

Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit

Bei der 62. Sitzung des Arbeitskreises Blut am 14.06.2006
wurde folgendes Votum (V 34) verabschiedet:

Verfahren zur Rückverfolgung (Look Back) (gemäß § 19 Transfusionsgesetz)

Inhalt

Einleitung

Verfahren zur Rückverfolgung

1. Verdacht einer Infektion
2. Untersuchungen
 - A Untersuchungsmaterial
 - B Untersuchungen an Proben der verdächtigen Spende
 - C Untersuchungen an der speziell angeforderten zweiten Blutprobe
 - D Nachuntersuchungsproben
 - E Rückstellproben von Produktionspools
3. Sofortmaßnahmen und Einleitung des Rückverfolgungsverfahrens
4. Meldesysteme und Meldeverpflichtungen bei Verfahren zur Rückverfolgung
5. Unterrichtung der spendenden Person über den festgestellten Infektionsstatus
6. Vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren in Spendeinrichtungen
7. Vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren beim Plasma verarbeitenden Unternehmer
8. Vom Empfänger ausgehendes Rückverfolgungsverfahren
 - A Einleitung des Rückverfolgungsverfahrens
 - B Weiteres Vorgehen bei Blutkomponenten
 - C Weiteres Vorgehen bei Plasmaderivaten

Glossar

- Anhänge:
- A1 - A3 Schemata zum Untersuchungsablauf bei HIV-Infektionen
 - B1 - B2 Schemata zum Untersuchungsablauf bei HBV-Infektionen
 - C1 - C3 Schemata zum Untersuchungsablauf bei HCV-Infektionen
 - D1 – Bewertung des Verdachts einer HIV-, HBV-, und/oder HCV-Übertragung durch Blut oder Blutkomponenten
 - D2 - Bewertung des Verdachts einer HIV-, HBV-, und/oder HCV-Übertragung durch Plasmaderivate

Einleitung:

Durch das „Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG)“ vom 1. Juli 1998 (BGBl. I, S. 1752-1760) und das seit dem 19. Februar 2005 in Kraft befindliche „Erste Änderungsgesetz des TFG und arzneimittelrechtlicher Vorschriften“ (BGBl. I, Nr. 10, S. 234-238) ist festgeschrieben worden, dass Verfahren zur Rückverfolgung durchzuführen sind. Die in der Zwischenzeit durch das Europäische Parlament und den Rat verabschiedete Richtlinien 2002/98/EG und 2005/61/EG fordern ebenfalls die lückenlose Rückverfolgbarkeit in den Mitgliedsstaaten und eine entsprechende Umsetzung in nationale Regularien. Die Überprüfung des Verdachts einer Infektiosität einer spendenden Person und/oder der Möglichkeit einer Infektionsübertragung durch Blut oder Blutprodukte haben sich nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu richten. Dieser Notwendigkeit wurde bislang mit dem Votum 24 des Arbeitskreises Blut vom 8. November 2000 entsprochen. Die Einführung neuer Testverfahren machte eine Neufassung des Votums erforderlich, in der auch die Erfahrung zum Votum 24 und der aktuelle Stand von Wissenschaft und Technik berücksichtigt werden.

Das Votum weist ausdrücklich die Verfahrensweisen für Infektionen mit dem HI-Virus (HIV), dem Hepatitis-C-Virus (HCV) und dem Hepatitis-B-Virus (HBV) aus. Es kann analog auch bei anderen Infektionen mit potenziell schwerwiegendem Verlauf angewendet werden. Für die Vorgehensweise bei Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) im Zusammenhang mit Blut, Plasma und Blutprodukten wurde ein separates Votum verabschiedet (V33).

Das Votum gliedert sich in einen ersten Teil, in dem die Rückverfolgungsverfahren erläutert werden. In den Anhängen A-C 1-3 werden die Untersuchungsabläufe für die einzelnen Infektionen schematisch dargestellt. Diese berücksichtigen die derzeit vorgeschriebenen Testverfahren (Untersuchung auf das Vorliegen von Antikörpern gegen HIV1/2 und HIV-1-NAT, Untersuchung auf das Vorliegen von Antikörpern gegen HCV und HCV-NAT, Untersuchung auf das Vorliegen von Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) sowie die vom Arbeitskreis Blut empfohlene Testung auf Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen (Anti-HBc) und den zum gleichen Thema veröffentlichten Bescheid zum Stufenplan des Paul-Ehrlich-Instituts vom 8.5.06.

Ergänzt wird das Votum durch die Anhänge D1 und D2, in denen die Kriterien für die Bewertung eines Verdachts einer Infektionsübertragung durch Blut und Blutkomponenten (D1) und Plasmaderivate (D2) nach Abschluss des Rückverfolgungsverfahrens ausgeführt werden.

Dieses Votum ersetzt das Votum 24 des Arbeitskreises Blut.

