Transfusionsreaktion tödlich. Sieben Todesfälle traten nach alleiniger EK-Gabe und zwei Todesfälle nach EK-Gabe in Kombination mit anderen Blutprodukten auf. Die Häufigkeit der jährlich aufgetretenen hämolytischen Transfusionsreaktionen und die der assoziierten Todesfälle waren während des gesamten Zeitraums für die einzelnen Blutkomponenten konstant. Bezogen auf Erythrozytenkonzentrate ergab sich für den Zeitraum von 2005 bis 2008 eine Meldehäufigkeit von 2,4 HTR auf 10^6 Einheiten.

Tab. 4 Hämolytische Transfusionsreaktionen (HTR). Assoziierte Todesfälle und Meldehäufigkeiten bezogen auf die transfundierten Blutkomponenten

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	97–08
Hämolytische Transfusionsreaktionen nach Gabe von:													
EK	22	11	7	2	4	3	2	16	14	14	6	8	109
TK	0	0	0	0	1	1	0	2	0	1	1	1	7
Kombination	1	0	2	1	1	2	2	1	2	2	2	0	16
Gesamt	23	11	9	3	6	6	4	19	16	17	9	9	*132*
Akute und verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen mit AK-Nachweis													
Akute HTR	22	10	5	2	6	4	4	18	14	16	7	8	116
Verzögerte HTR	1	1	4	1	0	2	0	1	2	1	2	1	16
Irreguläre Erythr.-AK	1	1	2	1	0	1	0	1	1	1	1	1	11
Gesamt	23	11	9	3	6	6	4	19	16	17	9	9	*132*
Hämolytische Transfusionsreaktionen mit tödlichen Verläufen nach Gabe von:													
EK	0	2	2	0	0	0	0	1	0	2	0	0	7
Kombination	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
Gesamt	0	2	3	0	0	0	0	2	0	2	0	0	*9*
Meldehäufigkeit Hämolytischer Transfusionsreaktionen für													

	1997–2000		2001–2004		2005–2008	
	Transfund. Präparat[a] x 10^6	TTBI (gesamt) auf 10^6	Transfund. Präparat[a] x 10^6	TTBI (gesamt) auf 10^6	Transfund. Präparat[a] x 10^6	TTBI (gesamt) auf 10^6
EK	15,837	(42) *2,65*	16,340	(25) *1,53*	17,417	(42) *2,41*
TK	1,294	(0) *0,00*	1,311	(4) *3,05*	1,671	(3) *1,80*

[a]Errechneter Verbrauch.

Tab. 5 Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen (TTBI). Assoziierte Todesfälle und Meldehäufigkeiten bezogen auf die transfundierten Blutkomponenten

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	97–08
Bakterielle Infektionen nach Gabe von:													
EK	4	5	1	0	4	3	2	2	3	2	6	2	*34*
TK	0	2	4	2	4	**3**	4	3	6	4	2	**4**	*38*
GFP	0	4	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	*5*
Gesamt	4	11	5	2	8	6	6	5	10	6	8	6	*77*
Bakterielle Infektionen mit tödlichen Verläufen nach Gabe von:													
EK	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*4*
TK	0	0	0	1	0	**1**	1	1	1	0	0	**0**	*5*
GFP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*0*
Gesamt	2	2	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	*9*
Meldehäufigkeit transfusionsbedingter bakterieller Infektionen für													

	1997–2000		2001–2004		2005–2008	
	Transfund. Präparat[a] x 10^6	TTBI (gesamt) auf 10^6	Transfund. Präparat[a] x 10^6	TTBI (gesamt) auf 10^6	Transfund. Präparat[a] x 10^6	TTBI (gesamt) auf 10^6
EK	15,837	(10) *0,63*	16,340	(11) *0,67*	17,417	(13) *0,75*
TK	1,294	(12) *9,27*	1,311	(14) *10,68*	1,671	(16) *9,57*
GFP	6,346	(4) *0,63*	4,781	(0) *0,00*	4,474	(1) *0,22*

Die ersten fett gedruckten Kästchen markieren die Einführung des Pre-donation Sampling. Die zweiten fett gedruckten Kästchen markieren die AK Blut-Empfehlung für eine auf 4 Tage verkürzte TK-Haltbarkeit.[a]Errechneter Verbrauch.

Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen

Zwischen 1997 und 2008 wurden insgesamt 173 Verdachtsfälle einer transfusionsbedingten bakteriellen Infektion gemeldet, von denen 77 Fälle durch den Nachweis eines Erregers im Endprodukt und beim Spender bestätigt wurden (**Tab. 5**). 38 Infektionen wurden durch TK, 34 durch EK und fünf durch GFP übertragen. Vier der neun bestätigten Todesfälle wurden zwischen 1997 und 1998 durch EK verursacht. In den folgenden zehn Jahren endeten fünf Infektionen nach TK-Gabe tödlich. Alle fünf Thrombozytenkonzentrate hatten zum Zeitpunkt der Transfusion das Ende der Haltbarkeitsdauer erreicht (4. Tag beziehungsweise 5. Tag nach Herstellung).

Tab. 6 Transfusionsbedingte virale Infektionen (HBV, HIV, HCV) und Meldehäufigkeiten bezogen auf die transfundierten Blutkomponenten

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	97–08
HBV Infektionen nach Gabe von:													
EK	1	1	2	1	0	1	1	2	2	**3**	1	1	*16*
TK	0	1	0	0	0	0	2	0	0	**0**	0	0	*3*
GFP	0	0	0	0	2	0	0	1	0	**0**	0	0	*3*
Gesamt	1	2	2	1	2	1	3	3	2	**3**	1	1	*22*
HIV Infektionen nach Gabe von:													
EK	0	1	0	3	0	0	0	**0**	0	0	1	0	*5*
TK	0	0	0	0	0	0	0	**0**	0	0	0	0	*0*
GFP	0	0	0	0	0	0	0	**0**	0	0	0	0	*0*
Gesamt	0	1	0	3	0	0	0	**0**	0	0	1	0	*5*
HCV Infektionen nach Gabe von:													
EK	4	3	**0**	0	0	0	0	1	0	0	0	0	*8*
TK	2	1	**0**	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*3*
GFP	0	9	**0**	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*9*
Gesamt	6	13	**0**	0	0	0	0	1	0	0	0	0	*20*

Meldehäufigkeit transfusionsbedingter viraler Infektionen für						
	1997–2000		2001–2004		2005–2008	
	Transfund. Präparat[a] x 10^6	TTVI (gesamt) auf 10^6	Transfund. Präparat[a] x 10^6	TTVI (gesamt) auf 10^6	Transfund. Präparat[a] x 10^6	TTVI (gesamt) auf 10^6
EK	15,837	(16) *1,01*	16,340	(5) *0,31*	17,417	(8) *0,46*
TK	1,294	(4) *3,10*	1,311	(2) *1,53*	1,671	*0,00*
GFP	6,346	(9) *1,42*	4,781	(3) *0,63*	4,474	*0,00*

Die erste fett gedruckte Spalte markiert die Einführung der HCV-NAT-Pooltestung. Die zweite gedruckte Spalte markiert die Einführung der HIV-NAT-Polltestung. Die dritte fett gedruckte Spalte markiert die Einführung der anti-HBc-Einzeltestung.[a]Errechneter Verbrauch.

Die Berechnung der Meldehäufigkeit ergab für die Zeit nach Einführung des Pre-donation Sampling keinen Rückgang bei bakteriellen Infektionen nach TK-Gabe. Die Häufigkeit lag im gesamten Zeitraum zwischen neun und elf TTBI bezogen auf 10^6 transfundierte Einheiten.

Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen

In 43 von 77 Fällen wurden Erreger mit mittlerer bis hoher Pathogenität nachgewiesen (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Serratia marcescens*), in 34 Fällen fanden sich Erreger mit geringer Pathogenität (*Staphylococcus capitis epidermidis*, *Micrococcus luteus*, Corynebacterium, Propionibacterium). Am häufigsten wurden Mikroorganismen der Hautflora beziehungsweise des Respirationstraktes wie *Staphylococcus epidermidis* (19 Fälle) und *Staphylococcus aureus* (zehn Fälle) nachgewiesen. Tödliche Verläufe wurden in acht von neun Fällen durch Erreger mit hoher Pathogenität verursacht (*Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella pneumonia*, *Serratia marcescens* und *Streptococcus pyogenes*). Bei einem Empfänger führte ein mit *Staphylococcus epidermidis* kontaminiertes Thrombozytenkonzentrat zu einer tödlichen Sepsis. Sieben von neun Patienten mit einem tödlichen Verlauf hatten eine maligne Grunderkrankung mit einer relevanten Immunsuppression (chronische myeloische Leukämie, CML; akute myeloische Leukämie, AML; aplastische Anämie et cetera).

Transfusionsbedingte virale Infektionen (HBV, HCV, HIV)

In den zwölf Jahren wurden dem PEI insgesamt 3003 Verdachtsfälle transfusionsbedingter viraler Infektionen gemeldet, 1104 mögliche HBV-, 1745 HCV- und 154 HIV-Fälle. Die hohe Meldefrequenz der 1990er-Jahre – insbesondere für HCV- und HIV-Übertragungen – nahm in den letzten Jahren deutlich ab.

Insgesamt konnten 47 transfusionsbedingte virale Infektionen als wahrscheinlich oder gesichert bewertet werden; 22 HBV-, 20 HCV- und fünf HIV-Transmissionen (**Tab. 6**). 29 Übertragungen (62%) waren auf die Gabe von EK zurückzuführen; sechs auf TK- und zwölf auf GFP-Gaben. Sieben von 22 HBV-Übertragungen (32%) wurden durch Spender verursacht, bei denen die nachträgliche anti-HBc-Testung der Rückstellproben ein positives Ergebnis zeigte. Bei 14 Fällen (64%) ergab die Nachuntersuchung des Spenderblutes ein negatives anti-HBc-Testergebnis. In einem Fall erfolgte keine anti-HBc-Untersuchung des Spenderblutes. Die HBV-NAT-Nachtestung der Rückstellproben wurde bei drei Fällen in den Jahren 1997/98 noch nicht durchgeführt, bei 17 der übrigen 19 HBV-Übertragungen (89%) war sie positiv, bei zwei Fällen konnte das HBV-Genom zum Zeitpunkt der Spende in der NAT-Einzeltestung nicht nachgewiesen werden.

Insgesamt kam es zu zwei foudroyant verlaufenden HBV-Infektionen mit tödlichem Ausgang nach EK-Gabe. In einem Fall handelte es sich um eine frische HBV-Infektion des Spenders mit positivem Befund bei der HBV-NAT-Einzeltestung und einem negativen Befund bei der an-

ti-HBc-Testung. Im zweiten Fall ergab die Nachtestung einen positiven Befund in der HBV-Einzel-NAT- und der anti-HBc-Testung.

Nach Einführung des NAT-Spender-Screenings wurden ein Fall einer HCV- sowie ein Fall einer HIV-Übertragung registriert. In beiden Fällen erfolgte die Übertragung durch EK-Spender, die im Rahmen der NAT-Untersuchung des gepoolten Plasmas negativ getestet wurden [14]. Demgegenüber lag die Häufigkeit für HBV-Transmissionen zwischen 1997 und 2006 im Mittel bei zwei Fällen pro Jahr. Nach Einführung des Spender-Screenings mit der anti-HBc-Einzeltestung wurden in einem Zwei-Jahres-Zeitraum zwei Fälle einer transfusionsbedingten HBV-Infektion bestätigt. Die errechnete Meldehäufigkeit für eine virale Übertragung bei der TK- und GFP-Gabe liegt in den letzten vier Jahren bei 0 pro 10^6 Einheiten, für die EK-Gabe bei 0,5 pro 10^6 Einheiten.

