



Haemovigilance Jahresbericht 2014

Haemovigilance- Jahresbericht 2014

Der Jahresbericht wurde erstellt durch:

Dr. med. Lorenz Amsler und
Dr. med. Markus Jutzi
Clinical Reviewer
Haemovigilance / Swissmedic

lorenz.amsler@swissmedic.ch
markus.jutzi@swissmedic.ch

Weitere Informationen finden Sie auf der
Haemovigilance-Internet-Seite:
www.swissmedic.ch/marktueberwachung ->
Blutkomponenten

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungen	3
1.	Allgemeine Informationen zur Haemovigilance	4
1.1	Einführung	4
1.2	Entstehung, Auswirkungen und Abklärung von Haemovigilance Ereignissen	4
1.3	Meldung von Ereignissen und nationale Haemovigilance-Daten	5
1.4	Methodik: Meldewege und Funktionsweise des nationalen Haemovigilance-Systems	6
2.	Eingegangene Meldungen	7
2.1	Übersicht	7
2.2	Verteilung der Meldungen	7
2.3	Transfusionsreaktionen (TR)	8
2.3.1	Anteil der Kategorien von Transfusionsreaktionen	8
2.3.2	Imputability (Zusammenhang mit der Transfusion)	9
2.3.3	Schweregrad	9
2.3.4	Transfusionsreaktionen nach Blutkomponenten	11
2.4	Anzahl transfundierter Blutkomponenten und Risiken in der Schweiz 2014	11
2.4.1	Transfusionszahlen	11
2.4.2	Melderaten	12
2.4.3	Transfusionsrisiken	12
2.4.4	Risiken für lebensbedrohliche und tödlich verlaufende Transfusionsreaktionen	14
2.5	Hämolytische Transfusionsreaktionen	15
2.6	IBCT (Fehltransfusion resp. Transfusionsfehler) und Near Miss Ereignisse	17
2.6.1	IBCT	17
2.6.2	Near Miss Ereignisse	19
2.7	Spendenebenwirkungen	20
3.	Erkenntnisse und Präventive Massnahmen	21
3.1	Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten (TK) mit dem Intercept® Verfahren	21
3.2	Spezifitäten von nachgewiesenen Allo-Antikörpern	22
4.	Fallbeispiele	25
4.1	Todesfälle	25
4.2	Lebensbedrohliche Transfusionsreaktionen	25
5.	Literaturverzeichnis	28
	Anhang 1	29

Abkürzungen

°C	Grad Celsius	pos	Positiv, (z.B. BG O _{pos} = Blutgruppe O, Rhesusfaktor positiv)
AK	Antikörper	PubMed	Datenbank des US National Institutes of Health
AML	Akute Myeloische Leukämie	Rea	Reanimation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (akutes Atemnotsyndrom)	RG	Rasselgeräusche
AST	Aspartat Amino Transferase	Rh	Rhesus (Faktor)
BD	Blutdruck	Rx	Röntgen
BG	Blutgruppe	SRK	Schweizerisches Rotes Kreuz
Bili	Bilirubin (total)	TACO	Transfusion Associated Circulatory Overload, Transfusions-assoziierte Volumenüberlastung
BP	Blutprodukt	TAD	Transfusions-assoziierte Dyspnoe
C3d	Teil des Komplementsystems	TK	Thrombozytenkonzentrat (Tka: aus Apherese; Tkb: aus Vollblut)
CMV	Cytomegalie-Virus	TR	Transfusionsreaktion
CT	Computer-Tomographie	TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury, Transfusions-assoziierte Akute Lungen-Insuffizienz
DAT	Direkter Antiglobulintest, auch direkter Coombs Test genannt	T&S	Type and Screen (Blutgruppenbestimmung und Suche nach irregulären AK)
DD	Differentialdiagnose	U/l	Unit(s) / Liter
EK	Erythrozytenkonzentrat	z.B.	zum Beispiel
EKG	Elektrokardiogramm		
FGP	Frisch gefrorenes Plasma, auch FGP, fresh frozen plasma		
FNHTR	Febrile Nicht Hämolytische Transfusionsreaktion		
G/l	Giga / Liter = 10 ⁹ / Liter		
g/l	Gramm / Liter		
GI	Gastrointestinal		
h	Stunde(n)		
Hapto	Haptoglobin		
Hb	Hämoglobin		
HIV	Humanes Immundefizienz Virus		
HTR	Hämolytische Transfusionsreaktion		
HV	Haemovigilance		
IBCT	Incorrect blood component transfused / Fehltransfusion		
ID	Identifikation		
IgM	Immunglobuline der Klasse M		
IH	Immun-Hämatologie		
iv	intravenös		
K	Antigen/Antikörper der Kell-Blutgruppe		
Kg KG	Kilogramm Körpergewicht		
kTK	konventionelle Thrombozytenkonzentrate		
LE	Lungenembolie		
LDH	Laktat-Dehydrogenase		
M.	Morbus		
ml	Milliliter		
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule, Masseinheit für (Blut)Druck		
NM	Near Miss		
NT-pro-BNP	N-terminales Brain Natriuretic Peptide		
O ₂	Sauerstoff		
Ops	Operationssaal		
PI-TK	Pathogen-Inaktivierte Thrombozyten Konzentrate		

1. Allgemeine Informationen zur Haemovigilance

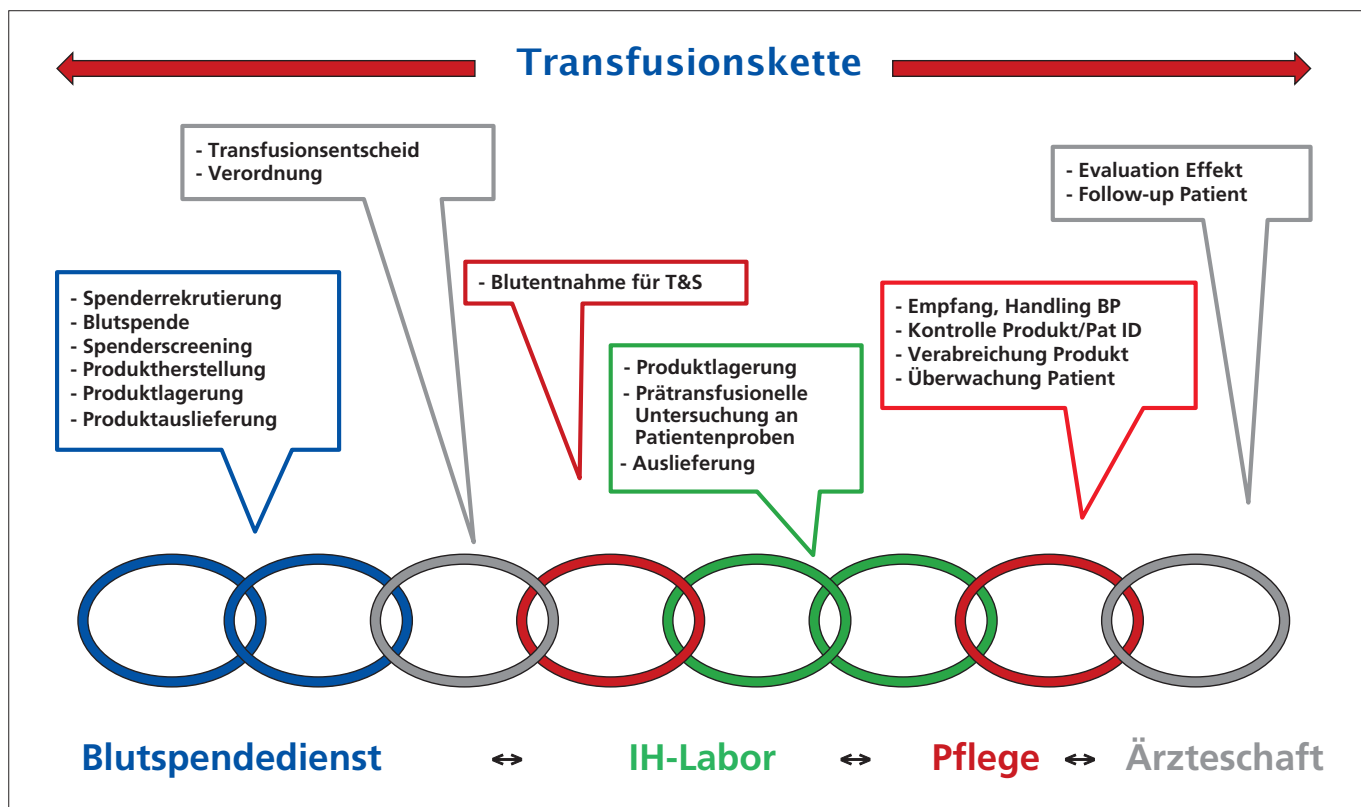
1.1 Einführung

Im aktuellen Haemovigilance Jahresbericht präsentieren wir die Auswertung der im Jahre 2014 eingegangenen Meldungen über Transfusionsreaktionen (TR), Fehltransfusionen und Near Miss Ereignisse (Beinahe-Transfusionsfehler).

1.2 Entstehung, Auswirkungen und Abklärung von Haemovigilance Ereignissen

Die schematische Darstellung der Transfusionskette zeigt auf, welche Berufsgruppen bei der Durchführung einer Transfusion beteiligt und im Ereignisfall von der Meldepflicht betroffen sind (Grafik 1). Zu den meldepflichtigen Ereignissen werden nicht nur Transfusionsreaktionen, sondern auch Fehltransfusionen und Near Miss Ereignisse gezählt. Abgeklärte und aufgearbeitete Ereignisse sind die Ecksteine eines transparenten und lernfähigen und somit funktionierenden Hämovigilanz- und Qualitätssicherungssystems in den Spitälern. Diese Abklärungen sollen die Diagnose beim betroffenen Patienten sichern, zu einer Schadensminderung beitragen und im Rahmen des nationalen Haemovigilance Systems Erkenntnisse über aktuelle Risiken und Optimierungspotential ermöglichen. Daher ist eine kontinuierliche und hohe Meldebereitschaft weiterhin von zentraler Bedeutung.

Grafik 1



1.3 Meldung von Ereignissen und nationale Haemovigilance-Daten

In der Schweiz wurde schon 1996 ein Haemovigilance-System auf nationaler Ebene eingeführt [1], und in den folgenden Jahren ausgebaut. Seit Inkrafttreten des Heilmittelgesetzes 2002 ist die Meldung von vermuteten Transfusionsreaktionen, Fehltransfusionen und Qualitätsmängeln obligatorisch.

Neben der Früherkennung von neuen Risiken sowie von Qualitätsmängeln bestehen die Aufgaben eines nationalen Haemovigilance-Systems vor allem in der Auslösung und der Evaluation von präventiven Massnahmen. Tabelle 1 zeigt Massnahmen auf, welche in der Schweiz in den letzten Jahren basierend auf nationalen Haemovigilance-Daten eingeführt wurden.

Tabelle 1: In der Schweiz eingeführte Massnahmen mit den wichtigsten Auswirkungen und Fragestellungen

Massnahmen	Fragestellungen	Einführung/Evaluation
Vorbeugung Infektionskrankheiten	<ul style="list-style-type: none"> - Klassische Blutübertragbare Infektionen (HIV, Hepatitis B, Hepatitis C) - Chagas-Screening bei Risikoanamnese - Hepatitis-E Screening - weitere neu auftretende oder in der Schweiz bislang nicht beobachtete Blutübertragbare Infektionen 	<p>Massnahmen werden kontinuierlich angepasst und evaluiert</p> <p>Seit 2013</p> <p>Aktuelle Diskussion 2015</p> <p>Kontinuierliche Evaluation</p>
Strategie der vorwiegend männlichen Spender beim Plasma	<ul style="list-style-type: none"> - Reduktion des TRALI*-Risikos, Auftreten von anderen Risiken? 	<p>Evaluation 2014 abgeschlossen</p>
Änderungen im Herstellprozess	<ul style="list-style-type: none"> - Pathogeninaktivierung bei Blutplättchen <ul style="list-style-type: none"> - Wirksamkeit zur Infektionsverhinderung - Auswirkungen des reduzierten Plasmagehalts - Auswirkungen auf Plättchen, erhöhter Verbrauch, reduzierte Wirksamkeit? - Auftreten von anderen Risiken, TRALI? - Lagerdauer 7 Tage, Auswirkungen - Pathogeninaktivierung beim Plasma 	<p>Einführung 2011, Evaluation wird anhand neuer Daten laufend aktualisiert</p> <p>Einführung 2013 in 1 Zentrum**</p>
Qualitätssicherung in den Transfusionsprozessen	<ul style="list-style-type: none"> - Blutlager und Labor <ul style="list-style-type: none"> - Trends bei Allo-Immunisierungen und Near Miss - Lernen aus Fehlern anderer - Anwender von Blutprodukten <ul style="list-style-type: none"> - Trends bei Fehltransfusionen und Near Miss - Lernen aus Fehlern anderer 	<p>Kontinuierliche qualitative und quantitative Zunahme der eingeführten Qualitätssicherungs-massnahmen in den Laboratorien und Spitälern</p>
Empfehlungen	<ul style="list-style-type: none"> - Transfusionsmedizinische Laboruntersuchungen an Patientenproben [2] 	<p>Ersterstellung 2008, regelmässige Aktualisierungen</p>

* Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz

** Für eine Evaluation mittels nationaler Haemovigilance-Daten sind die Fallzahlen noch zu gering

1.4 Methodik: Meldewege und Funktionsweise des nationalen Haemovigilance-Systems

Das nationale Haemovigilance-System (HV-System) deckt die ganze Schweiz ab. Für alle Institutionen, welche Blutprodukte transfundieren („Anwender“), sowie die Hersteller von Blutprodukten, gilt die im Heilmittelgesetz festgelegte Meldepflicht für Transfusionsreaktionen, Fehltransfusionen und Qualitätsmängel. Weiter sind sowohl für Anwender als auch für Hersteller die Einrichtung eines Qualitätssicherungssystems und die Ernennung eines Haemovigilance-Verantwortlichen vorgeschrieben. Dies stellt die korrekte Abklärung von Ereignissen und die Zusammenarbeit zwischen dem Anwender und dem Blutlager resp. dem Hersteller sicher. Dadurch wird die Qualität der einzelnen Meldungen erhöht. Weiter werden auch präventive Aspekte berücksichtigt, vor allem wenn mehrere Produkte potentiell von einem Problem betroffen sind.