Verfahren zur Rückverfolgung

Im Verfahren zur Rückverfolgung werden die Schritte zusammengestellt, die zu beachten sind, wenn

- a.) bei einem **Spender** von Blut oder Bestandteilen aus Blut eine HIV-, HBV- oder HCV-Infektion festgestellt wurde oder der begründete Verdacht einer Infektion besteht und eine Übertragung der Infektion durch Spenden dieses Spenders nicht ausgeschlossen werden kann,
- b.) bei einem **Empfänger** von Blut oder Blutprodukten eine HIV-, HBV- oder HCV-Infektion festgestellt wird und der begründete Verdacht besteht, dass sie durch Blut oder Blutprodukte verursacht wurde,
- c.) nachträglich festgestellt wird, dass die zur Freigabe genutzten **Testergebnisse** für Virusmarker falsch negativ waren, deshalb zu falschen Ergebnissen geführt haben könnten und der begründete Verdacht besteht, dass das freigegebene Blutprodukt Infektionserreger übertragen könnte.

Durch das Verfahren sollen Infektionsübertragungen durch noch nicht angewendetes Blut oder Blutprodukte verhindert und eventuell stattgefundenene Infektionen durch Blut oder Blutprodukte erkannt werden.

1. Verdacht einer Infektion

- 1.1 Der **Verdacht** einer HIV-, HBV- oder HCV-Infektion **beim Spender** ergibt sich aus wiederholt positiven bzw. reaktiven Ergebnissen von Screeningtests an Untersuchungsproben, die anlässlich der Spende von Blut oder Bestandteilen aus Blut oder zur Freigabe von Quarantäneplasma abgenommen oder auf spezielle Anforderungen gewonnen wurden. Anlass für die Untersuchung von Untersuchungsproben kann auch der Verdacht auf eine Infektion infolge anamnestischer Angaben von Symptomen oder einer Erkrankung sein. Auch die Ergebnisse von Untersuchungen an Nachuntersuchungsproben können den Verdacht einer Infektion auslösen, z. B. infolge von Nachuntersuchungen bei nachträglichen Zweifeln an der Validität eines verwendeten Testsystems.
- 1.2 Der **begründete Verdacht** einer Infektion **beim Spender besteht**, wenn eine Probe mit wiederholt positivem bzw. reaktivem Screeningtest in ergänzenden Tests bestätigt positiv bzw. reaktiv oder unbestimmt reagiert.
Liegt bei begründetem Verdacht auf HIV- oder HCV-Infektion initial ein unbestimmtes Ergebnis vor (siehe Anhang A2, C2), so ist eine Bewertung anhand der Untersuchung der 2. Blutprobe vorzunehmen (siehe Anhang A1, A3 bzw. C1, C3). Ergibt sich auch durch die Untersuchung der 2. Blutprobe ein unbestimmtes Ergebnis, so besteht kein begründeter Verdacht. In diesen Fällen muss das Rückverfolgungsverfahren nicht fortgesetzt werden.
- 1.3 Der **begründete Verdacht** der Übertragung einer HIV-, HBV- oder HCV-Infektion durch Blut und Blutprodukte ergibt sich **beim Empfänger**, wenn eine Infektion nachgewiesen ist und ernstzunehmende Anhaltspunkte (z.B. vor Applikation bekannte negative Serologie, klinische Symptome in zeitlichem Zusammenhang zur Transfusion) bestehen, dass die Infektion durch verabreichte Blutprodukte übertragen wurde.
Bei Verdachtsfällen auf Übertragung einer HIV-, HBV- oder HCV-Infektion, die vor der Einführung einer Testung stattgefunden haben, ist kein Rückverfolgungsverfahren einzuleiten. Solche Fälle sind lediglich nach § 63 b AMG zu melden; das Vorkommnis ist einzustufen als „Kausalität nicht beurteilbar“.
- 1.4 Eine **Infektion** beim **Empfänger** ist **nachgewiesen** bei:
- wiederholt positivem bzw. reaktivem Ergebnis in einem serologischen Testsystem
- UND
- positivem Ergebnis in einem Bestätigungstest
- ODER / UND
- Nachweis von Virusgenom in zwei unabhängigen Untersuchungsproben.
- (siehe auch Anhang D1 u. D2)

2. Untersuchungen

A Untersuchungsmaterial

2.1 Untersuchungen können durchgeführt werden an

- Proben, die anlässlich der Spende von Blut oder Bestandteilen aus Blut gewonnen wurden
- Proben, die für Untersuchungen zur Eignung als Spender gewonnen wurden.
- Proben, die für freigaberelevante Folgeuntersuchungen von Quarantäneplasma abgenommen wurden
- Proben, die zur Untersuchung auf virale Marker speziell angefordert wurden (2. Blutprobe)
- Nachuntersuchungsproben für Blutkomponenten, die anlässlich der Spende von Blut oder Bestandteilen aus Blut oder als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma gewonnen wurden und von der Spendeeinrichtung aufzubewahren sind
- Rückstellproben, die vom Plasma verarbeitenden Unternehmer aus dem Produktionspool gewonnen und aufbewahrt werden.

