

Potentielle Nebenwirkungen von Blut und Blutprodukten

17.02.2007 UKE

Dr. med. Axel Vosberg DRK BSD
Nord gGmbH

Arzneimittelrechtliche Aspekte

- **Definition der Nebenwirkung:**
Nebenwirkungen sind die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen(§4 AMG, Abs. 13).

Nebenwirkungen I

- Unerwartete Nebenwirkung
 - bedeutet eine Nebenwirkung, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht erwähnt ist (Gebrauchs- und Fachinformation = GFI)
- Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung

Nebenwirkungen II

- Schwerwiegende Nebenwirkungen liegen vor, wenn die Nebenwirkung
 - tödlich
 - oder lebensbedrohend ist,
 - zur Arbeitsunfähigkeit
 - oder einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung, kongenitalen Anomalien o.a. Geburtsfehlern führt,
 - eine stationäre Behandlung
 - oder Verlängerung einer stationären Behandlung zur Folge hat.

Verdachtsfall einer Nebenwirkung

- Liegt vor, wenn die beim Patienten beobachtete schädliche und unbeabsichtigte Begleiterscheinung mit der Gabe des Arzneimittels im zeitlichen Zusammenhang steht und sie nicht nach angemessener Recherche als evident auf andere Weise als durch die Gabe des Arzneimittels verursacht angesehen werden muß.

Maßnahmen beim Auftreten einer TR

- Transfusion sofort abbrechen
- Venösen Zugang offen halten
- Kontinuierliche Überwachung, ggf. Einleitung notfallmedizinischer Maßnahmen
- Behältnis mit dem Restblut incl. kontaminationssicher verschlossenem Transf.-Besteck und einer frisch entnommenen Patientenblutprobe mit schriftlichen Informationen an das zuständige Labor schicken
- Dokumentation der TR und des Vorgehens

Klassifikation in:

Transfusions-Zwischenfälle

und

Transfusions-Komplikationen

Zwischenfälle

- **Inkorrekte Blutpräparateanforderung**
- **Laborfehler**
- **Patienten- / Blutkomponentenverwechslung**
- **Anwendung eines falschen Transfusionsbestecks**
- **Inkorrekte Probenkennzeichnung**
- **Verabreichung verfallener oder ungeeigneter Blutpräparate**

Zwischenfälle (“incidents“) sind Abweichungen von Verfahrensanweisungen zur Durchführung von Transfusionen

- **„complete incident“:**
erkannt nach Transfusionsbeginn
- **“near miss incident“:**
wird noch vor Transfusionsbeginn erkannt.

Transfusionskomplikaionen:

unerwünschte Reaktionen oder unerwünschte Wirkungen von Bluttransfusionen

Kategorien:

- 1. Transfusionsbedingte Infektionen**
- 2. Immunologische Transfusionskomplikaionen**
- 3. Kardiovaskuläre und metabolische Transfusionskomplikaionen**
- 4. Bislang unbekannte Transfusionskomplikaionen**

I. Transfusionsbedingte Infektionen (Transfusion - Transmitted Infections (TTI))

- > Viren
- > Bakterien
- > Parasiten

Restrisiko für transfusions- assoziierte Virus-Infektionen (DRK)

Infektion	1995		2002	
HIV	1: 4 Mio.		1: 20 Mio.	incl. Pool- PCR
HCV	1:300.000/ 1:600.000		1: 20 Mio.	incl. Pool- PCR
HBV	1: 50.000/ 1:200.000		1:1Mio.	incl. Pool- PCR

Hämovigilanz

Infektions-Restrisiko

- Neues Berechnungsmodell des RKI seit Nov. 2005:

Infektionswahrscheinlichkeit=

Inzidenzrate x Dauer der Fensterphase

HBV: ohne NAT 1:400.000 mit 1:1.14 Mio

HCV mit 1:5.75 Mio

HIV mit 1:3.4 Mio

DRK-Blutspendedienst Nord gGmbH

Epidemiologische Daten 2006 (PEI 2004)

Bestätigte Serokonversionsraten von **Mehrfachspendern** mit infektionsserologischen Voruntersuchungen (**Inzidenz**):