Die Meldungen werden von den Anwendern entweder direkt an Swissmedic gesandt, oder gelangen zuerst an den Hersteller, welcher sie, ergänzt durch seine Angaben zur Produktgeschichte und Spenderanamnese sowie gegebenenfalls weitere Abklärungsergebnisse, an Swissmedic weiterleitet. Bei Swissmedic werden die Meldungen in die Haemovigilance-Datenbank eingegeben und von einem Clinical Reviewer evaluiert. Bei Bedarf holen die Swissmedic Reviewer von den Meldenden zusätzliche Informationen ein und nehmen die abschliessende Beurteilung vor. Bei relevanten Abweichungen von der Beurteilung durch die meldende Fachperson erfolgt eine Rücksprache mit dem lokalen Haemovigilance Verantwortlichen und in seinem Ermessen mit dem Erstmelder um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Informationen bei der abschliessenden Evaluation der Meldung gebührend berücksichtigt werden. (Einzelne Fälle von besonderem Interesse werden in anonymisierter Form mit externen Experten diskutiert.)

Das Schweizer Haemovigilance System beruht auf Spontanmeldungen, das heisst es handelt sich um ein sogenanntes passives Überwachungssystem. Eine aktive Erfassung durch das nationale System, wie beispielsweise in Kohortenstudien, wird nicht durchgeführt. Ob eine Transfusionsreaktion abgeklärt und gemeldet wird, hängt von den individuellen Fachpersonen oder vom Haemovigilance-Verantwortlichen

ab. Daher ist trotz der gesetzlich vorgeschriebenen Meldepflicht von einem nicht exakt quantifizierbaren Underreporting auszugehen.

Für die quantitative Beurteilung der Transfusionsrisiken steht die Anzahl zur Transfusion ausgelieferter Blutkomponenten zur Verfügung (Expositionsdaten im Nenner). Aufgrund des Underreporting können Transfusionsrisiken unterschätzt werden, entsprechend sind die in diesem Bericht dargestellten Risiken als Mindest-Werte zu verstehen. Das Underreporting hängt von verschiedenen Faktoren ab, welche zum Teil nicht bekannt sind und nicht kontrolliert werden können. Unter bestimmten Voraussetzungen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Grösse des Underreporting für eine Reaktion konstant ist, wodurch zulässige Vergleiche durch das nationale HV-System angestellt werden können wie Vorher-Nachher-Vergleiche bei getroffenen Massnahmen. Insbesondere dürfen abnehmende Melderaten für einzelne Ereigniskategorien (wie z.B. allergische Transfusionsreaktionen aufgrund von Thrombozytentransfusionen seit Einführung des Intercept Verfahrens zur Pathogeninaktivierung) bei insgesamt steigenden Melderaten als klarer Hinweis auf eine echte Abnahme dieser Transfusionsreaktionen interpretiert werden.

2. Eingegangene Meldungen

2.1 Übersicht

Im Jahre 2014 sind bei Swissmedic insgesamt 1937 Haemovigilance Meldungen eingegangen. Nach Bereinigung (Doppelmeldungen etc.) verbleiben 1935 Meldungen, welche sich aus 1077 vermuteten Transfusionsreaktionen, 49 Fehltransfusionen, 784 Near Miss Ereignissen, 13 Spendernebenwirkungen sowie 12 Qualitätsmängeln zusammensetzen (Tabelle 2).

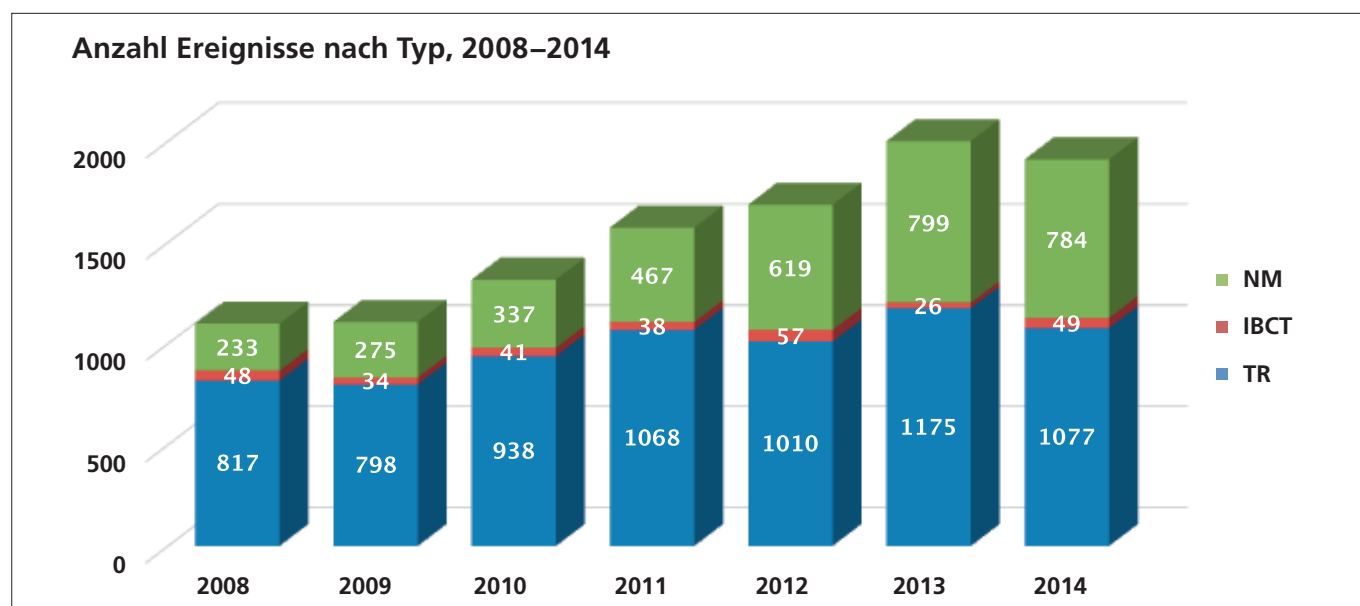
2.2 Verteilung der Meldungen

Grafik 2 zeigt alle gemeldeten Ereignisse bei den Empfängern von Blutprodukten. Die Abnahme der Gesamtzahl der Meldungen 2014 geht einher mit einem Rückgang der transfundierten Produkte. Die Melderate, ausgedrückt als Anzahl Meldungen pro transfundierte Produkte, ist 2014 weiterhin angestiegen (Grafik 5, Kapitel 2.4.2).

Tabelle 2: Anzahl Haemovigilance Meldungen 2014

Typ	Anzahl
Transfusionsreaktionen	1077
Fehltransfusionen / Incorrect blood product transfused (IBCT)	49
Near Miss Ereignisse	784
Spende-Nebenwirkungen	13
Qualitätsmängel	12
Ausgewertete Meldungen total	1935

Grafik 2: gemeldete Ereignisse 2014 im Vergleich zu den Vorjahren



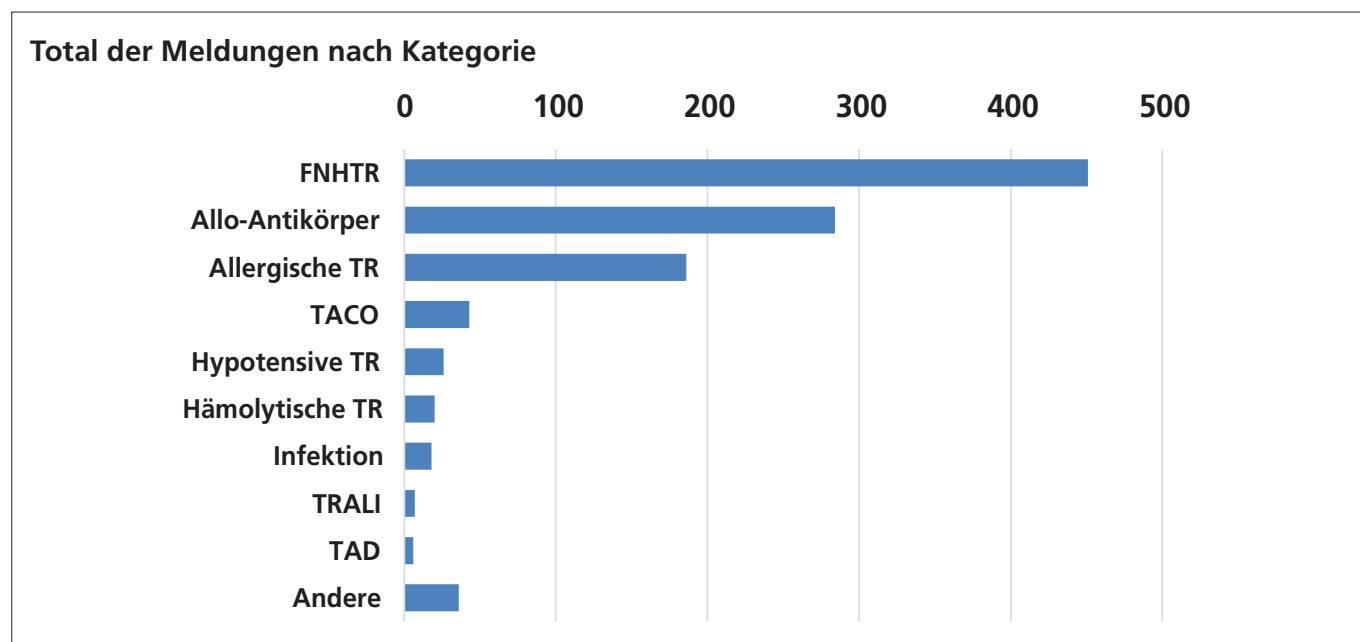
TR=Transfusionsreaktion, IBCT=Incorrect Blood Component Transfused, NM=Near Miss

2.3 Transfusionsreaktionen (TR)

2.3.1 Anteil der Kategorien von Transfusionsreaktionen

Im Jahr 2014 sind 1077 Meldungen über vermutete Transfusionsreaktionen eingegangen. Deren Verteilung auf die Kategorien zeigt Grafik 3.

Grafik 3: gemeldete TR 2014 nach Kategorie, N=1077



FNHTR = Febrile nicht hämolytische TR
TACO = Transfusion Associated Circulatory Overload
TRALI = Transfusionsassoziierte Akute Lungen-Insuffizienz
TAD = Transfusions-assoziierte Dyspnoe

Weiterhin machen Allo-Immunisierungen, Febrile Nicht Hämolytische TR (FNHTR) und allergische TR zusammen knapp 90% der gemeldeten Transfusionsreaktionen aus. Im Vergleich zu den Vorjahren sehen wir einen Trend zu mehr hämolytischen Reaktionen, was im Kapitel 2.5 detailliert dargestellt und diskutiert wird. Ebenso lässt sich ein Trend zu mehr Infektionen feststellen, was als Artefakt interpretiert wird: Stand die Transfusionsübertragene Infektion als mögliche Diagnose im Raum, häufig mit der Differentialdiagnose ‚FNHTR‘ oder ‚durch die Grundkrankheit bedingte Infektion‘, wurde ab 2014 konsequent die Kategorie ‚Infektion‘ zugeteilt und auch beibehalten, nachdem die Abklärungen ergeben hatten,

dass es sich wahrscheinlich doch nicht um eine Transfusionsübertragene Infektion gehandelt hatte. Dem nicht vorliegenden kausalen Zusammenhang mit der Transfusion wird durch Zuweisung einer entsprechend niedrigen Imputability Rechnung getragen. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass Fälle der wichtigen Kategorie ‚Infektion‘ auch als solche in der Datenbank erfasst sind. 2014 sind zwar 18 Fälle der Kategorie ‚Infektion‘ zugeordnet, 14 davon haben jedoch eine niedrige Imputability (Tabelle 3).

2.3.2 Imputability (Zusammenhang mit der Transfusion)

Tabelle 3: Anzahl Ereignisse 2014 nach Kategorie und Imputability

Imputability	alle	niedrig	‚möglich‘	hoch
Allergische TR	186	8	38	140 (75%)
FNHTR	451	74	284	93 (21%)
Allo-Antikörper	284			284 (100%)
Hämolyt.TR: akut	10	2	2	6
verzögert	10	2	2	6
Hypotensive TR	26	5	14	7
Infektion: bakteriell	13	10	1	2
andere	5	4	1	
TACO	43	3	15	25 (58%)
TAD	6	2	3	1
TRALI	7	4	3	
Andere	36	21	14	1
Anzahl der Reaktionen	1077	135 (13%)	377 (35%)	565 (52%)

Niedrige Imputability: Zusammenhang mit Transfusion ‚ausgeschlossen‘ oder ‚unwahrscheinlich‘
Hohe Imputability: Zusammenhang mit Transfusion ‚wahrscheinlich‘ oder ‚sicher‘

Im Berichtsjahr 2014 wurde 565 Reaktionen (52% der gemeldeten TR) eine hohe Imputability zugeordnet, d.h. sie wurden als wahrscheinlich oder sicher auf eine Transfusion zurückzuführen beurteilt. Im Folgenden werden nur noch die Fälle mit hoher Imputability dargestellt, um ein möglichst spezifisches Bild der Transfusionsrisiken in der Schweiz wiederzugeben.

