

# Hämovigilanz von Blutkomponenten

## Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut vom 1.1.1995 bis zum 15.11.1998

### Zusammenfassung

Zelluläre Blutprodukte sind in Deutschland zulassungspflichtige Arzneimittel. Das Meldeverfahren und die Analyse und Bewertung der Verdachtsfälle aus den Daten der Spontanerfassung werden vorgestellt. In der Zeit vom 1.1.1995 bis 1.11.1998 wurden insgesamt 1488 UAW-Verdachtsfälle im Zusammenhang mit zellulären Blutprodukten und Frischplasma gemeldet. 1270 Berichte (85,34%) betrafen Verdachtsfälle von Virusübertragungen, 187 (12,56%) immunologische Transfusionsreaktionen und 31 (2,06%) bakterielle Infektionen. Bei den Verdachtsfällen der viralen Infektionsübertragungen wurde in jedem Fall gemäß den Empfehlungen des Arbeitskreises Blut ein „Look-back-Verfahren“ durchgeführt. Von den 1270 Berichten konnte in 864 Fällen (68%) aufgrund der Spendernachuntersuchung die Kausalität zu dem verabreichten Blutprodukt ausgeschlossen werden. In 118 Fällen (9,3%) wurde ein nachträglich infektiöser Spender gefunden. Es handelte sich um 21 HIV-, 81 HCV- und 16 HBV-Infektionen. Die Meldungen wurden nach Therapiejahr aufgeschlüsselt, so daß eine Unterscheidung der Fälle vor und nach Einführung des Spenderscreenings durchgeführt werden konnte. 51 Übertragungen stammen aus der Zeit, als die Spender noch nicht auf virologische Antikörper untersucht wurden. Insgesamt 67 Infektionen (3 HIV, 48 HCV und 16 HBV) sind auf das diagnostische Fenster der einzelnen Infektionen zurückzuführen.

Bei Transfusionsreaktionen muß in Deutschland verglichen mit Frankreich und Großbritannien von einem Underreporting ausgegangen werden. Die aufgetretenen Infektionen, die auf zelluläre Blutprodukte zurückgeführt werden konnten, spiegeln in ihrer Häufigkeit das in der wissenschaftlichen Literatur beschriebene Restrisiko.

### Gesetzliche Meldeverpflichtungen

Zelluläre Blutprodukte und Frischplasma zu Therapie Zwecken sind in Deutschland zulassungspflichtige Arzneimittel. Daher gelten auch für die labilen Blutprodukte die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (AMG). Alle Verdachtsfälle schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Übersicht 1) und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln (UAW) sind nach § 29 AMG innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden durch den pharmazeutischen Unternehmer (PU) dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) anzuzeigen (Abb. 1). Verdachtsfälle nicht-schwerwiegender UAW sind in periodischen Zeitabständen, zunächst halbjährlich in den ersten beiden Jahren nach der Zulassung und jährlich in den folgenden drei Jahren, vorzulegen. Da-

nach hat der Zulassungsinhaber nicht-schwerwiegende Verdachtsfälle in Abständen von fünf Jahren mitzuteilen. Für Arzneimittel, die gemäß den Übergangsbestimmungen des AMG als zugelassen gelten (sogenannte fiktiv zugelassene Arzneimittel), gilt das Datum der Nachzulassung als Fristenbeginn für die fünfjährige Berichtspflicht. Da die Dunkelziffer hinsichtlich der Meldungen von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Rahmen der Spontanerfassung bekanntermaßen hoch – selbst lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden im Mittel nur von jedem fünften Arzt gemeldet – stellt die Zusammenstellung der dem PEI gemeldeten Verdachtsfälle aus den Jahren 1995–1998 (Stand 15.11.1998) nur einen Ausschnitt der realen Häufigkeiten von UAW dar (Abb. 2). Seit 1.7.1998 sind die Ärzte nach dem Transfusionsgesetz gesetzlich verpflichtet, Verdachtsfälle schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Bundesoberbehörde unverzüglich direkt zu melden, so daß zu erwarten ist, daß die Grauzone der aufgetretenen und nicht

Dr. Annette Graul  
Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59,  
D-63207 Langen