Diskussion

Da in einem Hämovigilanzsystem nicht die Gesamtheit aller schwerwiegenden Transfusionsreaktionen erfasst wird, lässt sich zwar die Meldehäufigkeit für einzelne Reaktionen, nicht aber deren Inzidenz ermitteln. Die Meldehäufigkeit wird zudem durch die Sensibilisierung für spezifische Transfusionskomplikationen beeinflusst, sodass es bei einem längeren Beobachtungszeitraum zu einer Veränderung des Meldeverhaltens kommen kann. Diese Einflussgrößen müssen bei der Beurteilung des Nutzens von Maßnahmen zur Verbesserung des Sicherheitsstandards berücksichtigt werden.

Die am häufigsten registrierten Komplikationen waren die schweren allergischen Transfusionsreaktionen gefolgt von TRALI, den hämolytischen Transfusionsreaktionen und transfusionsbedingten bakteriellen Infektionen. Mit der Berechnung der Meldehäufigkeit konnten die spezifischen Transfusionsreaktionen in dem jeweiligen Vierjahresintervall den einzelnen Blutkomponenten zugeordnet werden. In den letzten Jahren wurden schwere allergische Transfusionsreaktionen am häufigsten nach TK-Gabe gemeldet (13 Ereignisse auf 10^6 Einheiten), TRALI-Reaktionen nach GFP-Gabe (11 Ereignisse auf 10^6 Einheiten), transfusionsbedingte bakterielle Infektionen nach TK-Gabe (10 Ereignisse auf 10^6 Einheiten), hämolytische Transfusionsreaktionen nach EK-Gabe (2,4 Ereignisse auf 10^6 Einheiten) und transfusionsbedingte virale Infektionen nach EK-Gabe (0,5 Ereignisse auf 10^6 Einheiten). Der Nutzen einzelner Maßnahmen muss daher sowohl auf die Transfusionsreaktionen als auch auf die Blutkomponenten bezogen werden.

Bei den allergischen Transfusionsreaktionen zeigte sich im Zeitraum von 2005 bis 2008 eine deutliche Zunahme der Meldehäufigkeit für TK und EK. Eine ähnliche Entwicklung wird auch von anderen Hämovigilanzsystemen beschrieben. So wird im SHOT-Report 2008 eine Zunahme der Gesamtzahl an akuten Transfusionsreaktionen und auch an schweren allergischen Reaktionen in den letzten drei Jahren dokumentiert [1]. Über die Ursache kann zurzeit nur spekuliert werden. Der Schweizer Hämovigilanz-Bericht sieht bei Allergikern ein erhöhtes Risiko, auf Blutkomponenten zu reagieren [2]. Er empfiehlt bei dokumentierten allergischen Transfusionsreaktionen eine prophylaktische Gabe von Antihistaminika. Mit der im Jahr 2000 eingeführten Leukozytendepletion sollte in erster Linie die Häufigkeit der febrilen nicht-hämolytischen Transfusionsreaktionen und der HLA-Alloimmunisierung reduziert werden. Ein positiver Effekt auf die Häufigkeit der allergischen Transfusionsreaktionen wurde von der Maßnahme nicht erwartet und lässt sich mit den errechneten Meldehäufigkeiten nicht belegen.

Die Meldehäufigkeit für die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz nach GFP-Gabe hat in den letzten drei Jahren deutlich zugenommen. Nach unserer Einschätzung liegt der wesentliche Grund hierfür in einer Sensibilisierung für diese zuvor als Rarität angesehene Transfusionskomplikation. Aufgrund der intensivierten Überwachung konnte gezeigt werden, dass der überwiegende Anteil der Antikörper-vermittelten TRALI-Reaktionen nach Gabe von therapeutischem Frischplasma auftritt. Das Plasma stammte fast ausschließlich von Spenderinnen mit positiver Schwangerschaftsanamnese [13].

Die Auswertung der Daten des englischen Hämovigilanzsystems ergab für den Zeitraum von 1999 bis 2004 eine Meldehäufigkeit von 0,6 Fällen pro 10^6 transfundierten EK, 14 Fällen pro 10^6 transfundierten TK und 15,5 Fällen pro 10^6 transfundierten GFP [15]. Während unsere errechnete Meldehäufigkeit nach EK- und GFP-Gaben den englischen Daten entspricht, ergibt sich für die TK-Gabe ein deutlich geringerer Wert. Da es sich bei den Thrombozytenkonzentraten um plasmareiche Blutkomponenten handelt, wäre eine höhere Meldehäufigkeit zu erwarten; über die möglichen Ursachen für diese Diskrepanz kann zurzeit nur spekuliert werden.