2.3.3 Schweregrad

Die Schweregrade sind wie folgt definiert:

Grad 1: Nicht schwerwiegend

Grad 2:

Schwerwiegend, das heisst eines der folgenden Kriterien ist erfüllt:

- Verlängerung des Spitalaufenthaltes, bedingt durch die Reaktion

- Bleibende Beeinträchtigung (resp. bleibendes Risiko im Falle von Allo-Antikörper)
- Die Reaktion ist sonst als medizinisch wichtig zu beurteilen (z.B. wenn durch eine rechtzeitige Intervention eine bleibende Beeinträchtigung oder ein lebensbedrohlicher Verlauf hat vermieden werden können)

Grad 3: Lebensbedrohlich

Grad 4: Tod

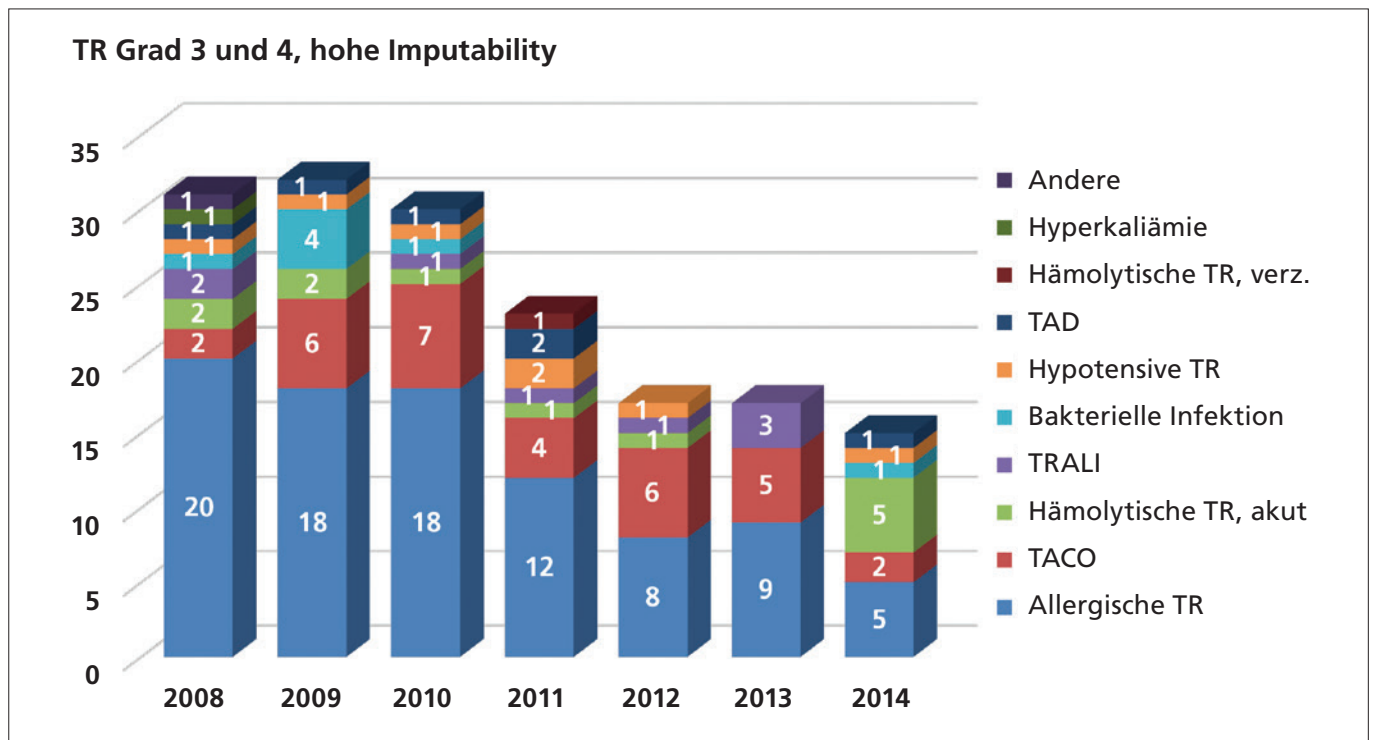
Tabelle 4: Reaktionen mit hoher Imputability nach Kategorie und Schweregrad

Schweregrad	alle	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Allergische TR	140	126	9	5	
FNHTR	93	92	1		
Allo-AK	284		284		
HTR	12	5	2	4	1
akut	6	1		4	1
verzögert	6	4	2		
Hypotensive TR	7	6		1	
Infektion	2		1	1	
TACO	25	17	6	2	
TAD	1			1	
Andere	1	1			
Total	565 100%	247 44%	303 54%	14 2.5%	1 0.2%

Der Anteil lebensbedrohlich (Schweregrad 3) oder tödlich (Schweregrad 4) verlaufender Transfusionsreaktionen von 2.7% liegt in der gleichen Grössenordnung wie in den Vorjahren. Die zeitliche Entwicklung der absoluten Zahlen von 2008–2014 ist in Grafik 4 dargestellt.

Von den 15 Fällen mit lebensbedrohlichen oder tödlichen Transfusionsreaktionen im 2014 traten 11 im Zusammenhang mit Erythrozytenkonzentraten (EK), 2 mit Thrombozytenkonzentraten (TK) und 2 mit Plasma (FGP) auf.

Grafik 4: Lebensbedrohliche oder tödliche Ereignisse mit hoher Imputability



Von 2008–2014 ereigneten sich
6 transfusionsbedingte Todesfälle:

- 2008 ein TACO nach FGP und ein TRALI nach TK
- 2009 eine akute HTR nach EK
und eine bakterielle Infektion nach TK
- 2012 ein TACO nach EK
- 2014 eine akute HTR nach EK

2014 wurde 1 Todesfall mit hoher Imputability gemeldet. Die hämolytische Reaktion mit tödlichem Verlauf wird in den Kapiteln 2.5 und 4.1 detaillierter beschrieben. Weitere 10 gemeldete Todesfälle in zeitlichem Zusammenhang mit Transfusionen erwiesen sich nach beendeter Abklärung und abschliessender Evaluation als unwahrscheinlich auf die Transfusion zurückzuführen. Bei einem wurde die Imputability als ‚möglich‘ beurteilt. Dieser Fall wird im Kapitel 4.1 beschrieben.

2.3.4 Transfusionsreaktionen nach Blutkomponenten

Die prozentuale Verteilung der 565 High Imputability TR nach Blutkomponenten ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Anteile der Blutkomponenten an den gemeldeten TR

Erythrozytenkonzentrate	425 (75%)
Thrombozytenkonzentrate (TK)	98 (17%)
- aus Apherese (Tka)	72
- aus Vollblut (Tkb)	18
- unbekannt	8
Frisch gefrorenes Plasma (FGP)	25 (4%)
- Quarantäne	23
- Solvent/Detergent	2
Mehrere Blutkomponenten	17 (3%)

Während bei den Meldungen zu den TK zu $\frac{3}{4}$ und zum Plasma fast ausschliesslich allergische Reaktionen vorkommen, sind die Reaktionen bei den EK auf viele Kategorien aufgeteilt. Im nächsten Kapitel werden neben den generellen auch die Komponentenspezifischen Risiken dargestellt.

Tabelle 6: Transfusionszahlen

Blutkomponenten	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Erythrozytenkonzentrate	313'587	311'521	308'670	308'627	297'582	279'510	262'953
FGP (therap. Einheiten)	65'800	70'300	61'500	50'063	49'832	44'083	38'183
TK (Produkte)	27'600	29'600	29'900	33'068	34'265	34'750	35'328
Total Blutkomponenten	407'079	411'528	400'070	391'758	381'679	358'343	336'464

2.4 Anzahl transfundierter Blutkomponenten und Risiken in der Schweiz 2014

2.4.1 Transfusionszahlen

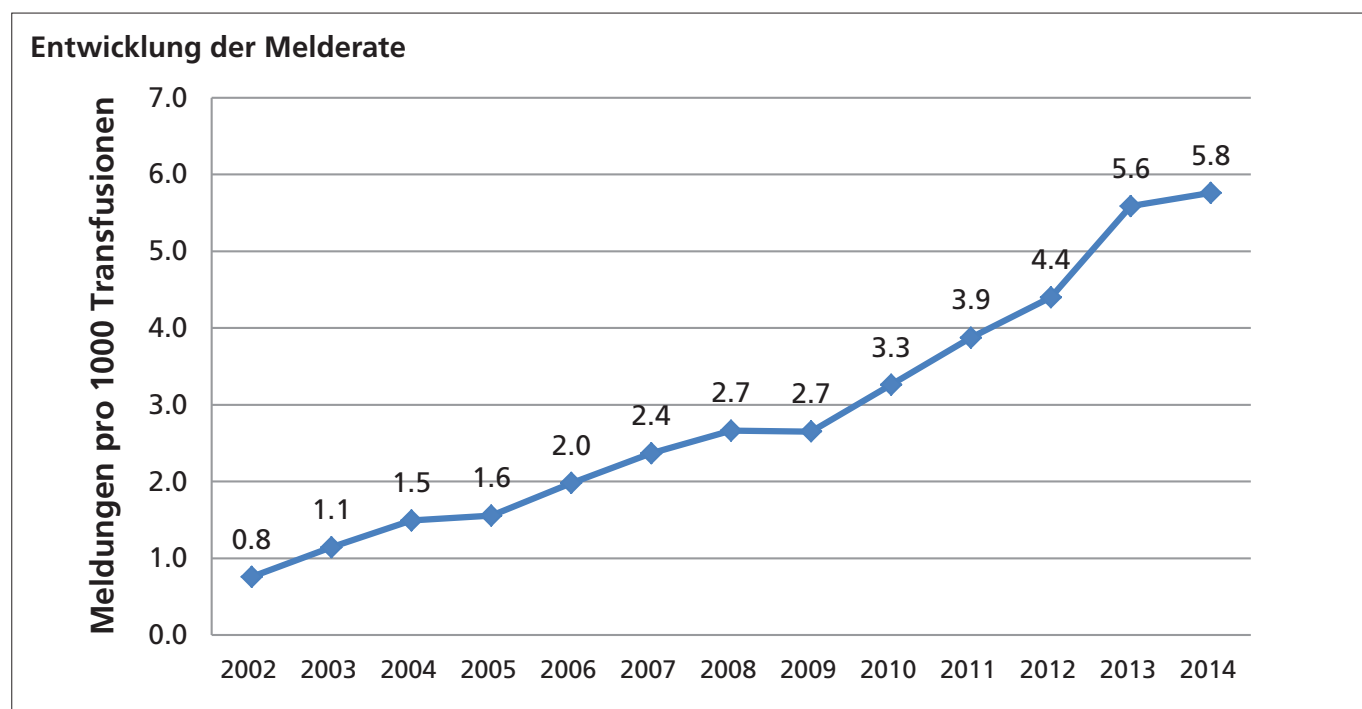
Die Jahresstatistik von Blutspende SRK Schweiz zeigt die Anzahl ausgelieferter Blutkomponenten in der Schweiz im Verlauf über die letzten 7 Jahre (Tab. 6).

Die Gesamtzahl ausgelieferter Blutkomponenten ist gegenüber dem Vorjahr erneut rückläufig. Es wurden ca. 6% weniger EK und ca. 13% weniger FGP ausgeliefert als 2013. Der Verbrauch von TK ist gegenüber dem Vorjahr um 1.5% gestiegen. Der Anteil aus Vollblutspenden gewonnener TK ist von 35% im Vorjahr auf aktuell 28% zurückgegangen.

2.4.2 Melderaten

Die Gesamtmelderate wird berechnet aus der Gesamtzahl der Meldungen pro 1000 Transfusionen. Dabei werden alle Typen von Meldungen und alle Imputability-Klassierungen berücksichtigt, also im Jahr 2014 alle 1935 Meldungen. Die Melderate ist 2014 erneut leicht angestiegen und beträgt aktuell 5.8 Meldungen pro 1000 Transfusionen (Grafik 5).

Grafik 5: Entwicklung der Melderate (Meldungen pro 1000 Transfusionen), alle Meldungen



2.4.3 Transfusionsrisiken

Die Darstellung der Transfusionsrisiken dient dem behandelnden Arzt als Grundlage für die Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Indikationsstellung zur Transfusion sowie für die Aufklärung des Patienten über mögliche unerwünschte Wirkungen. Bei potentiell vermeidbaren Transfusionsreaktionen gibt die Häufigkeit der Ereignisse Aufschluss darüber, wo risikomindernde Massnahmen angezeigt sind und dokumentiert die Wirkung bereits ergriffener Massnahmen.