B Untersuchungen an Proben der verdächtigen Spende

- 2.2 Ergibt die bei der Spende von Blut oder Bestandteilen aus Blut bzw. die zur Freigabe von Quarantäneplasma vorgeschriebene Prüfung auf virale Marker ein wiederholt positives bzw. reaktives Ergebnis, so ist zur weiteren Abklärung des Testergebnisses an Untersuchungsproben derselben Spende der für dieses spezifische Virus empfohlene Untersuchungsgang unverzüglich durchzuführen (Anhang A2, B2, C2).
- 2.3 Werden bei den zusätzlich durchgeführten Testungen nur negative Ergebnisse erhalten, so wird das in der Ersttestung (Screeningtest) erhaltene wiederholt positive bzw. reaktive Testergebnis als nicht bestätigt (falsch positiv / falsch reaktiv) eingestuft.
- 2.4 Wird bei den zusätzlichen Testungen ein bestätigt positives bzw. reaktives Testergebnis festgestellt, gilt der Infektionsverdacht als begründet und die Infektion beim Spender als gesichert. Bei unbestimmten Ergebnissen für HIV bzw. HCV gelten die unter 1.2. genannten Bedingungen.

C Untersuchungen an der speziell angeforderten zweiten Blutprobe

- 2.5 Kann bei der Labordiagnostik zur Feststellung des Infektionsstatus gemäß Anhang A2 und C2 der Verdacht nicht aufgehoben oder sicher bestätigt werden, so soll in der Regel innerhalb von 7 bis 21 Tagen¹ nach der ursprünglichen Blutabnahme eine zweite Blutprobe gewonnen werden. Dies gilt für HIV auch bei bestätigt positiven bzw. reaktiven Testergebnissen zur nochmaligen Bestätigung des Infektionsstatus vor Information und Beratung des Spenders. Die Testungen an der zweiten Blutprobe sind entsprechend den Untersuchungsschemata (Anhang A3, C3) durch die Spende-einrichtung oder im Auftrag der Spende-einrichtung durchzuführen.
- 2.6 Die Testung an der zweiten Blutprobe dient
- der weiteren Abklärung von Testergebnissen
 - bei HIV zur nochmaligen Bestätigung der Infektion vor Information und Beratung des Spenders
- 2.7 Schriftlich mitgeteilte Untersuchungsergebnisse aus weiteren Blutproben von anderen Laboratorien können im Einzelfall anstatt der Untersuchung einer zweiten Probe verwendet werden, wenn Spezifität und Sensitivität der Testverfahren mit den Verfahren der Spende-einrichtung vergleichbar sind.
- 2.8 Diskrepante Testergebnisse zwischen erster und zweiter Blutprobe erfordern im Hinblick auf eine mögliche Verwechslung eine weitere Abklärung durch die Spende-einrichtung.

¹ Eine Frist von wenigstens 7 Tagen sollte möglichst eingehalten werden, um eine beginnende Serokonversion deutlich werden zu lassen.

D Nachuntersuchungsproben

- 2.9 Anlässlich jeder Spende von Blut oder Bestandteilen aus Blut oder Probennahme als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma sollen für Blutkomponenten 1 bis 2 ml Serum/Plasma abgetrennt, schnellstmöglich bei $\leq -30^{\circ}$ C tiefgefroren und bei $\leq -30^{\circ}$ C als Nachuntersuchungsproben aufbewahrt werden. Diese Nachuntersuchungsproben sollen in mindestens zwei Aliquoten in verschließbaren Behältnissen gelagert sein, so dass Kontaminationen vermieden werden.
- 2.10 Nachuntersuchungsproben sind mindestens ein Jahr über die Laufzeit der Blutkomponenten hinaus aufzubewahren.
- 2.11 Die Analyse von Nachuntersuchungsproben dient
- dem Nachvollziehen der zum Zeitpunkt der Spende vorgenommenen Untersuchungen auf Infektionsmarker;
 - der Erhebung zusätzlicher Hinweise auf Infektiosität;
 - im Falle des Nachweises eines Virusgenoms der Identitätsprüfung von Genomsequenzen bei Spender und Empfänger;
 - der Untersuchung auf Krankheitserreger außerhalb der Routinediagnostik.
- 2.12 Wird auf Grund der Ergebnisse der zusätzlichen Testungen gemäß 2.4 das Rückverfolgungsverfahren zur Aufklärung der potenziellen Infektiosität von Vorspenden notwendig, sind die vorhandenen nach 3.3 und 3.4 identifizierten Nachuntersuchungsproben erneut auf das die Rückverfolgung auslösende Virus zu testen. Die Testsysteme sollten sich möglichst von den zum Zeitpunkt der Spende von Blut oder Bestandteilen aus Blut oder der Probennahme als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma verwendeten unterscheiden und durch zusätzliche Tests (z.B. Anti-HBc, Anti-HBe, Anti-HBs, HBV-NAT, HIV-1-NAT, HCV-NAT in der Einzelprobe) ergänzt werden.
- 2.13 Wird bei einem Empfänger eine Infektion nachgewiesen, kann der Vergleich der Virus-Genomsequenzen in der Nachuntersuchungsprobe und beim Empfänger die Ursächlichkeit der verabreichten Blutprodukte belegen oder ggf. ausschließen.