## Haemovigilance of blood components Reports to the Paul-Ehrlich-Institut from 1.1.1995 until 15.11.1998

### Summary

In Germany cellular blood products are a licensed medicinal product. In the following we would like to present the reporting procedure, analysis and evaluation of suspected cases from spontaneously recorded data. During the time period from 1.1.95 until 1.1.98 a total of 1488 suspected adverse events were reported in connection with cellular blood products and fresh plasma. In 1270 (85.34%) of these case reports viral transmissions were implicated, in 187 (12.56%) immunological transfusion reactions and in 31 (2.06%) bacterial infections. The case reports concerning viral transmission were further evaluated in a look-back-procedure according to the guidelines of the „Arbeitskreis Blut“, a working party on acute issues arising in the transfusion medicine area. In 864 (68%) of the 1270 cases the causality of the blood product could be excluded by re-testing the donor. In 118 cases (9.3%) infectious donors were subsequently identified; 21 were HIV-, 81 HCV- and 16 HBV transmissions. The reports were decoded according to year of treatment to differentiate those cases that occurred before the introduction of mandatory donor screening from those that occurred afterwards. 51 transmissions arose from the time prior to screening for viral antibodies. A total of 67 cases (3 HIV, 48 HCV, 16 HBV) can be traced back to the diagnostic window of each infection. In Germany transfusion reactions are most likely to be underreported compared to France or the United Kingdom. The frequency of infections that arose from cellular blood products is comparable to the remaining risk described in scientific literature.

## Übersicht 1 Definitionen der Richtlinie 319/75 EWG

**Nebenwirkung** bedeutet eine Reaktion, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Änderungen einer physiologischen Funktion verwendet werden.

**Eine schwerwiegende Nebenwirkung** bedeutet eine Nebenwirkung, die tödlich oder lebensbedrohlich ist, zu Arbeitsunfähigkeit oder einer Behinderung führt oder eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung zur Folge hat.

gemeldeten Verdachtsfälle zukünftig abnehmen wird.

Für zelluläre Blutprodukte sind noch keine Verfahren entwickelt, transfusionsmedizinisch relevante Viren wie Hepatitis-Viren und HIV wirksam abzutrennen oder zu eliminieren, ohne die Zellen selber zu schädigen.

Daher ist eine sorgfältige Spenderauswahl und -untersuchung notwendig, um die Sicherheit dieser Arzneimittel zu gewährleisten. Grundlagen bilden weltweit die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation „Anforderung an die Entnahme, Verarbeitung und Qualitätskontrolle von Blut, Blutbestandteilen und Plasmabestandteilen“ (Anlage 2 der World Health Organization Technical Report Series, No 840, 1994), europaweit die Empfehlungen des Rates vom

29.6.1998 über die Eignung von Blut- und Plasmaspendern und das Screening von Blutspenden in der Europäischen Gemeinschaft (98/463/EG) und national die Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Transfusion (Hämotherapie), des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer 1996. Danach sind neben der Spenderbefragung, ärztlichen Anamnese, Spenderuntersuchung und dem Recht des Spenders auf Selbstauschluss die Untersuchungen auf Antikörper gegen HIV und HCV und auf HBs-Antigen die derzeit vorgeschriebenen Maßnahmen, das Risiko der Virusübertragung durch zelluläre Blutprodukte auf ein Mindestmaß zu beschränken.

Für Frischplasma, das im Gegensatz zu den zellulären Blutprodukten eingefroren werden kann, ist darüber hinaus

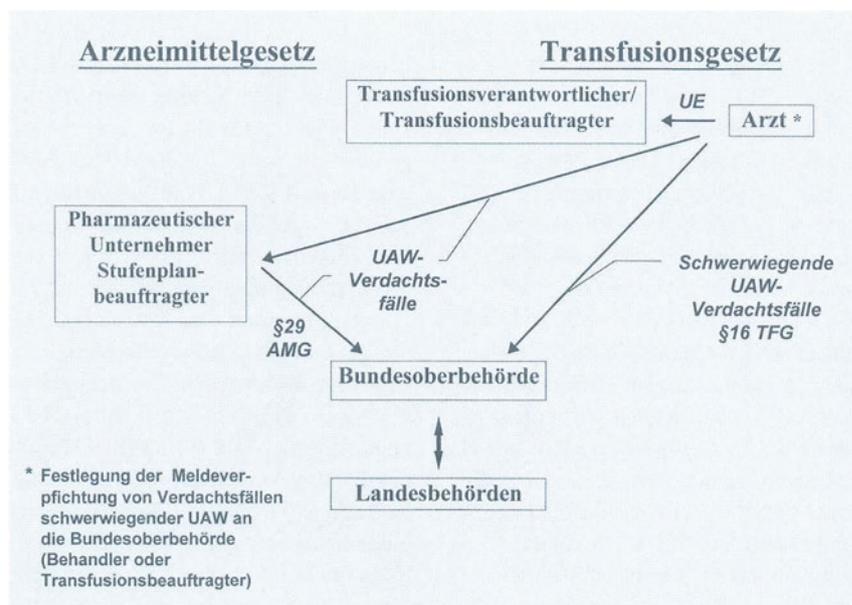
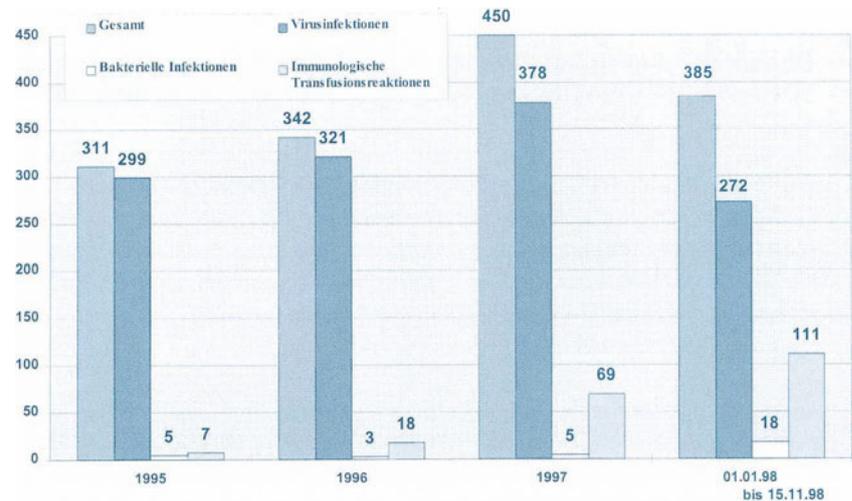