Nach dem Ausschluss des Plasmas weiblicher Spender durch die englischen Blutspendeeinrichtungen konnte die Meldehäufigkeit von TRALI-Ereignissen auf 3,2 Fälle pro 10^6 transfundierten GFP und auf 5,8 Fälle pro 10^6 transfundierten TK reduziert werden. Die in Deutschland eingeführte Maßnahme (September 2009) regelt bisher die Herstellung von GFP und schließt Spenderinnen mit positiver Schwangerschaftsanamnese aus, die nicht negativ auf leukozytäre Antikörper getestet wurden [16]. Der Nutzen dieser Maßnahme kann derzeit noch nicht beurteilt werden, auch muss eine mögliche Ausweitung der Maßnahme auf die TK-Herstellung auf Grundlage aktuellerer Daten diskutiert werden.

Die Meldehäufigkeit hämolytischer Transfusionsreaktionen lag für EK-Gaben während des gesamten Zeitraums unter drei Ereignissen pro 10^6 Einheiten und kann damit als relativ gering bezeichnet werden. Für das Jahr 2008 registrierte der SHOT-Report 55 hämolytische Reaktionen; bei den meisten handelte es sich um verzögerte Transfusionsreaktionen (46). Die an das PEI gemeldeten Reaktionen waren zum Großteil akute hämolytische Transfusionsreaktionen (<24 Stunden nach Transfusion). Es muss daher angenommen werden, dass ein Teil der verzögerten HTR nicht an das PEI gemeldet wurde. Für einen Zeitraum von 13 Jahren berichtet das englische Hämovigilanzsystem von kumulativ 396 leichten und schweren Reaktionen. Die Reaktionen

lassen sich auf 40 schwere hämolytische Transfusionsreaktionen und elf assoziierte Todesfälle reduzieren und liegen damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die im PEI registrierten Ereignisse.

Eine mögliche Maßnahme zur Reduktion hämolytischer Transfusionsreaktionen wäre eine erweiterte Empfängertestung auf erythrozytäre Antigene. So empfiehlt der Blutspendedienst des Schweizerischen Roten Kreuzes die Ausweitung der routinemäßigen Blutgruppentestung bei der Herstellung von Erythrozytenkonzentraten für regelmäßig transfundierte Patienten (zum Beispiel bei Thalassämie) [17]. In diesen Fällen sollten die Antigene der Blutgruppensysteme von Kidd und Duffy berücksichtigt werden. Der Nutzen dieser zurzeit noch kostenintensiven Maßnahme lässt sich jedoch aufgrund der geringen Zahl an verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktionen aus den deutschen Hämovigilanzdaten nicht ableiten. In Zukunft wird dies vielleicht mit neueren serologischen und molekulargenetischen Untersuchungen in Form eines erweiterten Spender-Screenings möglich sein.

Die Meldehäufigkeit bakterieller Infektionen nach TK-Gabe blieb über den gesamten Zeitraum von zwölf Jahren konstant bei zirka zehn Fällen pro 10^6 Einheiten. Eine Reduktion der mikrobiellen Kontamination bei der Herstellung von Thrombozytenkonzentraten, wie sie mit der Einführung des Predonation Sampling (2002) erwartet wurde, konnte anhand der gemeldeten Reaktionen nicht bestätigt werden. Neben einer eingeschränkten Melde-Compliance müssen weitere Gründe für den ausbleibenden Effekt diskutiert werden. So ist der Zeitpunkt der Kontamination nicht notwendigerweise auf den Herstellungsprozess beschränkt. In einigen Meldungen wurde auf eine mögliche Kontamination während der Transfusionsvorbereitung hingewiesen. Zudem führt nicht jede bakterielle Kontamination von Blutkomponenten zu einer Infektion beim Empfänger. So konnte im Rahmen von Screening-Untersuchungen gezeigt werden, dass trotz eines gesicherten Erregernachweises keine oder nur leichte febrile Reaktionen beim Empfänger registriert wurden, die im Regelfall nicht zur Meldung einer Transfusionsreaktion geführt hätten [18]. Dies wurde unter anderem mit einer antibiotischen Therapie zum Zeitpunkt der TK-Gabe begründet. Der Effekt des Pre-donation Sampling kann somit durch die vorliegenden Hämovigilanzdaten nur bedingt erfasst werden.

