

# Hämovigilanz: Beteiligte, Meldeinhalte, Ergebnisse



**Margarethe Heiden,  
Birgit Haschberger,  
Janina Hesse,  
Annette Graul,  
Brigitte Keller-  
Stanislawski**

Paul-Ehrlich-Institut  
63225 Langen  
GERMANY

<http://www.pei.de>



# Übersicht

- 🔴 **Was ist Hämovigilanz**
- 🔴 **Beteiligte am Netzwerk Hämovigilanz**
- 🔴 **Meldeinhalte**
- 🔴 **Begriffsdefinitionen, gesetzliche Grundlagen**
- 🔴 **Ergebnisse der Meldungen, Maßnahmen**



# Hämovigilanz

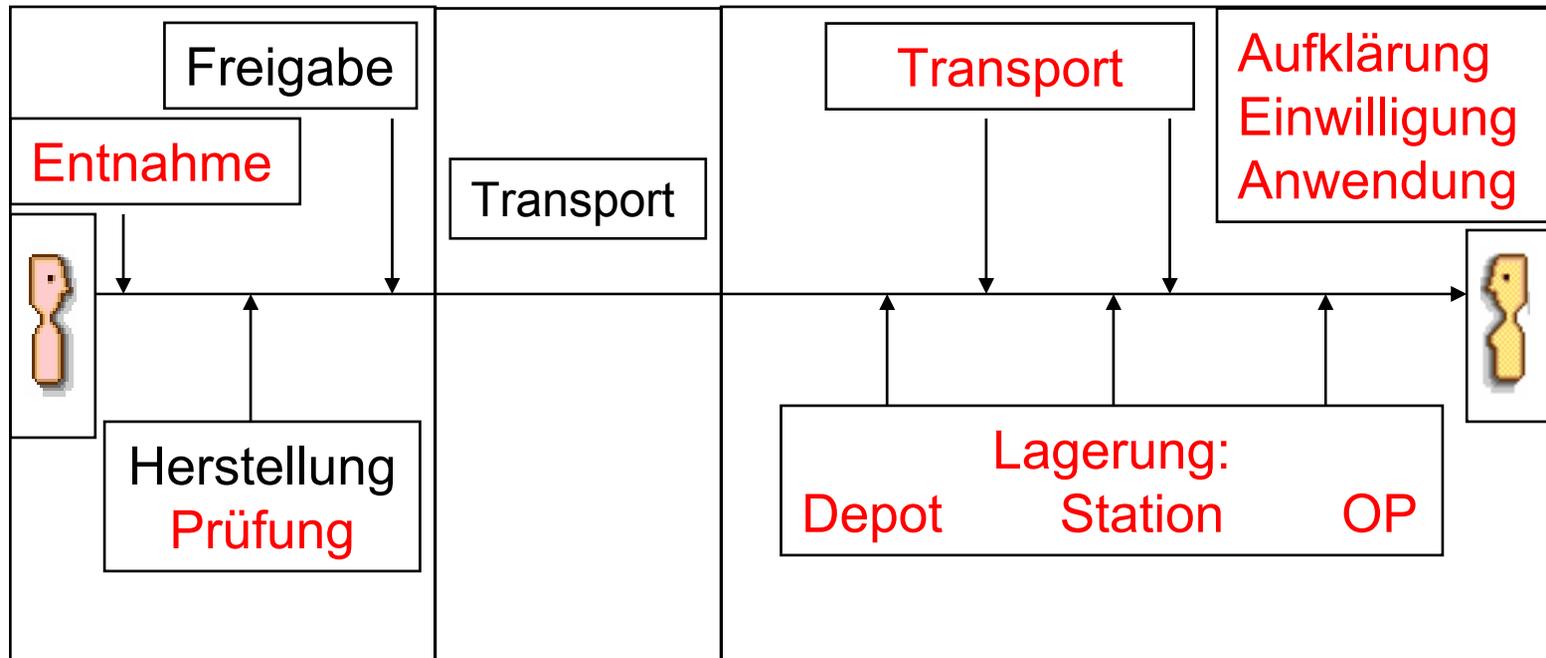
- 🔴 **System der Erfassung von Ereignissen bei der Spende (Gewinnung), Herstellung, Transport, Verteilung und Anwendung von Blutzubereitungen**
- 🔴 **Erfassung bedeutet Dokumentation, Meldung, Auswertung**



# Hämovigilanz als Prozess

Herstellung (AMG)

Anwendung (TFG)



Spenderauswahl

Diagnose, Therapie



# Beteiligte Meldung

## 🔥 Hersteller

- Verantwortliche Personen für Herstellung, Kontrolle
- Stufenplanbeauftragte

## 🔥 Anwender

- Behandelnde Ärzte
- Transfusionsbeauftragte, - verantwortliche
- QM-Beauftragte



# Beteiligte Erfassung (I)

## 🔴 RKI

- **Vierteljährliche Erfassung der epidemiologischen Daten nach § 22 TFG: Gesamtzahl der auf HIV, HBV, HCV getesteten Spender und der davon bestätigt positiv getesteten Personen, differenziert nach Erstspendewilligen, Erst- und Wiederholungsspendern, Geschlecht, Alter. Jährlicher Bericht in anonymisierter Form (Eurosurveillance 10, 2005).**

## 🔴 BfArM

- **Erfassung Medizinproduktvorkommnisse nach §29 MPG**



# Beteiligte Erfassung (II)

## 🔥 PEI

- **Daten zur Spenderepidemiologie für Plasmaderivate im Plasmamasterfile (PMF) nach 2003/63/EC als Voraussetzung für deren Zulassung**
- **Erfassung von Nebenwirkungen für Blutzubereitungen nach §63b AMG und §16 TFG**
- **Erfassung der IVD-Vorkommnisse nach §29 MPG**
- **Jährliche Erfassung von Gewinnung, Herstellung, Verbrauch von Blutprodukten nach §21 TFG, Bericht in anonymisierter Form**

## 🔥 AKDAE: berufsrechtliche Meldungen zu Nebenwirkungen



# Beteiligte Überwachung

- 🔥 **Zuständige Landesbehörden: Überwachung von Gewinnung, Herstellung, Verkehr mit Blutprodukten**
- 🔥 **Landesärztekammern: Überwachung der Qualitätssicherung bei der Anwendung**



# Weitere Beteiligte im Hämovigilanz-Netzwerk

- 🔴 **AK Blut: Stellungnahmen und Voten zu aktuellen Problemen**
- 🔴 **BÄK: Richtlinien Hämotherapie, Leitlinien zur Anwendung von Blutprodukten**
- 🔴 **Fachgesellschaften und Verbände**



# Hämovigilanz – Erfassung von Nebenwirkungen

- 🔴 **Dokumentation bei der Gewinnung**
- 🔴 **Dokumentation bei der Anwendung**
- 🔴 **Meldung durch Hersteller**
- 🔴 **Meldung durch Anwender**
- 🔴 **Rückverfolgungsverfahren bei Infektionsübertragung**