Abb. 1 ► Meldewege in Deutschland

Abb.2 ► **Meldungen von UAW-Verdachtsfällen an das Paul-Ehrlich-Institut nach Blutkomponenten (EK, TK, Plasma, „Blut“) in der Zeit vom 1.1.95 bis 1.11.98**



eine Quarantänelagerung von sechs Monaten vorgeschrieben, so daß hierdurch die Lücke des nicht Erkennens einer Infektion im diagnostischen Fenster insbesondere für HIV und HCV weitgehendst geschlossen werden konnte. So sind dem Paul-Ehrlich-Institut nach Einführung der Quarantänelagerung keine Virusübertragungen durch nicht virusinaktiviertes Frischplasma bekannt geworden.

Der Verdachtsfall einer UAW in Form einer Virusinfektion des Empfängers wird durch den PU bezüglich der möglichen Kausalität zu dem verabreichten Blutprodukt nach den Mitteilungen des Arbeitskreises Blut beim Robert Koch-Institut vom 19.9.1994 (Bundesanzeiger 12/95) geprüft durch die Rückverfolgung des Spenders der Konserve (vom Empfänger ausgehendes Look-back-Verfahren). Der Spender muß mindestens vier Monate nach der involvierten Spende keine Infektionsmarker zeigen. Das PEI überprüft die Rechtmäßigkeit des durchgeführten Look-back-Verfahrens.

Die Bewertung des Kausalzusammenhangs erfolgt im Paul-Ehrlich-Institut nach den Kriterien der WHO, die für Blutprodukte durch das PEI modifiziert wurden (Übersicht 2). Danach ist der Kausalzusammenhang als wahrscheinlich zu bewerten, wenn der Spender nach der involvierten Spende bezüglich der beim Empfänger aufgetretenen Infektion serokonvertiert ist. Als möglich wird der Kausalzusammenhang bewertet, wenn sich der Spender einer Nachuntersuchung unterzieht. Ist keine Konservennummer angegeben, wird der Kausalzusammenhang als nicht zu beurteilen bewertet. Unwahrscheinlich ist der Kausalzusammenhang, wenn der Spender vier Monate nach der Spende keine Serokonversion zeigt. In den Jahren 1995–1998 (Stand 15.11.98) sind dem PEI insgesamt 1488 Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen zugegangen, wobei es sich bei 1270 Verdachtsfällen um virale Infektionen handelt. Die

Kausalitätsbewertung der wichtigsten Infektionen ist in Tabelle 1 dargestellt.

## Unerwünschte Wirkungen durch die Transfusion von Blutkomponenten

### Virale Infektionen

Ein Restrisiko bei der Übertragung von Blutkomponenten besteht insbesondere für die Infektionen, die mit einer Virämie langfristig persistieren, ohne daß klinische Symptome beim Spender auftreten und die aufgrund der Zeitspanne zwischen Virämie und dem Auftreten von Antikörpern (diagnostisches Fenster) nicht durch Antikörpertestung des Spenders erkannt werden.

### Humanes Immundefizienzvirus (HIV)

Die Infektion mit HIV wird durch den Antikörpertest bei der Blutspende festgestellt. Das diagnostische Fenster konnte auf Grund der Weiterentwicklung der Antikörpertests der 3. Generation in den letzten Jahren immer mehr verkürzt werden. So wurde es bei Tests der 1. Generation noch mit durchschnittlich 45 Tagen angegeben [1] und wird heute mit sechs bis 38 Tagen, im Mittel 22 Tagen errechnet [2]. Das Restrisiko einer HIV-Infektion durch nicht inaktivierbare Blutprodukte wurde von Schreiber et al. mit 1 : 200 000 bis 1 : 2 000 000, im Mittel mit 1 : 493 000 Transfusionen angegeben [3].