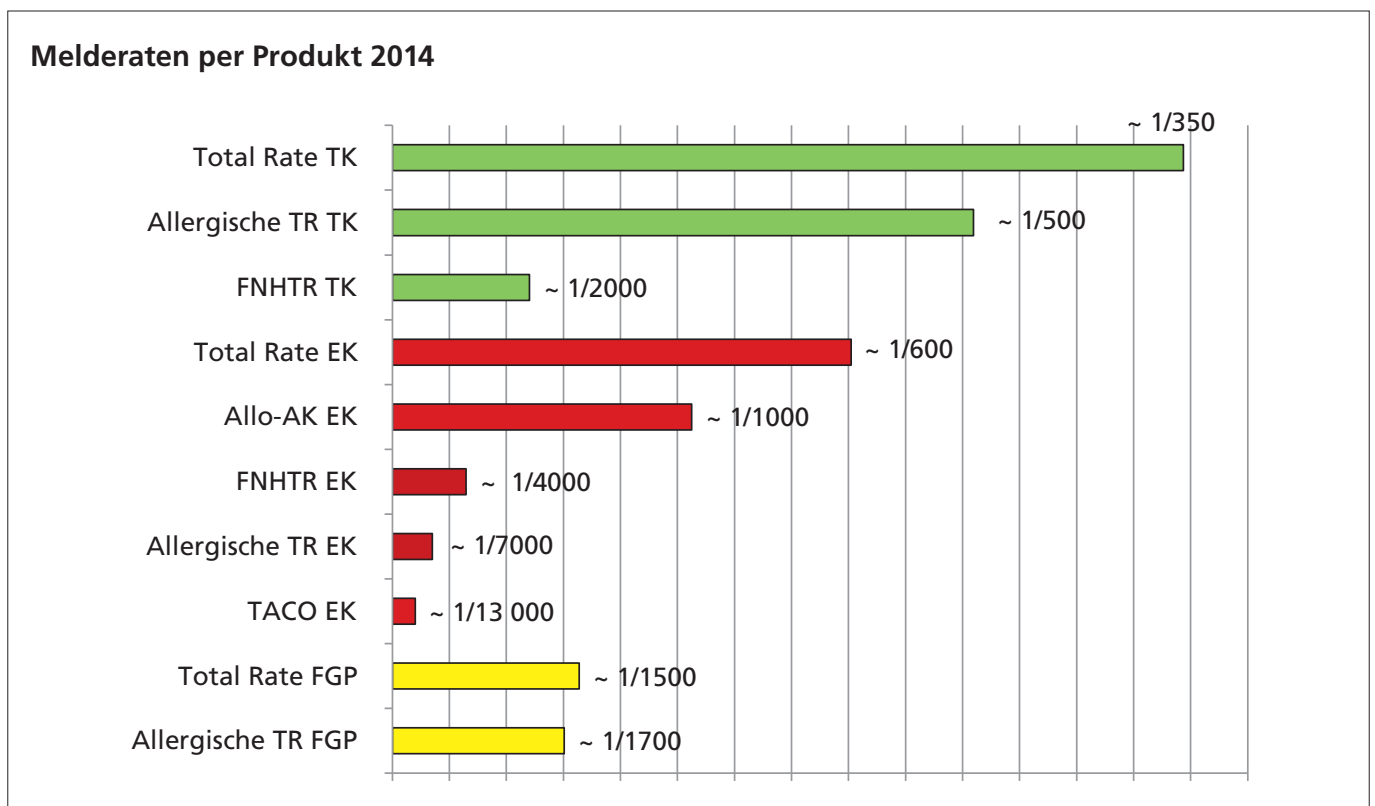
Anhand der Anzahl Transfusionsreaktionen mit hoher Imputability und der ausgelieferten Blutkom-

ponenten werden die Melderaten für Transfusionsreaktionen 2014 bezogen auf **EK**, **TK** und **Plasma** dargestellt (Grafik 6). Dabei werden nur TR mit mehr als 10 Meldungen berücksichtigt. Seltenerere Ereignisse lassen sich aufgrund der kleinen absoluten Fallzahlen nicht zuverlässig auf jährlicher Basis darstellen. Die dargestellten Melderaten geben Auskunft über Art und Grössenordnung der Transfusionsrisiken in der Schweiz zum heutigen Zeitpunkt. Aufgrund von möglichem Underreporting sind diese Risiken als Mindestrisiken anzusehen.

Während bei TK und bei Plasma die allergischen Reaktionen den weitaus grössten Anteil der Gesamtmel-

dungen ausmachen, ist dieser Anteil bei EK klein. Das heisst eine akute Transfusionsreaktion ist bei Plasma (und TK) wahrscheinlicher vom allergischen Typ, während sie bei EK wahrscheinlicher vom FNHTR-Typ ist.

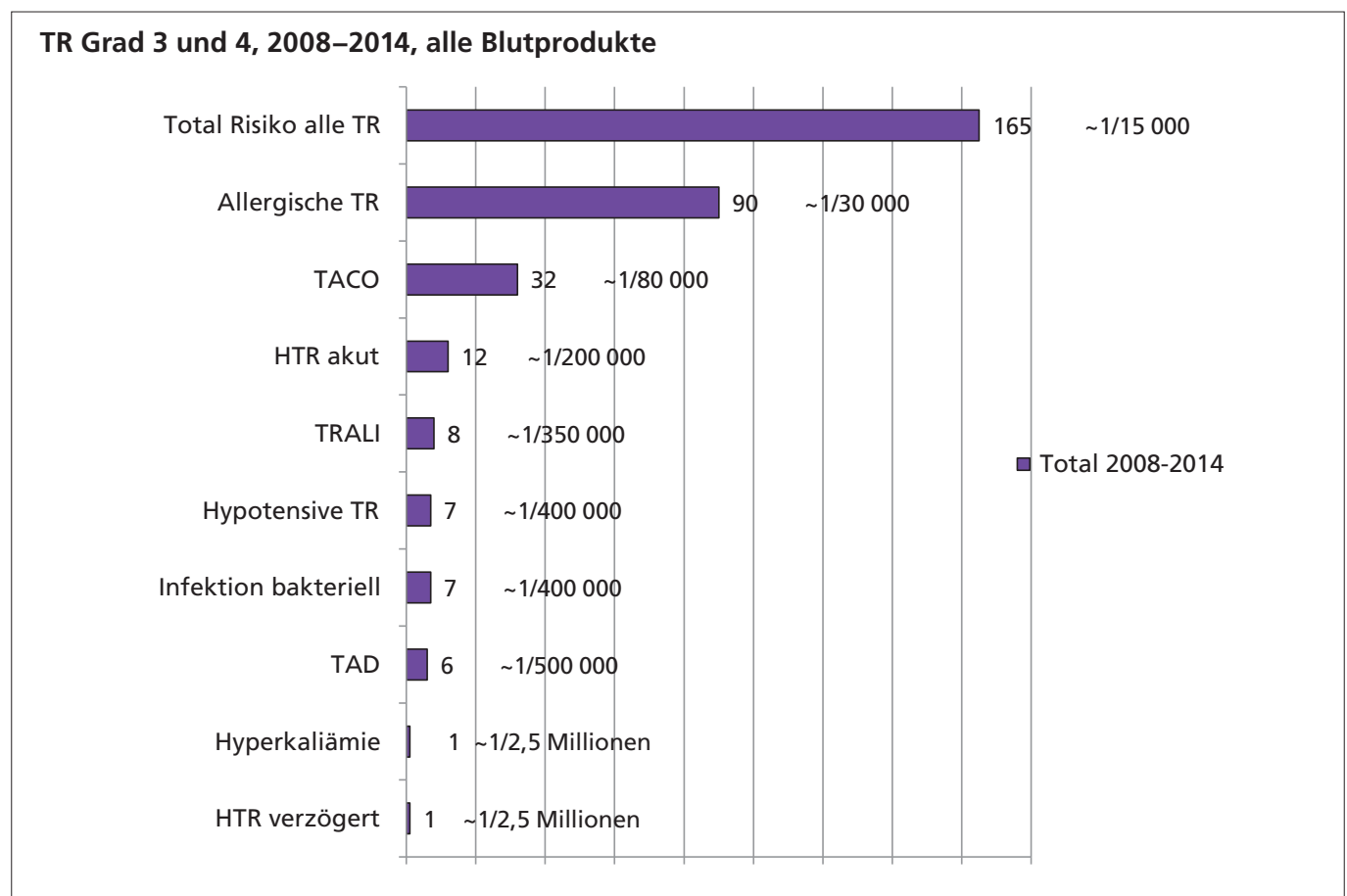
Grafik 6: Melderaten pro Produkt und Kategorie, nur hohe Imputability



2.4.4 Risiken für lebensbedrohliche und tödlich verlaufende Transfusionsreaktionen

In Grafik 7 haben wir die TR der Schweregrade 3 und 4 für die letzten 7 Jahre und bezogen auf alle Blutkomponenten nach Klassierung und Anzahl Ereignisse aufgeführt. Es sind wiederum nur die Fälle mit hoher Imputability dargestellt.

Grafik 7: Risiken für lebensbedrohliche und tödliche Transfusionsreaktionen

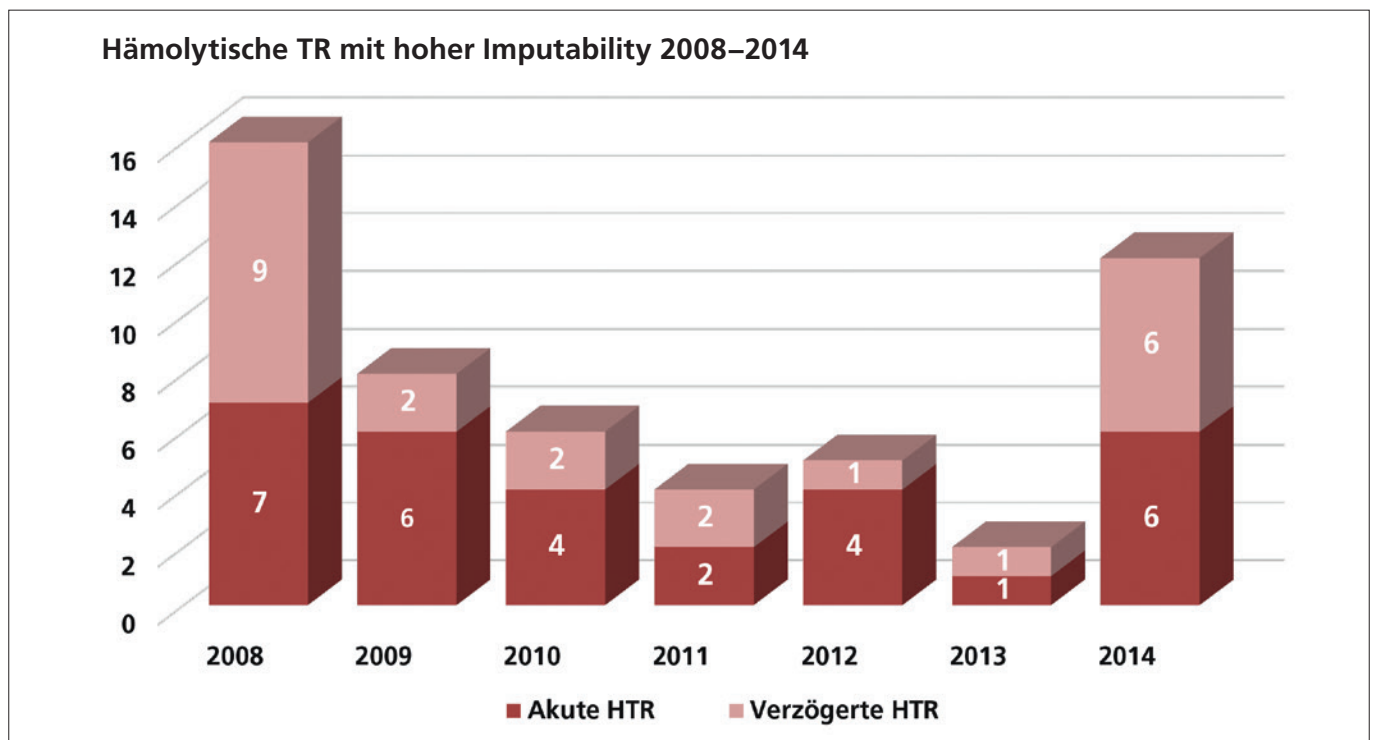


Wie in Grafik 7 dargestellt, stehen bei den Grad 3 und 4 TR die allergischen Reaktionen an erster Stelle, sie machen mehr als die Hälfte aller lebensbedrohlichen oder tödlichen Ereignisse aus. An zweiter Stelle folgt die Volumenüberlastung, sowie neu an dritter Stelle die akuten hämolytischen Reaktionen, mit insgesamt 12 Fällen von 2008 bis 2014, davon 5 im Jahr 2014. Diese werden im folgenden Kapitel detaillierter dargestellt.

2.5 Hämolytische Transfusionsreaktionen

Grafik 8 zeigt die Anzahl gemeldeter hämolytischer Transfusionsreaktionen (HTR) aller Schweregrade zwischen 2008 und 2014. Es werden wiederum nur Fälle mit hoher Imputability dargestellt.

Grafik 8: Hämolytische Transfusionsreaktionen 2008–2014



Nach einem kontinuierlichen Rückgang in den Vorjahren hat die Anzahl der Meldungen 2014 zugenommen, wobei 3 der 6 akuten HTR zeitlich versetzte Reaktionen bei ein und derselben Patientin darstellen.

Trotz der insgesamt kleinen Zahlen ist es wichtig, die Fälle 2014 auf potentielle gemeinsame Ursachen zu prüfen, um allfällige Trends frühzeitig zu entdecken. Tabelle 7 zeigt alle Fälle, welche schwerwiegend, lebensbedrohlich oder fatal verlaufen sind (Schweregrade 2–4).