# Dokumentation der Gewinnung nach §11 TFG

## 🔥 Wofür?

- Sichere und gesicherte Versorgung (TFG)
- ärztliche Behandlung
- **Risikoerfassung (TFG, AMG)**

## 🔥 Wie?

- unverzüglich verfügbar für Rückverfolgung
- Aufbewahrung 30 Jahre
- Nutzung durch die Einrichtung für die genannten Zwecke
- Weitergabe für Strafverfolgung
- Weitergabe für **Risikoerfassung: Geburtsdatum, Geschlecht des Spenders**



# Dokumentation der **Anwendung** nach §14 TFG (I)

## 🔥 Wofür?

- Sichere und gesicherte Versorgung (TFG)
- ärztliche Behandlung
- **Risikoerfassung (TFG, AMG)**

## 🔥 Wie?

- unverzüglich verfügbar für Rückverfolgung
- Aufbewahrung 30 Jahre
- Nutzung durch die Einrichtung für die genannten Zwecke
- Weitergabe für Strafverfolgung
- Weitergabe für **Risikoerfassung: Geburtsdatum, Geschlecht des Empfängers**



# Dokumentation der **Anwendung** nach §14 TFG (II)

## 🔥 Wer?

- **Behandelnde ärztliche Person**

## 🔥 Was?

- **Aufklärung, Einwilligungserklärung**
- **Ergebnisse der Voruntersuchungen (Blutgruppen u.a.)**
- **Angaben zur Transfusion (Eigenblut sinngemäß)**
  1. Patient (ID oder Name, Geburtsdatum, Adresse)
  2. AM-Bezeichnung, Firma, Menge, Stärke **oder** PZN
  3. Charge
  4. Datum, Uhrzeit
- **Wirkung**
- **unerwünschte Ereignisse (UE), Nebenwirkungen (NW)**



# Begriffsbestimmungen nach TFG

- 🔴 **Kommentar zu § 16 Abs. 1 Unterrichtungspflichten**
  - **Unerwünschte Ereignisse** sind alle unerwarteten Komplikationen, auch wenn der Zusammenhang mit der Anwendung eines Blutproduktes nicht unmittelbar erkennbar ist.



# Begriffsbestimmungen nach § 4 Abs. 13 AMG

## 🔥 Nebenwirkungen

- schädliche, unbeabsichtigte Reaktionen eines Arzneimittels bei bestimmungsgemäßen Gebrauch

## 🔥 Schwerwiegende Nebenwirkungen

- tödlich oder lebensbedrohend
- stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung ist erforderlich
- führt zu bleibender oder schwer wiegender Behinderung oder Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern

## 🔥 Unerwartete Nebenwirkungen

- Art, Ausmaß, Ausgang nicht beschrieben (GFI)



# Arzneimittelgesetz

# Transfusionsgesetz

Transfusionsverantwortliche/  
Transfusionsbeauftragte

← UE

Behandelnde  
ärztliche Person\*

Pharmazeutischer  
Unternehmer  
Stufenplan-  
beauftragte

§16(2) TFG

Verdacht  
auf NW

§63b(1,2,5) AMG

§16(2) TFG

Verdacht auf  
**schwerwiegende**  
NW (bei Infektion  
zusätzlich  
Meldung nach  
IfSG)

Bundesoberbehörde  
PEI



Landesbehörden

\*Festlegung der Meldeverpflichtung im QSS:  
Behandler bzw. Transfusionsbeauftragter



# Anzeigepflichten nach § 63b Abs. 1,2,5 AMG

## Wer?

- 🔥 Pharmazeutischer Unternehmer (PU)

## Was?

- 🔥 Bekannt gewordene Verdachtsfälle auf schwerwiegende Nebenwirkung: **unverzögliche** Information (spätestens innerhalb 15 Tagen) der zuständigen Bundesoberbehörde (PEI).
- 🔥 Aufzeichnung bekannt gewordener Verdachtsfälle auf Nebenwirkung, Information der zuständigen Bundesoberbehörde (PEI) in festgelegten Abständen bzw. nach Aufforderung



# Unterrichtungspflichten nach § 16 TFG für die Anwendung von Blutprodukten (I)

## Wer?

- 🔥 Verantwortliche ärztliche Person (Festlegung in QSS)

## Was?

- 🔥 Unerwünschtes Ereignis: **unverzügliche** Maßnahmen und Information nach Qualitätssicherungssystem der Einrichtung
- 🔥 Verdacht auf Nebenwirkung: **unverzügliche** Information des pharmazeutischen Unternehmers
- 🔥 Verdacht auf schwerwiegende Nebenwirkung: **zusätzlich unverzüglich** Information der zuständigen Bundesbehörde PEI
- 🔥 berufsrechtliche Informationspflicht bleibt erhalten



# Unterrichtungspflichten nach TFG § 16 für die Anwendung von Blutprodukten (II)

**Wie, welche Angaben (Zweck: Risikoerfassung)?**

- 🔥 **Adresse der Einrichtung**
- 🔥 **Fall-Nummer (Einrichtungsintern)**
- 🔥 **Empfänger: Geburtsdatum, Geschlecht**
- 🔥 **Arzneimittelbezeichnung, pharmazeutischer Unternehmer, Charge (Konservenummer), Dosis, Behandlungsdauer**
- 🔥 **Reaktion, Nebenwirkung**
- 🔥 **Ausgang, Bemerkungen**



# Verdacht einer Transfusionsreaktion

## Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten



an das Paul-Ehrlich-Institut, Referat Arzneimittelsicherheit  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen



Tel : (06103) 77-1011

Fax: (06103) 77-1263

<b>Krankenhaus:</b> Straße: Tel.: Fax:		Abteilung: PLZ: Ort: Email:		
Pat. Fallnummer (Ident. Code):	Geburts- datum:	Sex: w m	Blutgruppe	Schwanger ja nein
Indikation zur Transfusion: Grunderkrankung: Begleiterkrankungen:				



# Beispiel

## 🔥 **Schwerwiegende Nebenwirkung bei der Anwendung von Blutkomponenten:**

- **Bakterielle Kontamination**
- **Hämolytische Transfusionsreaktion**
- **TRALI**
- **Anaphylaktische Reaktion**
- **GvHD**
- **PTT**
- **Virusübertragung**



# Rückverfolgungsverfahren

- 🔥 Paradebeispiel für Hämovigilanznetzwerk
- 🔥 Grundlegende Anforderung aus § 19 TFG ist die „Zusammenarbeit der Einrichtungen der Krankenversorgung, der Spendeinrichtungen, pharmazeutischen Unternehmer und Behörden des Bundes und der Länder zur Aufklärung der Ursache der Infektion“
- 🔥 Stand der wiss. Erkenntnisse im neuen Look-Back-Votum (V 34) des AK Blut, erstellt unter Beteiligung von Vertretern der Plasma verarbeitenden Industrie, der Blutspende-einrichtungen, des RKI, des PEI, sowie der Landesbehörden