In einer Multicenter-Studie des Berufsverbandes deutscher Transfusionsmediziner wurden die Ergebnisse von 94% der Blutspenden des Jahres 1996 gesammelt und die Übertragungsrisiken auf der Grundlage der gemessenen Serokonversionen, der publizierten Fensterperioden und der durchschnittlichen Intervalle zwischen den Spenden abgeschätzt. Danach wurde für HIV ein Restrisiko von 1 : 1 889 000 berechnet [4]. Dem PEI sind in der Zeit vom 1.1.1995 bis zum 15.11.1998 insgesamt 151 Verdachtsfälle von HIV-Infektionen berichtet worden. Von diesen mußten 21 Fälle (13,9%) durch ein positives Look-back-Verfahren auf einen nachträglich als infiziert erkannten Spender zurückgeführt werden. In drei der 151 gemeldeten Fälle (1,98%) erfolgte die Therapie nach Einführung des Spenderscreenings, so daß die drei mit einem wahrscheinlichen Kausalzusammenhang bewerteten Infektionsübertragungen auf die Nichterkennung der infektiösen Spender im diagnostischen Fenster zurückzuführen sind.

### Hepatitis-B-Virus

Zur Feststellung der möglichen Infektion beim Spender wird der Spender nicht auf Antikörper, sondern auf HBs-Antigen untersucht. Grund hierfür ist, daß die Antikörper in der Regel jahrelang erhalten bleiben, auch wenn eine Virämie nicht mehr besteht. Daher darf ein Spender nach derzeit geltenden nationalen

## Übersicht 2: Kausalitätsbewertung von UAW-Verdachtsfällen nach WHO-Kriterien, modifiziert durch das PEI für Blutkomponenten

**1. Gesichert (certain):** Ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als gesicherte UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt und keine anderen Ursachen in Frage kommen. Desweiteren muß die Reaktion bekannt und pathophysiologisch erklärbar sein, wobei ein positiver Reepositionsversuch nicht zwangsläufig gefordert wird, in der Regel aber vorhanden sein sollte. Homogener Gen-Sequenzvergleich.

**2. Wahrscheinlich (probably/likely):** Ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als wahrscheinliche UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt und wahrscheinlich nicht durch andere Ursachen ausgelöst ist. Die Reaktion sollte bekannt und pathophysiologisch erklärbar sein, wobei ein positiver Reepositionsversuch nicht gefordert wird. Positives Look-back-Verfahren, PCR-Testung der Charge und des Plasmapools positiv.

**3. Möglich (possible):** Ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als mögliche UAW, wenn ein plausibler zeitlicher Rahmen vorliegt, aber auch andere Ursachen, wie koinzidierende Erkrankungen oder Medikamente in Frage kommen. Nicht zu ermittelnder Spender, Charge nicht zu untersuchen, aber Inaktivierungsverfahren insuffizient.

**4. Unwahrscheinlich (unlikely):** Ein klinisches Ereignis, einschließlich Veränderungen von Laborparametern, gilt als unwahrscheinliche UAW, wenn eine zweifelhafte zeitliche Korrelation besteht und insgesamt mehr Aspekte gegen einen Kausalzusammenhang sprechen. Negatives Look-back-Verfahren. Negative PCR-Testung der Charge und des Plasmapools, effektive Virusinaktivierung.

**5. Unvollständig (conditional/unclassified):** Die Datenlage ist zur Beurteilung insuffizient, weitere Daten sind angekündigt oder angefordert.

**6. Nicht zu beurteilen (unassessible/unclassifiable):** Die Datenlage ist zur Beurteilung insuffizient, keine weiteren Daten sind zu erwarten. Die Chargennummer des Blutproduktes ist nicht zu ermitteln. Virusinaktivierungsverfahren fraglich.

Regelungen wieder zur Spende zugelassen werden, wenn seine Hepatitis-B-Infektion fünf Jahre zurückliegt. HBs-Ag und Anti-Hbc sind etwa zur gleichen Zeit (Anti-Hbc einige Tage später als HBsAg) im Blut des Spenders nachweisbar. Die Virämie und somit die Infektiosität des Spenders kann jedoch ein bis sechs Wochen vor Feststellung durch das HBs-Ag vorhanden sein [5]. Von Mimms et al wird die Fensterphase mit 37 bis 87 Tagen, im Mittel mit 59 Tagen angegeben [6]. Das HBs-Ag ist nach spätestens sechs Monaten (im Mittel 70 Tagen) nicht mehr nachweisbar. Einige Tage bis Wochen nach Verschwinden des HBs-Ag