E Rückstellproben von Produktionspools

- 2.14 Von allen Produktionspools müssen zum Zweck der Nachtestung (s. 7.3) ausreichend große Rückstellproben in Aliquoten unter geeigneten Bedingungen mindestens ein Jahr über das Verfalldatum des Blutproduktes mit der längsten Haltbarkeitsdauer hinaus aufbewahrt werden (s. Annex 14 des GMP-Leitfadens²).

² Annex 14 "Manufacture of Products derived from Human Blood or Human Plasma" des GMP-Leitfadens "2003/94/EC "Principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use".

3. Sofortmaßnahmen und Einleitung des Rückverfolgungsverfahrens

Der Entscheidungsgang ist im Anhang A1, B1 und C1 schematisch dargestellt.

- 3.1. Ergibt sich bei einem Spender der Verdacht einer Infektion (1.1) aus einer Untersuchungsprobe, die anlässlich einer Spende von Blut oder Bestandteilen aus Blut oder als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma untersucht wurde, ist hinsichtlich der Sperrung von Spende bzw. Spender gemäß dem Anhang A1, B1 und C1 zu verfahren. Bei Proben, die für Untersuchungen zur Eignung als Spender gewonnen wurden, ist analog vorzugehen.
- 3.2. Ergibt sich aus den Untersuchungen nach 2.4 bei einem Mehrfachspender der begründete Verdacht einer Infektion sind die vorausgehenden Spenden unverzüglich zu ermitteln. Damit ist das Rückverfolgungsverfahren eingeleitet.
- 3.3. Für die Ermittlung von Vorspenden gilt als Stichtag der Entnahmetag der Untersuchungsprobe des Spenders, in der das letzte Mal ein für die Infektion unauffälliger Befund erhoben wurde.

Der Betrachtungszeitraum für die Ermittlung des Stichtages beträgt 5 Jahre vor dem Entnahmedatum der Spende oder Blutprobe, deren Untersuchungsergebnis den Verdacht einer Infektion (1.1) ausgelöst hat.

- 3.4. Es werden die Spende vom Stichtag und alle dem Stichtag
 - bei HIV 12 Wochen
 - bei HCV 12 Wochen
 - bei HBV 16 Wochen

vorausgehenden Spenden identifiziert.³

- 3.5. Alles in der Spendeeinrichtung noch vorhandene Blut bzw. alle noch vorhandenen Bestandteile aus Blut werden ausgesondert und sichergestellt.
- 3.6. Einrichtungen der Krankenversorgung/Ärzte, an die Blutkomponenten aus gemäß 3.4 identifizierten Spenden geliefert wurden, werden unverzüglich benachrichtigt, soweit Blutkomponenten noch in der Laufzeit sind. Sie sondern noch vorhandene Blutkomponenten aus und stellen diese sicher.
- 3.7. Wurde Plasma aus gemäß 3.4 identifizierten Spenden an einen Plasma verarbeitenden Unternehmer geliefert, wird der Plasma verarbeitende Unternehmer unverzüglich über identifizierte Vorspenden informiert.
- 3.8. Ergeben sich nachträglich Hinweise, dass die zur Freigabe einer Spende von Blut oder Bestandteilen aus Blut vorgenommenen Testungen auf Virusmarker möglicherweise falsch negativ waren, gilt die Spende als verdächtig. Der Infektionsstatus des Spenders ist unverzüglich zu ermitteln; eine Risikobewertung ist ggf. mit der zu-

³ Für Plasma zur Fraktionierung gelten derzeit die „Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products“, d. h. 6 Monate (CPMP/BWP/269/95, rev. 3)

ständigen Behörde durchzuführen. Entsprechend dem Ergebnis sind geeignete Sofortmaßnahmen einzuleiten.

4. Meldesysteme und Meldeverpflichtungen bei Verfahren zur Rückverfolgung

4.1 Die Spendeinrichtung unterhält ein Meldesystem, das bei **begründeten Verdacht** einer Infektion beim **Spender** die unverzügliche Benachrichtigung von Einrichtungen der Krankenversorgung/Ärzten im Rahmen der Sofortmaßnahmen (3.6) sicherstellt.

Zum gleichen Zweck ist ein Meldesystem zur gegenseitigen Unterrichtung zwischen der Spendeinrichtung und dem Plasma verarbeitenden Unternehmer einzurichten (3.7).

4.2 Ergibt sich bei einem **Empfänger** der **begründete Verdacht** einer Infektion (1.3), bestehen die Unterrichtungspflichten nach § 16 TFG. Ebenso sind die Anzeigepflichten, die sich aus dem AMG ergeben, zu beachten (§ 63b AMG, Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen an die zuständige Bundesoberbehörde innerhalb von 15 Tagen). Hierzu werden Meldeformulare von der zuständigen Bundesoberbehörde zur Verfügung gestellt.