# Rückverfolgung nach Abschnitt IV § 19 TFG

## Begründeter Verdacht der Infektion eines Spenders :

- 🔥 Aussondern der Spende und Ermitteln von Vorspenden
- 🔥 Verfahren nach Stand der wiss. Erkenntnisse (V 34):
  - Angemessener Rückverfolgungszeitraum
  - Sperren bei Verdacht
  - Unverzögliche Klärung des Infektionsstatus
  - Aussondern bei Nachweis der Infektion
  - Information der zuständigen Behörden
- 🔥 Information, Aufklärung, Beratung des Spenders bei Bestätigung
- 🔥 Unterrichtung der Empfänger, **Nachtestung nach Einwilligung**, Beratung



# Rückverfolgung nach Abschnitt IV § 19 TFG

## Begründeter Verdacht der Infektion eines Empfängers durch Blutprodukte:

- 🔴 Ermitteln des Blutprodukts
- 🔴 Unterrichtung (PU, PEI) nach §16 TFG
- 🔴 PU: Ermitteln des Spenders, **Empfehlen der Nachtestung**
- 🔴 Einleitung Rückverfolgungsverfahren (V 34) bei bestätigter bzw. nicht auszuschließender Infektion



# Votum 34 des AK Blut: Rückverfolgungsverfahren

- 🔴 **Definitionen (u. a. Verdacht, begründeter Verdacht)**
- 🔴 **Auslöser**
- 🔴 **Untersuchungen**
- 🔴 **Abfolge der Maßnahmen,**
- 🔴 **Rückverfolgungszeiträume**
- 🔴 **Meldewege**
- 🔴 **Unterrichtung der Personen mit festgestelltem Infektionsstatus**
- 🔴 **Testschemata**
- 🔴 **Bewertungsschemata**



# Votum 34 des AK Blut: Rückverfolgungsverfahren

- 🔥 Eine **Infektion beim Empfänger** ist nachgewiesen bei:
  - Wiederholt positivem bzw. reaktivem Ergebnis in einem serologischen Testsystem

**UND**

- Positivem Ergebnis in einem Bestätigungstest

**UND/ODER**

- Nachweis von Virusgenom in zwei unabhängigen Untersuchungsproben.



# Votum 34 des AK Blut: Rückverfolgungsverfahren

🔥 Der **begründete Verdacht der Übertragung** einer HIV-, HBV-, HCV- Infektion durch Blutprodukte ergibt sich, wenn

- beim Empfänger eine Infektion nachgewiesen ist

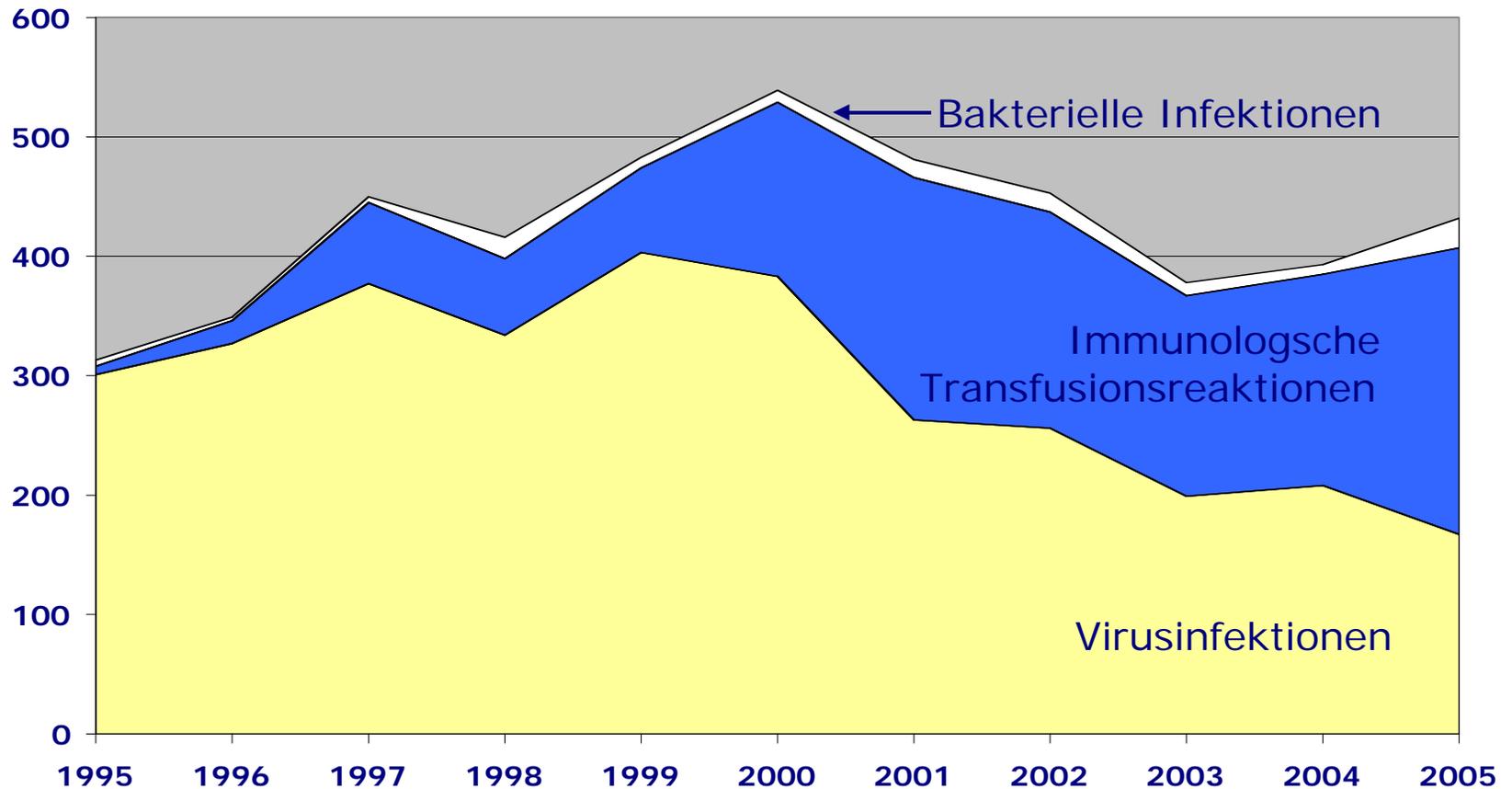
**UND**

- wenn ernstzunehmende Anhaltspunkte\* bestehen, dass die Infektion durch die Blutprodukte übertragen wurden.