Tabelle 7: Hämolytische Transfusionsreaktionen, Grad 2–4

Fall	Symptome	Hb (g/dl)	Labor	Grad	Ursache	Bemerkung
1, akut	Schmerzen in Nierengegend, Hypertonie	8.0→ 9.4→ 8.4	LDH↑↑↑, Bili↑	4	Kälteantikörper	Probleme beim Vorwärmen
2a, akut	Fieber 40°C, BD 96/60, Puls 125, Schüttelfrost, dunkler Urin	6.7→ 8.2→ 6.1		3	?	Immunhämatologische Tests neg., auch in den Referenzlab. in Bern und Paris (CNRGS)
2b, akut	Fieber 38.5°C, dunkler Urin	6.1→ 7.7→ 5.0	Freies Hb↑↑, Hapto↓	3	?	
2c, akut	Dunkler Urin	5.0→ 6.9→ 5.4	LDH↑	3	?	
3, akut	Schüttelfrost, BD 77/51 O ₂ -Sätt. 80%	9.3→ 10.5	LDH↑↑, Bili↑, ASAT↑	3	EK A _{pos} ↓ Patient O _{pos}	Fehltransfusion
4, verzögert	Leistungsfähigkeit	5.7→ 11.2→ 9.2	LDH↑, Hapto↓, DAT (C3d)	2	Anti-S	DD Auto-Antikörper
5, verzögert	Übelkeit	6.9→ 7.5→ ~7	LDH↑, Hapto↓	2	Anti-E, -Fy(a), -P1, -H	

Die Ursache für die fatale hämolytische Reaktion im Fall 1 waren die ungenügend vorgewärmten EK, welche bei dieser Patientin mit Makroglobulinämie bei M. Waldenström bewirkt haben, dass vorbestehende Kälteantikörper die Hämolyse ausgelöst haben. Der Fall wird im Kapitel 4.1-Fallbeispiele dargestellt. Bei der Patientin mit den drei hämolytischen Reaktionen 2a–2c konnte der pathophysiologische Mechanismus nicht eindeutig eruiert werden: mögliche Erklärungen sind ein aufgrund der Genotypisierung möglicher Anti-Jk(b) Antikörper und/oder eine Hyperhämolyse im Sinne eines Bystander-Syndroms. Im Fall Nr. 3 ist die Ursache klar, es handelt sich um eine klassische Fehltransfusion eines EK der BG A_{pos} an einem Patienten der BG O_{pos} aufgrund einer Vertauschung zweier EK. In den Fällen 4 und 5 sind nachgewiesene Allo-Antikörper die Ursache der Hämolysen.

erhöhte Aufmerksamkeit können auch beigetragen haben. Zu beachten ist auch, dass die eine Patientin mit 3 aufeinanderfolgenden Reaktionen deutlich zur gestiegenen Fallzahl beigetragen hat.

Zusammenfassend gibt es keine Hinweise auf eine einheitliche Ursache der Hämolysefälle 2014, und somit ist eine statistische Schwankung bei kleinen Zahlen der wahrscheinlichste Grund für die Zunahme der Meldungen. Weitere Faktoren wie beispielsweise

2.6 IBCT (Fehltransfusion resp. Transfusionsfehler) und Near Miss Ereignisse

Im Jahre 2014 wurde 49 IBCT resp. Transfusionsfehler gemeldet, was eine Melderate von 0.15 pro tausend Transfusionen ergibt. Im Weiteren trafen 784 Meldungen ein von sogenannten Near Miss, das heisst Ereignisse, bei welchen trotz aufgetretenem Fehler oder Abweichung dank der rechtzeitigen Entdeckung ein IBCT verhindert werden konnte. Die Melderate beträgt 2.3 Near Miss Meldungen pro 1000 Transfusionen im Jahre 2014.

Die Anzahl der IBCT-Meldung ist vergleichbar zu den Vorjahren. Die absolute Anzahl der Near Miss Meldungen hat erstmalig seit Bestehen des Schweizer Haemovigilance-Systems nicht weiter zugenommen. Werden hingegen die rückläufigen Transfusionszahlen berücksichtigt, so ergibt sich auch im Berichtsjahr eine leichte Zunahme der Melderate an Near Miss.

2.6.1 IBCT

Die Abweichung, welche zur Transfusion der nicht für den Patienten bestimmten oder nicht optimal für ihn geeigneten Blutkomponente führte, ereignete sich in 1 Fall bei der Vorbereitung (Verordnung/Bestellung), in 15 Fällen im Labor und in 33 Fällen in der Anwendung. Bei einem Teil der Ereignisse handelt es sich um bewusste Verabreichung von nicht optimalen Produkten, zum Beispiel bei Rhesusinkompatiblen Massentransfusionen mangels Verfügbarkeit von O_{neg}-Konserven.

Für die weitere Auswertung berücksichtigen wir lediglich die 18 gemeldeten Fehltransfusionen im engeren Sinne. Darunter verstehen wir die Transfusion eines Produktes bei welchem die Verträglichkeit bezüglich ABO-, Rh- oder anderer Blutgruppen-Antigenen nicht, nur unvollständig oder nur zufällig sichergestellt ist (von den Fehltransfusionen im engeren Sinn ausgenommen sind in beabsichtigter Weise Rh- oder Allo-AK- inkompatible oder unbekannt kompatible Transfusionen in Notfallsituationen). Tabelle 8 zeigt die 18 Fehltransfusionen im engeren Sinne. Die Lokalisation der Abweichung ist in den meisten Fällen der Anwendung zuzuordnen, dem letzten Schritt der

Transfusionskette. Dies steht im Gegensatz zu den Near Miss (siehe unten), bei welchen Fehler in früheren Schritten in der Transfusionskette (zum Beispiel Vorbereitung oder Labor) während späterer Schritte entdeckt und korrigiert werden.

Tabelle 8: Fehltransfusionen im engeren Sinne und Lokalisation der Abweichung

Fehltransfusion	Anzahl	Beschreibung	Lokalisation der Abweichung in der Transfusionskette
ABO-System, inkompatibel	3	<p>A_{pos} EK → an O_{pos} Pat. (nach 10–30ml Stop, Ø Sympt)</p> <p>A_{pos} EK → an O_{pos} Pat. Akute HTR (siehe Fall 3 im Kap. 2.5)</p> <p>Für anderen Pat. bestimmtes Plasma mit BG O an Patienten mit BG B_{neg} im Rahmen einer Plasmapherese</p>	<p>Anwendung</p> <p>Anwendung</p> <p>Anwendung</p>
ABO-System, zufällig kompatibel	5	<p>Falsches Produkt aus Kühlschranks genommen, zufällig ABO-identisch aber nicht bestrahlt.</p> <p>Bei vorbestehender falscher Blutgruppenbestimmung wurde Plasma der falschen Blutgruppe verabreicht (zufällig kompatibel, A-Plasma an O Patient). Transfusion wurde vor erneuter BG-Bestimmung gestartet (Beidesmal Notfallsituation)</p> <p>O_{pos} EK → an A_{pos} Pat.</p> <p>TK, zufällig ABO-identisch, an den falschen Patienten</p> <p>Plasma BG A → an Pat. mit BG O.</p>	<p>Anwendung</p> <p>Vorbereitung/ Labor/Anwendung</p> <p>Anwendung</p> <p>Anwendung</p> <p>Anwendung</p>
Allo-AK-Kompatibilität nicht gesichert	7	<p>Transfusion an falschen Patienten nach gültigem Bed Side Test, RH Phänotyp und K zufällig kompatibel?</p> <p>Anderswo bekannter Allo-Antikörper anti-Cw nicht beachtet</p> <p>Verabreichung von O_{neg} ccddee Kell_{neg} EK an Patient/in (Jg.1982) mit Phänotyp CCD.ee. (Kommunikationsprobleme bez. Dringlichkeit)</p> <p>Anderswo bekannte Allo-Antikörper (anti-E und -c) nicht berücksichtigt bei Transfusion von insgesamt 13 EK.</p> <p>EK der BG O, welches für Patient X bestellt aber nicht gebraucht worden war, wurde Patient Y verabreicht, ohne dass ein T&S abgenommen wurde. (Keine Verwechslung, absichtlich Verwendung des BG-O_{neg} Produktes)</p> <p>Patientin mit bekannten Antikörpern anti-S, anti-E, und anti-Bg(a) hat 2 ungetestete O_{neg} Notfall-EK (davon einer Antigen S-positiv) erhalten, obwohl andere EK schon ausgetestet und bereitgestellt waren (Keine Hämolysezeichen nach der Transfusion)</p> <p>Rh-Phänotyp nicht kompatibel transfundiert bei Transfusion eines Patienten mit Allo-AK ausserhalb des Rh-Systems; (der bekannte AK wurde berücksichtigt)</p>	<p>Anwendung</p> <p>Labor</p> <p>Anwendung resp. Nicht-Übermittlung des Phänotyps</p> <p>Labor</p> <p>Anwendung</p> <p>Labor</p> <p>Labor</p>
Verabreichung nicht optimales Produkt	3	<p>EK eines CMV-positiven (Antikörper) Spenders an Schwangere verabreicht</p> <p>Verabreichung von 1 FGP O bei einem O_{pos}-Säugling von weniger als 3 Monaten Alter (Gemäss Vorgaben wäre AB-Plasma zu geben)</p> <p>8 Tage altes Neugeborenes erhielt BG A_{pos} anstatt O_{pos}. Mutter ist O_{pos}</p>	<p>Anwendung (Bestellung)</p> <p>Labor</p> <p>Labor</p>
Total	18		

Die dargestellten Fehltransfusionen zeigen auf, dass effizienten und zielführenden Prozessen weiterhin hohe Aufmerksamkeit gewidmet werden soll, sowie

dass sinnvolle Qualitätssicherungs-Massnahmen zur Fehlervermeidung und -entdeckung weiterhin von grosser Wichtigkeit sind.

2.6.2 Near Miss Ereignisse

Definition: Ein Fehler oder eine Abweichung von Vorschriften oder Richtlinien, die vor Beginn einer Transfusion entdeckt wird und zu einer Fehltransfusion oder einer Transfusionsreaktion bei einem Empfänger hätte führen können, wenn der Fehler / die Abweichung nicht entdeckt worden wäre. Tabelle 9 zeigt die gemeldeten Near Miss Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Lokalisation der Abweichung innerhalb der Transfusionskette, sowie nach Ort der Entdeckung des Fehlers.

Bei den 538 Abweichungen in der Vorbereitung betrafen 258 (48%) die Etikettierung/Beschriftung der Probenröhrchen. In 364 Fällen mussten die Analysen wiederholt und in 82 Fällen die betroffenen bereitgestellten Blutkomponenten vernichtet werden.

Tabelle 9: Einteilung der Ereignisse nach Lokalisation und Entdeckung der Abweichung

Kategorie			Entdeckung				Wichtigste Beispiele
	Lokalisation der Abweichung	Anzahl	Davon Prozessabweichung	Labor	Station/Ops	Rücknahme	
Vorbereitung	538	79	341	28	10	159	Falsches Blut im Probenröhrchen Proben und/oder Auftrag nicht, unvollständig, diskrepant (z.B. verschiedene Patientennamen) beschriftet, Bestellfehler
Labor	55	0	22	17	1	15	Fehleinträge
Anwendung	8	0	0	4	3	1	Produkte doch nicht transfundiert
Andere	163	2	9	27	62	65	Handling & Storage
Nicht eruierbar	20	0	16	2	2	0	Blutgruppen-Diskrepanz zu Vorwert
Total	784	81	388	78	78	240	

Insgesamt wurden 2014 von 32 Institutionen (2013: 30, 2012: 14, 2011 waren es erst 4) NM-Ereignisse gemeldet. Obwohl es sich bei Near Miss um aufgetretene Fehler handelt, sind Near Miss Meldungen aus einem Spital keinesfalls Hinweise auf ein Problem in der Qualitätssicherung. Das Gegenteil ist der Fall, Near Miss Meldungen werden von uns als Zeichen eines aktiven Qualitätssicherungssystems sowie einer strukturierten Fehlerkultur interpretiert. Zudem bewirkt die Meldung eines Fehlers, dass weitere Personen und Teams daraus lernen können:

*«Ein kluger Mensch macht nicht alle Fehler selbst.
Er gibt auch anderen eine Chance.»
Winston Churchill*

2.7 Spendenebenwirkungen

Die Blutspendezentren der Schweiz sind angehalten, schwerwiegende Spendenebenwirkungen als Einzelfall-Meldungen an Swissmedic zu senden, sowie eine jährliche tabellarische Zusammenstellung der kumulativen Zahlen („Strichliste“). Entsprechend werden die Daten im Folgenden in zwei verschiedenen Tabellen dargestellt: Die erste Tabelle zeigt die absolute Anzahl und die Kurzbeschreibungen der schwerwiegenden Nebenwirkungen, während die zweite Tabelle die kumulativen Zahlen darstellt. Letztere stellt nicht die Gesamtsituation der Schweiz dar, da nur

drei der damals 13 regionalen Blutspendedienste die Tabelle ausgefüllt und eingesandt haben. Basierend auf den Spendenzahlen dieser drei Blutspendedienste können jedoch Raten berechnet werden, die eine Abschätzung der Häufigkeit erlauben, sowie relative Vergleiche, beispielsweise zwischen Vollblut- und Apheresespenden angestellt werden.