Die Analyse der bakteriellen Infektionen ergab, dass die tödlichen Verläufe in den meisten Fällen durch Erreger mit hoher Humanpathogenität ausgelöst wurden. Bei allen Fällen mit tödlichen Verläufen nach TK-Gabe zeigte sich, dass die Thrombozytenkonzentrate zum Zeitpunkt der Transfusion das Ende der Haltbarkeit erreicht hatten. Dieser Zusammenhang wurde in einer zweiten Studie bestätigt [19], sodass vom AK Blut die Empfehlung ausgesprochen wurde, ab Juni 2008 die Haltbarkeitsfrist von Thrombozytenkonzentraten auf 4×24 Stunden plus Herstellungstag zu beschränken. Inwieweit durch diese Maßnahme transfusionsbedingte schwere bakterielle Infektionen mit Todesfolge vermieden werden können, lässt sich zurzeit noch nicht beurteilen.

Das in den 1990er-Jahren angestrebte Ziel, das Risiko einer transfusionsbedingten viralen Infektion, insbesondere einer HIV-Infektion, so weit wie möglich zu verringern [6, 20], wurde durch das serologische Einzelspender-Screening bis zum Ende der 1990er-Jahre weitgehend erreicht [5]. Mit Einführung der NAT-Pool-Testung (1999 und 2003) konnte die HIV- und HCV-Transmission fast vollständig verhindert werden. In einem Zeitraum von zehn beziehungsweise acht Jahren wurde lediglich ein Fall einer HCV- beziehungsweise HIV-Übertragung registriert. Bei beiden Spendern war es aufgrund einer sehr niedrigen Viruskonzentration nicht möglich, das HCV- beziehungsweise HIV-Genom in der NAT-Pool-Testung nachzuweisen [21]. In Zukunft muss auf Basis der aktuellen Daten der Nutzen und Aufwand eines NAT-Einzelspender-Screenings weiter kritisch diskutiert werden.

Mit der HBsAg-Untersuchung der einzelnen Spender konnte in den letzten Jahren die Melderate für eine HBV-Übertragung auf ein bis drei Fälle pro Jahr reduziert werden. Mit Einführung der anti-HBc-Einzeltestung (2006) sollte das diagnostische Fenster weiter verkürzt werden. Die Nachuntersuchung der Rückstellproben ergab für die dokumentierten HBV-Übertragungen bei zirka einem Drittel der Spenderproben einen anti-HBc-Nachweis zum Zeitpunkt der Spende. Etwa zwei Drittel der involvierten Spender befanden sich zum Zeitpunkt der Spende in einer frühen Infektionsphase, sodass in diesen Fällen eine Transmission auch mit der anti-HBc-Testung nicht verhindert worden wäre. Die HBV-NAT-Nachtestung der Rückstellproben war hingegen bei 90% der Fälle positiv. Es ist allerdings unklar, welche dieser Spenden auch im Rahmen einer NAT-Pooltestung erkannt worden wären.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der Herstellung von Blutkomponenten bereits ein hoher Sicherheitsstandard erreicht wurde. Aus Sicht des PEI wäre es möglich, die Häufigkeit schwerer Transfusionsreaktionen durch ebenso gezielte wie angemessene Maßnahmen weiter zu reduzieren. Unter anderem könnte angestrebt werden, die Identitätssicherung vor Transfusion zu verbessern oder eine Verminderung der bakteriellen Kontamination von Thrombozytenkonzentraten durch einen praxistauglichen Suchtest beziehungsweise eine Pathogeninaktivierung zu erreichen. Der Nutzen der Maßnahmen sollte jedoch zuvor diskutiert und mithilfe möglichst präziser Hämovigilanzdaten überprüft werden [1, 2, 5, 7, 22].