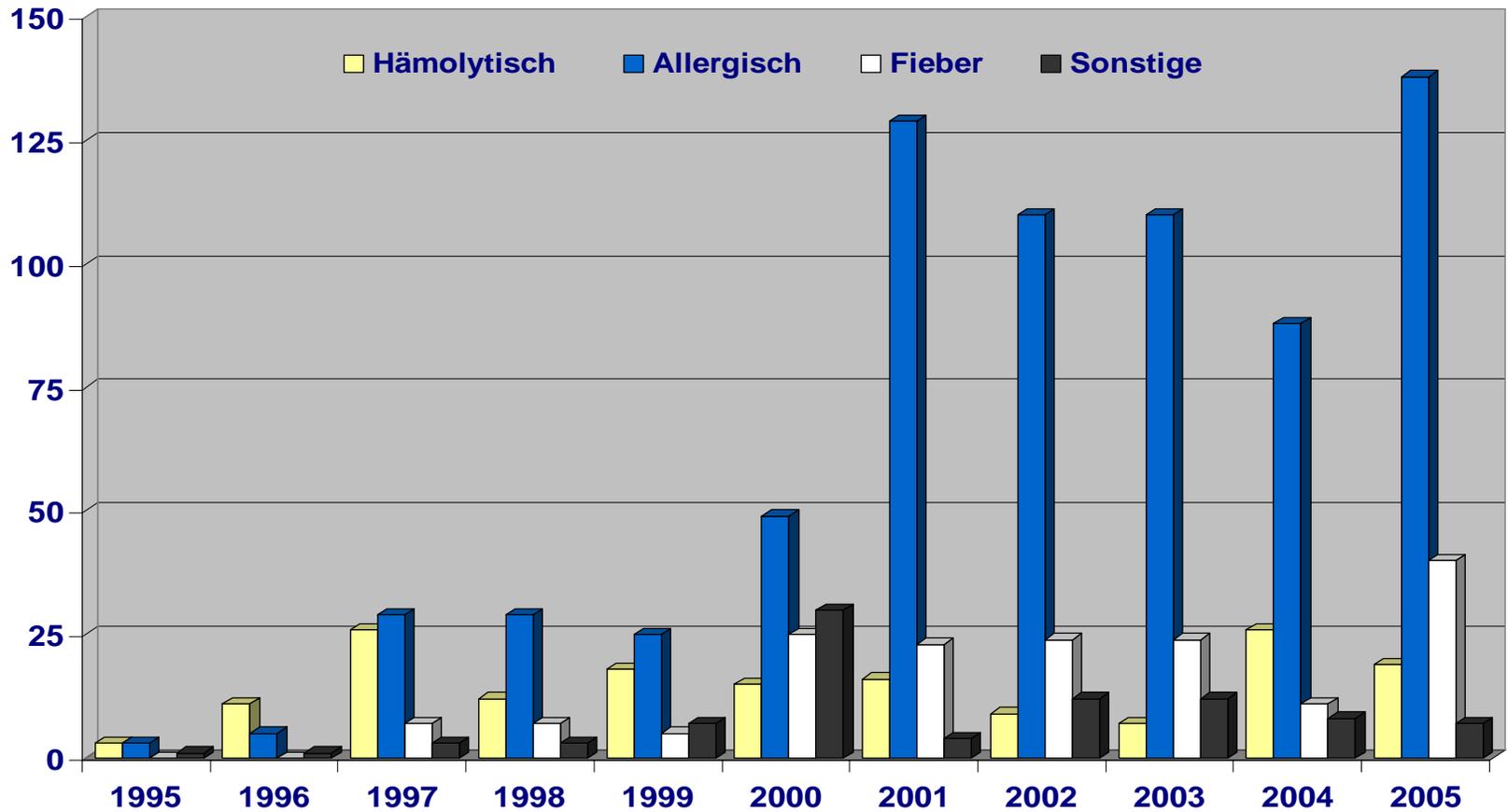
\* z.B. vor Anwendung bekannte negative Serologie, klinische Symptome in zeitlichem Zusammenhang zur Transfusion



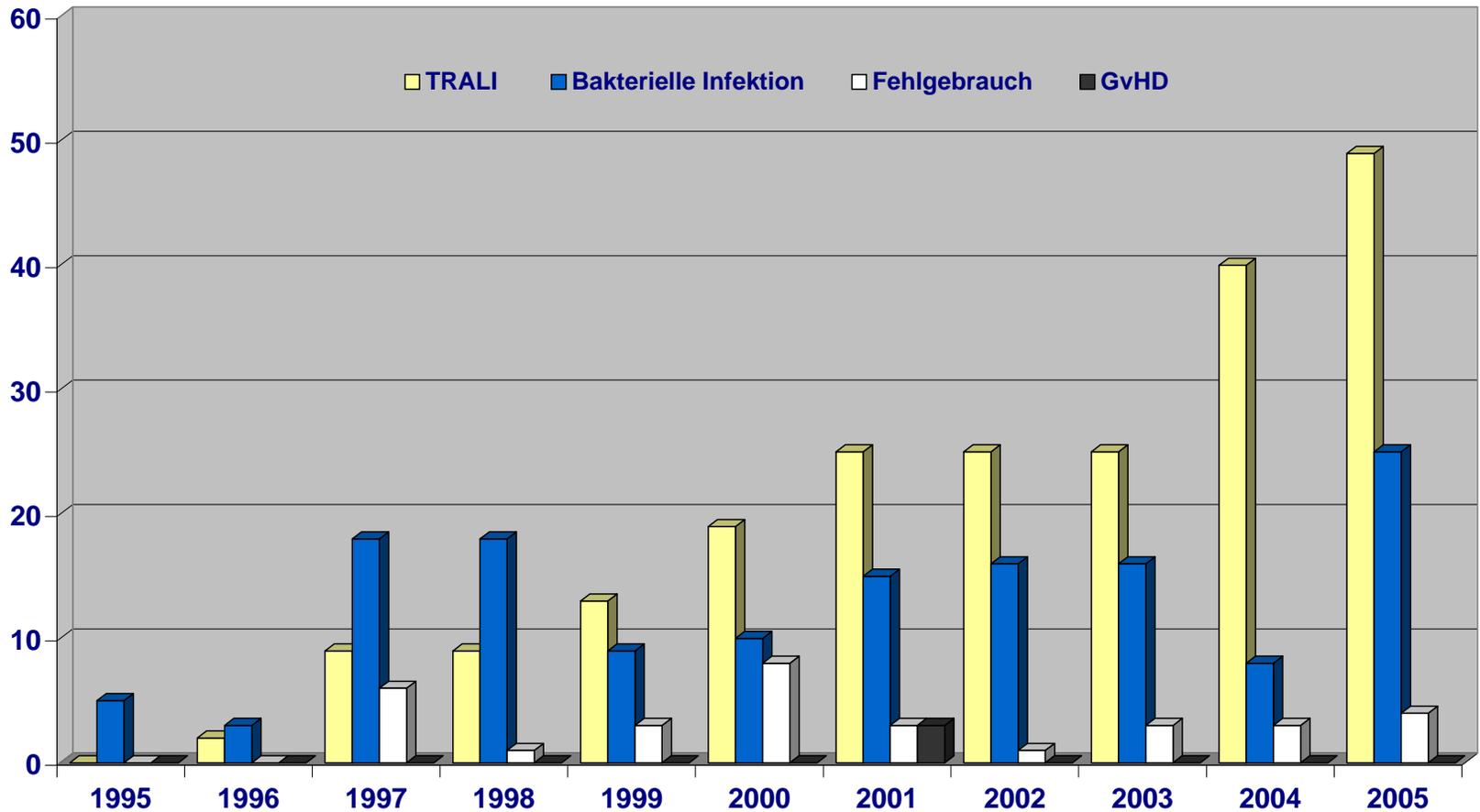
# Gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bei der Anwendung von Blutkomponenten