Die Meldungen an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bleiben unberührt.

4.3 Die unverzügliche Meldung der Einleitung eines Rückverfolgungsverfahrens an die zuständigen Behörden regelt sich nach § 19 (1). TFG. Für die vom Spender ausgehenden Rückverfolgungsverfahren stehen eine Erläuterung sowie ein für diese Meldung empfohlener Meldebogen bei der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz (ZLG) im Internet zum Download bereit.

4.4 Gemäß § 7 (1) Infektionsschutzgesetz (IfSG) ist der direkte oder indirekte Nachweis einer Hepatitis B namentlich an das Gesundheitsamt zu melden, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion hinweisen. Der Nachweis einer Hepatitis-C-Infektion ist namentlich an das Gesundheitsamt zu melden, soweit nicht bekannt ist, dass eine chronische Infektion vorliegt. Die namentliche Meldung muss unverzüglich, spätestens innerhalb von 24 Stunden nach erlangter Kenntnis erfolgen.

Gemäß § 7 (3) IfSG ist der indirekte oder direkte Nachweis einer Infektion mit *Treponema pallidum* oder HIV nicht-namentlich innerhalb von 14 Tagen an das Robert Koch-Institut zu melden. Die hierzu erforderlichen Meldeformulare können beim Robert Koch-Institut angefordert werden. Für die Meldepflichten nach IfSG wird auf die entsprechenden Falldefinitionen verwiesen.

4.5 Gemäß § 22 Transfusionsgesetz sind die Träger der Spendeinrichtungen verpflichtet, getrennt nach den einzelnen Spendeinrichtungen vierteljährlich und jährlich unter Angabe der Gesamtzahl der getesteten Personen eine anonymisierte Liste über die Anzahl der spendenden Personen, die auf einen Infektionsmarker bestätigt positiv getestet worden sind, zu erstellen. Diese Daten sind nach weiteren im § 22 TFG und in der dazu gehörigen Meldeverordnung dargelegten Kriterien aufzuschlüsseln und der zuständigen Bundesoberbehörde zu übermitteln.

Die Daten zu Infektionen bei Spendern von Plasma zur Fraktionierung sind zusätzlich jährlich gemäß den Vorgaben der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) an diese zu melden.⁴

5. Unterrichtung der spendenden Person über den festgestellten Infektionsstatus

- 5.1 Ergibt sich aus der Analyse von Untersuchungsproben, die anlässlich der Spende von Blut oder Bestandteilen aus Blut oder zur Qualifizierung von Spendern oder als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma oder auf spezielle Anforderung gewonnen oder als Nachuntersuchungsprobe aufgehoben wurden, ein bestätigt positives Laborergebnis (Anhang A2, B2, C2) und damit ein begründeter Verdacht einer Infektion (siehe 1.2.) wird der Spender durch die für die Befundmitteilung von der Spendeinrichtung benannte ärztliche Person und/oder den von ihm angegebenen Arzt seines Vertrauens unverzüglich informiert. Diese Information, Aufklärung und Beratung ist in jedem Einzelfall nach Art und Umfang festzulegen und zu dokumentieren. Bei HIV ist vor Information des Spenders eine nochmalige Bestätigung der Infektion aus einer 2. Blutprobe erforderlich (siehe Anhang A2, A3)
- 5.2 Kann ein initialer Infektionsverdacht, über den der Spender informiert wurde, durch Nachuntersuchungen nicht bestätigt werden, ist dieser in angemessener Form durch eine von der Spendeinrichtung benannte ärztliche Person zu informieren und zu beraten.
- 5.3. Bei wiederholt unbestimmten Untersuchungsergebnissen (siehe Anhang A2, A3, C2, C3) ohne begründeten Verdacht einer Infektion sollte die Information und Beratung des Spenders analog 5.1. erst nach Vorliegen der Ergebnisse der 2. Blutprobe vorgenommen werden. Die Entscheidung für eine zeitweise oder dauerhafte Sperrung des Spenders obliegt der für die Befundmitteilung von der Spendeinrichtung benannten ärztlichen Person (siehe Anhang A1, C1).
- 5.4 Ergibt die HBV-Labordiagnostik beim Spender einen Zustand nach HBV-Infektion (siehe Anhang B2), erfolgt eine Information und Beratung des Spenders analog 5.1.
- 5.5 Kann innerhalb von 5 Wochen nach dem Entnahmedatum der Spende der Infektionsstatus nicht sicher festgestellt werden, ist der Spender analog 5.1 zu informieren und eine Beratungsmöglichkeit anzubieten.