	HIV	HBV	HCV
Spenden	pos.= /100000	Pos.=/100 000	Pos.=/100000
135174	1=0,74 (0,9)	1=0,74 (0,6)	1= 0,74 (1,3)

Bestätigt positive Resultate bei **Neuspendewilligen/Neuspendern** (**Prävalenz**):

	HIV	HBV	HCV
Unters./ Spenden	pos./100 000	pos./100 000	pos./100 000
14333	1= 6,97 (4,8)	22= 153,5 (156,3)	12= 83,7 (85,3)

Studie der FG der DRK-BSD 2004/2005
Bakterielle Kontamination von TK
 Projektleiterin: Frau Dr. Walther-Wenke

Produkt	n	1 x pos. ->	2 x pos. ca. 50 % ->	Bestätigt ca. 25 %
Apherese Tk	15 000	0,8 %	0,4 %	0,09 %
Pool-TK	22 000	0,4 % 7/88 Koppel-EK positiv !	0,2 %	0,07 %
T-Sol-Tk	15 000	0,5 %	0,2 %	0,05 %

II. Immunologische Transfusionskomplikationen

- **Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR)**
- **Febrile, nicht-hämolytische
Transfusionsreaktion**
- **Transfusionsassoziierte akute Lungen-
insuffizienz (TRALI)**
- **Posttransfusionelle Purpura (PTP)**
- **Alloimmunisierung**
- **Transfusionsassoziierte autoimmun-
hämolytische Anämie (TA-AIHA)**

Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR)

- Fieber und andere Symptome wie
- Luftnot, Blutdruckabfall, Tachykardie, Lenden- oder Rückenschmerz u.a.
- Laboruntersuchungsergebnisse wie
 - Hämoglobinabfall (> 2 g/ dl)
 - LDH - ($> 50\%$ u. Bilirubinanstieg)
 - Anstieg des freien Hämoglobins
 - Haptoglobinabfallinnerhalb 24 Std. nach Transfusion
- Bestätigung durch
 - pos. direkten Antiglobulintest
 - pos. Verträglichkeitsprobe

Akute HTR: Auftreten innerhalb von 24 Std.

Verzögerte HTR: Auftreten innerhalb von 1 – 28 Tage nach Transfusion

Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion («Transfusionsbedingtes Unwohlsein» ?)

**Auftreten eines oder mehrerer der nachfolgenden
Symptome während oder innerhalb von 4 Std. nach
Transfusion ohne erkennbaren anderen Grund:**

- Fieber ($\geq 1^\circ \text{C}$ Temperaturanstieg)**
- Schüttelfrost**
- Kältegefühle**
- Muskelanspannung**

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

- **Atemnot**
- **Neu aufgetretene bilaterale Lungeninfiltrationen in der Thoraxröntgenaufnahme**
- **Hypoxämie**
- **Auftreten während oder innerhalb von 6 Std. nach Transfusion und kein Anhalt für Volumenüberladung (kardiogenes Lungenödem)**

Transfusionsinduzierte autoimmun-hämolytische Anämie (TI-AIHA)

- **Hämolyse-assoziierte Symptome (Blässe, Tachykardie, Hyperventilation etc.)**
- **Auftreten in zeitlichem Zusammenhang zur Transfusion**
- **Bestätigung durch**
 - **Hämoglobinabfall**
 - **pos. direkter Antiglobulintest**
 - **Elution eines zuvor nicht nachweisbaren Autoantikörpers**

II. Immunologische Transfusionskomplifikationen

- **Transfusionsinduzierte graft-versus-host-Reaktion (TI-GVHD)**
- **Allergische Reaktionen**
- **Anaphylaktoide Reaktion**
- **Anaphylaktischer Schock**

Überempfindlichkeitsreaktionen

Allergische Reaktion

Auftreten eines oder mehr der folgenden Symptome innerhalb von 24 Std. nach Transfusion:

- Erythem
- allergische Dyspnoe (Stridor, Zyanose)
- Angioödem
- generalisierter Pruritus
- Urticaria