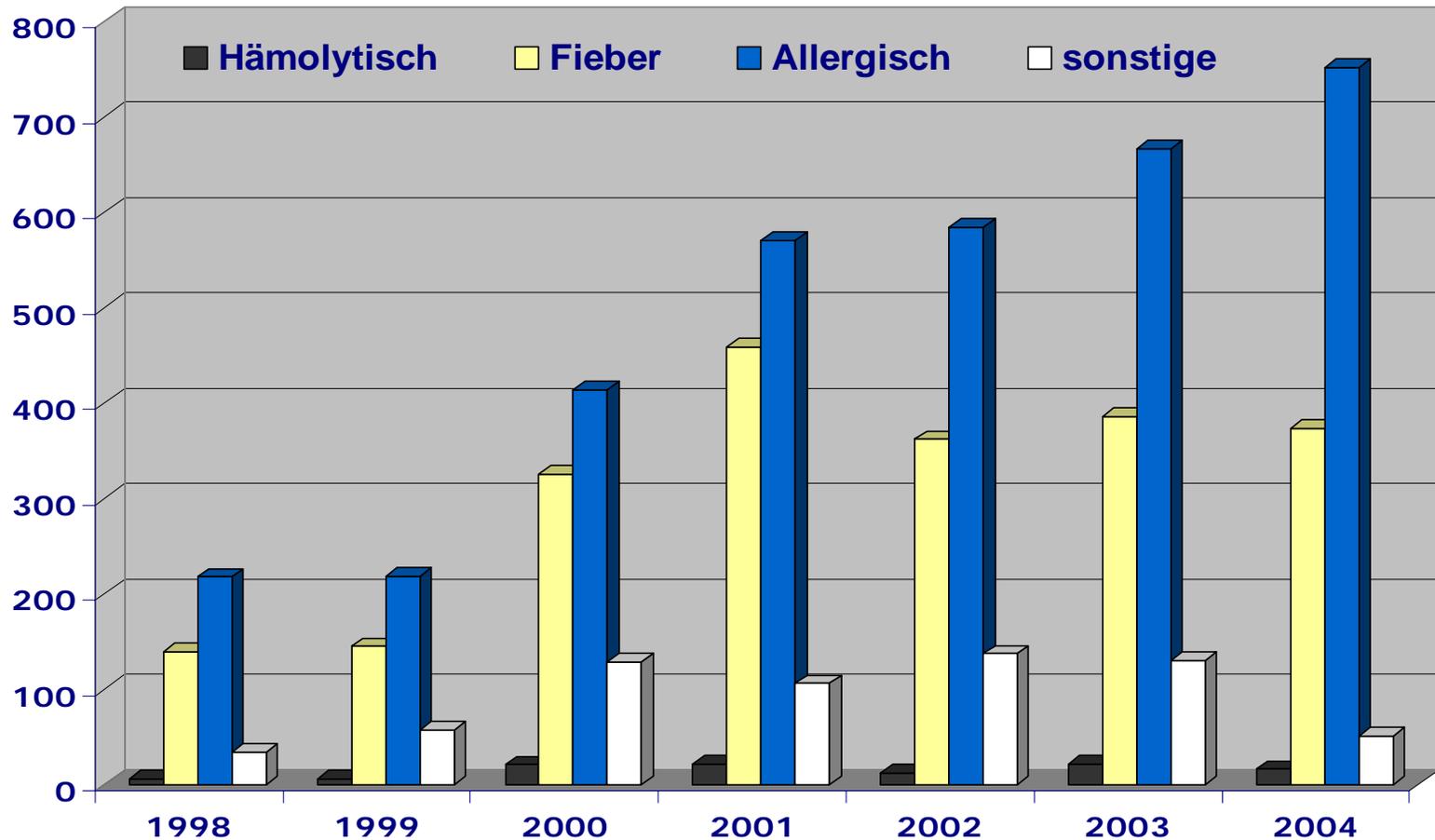
# Gemeldete Verdachtsfälle *schwerwiegender* Transfusionsreaktionen



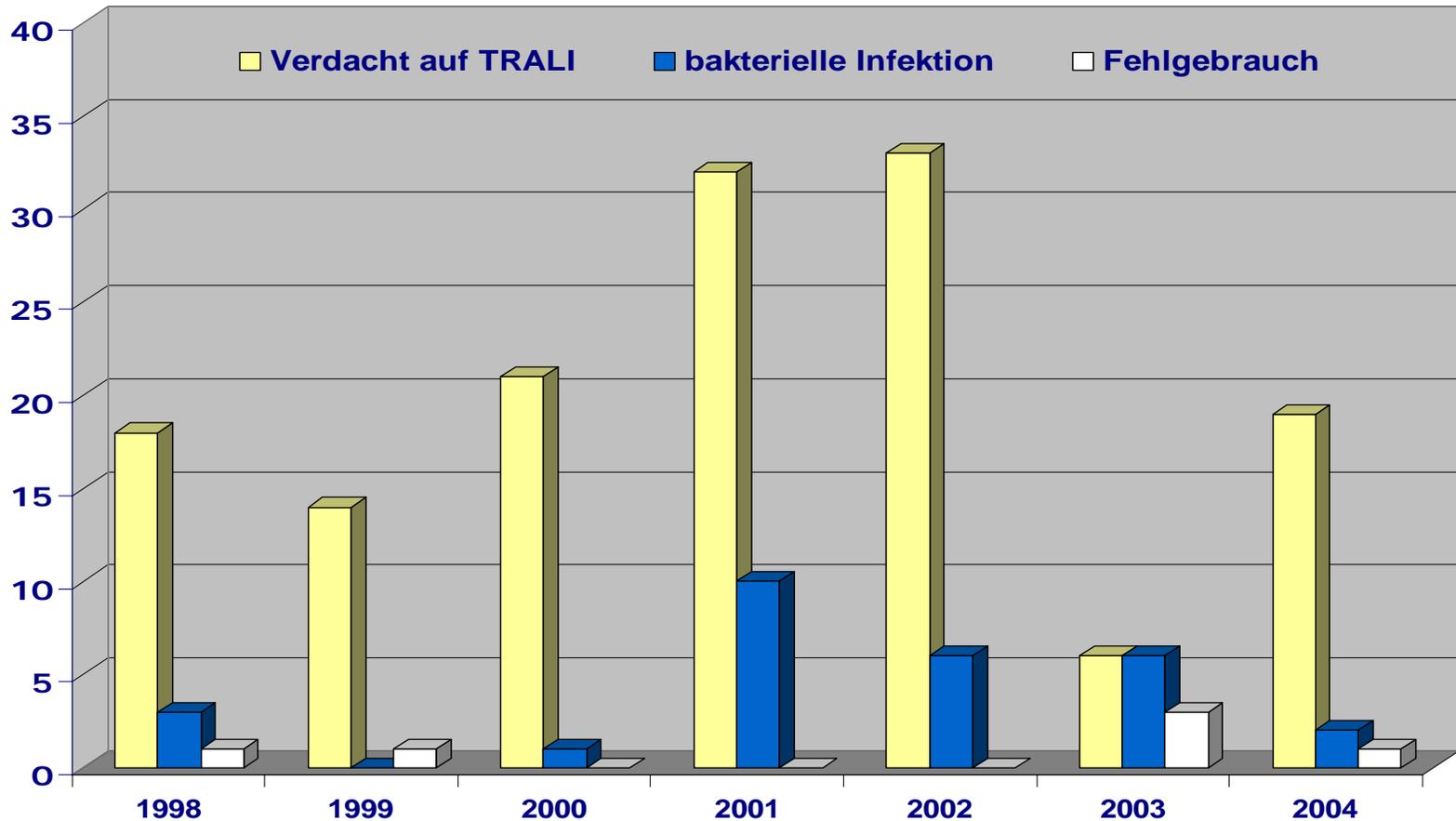
# Gemeldete Verdachtsfälle *schwerwiegender Transfusionsreaktionen*