ist der Antikörper Anti-HBs erstmals nachweisbar und stellt für den Spender in der Regel eine lebenslange Immunität dar. Inwieweit das Anti-HBs schützende Wirkung hat, ist noch nicht abschließend geklärt. In 5–10% der Erkrankungen bei Erwachsenen ist das HBs-Ag länger als sechs Monate nachweisbar, was eine Chronifizierung bedeutet. Etwa bei 10% der Erkrankten ist das HBs-Ag wegen eines niedrigen Titters überhaupt nicht nachweisbar. Von Schreiber et al wird das Restrisiko mit 1 : 31 000 bis 1 : 147 000, im Mittel mit 1 : 63 000 Transfusionen angegeben [3]. Hier wurde das aufgrund der Fensterperiode

geschätzte Risiko mit einem Faktor von 2,38 multipliziert unter der Annahme, daß nur 42% der Infektionen durch das HBs-Ag entdeckt werden können. Der Berufsverband der Deutschen Transfusionsmediziner [4] errechnete ein Restrisiko von 1 : 232 000, wobei von einer Fensterphase von 56 Tagen ausgegangen wurde. Er hat hierbei ausdrücklich den Faktor von 2,38 nicht einkalkuliert. Unter Berücksichtigung dieses Faktors würde das Restrisiko somit 1 : 97 000 Transfusionen betragen.

In der Zeit vom 1.1.1995 bis zum 1.11.1998 sind dem PEI insgesamt 442 Verdachtsfälle einer HBV-Infektion berichtet worden. In 16 Fällen (3,61%) wurde der Spender nachträglich Anti-HBc positiv getestet. Alle Spender waren zum Zeitpunkt der Spende HBs-Ag negativ getestet.

### Hepatitis-C-Virus (HCV)

Die Diagnose der HCV-Infektion ist durch den Nachweis von Anti-HCV in der späten akuten Phase der Infektion und in der persistierenden Phase möglich. Die Antikörper haben zwar eine schützende Wirkung, jedoch entzieht sich das Virus durch Mutation der Neutralisation. Antikörper gegen HCV sind mit den gegenwärtigen Tests erst zwei bis fünf Monate nach Infektion nachweisbar. Von Bush et al wird das diagnostische Fenster mit 54 bis 192 Tagen, im Mittel 82 Tagen angegeben [7]. Danach wird nach Schreiber et al das Restrisiko der Übertragung einer HCV durch zelluläre Blutprodukte auf 1 : 28 000 bis 1 : 288 000, im Mittel 1 : 103 000 Transfusionen errechnet [3]. Diese Angaben entsprechen dem vom Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner für Deutschland 1996 errechneten Restrisiko von 1 : 113 000 [4]. Durch Einführung der NAT PCR-Testung kann dieses Risiko noch erheblich reduziert werden, da HC-Viren sich sehr früh nach der Infektion in hohem Maße anreichern. Schreiber et al. haben durch die RNA-PCR Testung eine Reduktion des Risikos um 72% errechnet [3].

Dem PEI sind in der Zeit zwischen 1995 und dem 1.11.1998 insgesamt 670 Verdachtsfälle von HCV-Übertragungen

Tabelle 1

### Ausgang von Look-back-Verfahren bei Verdachtsmeldungen von Virusübertragungen nach zellulären Blutprodukten und Frischplasma (1.1.1995–1.11.1998)

Virusübertragungen gesamt	HBV 442	HCV 670	HIV 151			
Kausalzusammenhang						
wahrscheinlich	16	3,6%	81	12,1%	21	13,9%
vor Einführung des Spenderscreenings	0	0%	33	4,9%	18	11,9%
nach Einführung des Spenderscreenings	16	3,6%	48	7,2%	3	2,0%
unwahrscheinlich	340	76,9%	431	64,3%	93	61,6%
möglich/nicht zu beurteilen	86	19,5%	158	23,6%	37	24,5%
noch nicht abgeschlossen	56	12,7%	54	8,1%	4	2,6%

gemeldet worden. In 81 Fällen (12,08%) wurde der Spender nachträglich als Anti-HCV positiv getestet. In 33 Fällen lag die Spende vor Einführung der Anti-HCV-Testung. In 48 der 670 berichteten Übertragungen (7,16%) erfolgte die Infektion wahrscheinlich auf Grund des diagnostischen Fensters.

Weitere transfusionsmedizinisch relevante Viren sind Hepatitis A, Humanes Parvovirus B19, Cytomegalie-Virus, das Epstein-Barr-Virus, Humane Herpes-Viren 6–8, Humanes T-Zell-Leukämie-Virus Typ I und II, Hepatitis-D-Virus, Hepatitis-G-Virus, Hepatitis-E-Virus.

Im folgenden werden nur noch die Infektionen beschrieben, zu denen dem Paul-Ehrlich-Institut Verdachtsfälle von Übertragungen durch zelluläre Blutprodukte berichtet wurden.