2014 gingen 13 Einzelfallmeldungen zu Spendenebenwirkungen ein. Davon waren neun Vasovagale Reaktionen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Einzelfallmeldungen zu Spendenebenwirkungen

Kategorie	Anzahl	Davon schwerwiegend	Kurz-Beschreibung der schwerwiegenden Fälle
A2.4 Armschmerzen unspezifisch	2	0	
B1 Vasovagale Reaktion, sofort	3	1	Nach der Vollblut-Spende Bewusstlosigkeit für ca. 10 Sek., Starkes Schwitzen, Blässe, Übelkeit und Erbrechen (5x) während der folgenden Stunde, nach 3h Zuwarten Aufnahme auf Notfallstation
B2 Vasovagale Reaktion, sofort, mit Verletzung	1	1	Kollaps mit Verdacht auf Hirnerschütterung, Hospitalisation in der Folge
B3 Vasovagale Reaktion, verzögert	2	2	Ca. 90 Minuten nach der Vollblut-Spende, Unwohlsein, Schwindel, Übelkeit, danach wiederholtes Erbrechen. Bei prolongierter Symptomatik, Zuweisung zum nächsten Spital, dort Infusion und Medizinische Überwachung ca. 2.5 Stunden. Danach Entlassung nach Hause, bei symptomfreier Patientin. Im Anschluss an Vollblut-Spende nach Verlassen des Spende-Lokals vagale Übelkeit. Transport im Ambulanzfahrzeug in die Notfallstation.
B4 Vasovagale Reaktion, verzögert, mit Verletzung	3	1	Spende abends auf Equipe. Am nächsten Morgen 7.00 schnell aufgestanden, Treppe gestiegen, Schwindel, Ohnmacht, Sturz auf Kopf. Sohn hörte Schlag und fand Mutter bewusstlos am Boden. Notaufnahme im Spital, Kieferbruch, Zahn ausgeschlagen, Hornhautverletzung durch Brille. Operation mit Verplattung.
C1 Zitratreaktion bei Apherese	2	1	Intermittierend Bewusstlosigkeit und Somnolenz trotz Calcium per os, bei persistierenden Symptomen Zuweisung auf die Notfallstation, dort Laborkontrolle und EKG, Infusion, Calcium per os und Entlassung nach ca. 3h.
Total	13	6	

Aus den kumulierten Spendenebenwirkungen, welche von 3 regionalen Blutspendediensten gemeldet wurden, lassen sich die Nebenwirkungsraten ermitteln. Die Gesamtrate beträgt 6.6 Nebenwirkungen pro 1000 Spenden (der drei Blutspendedienste). Es fällt auf, dass bei Apheresespenden die Rate mit 18/1000 rund dreimal höher ist als bei Vollblutspenden (6/1000). Dieser Unterschied entsteht fast ausschliesslich aus lokalen Reaktionen, mehrheitlich venösen Hämatomen (Anhang 1, Tabelle der kumulierten Meldungen von 3 regionalen Blutspendediensten).

3. Erkenntnisse und Präventive Massnahmen

3.1 Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten (TK) mit dem Intercept® Verfahren

Im Jahresbericht 2013 wurde die laufende Evaluation dieser Massnahme dargestellt. Deshalb beschränken wir uns im vorliegenden Bericht 2014 auf eine kurze Aktualisierung der wichtigsten Zahlen.

Wie in den Vorjahren wurden auch im Jahre 2014 keine Transfusionsreaktionen mit hoher Imputability aufgrund bakteriell kontaminierter TK gemeldet. Seit der Einführung des Pathogen-Inaktivierungsverfahrens (PI-Verfahren) für alle TK in der Schweiz ist

keine durch TK hervorgerufene Sepsis mehr gemeldet worden.

Neben der zuverlässigen Vermeidung septischer Transfusionsreaktionen ging die Einführung des PI-Verfahrens mit einer Reduktion von Anzahl und Schweregrad der nicht infektiösen TR nach TK-Transfusionen einher (Tabelle 12). Die wahrscheinlichste Erklärung dafür ist der insgesamt reduzierte Plasmagehalt der PI-TK, womit allergische und febrile TR aufgrund von Plasmabestandteilen reduziert werden.

Weiterhin wird kontrovers diskutiert, ob pathogeninaktivierte TK im Vergleich zu konventionellen TK ein höheres Risiko für TRALI aufweisen [3, 4]. Im Jahre 2014 ist in der Schweiz kein TRALI-Fall mit hoher Imputability gemeldet worden. Von den TRALI-Fällen mit der Imputability ‚möglich‘ war keiner nach einer TK-Transfusion aufgetreten, sondern nach Transfusion anderer Produkte. Die kontinuierliche Evaluation dieses potentiellen Risikos unter Einbezug neuer Erkenntnisse und Vigilance-Daten hat einen hohen Stellenwert. Entsprechend wichtig ist es, dass auch in Zukunft alle am Transfusionsprozess Beteiligten sich der Möglichkeit schwerer Transfusionsreaktionen mit respiratorischen Symptomen bewusst sind und im Verdachtsfall Abklärungen einleiten und Swissmedic die Meldungen zukommen lassen.

Mögliche Auswirkungen des PI-Verfahrens auf die Thrombozytenstabilität und -funktionalität werden seit langem erforscht. Es gab 2014 keine Meldungen zu mangelnder Wirksamkeit. Weiterhin sind die Haemovigilance-Verantwortlichen und die Ärzte-

Tabelle 12: Gemeldete Transfusionsreaktionen mit konventionellen und pathogeninaktivierten TK

Transfusionsreaktionen	2008–2011 kTK		2011–2014 PI-TK		
	Meldungen	Risiko	Meldungen	Risiko	
Transfundierte Einheiten	93'600		130'800		
Risiko = 1 Reaktion pro Anzahl TK	Meldungen	Risiko	Meldungen	Risiko	
Alle Meldungen mit hoher Imputability	344	~ 1 / 270	349	~ 1 / 375	P<0.001
Meldungen mit hoher Imputability, Grad 3 und 4	33	~ 1 / 2800	15	~ 1 / 8700	P<0.001

kTK = konventionelle Thrombozytenkonzentrate
PI-TK = pathogeninaktivierte Thrombozytenkonzentrate

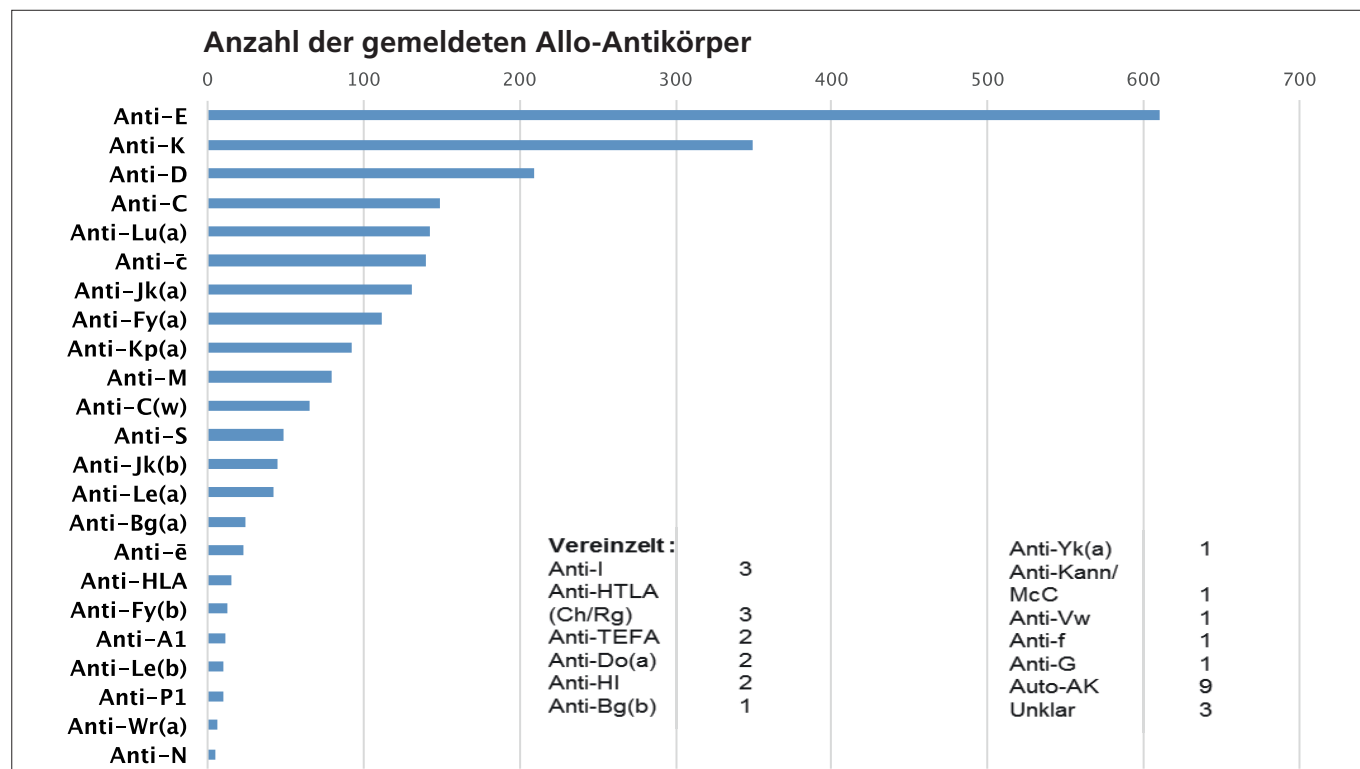
schaft angehalten, auch vermutete Fälle von fehlender Wirksamkeit von Blutprodukten zu melden, sofern produktspezifische Faktoren als Ursache vermutet werden oder die ausbleibende Wirkung nicht anderweitig erklärbar scheint.

3.2 Spezifitäten von nachgewiesenen Allo-Antikörpern

Allo-Antikörper (Allo-Ak) können im Rahmen von Transfusionen oder Schwangerschaften gebildet werden und richten sich gegen Antigene, welche die entsprechende Person nicht aufweist. Die meisten dieser Antikörper könnten in einer nachfolgenden Transfusion zu (meist) verzögerten hämolytischen Reaktionen beim Transfusionsempfänger führen. Im Weiteren besteht bei einigen dieser Antikörper im Falle einer Schwangerschaft das Risiko, beim Fötus oder Neugeborenen eine Hämolyse auszulösen. Um eine statistisch robuste Auswertung zu erstellen, wurden die gemeldeten Allo-Antikörper nicht

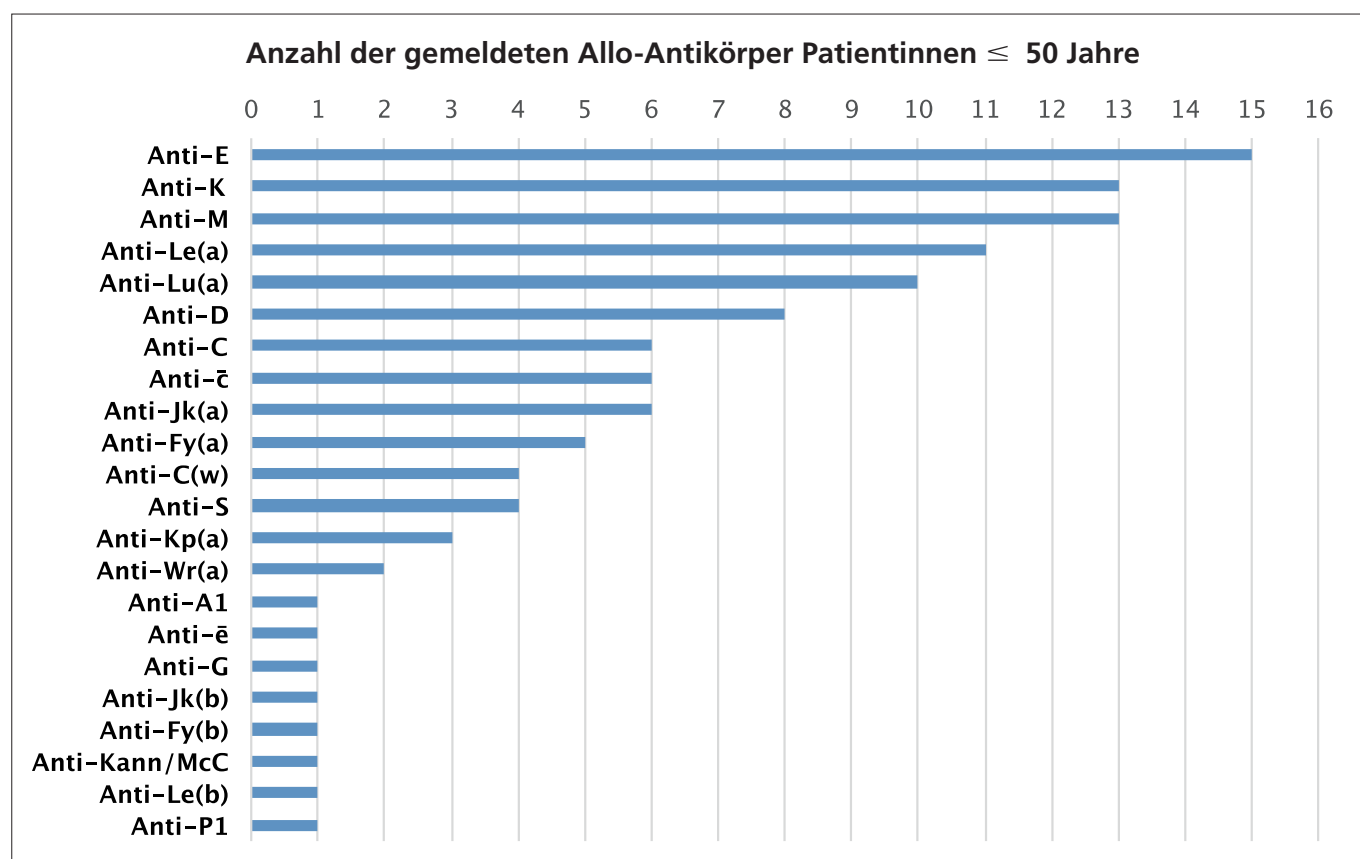
nur für das Jahr 2014, sondern für die sieben Jahre 2008–2014 analysiert. Insgesamt sind in diesem Zeitraum 2047 Meldungen über den Nachweis von einem oder von mehreren Allo-Antikörpern eingetroffen. Aus diesen Meldungen wurden 2363 spezifizierte Antikörper in die nationale HV-Datenbank eingegeben. Diese werden in Grafik 9 dargestellt. Den weitaus grössten Anteil machen die wichtigen Allo-Antikörper C, c, E, e und K aus. Im Rahmen der sogenannten Rh/K-Phänotyp-Bestimmung können für diese Antigene sowohl Blutprodukt als auch Empfänger getestet werden, um kompatibel transfundieren zu können.