Korrespondenzadresse

Dr. M.B. Funk
Referat S2 Pharmakovigilanz II,
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59,
63225 Langen
funma@pei.de

Danksagung. Wir danken Cornelia Witzenhausen und Claudia Pönisch für das engagierte Zusammentragen der Hämovigilanzdaten.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Hier steht eine Anzeige.

Springer

Literatur

1. SHOT reports. http://www.shotuk.org/home.htm
2. Annual hemovigilance reports. http://www.swissmedic.ch/haemo.asp
3. Andreu G, Morel P, Forestier F et al (2002) Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. Transfusion 42(10):1356–1364
4. Rebibo D, Hauser L, Slimani A et al (2004) The French Haemovigilance System: organization and results for 2003. Transfus Apher Sci 31(2):145–153
5. Kleinman S, Chan P, Robillard P (2003) Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. Transfus Med Rev 17:120–162
6. Graul A, Heiden M, Gräf K, Keller-Stanislawski B (2003) Hämovigilanz in Deutschland – Berichte an das Paul-Ehrlich-Institut über Verdachtsfälle von Transfusionsreaktionen im Beobachtungszeitraum 1995 bis 2002. Transfus Med Hemother 30:232–238
7. Graul A, Keller-Stanislawski B (1999) Hämovigilanz von Blutkomponenten Meldung an das Paul-Ehrlich-Institut vom 1.1.1995 bis zum 15.11.1998. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42:143–149
8. Arzneimittel-Gesetz – AMG in der Neufassung 2006; BGBl. I S. 3367, 3373
9. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens – TFG 1998; BGBI. I S. 175
10. European Haemovigilance Network (EHN) Definition of adverse transfusion events. http://www.ihn-org.net
11. Bierling P, Bux J, Curtis B et al (2009) Recommendations of the ISBT Working Party on Granulocyte Immunobiology for leucocyte antibody screening in the investigation and prevention of antibody-mediated transfusion-related acute lung injury. ISBT Working Party on Granulocyte Immunobiology. Vox Sang 96:266–269
12. Bux J (2005) Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. Vox Sang 89(1):1–10
13. Keller-Stanislawski B, Reil A, Günay S, Funk MB (2009) Frequency and severity of transfusion related acute lung injury (TRALI) – German haemovigilance data (2006–2007). Vox Sang (Epub ahead of print)
14. Nübling CM, Heiden M, Chudy M et al (2009) Experience of mandatory NAT screening across all blood organisations in Germany: NAT yield versus breakthrough transmissions. Transfusion 49:1850–1858
15. Chapman CE, Stainsby D, Jones H et al (2008) Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. Transfusion 49:440–452
16. Bundesanzeiger Nr. 84 vom 10.6.2009, S. 2064–2065. http://www.recht.makrolog.de/bundesanzeiger/TJ2009Nr00084x
17. Hustinx H, Fontana S, Gowland P, Niederhauser C (2009) Will genotyping replace serology in future routine blood grouping? – Opinion 2. Transfus Med Hemother 36:228–229
18. Schrezenmeier H, Walther-Wenke G, Müller TH et al (2007) Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole blood-derived platelets and apheresis platelets. Transfusion 47:644–652
19. Eder AE, Kennedy JM, Notari EP et al (2007) Bacterial screening of apheresis platelets and residual risk of septic transfusion reactions, the American Red Cross experience (2004–2006). Transfusion 47:1134–1142
20. Offergeld R, Ritter S, Faensen D, Hamouda O (2004) Report of the Robert Koch Institut according to Article 22 of the Transfusion Act for the years 2001 and 2002. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 47:1216–1229
21. Schmidt M, Korn K, Nübling CM et al (2009) First transmission of human immunodeficiency virus Type 1 by a cellular blood product after mandatory nucleic acid screening in Germany. Transfusion 49:1836–1844
22. Keller-Stanislawski B, Lohmann A, Günay S et al (2009) The German Haemovigilance System – reports of serious adverse transfusion reactions between 1997 and 2007. Transfusion Medicine 19(6):340–349