⁴ siehe auch EMA/CPMP/BWP/3794/03

6. Vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren in Spendeinrichtungen

- 6.1 Ergibt sich bei einem Mehrfachspender der begründete Verdacht einer Infektion gemäß 2.4, so ist das Rückverfolgungsverfahren zur Aufklärung der potenziellen Infektiosität von vorhandenen oder schon verabreichten Blut und Blutprodukten aus Vorgespenden durchzuführen.
- 6.2 Von nach 3.3 und 3.4 identifizierten Untersuchungsproben oder Spenden werden die früher erhobenen Untersuchungsergebnisse anhand der Dokumentation überprüft.
- 6.3 Nachuntersuchungsproben und evtl. verfügbare Untersuchungsproben von Entnahmen, die im nach 3.4 definierten Zeitraum auch unabhängig von Spenden gewonnen wurden, werden auf das die Rückverfolgung auslösende Virus entsprechend 2.12, Satz 2 untersucht.
- 6.4 Werden bei der Untersuchung dieser Proben negative Ergebnisse erhalten, wird das Rückverfolgungsverfahren beendet.
- 6.5 Werden bei der Untersuchung dieser Probe(n) Ergebnisse erhalten, die darauf hinweisen, dass der Spender schon zum Zeitpunkt der Probennahme infektiös gewesen sein kann, wird der Stichtag nach 3.3 neu festgelegt und analog verfahren.
- 6.6 Ist eine Untersuchung der Nachuntersuchungsproben nicht möglich, wird das Rückverfolgungsverfahren mit der Untersuchung der Empfänger der letzten negativen Vorgespende und der vorangegangenen Spenden aus dem Zeitraum
- bei HIV 12 Wochen
 - bei HCV 12 Wochen
 - bei HBV 16 Wochen

fortgeführt. Wenn die Empfänger von Blutkomponenten dieser Spenden nicht verfügbar sind, ist das Rückverfolgungsverfahren beendet.

- 6.7 Wurden nach 6.5 zusätzliche Spenden identifiziert, werden evtl. in der Spendeinrichtung noch vorhandene Blut oder Bestandteile aus Blut ebenfalls sichergestellt und ausgesondert sowie Einrichtungen der Krankenversorgung/Ärzte (3.6) und Plasma verarbeitende Unternehmen (3.7) unverzüglich unterrichtet.
- 6.8 Der Plasma verarbeitende Unternehmer, an den Plasma aus identifizierten Spenden geliefert und der entsprechend 3.7 benachrichtigt wurde, wird über die Überprüfung der früher erhobenen Untersuchungsergebnisse (6.2) und die Ergebnisse an den Nachuntersuchungsproben (6.3) unverzüglich, spätestens 5 Wochen nach Entnahmedatum der den Verdacht einer Infektion auslösenden Blutentnahme, unterrichtet.
- 6.9 Einrichtungen der Krankenversorgung/Ärzte, an die Blutkomponenten aus identifizierten Spenden geliefert und die entsprechend 3.6 benachrichtigt wurden, werden über die Überprüfung der früher erhobenen Untersuchungsergebnisse (6.2) und die Ergebnisse an den Nachuntersuchungsproben (6.3) unverzüglich, spätestens 5 Wochen nach Entnahmedatum der den Verdacht einer Infektion auslösenden Blutentnahme, unterrichtet.

- 6.10 Die Einrichtungen der Krankenversorgung/Ärzte ermitteln die Empfänger von Blutkomponenten aus identifizierten Spenden und leiten gemäß § 19 (1) Satz 6-8 TFG entsprechende Maßnahmen ein, wenn bei der Unterrichtung nach 6.9 kein negatives Ergebnis mitgeteilt wurde und ein begründeter Verdacht besteht bzw. eine Untersuchung der Nachuntersuchungsproben nicht möglich ist.
- 6.11 Ergibt die Nachuntersuchung des/der Empfänger(s) Befunde, die eine Infektion ausschließen (Anhang D1), schließt die Spendeinrichtung das Rückverfolgungsverfahren ab.
- 6.12 Ergibt sich bei einem oder mehreren Empfängern der begründete Verdacht einer Infektion, überprüft die Spendeinrichtung durch geeignete Untersuchungen (z.B. vergleichende Genomanalyse), ob das verabreichte Blut oder Blutkomponenten ursächlich sein können (Anhang D1).
- 6.13 Ist die Ursächlichkeit von verabreichtem Blut oder von Blutkomponenten für die Infektion beim Empfänger gesichert (Anhang D1), ist der Rückverfolgungszeitraum nach Ermittlung eines neuen Stichtages (3.3) neu festzulegen (3.4).
- 6.14 Der die Untersuchung veranlassende Arzt ist dafür verantwortlich, dass der/die Empfänger über das Ergebnis der Untersuchung unterrichtet und beraten wird/werden.
- 6.15 Können keine Empfänger in dem nach 3.4 festgelegten Zeitraum ermittelt werden und ergibt sich kein neuer Rückverfolgungszeitraum nach 6.5, schließt die Spendeinrichtung das Rückverfolgungsverfahren ab.
- 6.16 Die Spendeinrichtung wird unverzüglich von den Einrichtungen der Krankenversorgung/Ärzten über die Durchführung und Befunde von Nachuntersuchungen bei Empfängern unterrichtet.
- 6.17 Die zuständigen Behörden werden über die Ergebnisse des Rückverfolgungsverfahrens informiert.

7. Vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren beim Plasma verarbeitenden Unternehmer

- 7.1 Erhält der Plasma verarbeitende Unternehmer auf Grund eines begründeten Infektionsverdachtes bei einem Spender nach 3.7 Meldung über identifizierte Vorspenden, aus denen Plasma zur Weiterverarbeitung/Fraktionierung an ihn geliefert wurde, so werden noch nicht verarbeitete identifizierte Spenden sichergestellt und von der Verarbeitung ausgeschlossen.
- 7.2 Zusätzlich zu den Maßnahmen unter 7.1 sind für bereits verarbeitete Spenden aus dem nach 3.4 festgelegten Zeitraum am Produktionspool die Ergebnisse der Prüfung auf Infektionsparameter (z. B. NAT-Ergebnisse für HIV und/oder HBV und/oder HCV) an Hand der Dokumentation zu überprüfen und gegebenenfalls das Testprogramm an Rückstellproben des Produktionspools sachgerecht zu ergänzen.
- 7.3 Besteht auf Grund der Untersuchungsergebnisse von Nachuntersuchungsproben der Verdacht, dass der Spender bereits zu einem früheren Zeitpunkt infektiös gewesen ist, sind für bereits verarbeitete Spenden am Produktionspool an Hand der Dokumentation die Ergebnisse der Prüfung auf Infektionsparameter (z. B. NAT-Ergebnisse für HIV und/oder HBV und/oder HCV) zu überprüfen und gegebenenfalls das Testprogramm an Rückstellproben des Produktionspools sachgerecht zu ergänzen.
- 7.4 Bei negativem Testergebnis einer nach dem Stand der Technik ausreichend empfindlichen NAT oder eines vergleichbar empfindlichen Virusnachweisverfahrens am Produktionspool kann davon ausgegangen werden, dass die Virussicherheit bezüglich der untersuchten Viren entsprechend der Validierung der Herstellungsverfahren gegeben ist und keine weiteren Maßnahmen erforderlich sind.
- 7.5 Ist die NAT oder ein vergleichbar empfindlicher Virusnachweis an einem Produktionspool positiv oder aus technischen Gründen (z.B. Inhibition der Polymerase, Zerstörung der Nukleinsäure) nicht durchführbar, ist unverzüglich eine Risikobewertung gemäß 7.6 vorzunehmen.
- 7.6 Die Risikobewertung basiert auf den Ergebnissen der experimentellen Prüfung des Verfahrens zur Eliminierung und/oder Inaktivierung von Viren (CPMP/BWP/268/95 u. CPMP/BWP/269/95 rev.3), der Überprüfung der ordnungsgemäßen Herstellung der Charge sowie Art und Menge der festgestellten oder vermuteten Kontamination des (oder der) Produktionspools. Es ist das Ziel der Risikobewertung, aus den erhobenen Daten abzuleiten, ob die überprüfte Charge die für die Anwendung am Menschen erforderliche Qualität und Unbedenklichkeit aufweist.
Ergibt sich der begründete Verdacht, dass bei der Anwendung der Plasmaderivate eine Übertragung des Erregers möglich ist, darf das Produkt vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in den Verkehr gebracht werden. Sind die Produkte bereits im Verkehr, sind die notwendigen Meldungen an die zuständigen Behörden vorzunehmen und nach Bewertung ist über einen Rückruf zu entscheiden.

8. Vom Empfänger ausgehendes Rückverfolgungsverfahren

A Einleitung des Rückverfolgungsverfahrens

- 8.1 Ergibt sich bei einem Empfänger der Nachweis einer Infektion und der begründete Verdacht einer Übertragung durch Blutprodukte (1.3), wird vom behandelnden Arzt bzw. der Einrichtung zur Krankenversorgung gemeinsam mit dem Transfusionsverantwortlichen/Transfusionsbeauftragten ein Rückverfolgungsverfahren eingeleitet.
- 8.2 Von dem behandelnden Arzt bzw. der Einrichtung der Krankenversorgung werden alle dem Empfänger verabreichten Blutprodukte und die zugeordneten pharmazeutischen Unternehmer ermittelt.
- 8.3 Die pharmazeutischen Unternehmer werden unverzüglich über den Infektionsverdacht und die verabreichten Blutprodukte unterrichtet. Der pharmazeutische Unternehmer führt das Rückverfolgungsverfahren fort und unterrichtet über das Ergebnis den verantwortlichen Arzt, der seinerseits den Empfänger sachgerecht unterrichtet und berät. Die Meldeverpflichtungen entsprechend 4. sind zu beachten.