#### HGV-Infektionen

Das Virus wurde 1995 identifiziert und zeigt eine enge Verwandtschaft zu dem Hepatitis-C-Virus [8]. Die klinische Relevanz dieses Virus ist noch nicht bekannt. 1–2% der Bevölkerung und der Blutspender trägt dieses Virus, ohne die Zeichen einer Erkrankung zu zeigen [9]. Dem PEI sind in den Jahren 1995–1998 drei Verdachtsfälle einer HGV-Infektion bekannt geworden. In keinem Fall konnten beim Spender Antikörper gegen

HGV nachgewiesen werden. In einem Fall starb ein achtjähriges Kind im Leberausfallkoma nach Tonsillektomie. In der Obduktion war die Hepatitisserologie bis auf Antikörper gegen HGV unauffällig. Im zweiten Fall fiel der Empfänger bei negativer Hepatitisserologie durch einen Ikterus auf. Auch er hatte allein Antikörper gegen HGV.

#### HAV-Infektionen

Die Übertragung einer Hepatitis A durch zelluläre Blutprodukte wurde zwar schon beschrieben [10], ist aber ein seltenes Ereignis, da die Inkubationszeit mit nur einigen Tagen kurz ist und Antikörper neutralisierende Wirkung haben. Von 1995 bis 1998 wurden dem PEI elf Verdachtsfälle einer HAV-Infektion gemeldet. Bei allen Spendern konnten keine HAV-Antikörper nachgewiesen werden, so daß der Kausalzusammenhang als unwahrscheinlich zu bewerten ist.

#### Humanes Parvovirus-B19-Infektionen

Das Vorhandensein dieses Virus in der Blutspende ist insbesondere für Schwangere und immungeschwächte Empfänger von Blutprodukten von Bedeutung. 40–60% der Erwachsenen haben Antikörper und sind immun [11]. Da erst ab etwa dem 12. Tag nach Infektion Antikörper nachweisbar sind, wird disku-

tiert, ob bei der Übertragung von zellulären Blutprodukten an gefährdete Personen nur die NAT-PCR-Testung der Spender sinnvoll ist. Der Anteil virämischer Blutspenden wird mit 1 : 2400 bis 1 : 10 000 angegeben [12]. Dem PEI sind insgesamt fünf Verdachtsfälle von Parvovirus-B19-Infektionen berichtet worden. In allen Fällen konnte auch hier der Kausalzusammenhang zu den applizierten Blutprodukten als unwahrscheinlich bewertet werden, da bei den Spendern keine Antikörper gefunden wurden.

#### CMV-Infektionen

Auch die Cytomegalieinfektion stellt hauptsächlich ein Risiko für Schwangere und Immungeschwächte ein Risiko dar. Beim Immunkompetenten verläuft die Primärinfektion meist unbemerkt. Cytomegalie-Viren persistieren lebenslang in Leukozyten. Dennoch ist Antikörper-positives Spenderblut nicht in allen Fällen infektiös. Die Durchseuchung in der Gesamtbevölkerung wird mit 40–100% angegeben [13]. Das Risiko einer CMV-Infektion durch nicht getestetes Spenderblut wird unter 2,7% angegeben [14]. Dem PEI sind drei Verdachtsfälle einer CMV-Infektion im Zusammenhang mit zellulären Blutprodukten berichtet worden. In zwei Fällen hatten die Spender keine Antikörper gegen CMV, so daß die Übertragung durch die

Tabelle 2

**Verdachtsfälle von Immunologischen Transfusionsübertragungen an das PEI in der Zeit vom 1.1.1995 bis 1.11.1998**

n =	1995	1996	1997	bis 15.11.98	1995–1998
Hämolytische Transfusionsreaktion	3	12	26	10	51
Allergische Reaktion	3	5	12	58	78
Purpura	0	0	0	0	0
TRALI	0	2	7	6	15
Bakterielle Infektion	5	3	5	18	31
GvHD	0	0	1	0	1
Febrile Reaktion	0	0	6	7	13
Fehlgebrauch	0	0	6	3	9
Sonstige	1	1	9	9	20

Blutprodukte unwahrscheinlich ist. In einem Fall hat ein nachträglich positiv getestetes Quarantäne-gelagertes Frischplasma wahrscheinlich zur Infektion eines Säuglings mit Fallot'scher Tetralogie geführt. Das Kind starb einen Monat später. Da jedoch die Histologie sämtlicher Organe keine Zeichen einer CMV-Infektion zeigte, hat die Cytomegalieinfektion für den Verlauf quoad vitam wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle gespielt.

### Bakterielle Infektionen

Transfusionsassoziierte bakterielle Infektionen können zu lebensbedrohlichen septischen Krankheitsbildern bis hin zum Multiorganversagen führen. Durch Bakterien ausgelöste tödliche Transfusionszwischenfälle werden in der Literatur mit 1 : 6 Millionen transfundierte Einheiten angegeben [15].