Grafik 9: Spezifikation der gemeldeten Allo-Antikörper 2008–2014 (alle Patienten)



Aufgrund des Risikos einer fetalen/neonatalen Hämolyse im Falle einer späteren Schwangerschaft sind Mädchen und Frauen unter 50 Jahren besonders vulnerable Patienten bezüglich Allo-Immunsierung. Die gemeldeten Allo-Antikörper in dieser Gruppe werden in Grafik 10 präsentiert.

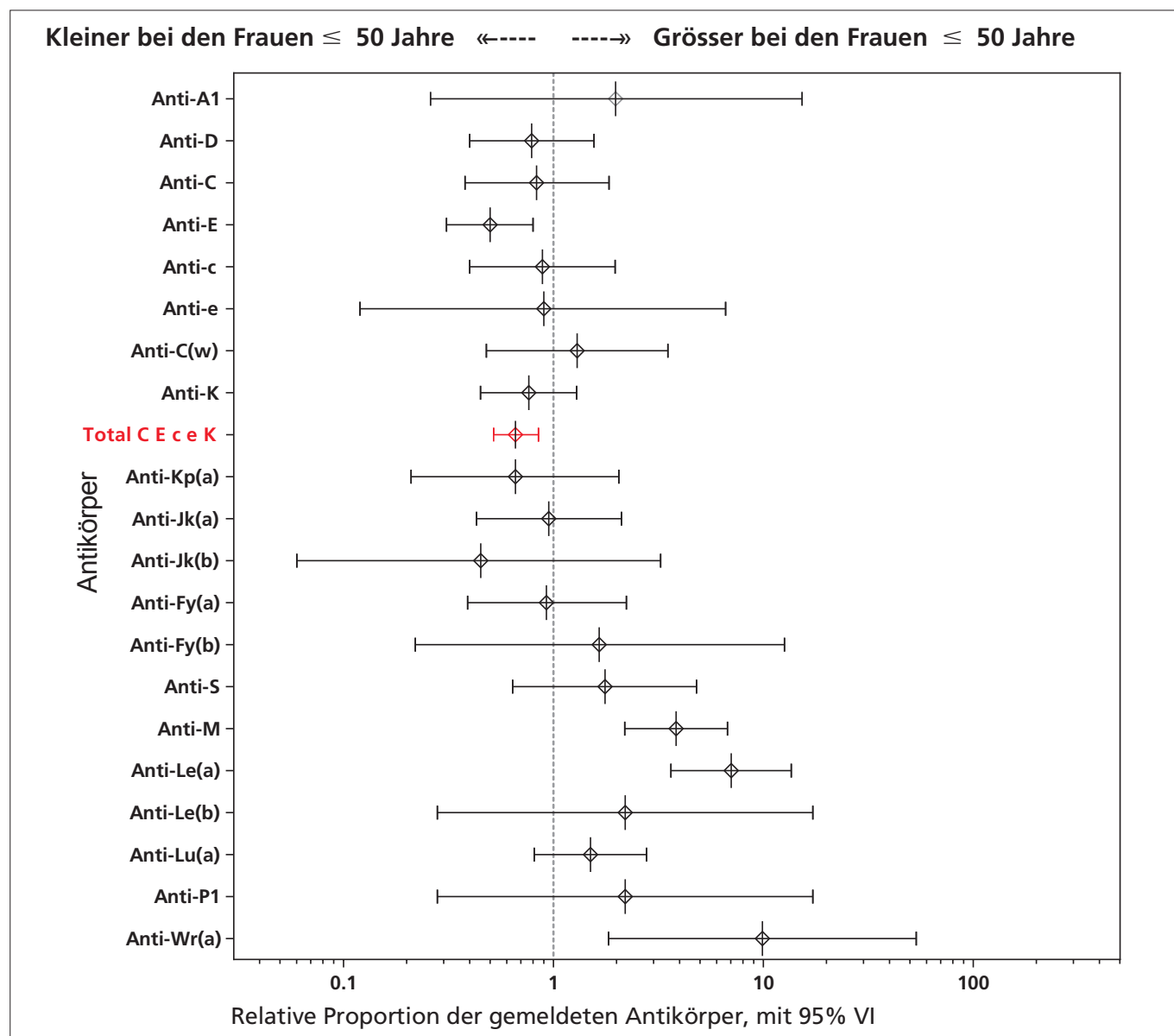
Grafik 10: Spezifikation der gemeldeten Allo-Antikörper 2008–2014, nur weibliche Patientinnen ≤ 50 Jahren



Neben der deutlich kleineren Anzahl von Meldungen fällt in Grafik 10 im Vergleich zu Grafik 9 auch eine unterschiedliche Verteilung auf. Die Allo-Antikörper ‚Rh/K-Phänotyp‘ stellen zwar auch bei den Patientinnen ≤ 50 J. immer noch den grössten Anteil dar, aber nicht mehr so deutlich wie in der Gesamtpopulation in Grafik 9. Eine mögliche Erklärung für den kleineren Anteil an diesen ‚Rh/K-Phänotyp-Antikörper‘ Meldungen ist, dass die entsprechenden Schweizerischen Empfehlungen eingehalten werden [2]. Darin wird als ‚State of the Art‘ empfohlen, bei Patientinnen ≤ 50 J. Rh/K-Phänotyp kompatible EK zu trans-

fundieren. (Sowie bei weiteren speziellen Patientengruppen). Zur etwas anderen Verteilung bei den Patientinnen ≤ 50 J. können auch der hohe Anteil an Anti-M oder Anti-Le(a)-Antikörper, welche beide während Schwangerschaften gebildet werden können, beigetragen haben. Grafik 11 zeigt den Anteil der Rh/K-Phänotyp-Antikörper bei den Patientinnen ≤ 50 J. im Vergleich zu den andere Patienten (männliche Patienten und Patientinnen über 50 J.).

Grafik 11: Relative Häufigkeit der Allo-Antikörper bei Patientinnen ≤ 50 Jahre im Vergleich zu allen anderen Patienten



Lesebeispiel Grafik 11: Der Anteil der Anti-E beträgt bei den Patientinnen ≤ 50 J. 13 % von allen gemeldeten Antikörper für diese Gruppe. Bei der Vergleichsgruppe beträgt der Anteil an Anti-E 26%. Daraus ergibt sich eine relative Proportion von 0.5, das heisst der Anteil ist nur halb so gross wie in der Vergleichsgruppe (Cave logarithmische x-Achse).

Grafik 11 zeigt, dass Immunisierungen mit denjenigen Antikörpern, welche im Falle einer späteren Schwangerschaft problematisch sein könnten, bei Patientinnen ≤ 50 J. anteilmässig seltener gemeldet werden. Dies kann als Hinweis interpretiert werden, dass die von der Schweizerischen Vereinigung für Trans-

fusionsmedizin und von Blutspende Schweiz gemeinsam erstellten Empfehlungen auch wirklich umgesetzt werden. Um weiterhin solche Allo-Immunisierungen in dieser Patientinnen-Gruppe zu vermeiden, ist die konsequente Einhaltung dieser Empfehlungen auch in Zukunft anzustreben.

4. Fallbeispiele

4.1 Todesfälle

Fall 1 Akute hämolytische TR, EK

Eine 68-jährige Patientin mit Makroglobulinämie bei M. Waldenström Stadium B mit Kälteantikörpern (anti-I), chronischer Hämolyse und schwerer Akrozytose sowie Panzytopenie unter Chemotherapie erhält 2 EK à je ca. 270 ml. Da der Vorwärmer für die EK momentan nicht vorhanden ist, wird das erste EK unter Verwendung eines improvisierten Systems zur Erwärmung des EK (ein mit warmem Wasser gefüllter Urinbeutel, durch den der Transfusions Schlauch geführt wird), transfundiert. Während der Transfusion dieses ungenügend aufgewärmten EK erfährt die Patientin Schmerzen in der Nierengegend und einen Blutdruckanstieg von 100/50 auf 160/90 mm Hg. Ihre Körpertemperatur sinkt von 37,6 auf 34,7°C. Die Reaktion wird initial nicht als hämolytische Transfusionsreaktion erkannt. Das 2. EK wird korrekt erwärmt und verabreicht. Am Folgetag stellt sich eine Verschlechterung der klinischen Situation ein mit Persistenz der Schmerzen in der Nierengegend, weiterhin erhöhtem Blutdruck sowie Tachykardie. In der Folge treten Dyspnoe mit Hypoxämie, Kopfschmerzen, sowie eine hämodynamische Verschlechterung mit Blutdruckabfall, und Oligo-/Anurie auf. Abends wird die Patientin im Schockzustand auf die Intensivpflege-Station verlegt. Sie entwickelt ein Rechtsherzversagen ohne Nachweis einer Lungenembolie und eine disseminierte intravasale Gerinnung und verstirbt am Folgetag.

Im Labor wurden 3 Tage vor der Reaktion ein anti-I Titer von > 1/1000 sowie ein anti-i von 1/64 gemessen, anti-I war bei 22°C 1/32, bei 37°C negativ; das IgM 5.53 g/l. Nach der Reaktion wurden im Labor Zeichen einer akuten Exazerbation der chronischen Hämolyse festgestellt (z.B. LDH bis 5600 U/l). Klinisch und radiologisch wurden keine Anzeichen eines ARDS, einer Volumenüberlastung oder einer Lungentoxizität durch die Chemotherapie nachgewiesen. Die Reaktion wurde als akute hämolytische Transfusionsreaktion aufgrund von ungenügend erwärmten Erythrozyten bei einer Patientin mit Kälteantikörpern klassiert, die Imputability wurde als ‚wahrscheinlich‘ beurteilt. Das entsprechende Spital hat verschiedene griffige Massnahmen zur Prävention von ähnlichen Ereignissen ergriffen. Unter anderem werden – abgesehen von Notfalltransfusionen – abends und nachts keine Transfusionen mehr durchgeführt.

Zudem hat das Labor/Blutlager einen Vorwärmer angeschafft, welcher im Bedarfsfall zusammen mit den EK abgegeben werden kann.

Fall 2 Transfusionsübertragene Infektion: Chagas Krankheit, TK

Aufgrund des neu eingeführten Chagas-Screening bei entsprechender Exposition wurde 2013 ein Spender positiv getestet. Für alle Produkte aus seinen bisherigen Spenden wurde ein Lookback durchgeführt. Dabei wurde ein Patient identifiziert, welcher 2008 ein TK dieses Spenders erhalten hatte, und 2 Jahre später an einer Chagas Myokarditis erkrankte. Die Imputability wurde als ‚möglich‘ beurteilt. Es ist vorgesehen den Fallbericht demnächst in einer wissenschaftlichen Publikation zu veröffentlichen. Um diese Publikation nicht zu gefährden, verzichten wir hier auf eine detaillierte Darstellung

4.2 Lebensbedrohliche Transfusionsreaktionen

Fall 3 Anaphylaktische TR, Tkb

Ein 24-jähriger Patient mit Dyskeratosis kongenita und einem Myelodysplastischen Syndrom entwickelt ca. 15 Minuten nach Beginn der Transfusion eines gepoolten Thrombozytenkonzentrates Pruritus ohne Urtikaria. Die Transfusion wird abgebrochen und es erfolgt eine symptomatische Behandlung mit 2 mg Clemastin. Nach Entwicklung eines zunehmenden Engegefühls im Hals werden zusätzlich 80 mg Methylprednisolon verabreicht ohne dass eine Besserung eintritt. Auskultatorisch finden sich keine Hinweise auf bronchiale Spastik, die Sauerstoff Sättigung liegt über 95%. Bei Dyspnoe wird der Verdacht auf ein Larynx/Glottis-Ödem bei allergischer Transfusionsreaktion geäussert. Nach Verabreichung von 0.5 mg Adrenalin i.v. (1/20 verdünnt, 2 ml-weise) erfolgt lediglich eine diskrete Besserung. Bei bisher mässigem Ansprechen auf die ergriffenen Massnahmen wird der Rea-Alarm ausgelöst und erneut Adrenalin (1 mg)

verabreicht, gefolgt von einer deutlichen Besserung der Symptomatik und einer durch Stress ausgelösten Hyperventilation. Letztere nimmt nach Gabe von 5 mg Midazolam i.v. ab. Während der Reaktion liegen eine Tachykardie und normo- bis hypertone Blutdruckwerte vor. Nach Überwachung und Transfusion eines EK kann der Patient ca. 3 Stunden später in asymptomatischem Zustand nach Hause entlassen werden.

Der Anstieg der Thrombozytenwerte von 2 auf 41 G/l wurde als adäquat beurteilt und bei eindeutigen klinischen Erscheinungsbild und Ansprechen auf die konsequente anti-allergische Behandlung wurde auf weitere Abklärungen der Transfusionsreaktion verzichtet.

Kommentar: Aufgrund der initial ausschliesslich kutanen Erscheinungsform imponierte die beschriebene Reaktion als milde allergische Transfusionsreaktion. Trotz antiallergischer Therapie mit Antihistaminika und Corticosteroiden traten zusätzliche Symptome auf und deren Schweregrad konnte zu Beginn auch mit Adrenalin nicht ausreichend kontrolliert werden. Dies und die darauf folgende Entscheidung zur Auslösung eines REA-alarms illustrieren die klinische Einschätzung als lebensbedrohliches Geschehen. Als «take-home message» zeigt dieser Fall wie wichtig eine gute Überwachung des Verlaufs nach symptomatischer Therapie auch bei anfangs mild erscheinenden allergischen Reaktionen ist.