# Gemeldete Verdachtsfälle *nicht-schwerwiegender* Transfusionsreaktionen



# Gemeldete Verdachtsfälle mit *nicht-schwerwiegenden* Transfusionsreaktionen



# Auswertung gemeldeter Verdachtsfälle auf bakterielle Infektionen (1995-2005)

<b>Bewertung</b>	<b>Fallzahl</b>
<b>Verdachtsfälle insgesamt</b>	<b>125</b>
<b>Kausalzusammenhang wahrscheinlich</b>	<b>60</b>
<b>- davon Kontamination der Konserve</b>	<b>56</b>
<b>- davon nicht erkannte Infektion des Spenders: Yersinia enterocolica, E. coli (2x), Malaria</b>	<b>4</b>
<b>Tödlicher Ausgang</b>	<b>17</b>
<b>- davon Sepsis, Erregernachweis aus Restbeutel: Yersinia (2x), Klebsiella pneumoniae (2x), Proteus vulgaris, Staph. aureus (3x), Enterobacter cloacae, Strept.pyogenes</b>	<b>10</b>



# Auswertung gemeldeter Verdachtsfälle auf Virusübertragungen (1995-2005)

<b>Verdacht auf Übertragung von</b>	<b>Gesamtzahl Meldungen</b>	<b>Look-back Verfahren mit positivem Ausgang</b>
<b>HCV*</b>	<b>1857</b>	<b>62</b>
<b>HBV</b>	<b>1147</b>	<b>56</b>
<b>HIV*</b>	<b>239</b>	<b>11</b>
<b>insgesamt</b>	<b>3243</b>	<b>129</b>