*„Die häufigste Ursache für bakterielle Infektionen ist nicht die unerkannte Infektiosität des Spenders, sondern die Kontamination der Konserve.“*

Dem PEI sind 1995–1998 insgesamt 31 Verdachtsfälle von bakterielle Infektionen gemeldet worden. In drei Fällen mußten sie auf nicht erkannte Infektionen des Spenders zurückgeführt wer-

den. Es handelt sich um *Yersinia enterocolitica*-, *E. coli*- und Malaria-Infektionen. Die Empfänger konnten erfolgreich therapiert werden. In 18 Fällen mußte eine Kontamination der Konserve festgestellt werden, die jedoch nur im Restblut und nicht in den Rückstellproben nachweisbar waren. Vier dieser Infektionen (*Yersinia*, *Staph.aureus*, *Proteus vulgaris* und *Enterobacter cloacae*) endeten tödlich.

### Immunologische Transfusionsreaktionen (Tabelle 2)

**Febrile (>1°C), nichthämolytische Reaktion** (durch Zytokinproduktion von Spenderleukozyten (TNF $\alpha$ , IL-1 etc.) treten in 1–4% der Transfusionen auf. Die Therapie besteht in einem Transfusionsstopp und in der symptomatischer Gabe von Antipyretika und Ausschluß von akuter Hämolyse oder transfusionsassoziiierter Sepsis. Dem PEI sind 1995–1998 13/187 Verdachtsfälle (6,39%) berichtet worden.

### Hämolytische Transfusionsreaktionen

**Sofortreaktionen** mit Frösteln, Fieber, Schweißausbruch, Kopfschmerzen, Tachykardie, Blutdruckabfall, Brust-Bauch- und Flankenschmerz bis hin zum Vollbild des Schocks mit DIC und Nierenversagen wird in einer älteren Ar-

beit mit 0,014% angegeben [16], allerdings dürften die Zahlen variieren, da es sich zumeist um eine Fehltransfusion handelt. Die häufigste Ursache ist die ABO-Inkompatibilität infolge von Verwechslungen.

Weniger häufig sind andere, bereits vor der Transfusion vorhandene Alloantikörper. Die Reaktion tritt während der Transfusion bzw. kurz danach auf. Die Therapie: Sofortige Beendigung der Transfusion und Schockprophylaxe.

**Verzögerte hämolytische Reaktionen** treten im Laufe von Tagen nach der Transfusion auf [17]. Symptome sind zumeist leicht mit Fieber, Hb-Abfall, Ikterus. Schwerere Reaktionen mit akutem Nierenversagen oder ein tödlicher Ausgang sind Raritäten. Auslösend sind erythrozytäre Alloantikörper z.B. Kell, Rh, Kidd, Duffy, die zum Zeitpunkt der Transfusion nur in einer geringen Konzentration vorlagen (nicht meßbar, negative Kreuzprobe), sind also unvermeidbar. In den meisten Fällen ist eine Therapie nicht erforderlich (bei schweren Reaktionen Therapie wie bei der hämolytischen Sofortreaktion).

Dem PEI sind 1995–98 insgesamt 51/187 hämolytische Transfusionsreaktionen (27,27%) gemeldet worden.

**Graft-versus-host-Krankheit** (sehr selten) wird bei Immunsupprimierten und Blutsverwandten nach Übertragung von proliferationsfähigen Lymphozyten beobachtet. Es kommt zu einer massiven Produktion von Zytokinen. Symptome sind Exanthem, Fieber, Diarrhö, Hepatitis und Markdepression mit hoher Letalität. GVHD läßt sich durch Bestrahlung der Blutprodukte mit 30 Gy verhindern. Sie sind insgesamt sehr selten. Dem PEI wurde bisher ein Fall gemeldet.

### Allergische Reaktionen

**Urtikarielle Hautreaktion** und milde allergische Reaktionen kommen bei bis zu 1–3% der Transfusionen vor. Generalisierungen werden selten beobachtet.

**Posttransfusionspurpura** sieben bis zehn Tage nach der Transfusion durch plättchenspezifische Alloantikörper mit isolierter Thrombozytopenie, Petechien und Blutungsneigung werden

selten beobachtet. Berichte über urtikarielle Hautreaktionen und Posttransfusionspurpura sind dem PEI bisher nicht mitgeteilt worden.

**Anaphylaktische Reaktionen** sind äußerst selten. Ursächlich sind zumeist Antikörper gegen IgA und Plasmaproteine. Anaphylaktische Reaktionen wurden fast ausschließlich bei Patienten mit angeborenem IgA-Mangel und einer Immunisierung gegen IgA beobachtet. Dem PEI wurden 1995–98 78/187 anaphylaktische Reaktionen gemeldet (41,7%). Die meisten dieser Reaktionen traten allerdings im Zusammenhang mit virusinaktiviertem Frischplasma auf.

**Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz** (TRALI) wird äußerst selten beobachtet [18]. Die klinischen Symptome des TRALI sind dem „Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) zu vergleichen. Sie tritt fast ausschließlich nach Plasma auf, das granulozytenspezifische Alloantikörper enthält. In den meisten Fällen kommen die Antikörper vom Spender und reagieren mit den Granulozyten des Empfängers, seltener findet sich eine Reaktion von Antikörpern des Empfängers mit Granulozyten des Spenders. Als Pathomechanismus wird diskutiert: die Transmigration aktivierter Granulozyten (antikörperbeladene Granulozyten) in der Lunge, Kapillarschädigung und Generalisierung durch Freisetzung von Proteasen, Zytokinen und/oder Superoxide, Kapillarwandschädigung und Hyperpermeabilität, die zu einer respiratorischen Insuffizienz führen. Therapie besteht in Transfusionsstopp, gegebenenfalls Beatmung und Katecholaminen. Die Mortalität beträgt wenige Prozent und ist somit sehr viel geringer als beim ARDS, dennoch ist die transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz nach US-amerikanischen Statistiken für 15% der transfusionsassoziierten Todesfälle verantwortlich [17]. Patienten mit Granulozytenantikörpern sollten möglichst leukozytenarme Präparate erhalten. Spender, deren Präparate ein TRALI ausgelöst haben und leukozytäre Antikörper aufweisen, sind zu sperren. Dem PEI sind 1995–1997 insgesamt 15 Verdachtsfälle einer TRALI gemeldet worden (8,02%).

## Fazit für die Praxis

Das Look-back-Verfahren, wie es vom Arbeitskreis Blut empfohlen wird, stellt ein bewährtes Verfahren mit einer hohen Compliance dar. Im Bereich der immunvermittelten unerwünschten Transfusionsreaktionen und der bakteriologisch parasitären Infektionen ist auf Grund von Daten aus der Literatur und einem Vergleich von Meldungen aus Großbritannien und Frankreich von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Konzepte zur Verbesserung der Meldepraxis sollten zwischen den Beteiligten, Vertretern der behandelnden Ärzte, pharmazeutischen Unternehmen und der Behörde entwickelt werden.

## Literatur

- Petersen et al (1994) **Duration of time from onset of human immunodeficiency virus type 1 infectiousness to development of detectable antibody. The HIV sero conversion Study Group.** Transfusion 34 (Suppl.):715
- Busch MP et al (1995) **Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors.** Transfusion 35:91–97
- Schreiber GB et al (1996) **The risk of transfusion-transmitted viral infections.** N Engl J Med 334:1685–1690
- Glück D et al (1998) **Seroconversion of HIV, HCV and HBV in blood donors in 1996 – risk of virus transmission by blood products in Germany.** Infusionstherapie und Transfusionsmedizin 25:82–84
- Hofnagle JH (1990) **Posttransfusion hepatitis B.** Transfusion 30,5:384–386
- Mimms et al (1993) **Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection.** BMJ 307:1095–1097
- Busch MB et al (1995) **Declining value of alanineaminotransferase in screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection.** Transfusion 35:903–910
- Simons JN et al (1995) **Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis.** Nat Med 1:564–569
- Alter HJ (1996) **The cloning and clinical implications of HGV and HGBV-C.** N Engl J Med 334:1536–1537
- Shehertz RJ et al (1984) **Transmission of hepatitis A by transfusion of blood products.** Arch Intern Med 144:1579–1580
- Scharz TF et al (1987) **Häufigkeit der Parvovirus B 19 Infektionen. Seroepidemiologische Untersuchungen.** DMW 112:1526–1531
- Caspari G et al (1996) **Durch Blut übertragene Infektionskrankheiten.** In: Mueller-Eckhardt (Hrsg) Transfusionsmedizin, 2. Auflage 1996. Springer, Berlin Heidelberg New York, Kapitel 35
- Krech U (1973) **Complement-fixing antibodies against CMV in different parts of the world.** Bull WHO 49:103–106
- Preiksaitis JK et al (1988) **The risk of cytomegalovirus infection in seronegative transfusion recipients not receiving exogenous immunosuppression.** J Infect Dis 157:523–529
- Wagner SJ et al (1994) **Transfusion-associated bacterial sepsis.** Clin Microbiol Rev 7:290–302
- Taswell HF et al (1981) **Hemolytic transfusion reactions.** In: Bell CA (ed) Sem Immunemediated cell destruction. Amm Assoc Blood Banks, pp 71–92
- Roelcke D (1996) **Nichtinfektiöse unerwünschte Wirkungen.** In: Mueller-Eckhardt (Hrsg) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 525–548
- SHOT office (1998) **Serious hazards of transfusion. Annual Report 1996–1997.** Manchester Blood Center