Anaphylaktoide Reaktion

Allerg. Reaktion (s.o.) u. Abfall des systol. Blutdrucks ≥ 30 mm Hg

Anaphylaktischer Schock

Schock nach Transfusionsbeginn und kein Anhalt für eine andere Schockursache

III. Kardiovaskuläre und metabolische Transfusionskomplikationen

- **Transfusionsbedingte Volumenüberladung**
- **Transfusionsbedingte Dyspnoe**
- **Hypothermie**
- **Hyperkaliämie**
- **Hypocalcämie**
- **Hämosiderose**
- **Hypotension**
- **Hypertension**

Pulmonale Transfusionsreaktionen

- **Allergische Dyspnoe (Bronchialasthma)**
- **TRALI**
- **Volumenüberladung / Übertransfusion
(kardiogenes Lungenödem)**
- **Transfusionsassoziierte Dyspnoe (TAD)**

- **Volumenüberladung (kardiogenes Lungenödem)**
Atemnot, Tachykardie, Blutdruckanstieg, positive Flüssigkeitsbilanz und Lungenödem in der Thoraxröntgenaufnahme und kein Anhalt für TRALI innerhalb von 12 Std. nach Transfusion
- **Transfusionsassoziierte Dyspnoe (TAD)**
Atemnot innerhalb von 12 Std. nach Transfusion und kein Anhalt für TRALI, allergische Dyspnoe oder Volumenüberladung

Durchführungsrichtlinie 2005/61/EG der EU - Kommission

Ernste unerwünschte Reaktionen

- Hämolyse wegen ABO- und anderer Alloantikörper
- Nicht-immunologische Hämolyse
- Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen
- Transfusionsbedingte Virusübertragungen (HIV, HBV, HCV, andere)
- Transfusionsbedingte Parasitenübertragung
- Anaphylaxie / Hypersensitivität
- TRALI
- Posttransfusionspurpura (PTP)
- Graft-versus-host-Reaktion
- Andere ernste Reaktionen

Durchführungsrichtlinie 2005/61/EG der EU - Kommission

Zuordnungsstufen unerwünschter Wirkungen

- **Ausgeschlossen:** eindeutige und zweifelsfrei andere Ursachen
- **Unwahrscheinlich:** deutliche Anzeichen auf andere Ursachen
- **Wahrscheinlich:** deutliche Anzeichen für Transfusionsbedingtheit
- **Sicher:** eindeutig und zweifelsfrei transfusionsbedingt

Hämovigilanz in Deutschland - Berichte an das Paul-Ehrlich-Institut über Verdachtsfälle von Transfusionsreaktionen im Beobachtungszeitraum Januar 1995 bis Dezember 2002

A. Graul, M. Heiden, K. Gräf, B. Keller-Stanislawski

hämolytische TR	132
allergische TR	362
PTP	4
TRALI	101
davon mit Ak	23
bakt. Kontamination	81
davon pos. Nachweis	38

Transfusionskomplika-tion/ Zwischenfall in 2006

Anzahl gemeldeter Komplikationen	65
Anzahl involvierter Produkte	96
davon bei 96 741 EK	85 = 0,087%,
davon bei 12 427 GFP	11 = 0,088%.

Keine Meldungen bei
Thrombozytenpräparaten

Transfusionskomplika- tion/ Zwischenfälle 2006

Verdacht a. allergische R.	11
allergische R.	2
Verdacht a. febrile R.	5
Verdacht a. septische R.	1
Verdacht a. hämolytische R.	4
hämolytische R.	1
Verdacht a. pulmonale R.	2
Verdacht a. TRALI	5
Volumenmangelschock	1
unklar	33

Transfusionskomplifikationen/ Zwischenfälle 2006

Unter 65 gemeldeten Fällen (Bereich
Lütjensee)

waren leichte Reaktionen	11
nicht schwerwiegende R.	19
schwerwiegende Fälle	16
und ohne Angaben	19

Transfusionskomplika-tion/ Zwischenfälle 2006

- Als schwerwiegend wurden gemeldet:

Verd. a. allerg. R.	3
Verd. a. TRALI	3
Verd. a. pulmon. R.	2
Verd. a. hämolyt. R.	2
Verd. a. febrile R.	1
Verd. a. sept. R.	1
Volumenmangelschock	1
keine Angaben/unklar	3

- Herzlichen Glückwunsch zu Ihrem Durchhaltevermögen
- und viel Erfolg bei Ihrer Aufgabe als Transfusionsverantwortliche/r oder Beauftragte/r!