Fall 4 Transfusionsassoziierte Dyspnoe, Tka

Ein 58-jähriger Patient mit AML erleidet 3 Minuten nach Beginn einer Thrombozyten-Transfusion Dyspnoe und Hypoxie ohne relevante hämodynamische Veränderung. Die Symptome sind einige Sekunden nach Unterbruch der Transfusion spontan regredient. Wenige Minuten nach erneuter Aufnahme der Transfusion stellt sich wieder Dyspnoe ein, begleitet von einem Abfall der Sauerstoffsättigung auf 80% unter Umgebungsluft. Auf eine Sauerstoff-Supplementierung spricht der Patient gut an. Auskultatorisch finden sich eine Hypoventilation links basal und RG's rechts basal, was als unverändert gegenüber dem Vorbefund am Morgen vor der Transfusion beurteilt wird. Die Blutgasanalyse unter 2l O₂ zeigt eine leichte Alkalose, O₂ und CO₂ sind beide an der unteren Referenzwertgrenze, im Rx Thorax wird der bekannte Pleuraerguss links festgestellt. Das EKG ist ohne Ver-

änderung gegenüber dem Vorbefund. In der Nacht darauf erleidet der Patient eine erneute Dyspnoe-Episode. Das CT Thorax zeigt keine LE, eine Zunahme des Pleuraergusses sowie beidseits verdickte alveoläre Septen (rechts stärker ausgeprägt).

Kommentar: Diesen Fall haben wir als Transfusionsassoziierte Dyspnoe beurteilt. Eine allergische Reaktion mit ausschliesslich respiratorischer Symptomatik ist zwar möglich, der Auskultationsbefund (ohne Hinweise auf ein broncho-obstruktives Geschehen) und die rasche Spontanregredienz nach Transfusionsunterbruch sind allerdings atypisch. Eine transfusionsassoziierte Volumenüberlastung ist aufgrund der kurzen Infusionsdauer von 3 Minuten und der fehlenden hämodynamischen Veränderungen wenig wahrscheinlich. Gegen ein TRALI sprechen die nahezu normale Blutgasanalyse, das Fehlen milchglasartiger Verschattungen thoraxradiologisch und die rasche Besserung. Aufgrund der positiven «Re-challenge» (Erneutes Auftreten der Symptome nach Wiederaufnahme der Transfusion) haben Melder und Haemovigilance Verantwortlicher den Kausalzusammenhang als sicher beurteilt. Auch für uns ist die hohe Imputabilität klar gegeben. Die Einschätzung des Ereignisses als lebensbedrohlich durch die behandelnden Kliniker übernehmen wir.

Fall 5 Infekt bakteriell, EK

Bei anämisierender, kreislaufrelevanter oberer GI-Blutung unter oraler Antikoagulation tritt bei einer 83-jährigen Patientin nach der Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates Fieber auf. Die immunhätologischen Abklärungen fallen negativ aus, im Restmaterial aus dem Beutel wachsen innerhalb von 24 Std. Klebsiella pneumonia, die initial entnommenen Blutkulturen der Patientin bleiben ohne Wachstum. In weiteren Blutkulturen der Patientin, entnommen 3 Tage nach Transfusion, lässt sich ebenfalls Klebsiella pneumonia nachweisen. Sowohl beim Vergleich der Antibiotogramme als auch in der molekularen Typisierung lassen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Stämmen nachweisen. Die Analysen der Serothekprobe und des Plasmas aus der gleichen Spende bleiben ohne Besonderheit und auch in der erneut und vertieft durchgeführten Anamnese der Spenderin zeigen sich keine Hinweise auf eine Ursache für eine Bakteriämie durch welche der Keim in die Spende hätte gelangen können. In der

Zusammenschau aller Befunde beurteilen der involvierte Blutspendedienst und die Haemovigilance Verantwortliche den Fall als transfusionsassoziierte Sepsis mit Imputability (sehr) wahrscheinlich.

Kommentar: Der gründlichen und umfassenden Abklärung sowie der Einschätzung durch die erwähnten Beteiligten haben wir nichts hinzuzufügen. Obwohl transfusionsübertragene Bakteriämien bei EK selten vorkommen, ist die Abklärung auf eine bakterielle Infektion bei febrilen, transfusionsassoziierten Reaktionen nach Erythrozytentransfusionen weiterhin wichtig, wie dieser Fall illustriert.

Fall 6 TACO, EK

Bei einem 72-jährigen Patienten mit akuter Niereninsuffizienz aufgrund einer thrombotischen Mikroangiopathie bei Pankreaskopfkarcinom unter Chemotherapie sowie Lungenembolie, treten am Ende der Erythrozytentransfusion, verabreicht innerhalb 90 Minuten, Dyspnoe, Angina pectoris, ein Bewusstseinsverlust, eine Zunahme der Herzfrequenz von 96 auf 124 Schläge pro Minute sowie eine Blutdruckanstieg von 150/96 auf 228/128 mm Hg auf. Nach Diuretika-Gabe tritt eine deutliche Verbesserung auf. Die Körpertemperatur ist nicht angestiegen. Die Dokumentenüberprüfung und die immunhämatologischen Abklärungen zeigen keine Auffälligkeiten, eine Produktkultur und eine Blutkultur des Patienten bleiben ohne Wachstum. Die positiven Hämolysezeichen erhöhtes freie Hämoglobin im Plasma von 7.7 mol/l (Referenzwert bis 3.5), Haptoglobin < 0.08 g/l (norm 0.62-1.67), LDH 689 U/l, (alle ohne Vorwerte) werden als im Rahmen der Mikroangiopathie beurteilt. Die als lebensbedrohlich eingeschätzte Reaktion wird als Volumenüberlastung mit Imputability wahrscheinlich gemeldet, wir schliessen uns dieser Einschätzung an.

Kommentar: Die Transfusionsgeschwindigkeit von ca. 3 ml/min (Basierend auf der Transfusionsdauer von 90 Minuten und dem EK-Volumen laut Spezifikation von 275 ± 75 ml) ist für die beiden Risikofaktoren vorbestehende Niereninsuffizienz und Alter über 60 Jahre klar höher als die empfohlenen 1 ml pro Stunde pro Kg Körpergewicht. Auch der Verlauf mit Auftreten der Symptome am Ende der Transfusion und deutlichem Ansprechen auf Diuretika sprechen klar für diese Diagnose.

Fall 7 TACO, EK

Nach einer Knie-Total-Endoprothese Operation wurde einem 82-jährigen Patienten bei einem Hämoglobinwert von 9.8 g/l auf Verordnung des Operateurs innerhalb 1 h ein EK transfundiert, danach 20 mg Furosemid verabreicht und die Transfusion eines 2. EK innerhalb von 90 Minuten vorgenommen. Mit nicht angegebener zeitlicher Latenz tritt ein retrosternales Druckgefühl ohne subjektive Atemnot auf. Klinisch wird die Diagnose einer Volumenüberlastung gestellt, im Verlauf entwickelt sich ein Lungenödem mit Pleuraergüssen beidseits und einem NT-pro-BNP von 4954 (bei nicht angegebenem Vorwert).

Kommentar: Die Transfusion von einem Erythrozytenkonzentrat (275 ± 75 ml) innerhalb einer Stunde bei einem über 80-jährigen Patienten übersteigt klar die empfohlene Geschwindigkeit von 1 ml/Kg KG/h für Patienten mit Risikofaktoren für eine Volumenüberlastung. Die zwischen beiden Transfusionen erfolgte Verabreichung eines Diuretikums ist zwar geeignet, einer Volumenüberlastung vorzubeugen oder diese zu behandeln, allerdings erfolgt auch die zweite Transfusion schneller als empfohlen. Zudem stellt sich die Frage, ob die Indikation zur Transfusion bei einem postoperativen Hämoglobinwert von 9.8g/l tatsächlich gegeben war. Allgemein wird bei Patienten ohne Zeichen einer anämischen Hypoxie bei einem Hämoglobinwert von mehr als 8 g/l eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten nicht empfohlen [7].

5. Literaturverzeichnis

- 1) Brand B, Hartmann K, Kuhn M. Hämovigilanz – eine neue Dienstleistung der SANZ im Auftrag des Blutspendedienstes (BSD) SRK – Hemovigilance – un nouveau service du CSPV à la demande du Service de transfusion sanguine (STS) CRS. Schweizerische Ärztezeitung – Bulletin des médecins suisses – Bollettino dei medici svizzeri, 1996. **77** (1): p. 18-20.
- 2) TRANSFUSIONSMEDIZINISCHE LABORUNTERSUCHUNGEN AN PATIENTENPROBEN EMPFEHLUNGEN der SVTM und der B-CH SRK für Fachpersonen, Laboratorien und medizinische Institutionen zu immunhämatologischen und molekularen Untersuchungen an Patientenblutproben. 2015.
- 3) Gehrie EA, Tormey CA. The Influence of Clinical and Biological Factors on Transfusion-Associated Non-ABO Antigen Alloimmunization: Responders, Hyper-Responders, and Non-Responders. Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie 2014; **41**(6): p. 420-9.
- 4) Kormoczi GF, Mayr WR. Responder individuality in red blood cell alloimmunization. Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie 2014; **41**(6): p. 446-51.
- 5) McCullough, J., et al., Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT Trial. Blood, 2004. **104**(5): p. 1534-41.
- 6) Gelderman, M.P., et al., Ultraviolet B light-exposed human platelets mediate acute lung injury in a two-event mouse model of transfusion. Transfusion, 2011. **51**(11): p. 2343-57.
- 7) Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Bundesärztekammer Deutschland) 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014. http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf, 2014.

Anhang 1:
Kumulierte Meldungen
von 3 regionalen
Blutspendediensten

(Die drei erhaltenen
Tabellen wurden in eine
zusammengeführt.)

Kategorie	Anzahl Ereignisse bei Vollblutspenden				Anzahl Ereignisse bei Apherese				Anzahl Ereignisse Total				Rate: /1000 Spenden*	
	Grad 1*	Grad 2	Grad 3	Sub-total	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Sub-total	Total	Grad 1	Grad 2	Grad 3		Total
A Lokale Symptome / Funktionsbedingt														
A1 Verletzung von Gefässen (Blutaustritt)														
A1.1 Hämatom venos	112	9	1	122	1.12			56	10.18	161	16	1	178	1.55
A1.2 Arterielle Punktion	4	2		6	0.05			0	0.00	4	2		6	0.05
A1.3 Blutung (Hämatom) verzögert	2	4		6	0.05			0	0.00	2	4		6	0.05
A2 Verletzung anderer anatomischer Strukturen (Schmerz)														
A2.1 Nervenreizung	4	2		6	0.05			0	0.00	4	2		6	0.05
A2.2 Nervenverletzung	4	3		7	0.06			0	0.00	4	3		7	0.06
A2.3 Sehnenverletzung				0	0.00			0	0.00	0	0		0	0.00
A2.4 unspezifische Armschmerzen (Infektion / Entzündung)	30	1		31	0.28			7	1.27	37	1		38	0.33
A3 Andere Nebenwirkungen durch Punktion														
A3.1 (Thrombo-) Phlebitis			3	3	0.03			0	0.00	3		3	3	0.03
A3.2 lokale allergische Reaktion	1	1		2	0.01			0	0.00	1	1		2	0.01
Total lokale NW	156	22	4	182	1.67			63	11.45	245	29	4	245	2.14
B Generalisierte Symptome / Vasovagale Kreislaufreaktionen														
B1 VVR Soforttyp	401	48	2	451	4.13			24	4.36	475	51	2	475	4.14
B2 VVR Soforttyp mit Verletzung		9		9	0.08			0	0.00	9	9		9	0.08
B3 VVR verzögert	8	5	3	16	0.15			1	0.18	17	5	3	17	0.15
B4 VVR verzögert mit Verletzung		2		2	0.02			0	0.00	2	2		2	0.02
Total VVR	409	64	5	478	4.38			25	4.55	503	67	5	503	4.39
C Spezifische Nebenwirkungen bei Apherese														
C1 Zitratreaktion				0	0.00			11	2.00	11	4	6	11	0.10
C2 Hämolyse				0	0.00			0	0.00	0	0	0	0	0.00
C3 Generalisierte allergische Reaktion				0	0.00			0	0.00	0	0	0	0	0.00
C4 Luftembolie				0	0.00			0	0.00	0	0	0	0	0.00
Total Apherese NW				0	0.00			11	2.00	11	4	6	11	0.10
D Andere Nebenwirkungen														
D1 Kardiovaskuläre Ereignisse														
D1.1 Angina pectoris				0	0.00			0	0.00	0			0	0.00
D1.2 Myokardinfarkt				0	0.00			0	0.00	0			0	0.00
D1.3 TIA				0	0.00			0	0.00	0			0	0.00
D1.4 Cerebrovaskuläres Ereignis				0	0.00			0	0.00	0			0	0.00
Total Kardiovaskuläre Ereignisse				0	0.00			0	0.00	0			0	0.00
D2 Andere Nebenwirkungen, selten gemeldete Probleme														
D2 Tachykardien/Müdigkeit	2			2	0.02			0	0.00	2	2		2	0.02
Total Andere NW	2			2	0.02			0	0.00	2	2		2	0.02
Total alle NW	567	86	9	662	6.06			99	18.0	761	102	10	761	6.63
Totd				0	0.00			0	0.00	0			0	0.00

*Grad 1 = mild; Grad 2 = moderat; Grad 3 = schwerwiegend (für Details siehe Meldformular)

**Rate = Anzahl Ereignisse pro 1000 Spenden der 3 meldenden regionalen Blutspendedienste