\* 1x seit Einführung HCV-NAT 1999

\*\* 1x Konserve vertauscht, 1x singuläres Testversagen

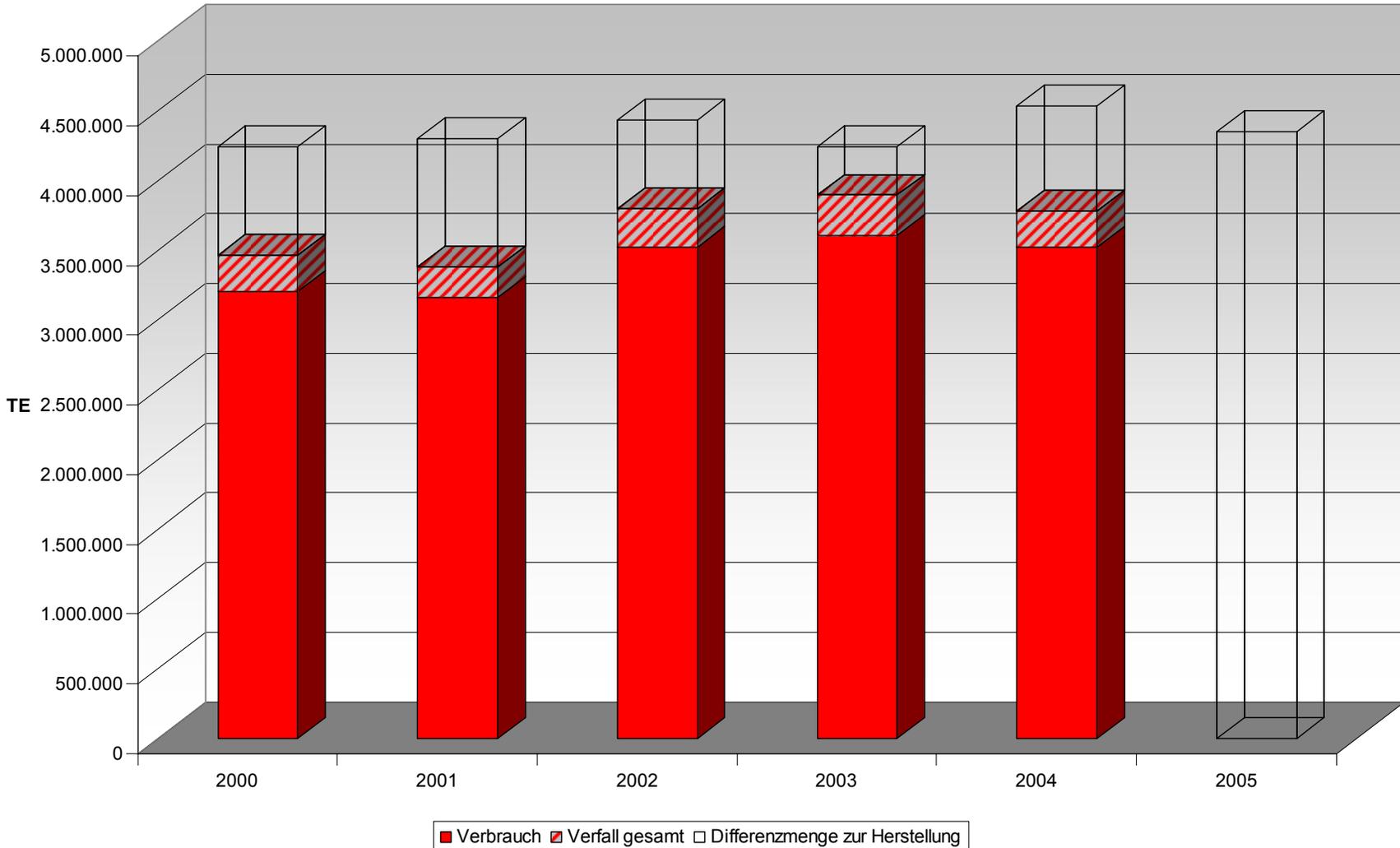


# Meldungen nach §21 TFG- Erfassung von Gewinnung, Herstellung, Verbrauch von Blutprodukten

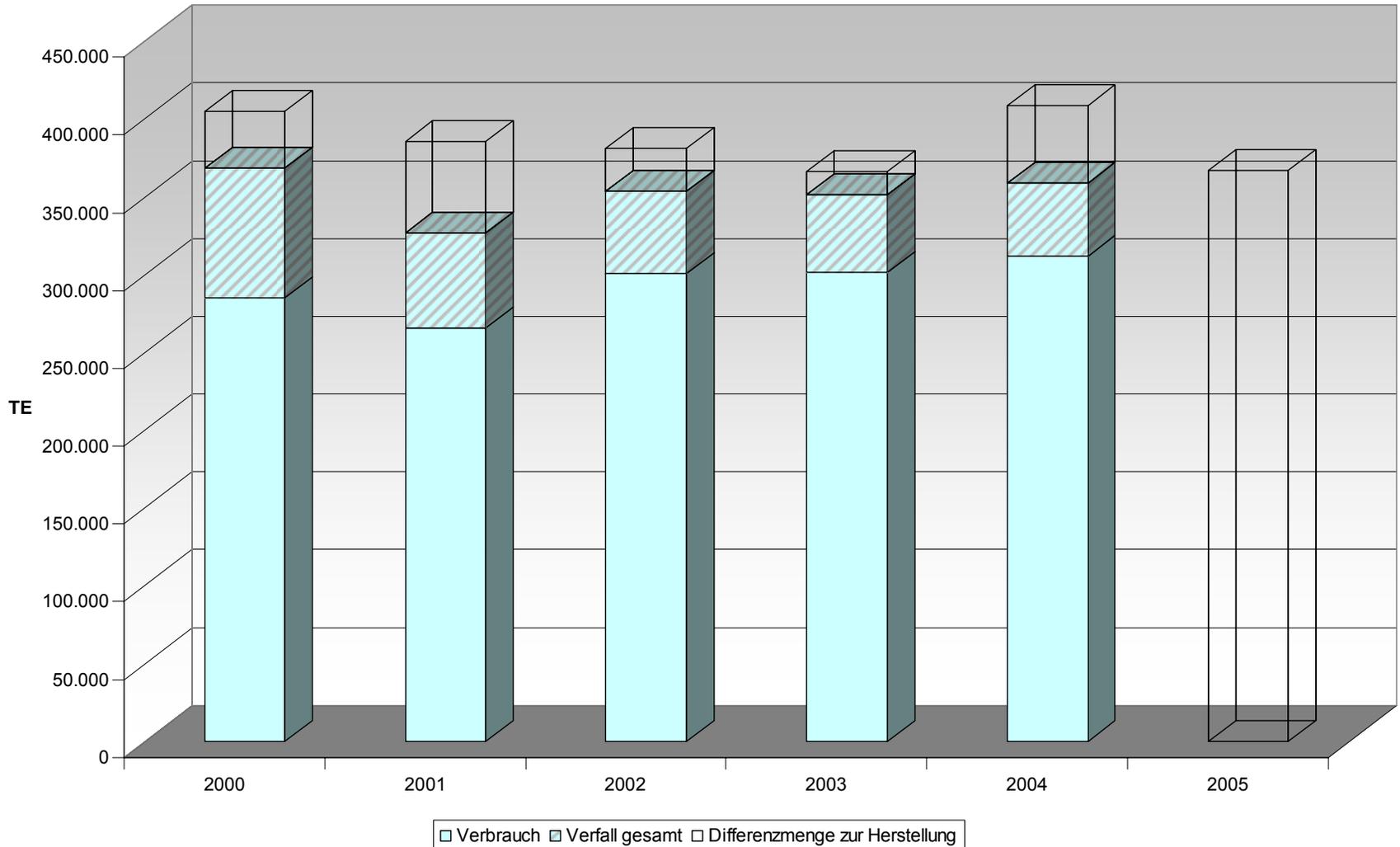
- **Zweck: Information über Stand der Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten**
- **Inhalte: Gewinnung/Verlust/Herstellung/Verfall/Verbrauch differenziert nach Eigenblut, Fremdblut; Vollblut, Apherese; Art der Blutprodukte**
- **Informationen für Meldepflichtige unter [www.pei.de](http://www.pei.de):**
  - **Meldeinformationen**
  - **Meldebögen**
  - **Glossar**
  - **Online-Meldung**
  - **Hämophiliebehandler → Stand Entwicklung DHR**
  - **Servicebereich**
  - **FAQ**
  - **Berichte**



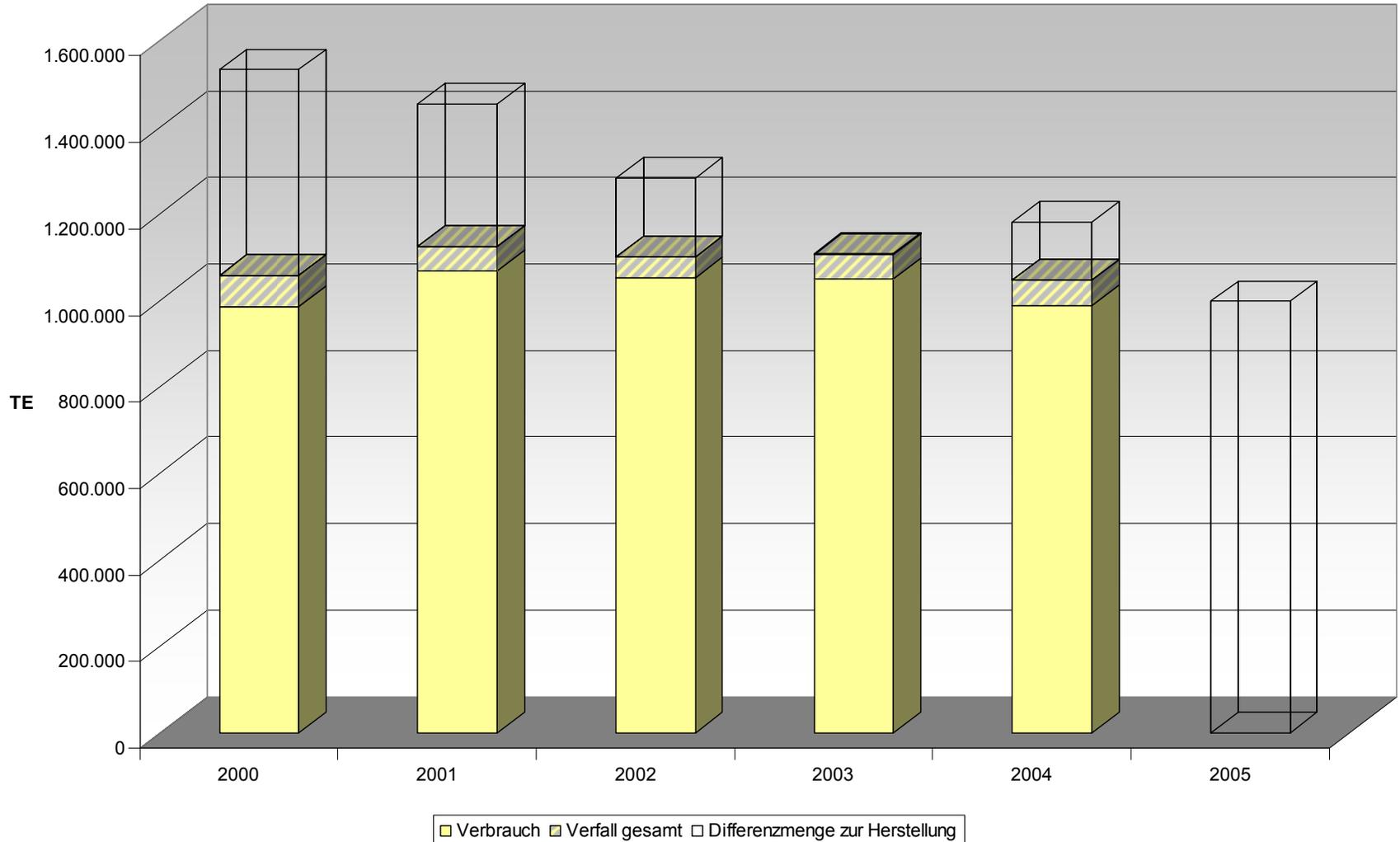
# Meldungen zu Verbrauch/Verfall an EK



# Meldungen zu Verbrauch/Verfall an TK



# Meldungen zu Verbrauch/Verfall an GFP



# Stufenplanauflagen nach § 28 Abs. 3 AMG - Maßnahmen aus den Vigilanzergebnissen

- 🔴 Einführung HCV-NAT für Blutspendescreening zum 1.4.99 bzw. 1.10.99 (Banz.53, 18.03.1998 und Banz.180, 24.09.1999)
- 🔴 Leukozytendepletion von Blutkomponenten zur Transfusion ab 01.10.2001 (Banz.114, 20.06.2000)
- 🔴 Ausschluss von Spendern, die sich zwischen 01.01.1980 und 31.12.1996 länger als 6 Monate im VK GB und Nordirland aufgehalten haben (Banz.202, 27.10.2001)
- 🔴 Einführung der HIV-NAT im Blutspendewesen zum 30.04.04 (Banz.103, 05.06.2003)
- 🔴 Verkürzung der Quarantäne von GFP, (Banz. 27.2.03)
- 🔴 Rückstellung von Blutspendern zur Verminderung des Risikos der Übertragung von West-Nil-Virus (Banz.180, 25.9.03)
- 🔴 Testung auf Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen im Blutspendewesen (Banz.109, 13.06.2006)



# Maßnahmen aus den Ergebnissen der Erfassung der Spenderepidemiologie nach § 22 TFG

- **Eurosurveillance 10, (2005) Offergeld et al.:**
  - **Abnahme von HCV-Infektionen bei Spendern seit 1997**
  - **Zunahme der Prävalenz an HIV-Infektionen**
- ➔ **Start einer Studie, die durch gezielte Spenderbefragung zur Ermittlung der Ursachen der HIV-Infektionen beitragen soll**



# Stufenplanauflagen nach § 28 Abs. 3 AMG - Maßnahmen aus IVD-Vorkommnismeldungen nach §29 MPG

- 🔥 Verbot der Verwendung des HPS COBAS TaqMan HCV Test (Roche Diagnostics GmbH, 68298 Mannheim) bei der Herstellung von zellulären Blutkomponenten und gefrorenem Frischplasma (Banz.166, 03.09.2004)



# Neuregelungen durch Umsetzung europäischer Direktiven

- 🔥 **2002/98/EC – „Blutdirektive/Mutterdirektive“**  
**Grundsätze bereits in AMG und TFG verankert**
- 🔥 **2004/33/EC – Technische Anforderungen Spende**  
**Details geregelt in TFG u. Hämotherapie-Richtlinien**
- 🔥 **2005/62/EC – Qualitätssystem**  
**Ausreichend geregelt in PharmBetrV**
- 🔥 **2005/61/EC – Hämovigilanz**  
**Regelungen nach AMG und TFG nicht ausreichend,**  
**Ergänzung bis **März 2007** geplant.**



# Begriffsbestimmungen neu ab 2007: §63c AMG

## 🔥 Schwerwiegender Zwischenfall ist

- **jedes unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit der Gewinnung, Untersuchung, Aufbereitung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Aufbewahrung oder Abgabe von Blutzubereitungen (und Geweben),**
- **das die Übertragung einer ansteckenden Krankheit,**
- **den Tod oder einen lebensbedrohenden Zustand,**
- **eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust zur Folge haben könnte,**
- **einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert oder**
- **zu Erkrankungen führen bzw. deren Dauer verlängern könnte.**



# Begriffsbestimmungen neu ab 2007: §63c AMG

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



# Fundstellen

- 🔥 **TFG, AMG, IfSG und zugehörnde Verordnungen:**
  - [www.bmg.bund.de](http://www.bmg.bund.de)
- 🔥 **Richtlinien Hämotherapie, Meldebögen und Informationen zur Meldung des Verbrauchs nach § 21 TFG, Meldebögen für Transfusionsreaktionen:**
  - [www.pei.de](http://www.pei.de)
- 🔥 **Europäische Direktiven (2002/98/EC, 2004/33/EC, 2005/61/EC, 2005/62/EC etc.)**
  - <http://dg3.eudra.org/F2/pharmacos/docs.htm>
- 🔥 **Votum Rückverfolgungsverfahren, Informationen zu § 22 TFG:**
  - [www.rki.de](http://www.rki.de)
- 🔥 **Leitlinien zur Therapie mit Blutprodukten:**
  - [www.dgti.de](http://www.dgti.de)      [www.bdtev.de](http://www.bdtev.de)
- 🔥 **Meldung nach Berufsrecht:**
  - [www.akdae.de](http://www.akdae.de)