B Weiteres Vorgehen bei Blutkomponenten

- 8.4 Der pharmazeutische Unternehmer, der die verabreichten Blutkomponenten hergestellt hat, veranlasst die Identifikation der zugehörigen Spender.
- 8.5 Eventuell vorhandene Blutkomponenten aus Spenden der implizierten Spender werden identifiziert, sichergestellt, ausgesondert und evtl. asserviert.
- 8.6 Von identifizierten Spenden, aus denen andere als dem infizierten Empfänger verabreichte Blutkomponenten hergestellt wurden, werden die früher erhobenen Laborbefunde an Hand der Dokumentation überprüft.
- 8.7 Die Spendeeinrichtung ermittelt, ob spätere Untersuchungen an dem/den Spender(n) eine entsprechende Infektion ausschließen oder unwahrscheinlich machen:
- falls der Spender 12 Wochen oder später nach der Spende Anti-HIV, HIV-1-NAT, Anti-HCV und HCV-NAT negativ war, ist die verdächtige Spende als nicht infektiös hinsichtlich HIV und HCV zu werten;
 - falls der Spender 16 Wochen oder später Anti-HBc und HBsAg und HBV-NAT negativ war, ist die verdächtige Spende als nicht infektiös hinsichtlich HBV zu werten.
- 8.8 Ist eine Infektion nach 8.7 nicht ausgeschlossen, werden vorhandene Nachuntersuchungsproben der identifizierten Spenden der verabreichten Blutkomponenten auf das die Rückverfolgung auslösende Virus entsprechend 2.12, Satz 2 untersucht.
- 8.9 Liegen keine zur Abklärung beitragenden Untersuchungsergebnisse vor, wird der Spender unverzüglich zu einer Nachuntersuchung aufgefordert. Die Blutabnahme er-

folgt so bald wie möglich. Liegt die implizierte Spende vom Zeitpunkt der neuerlichen Probennahme weniger als

- 12 Wochen bei HIV
- 12 Wochen bei HCV
- 16 Wochen bei HBV

zurück, muss zusätzlich zu dieser Probe eine weitere Blutprobe zu einem Zeitpunkt 12 Wochen bei HIV- und HCV-Infektion und 16 Wochen bei HBV-Infektion nach der implizierten Spende genommen werden.

- 8.10 Wird ein Spender identifiziert, bei dem der begründete Verdacht einer Infektion besteht, muss ein Rückverfolgungsverfahren entsprechend Kapitel 6 durchgeführt werden.
- 8.11 Falls keine Untersuchungsergebnisse vom Spender durch eine Nachuntersuchung erhalten werden können, wird das vom Spender ausgehende Rückverfolgungsverfahren dennoch eingeleitet.
- 8.12 Die Beurteilung des Kausalzusammenhangs ist nach § 63b AMG vorgeschrieben und richtet sich nach dem Anhang D1.

C Weiteres Vorgehen bei Plasmaderivaten

- 8.13 Bei Plasmaderivaten wird die Dokumentation der NAT- Prüfung der Produktionspools auf HIV und/oder HCV und/oder HBV überprüft und das Testprogramm gegebenenfalls entsprechend 2.12 sachgerecht ergänzt. Ist die NAT oder ein vergleichbar empfindlicher Virusnachweis positiv, so ist ein Sequenzvergleich der aus dem Plasmapool bzw. beim Empfänger isolierten Genome durchzuführen.
- 8.14 Der pharmazeutische Unternehmer berichtet der zuständigen Bundesoberbehörde über die Ergebnisse der Untersuchungen gemäß § 63b AMG.

Für den Arbeitskreis Blut:

Prof. Dr. R. Burger, Vorsitzender
Dr. R. Offergeld, Geschäftsführerin

Glossar

AMG: Arzneimittelgesetz

Analytische Sensitivität: In diesem Votum gleichzusetzen mit Nachweisgrenze. Nach den CTS (Common Technical Specifications) die Konzentration, bei der 95% der Ansätze reaktiv sind.

Bestandteile aus Blut: Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten, Lymphozyten, dendritische Zellen, Stammzellen, Plasma.

Blut (Vollblut): Sämtliche nativen Bestandteile enthaltendes Blut.

Blutkomponenten: Zelluläre Blutprodukte wie Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Granulozytenkonzentrate, Stammzellpräparate und gefrorenes Frischplasma (GFP).

Blutprodukte (Begriff des Transfusionsgesetzes): Blutzubereitungen im Sinne des § 4 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes, Sera aus menschlichem Blut im Sinne des § 4 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes und Blutbestandteile, die zur Herstellung von Wirkstoffen oder Arzneimitteln bestimmt sind.

Empfänger: Eine Person (weiblich oder männlich), auf die Blut, Bestandteile aus Blut bzw. Blutprodukte übertragen worden sind.

HBV: Hepatitis-B-Virus

HBc: Hepatitis-B-Core-Antigen

HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen

HCV: Hepatitis-C-Virus

HIV: Humanes Immunschwächevirus

Mehrfachspender: Spender (weiblich oder männlich), für die der Spendeinrichtung eine Vorspende mit Laborbefund vorliegt.

Nachuntersuchungsproben: Anlässlich einer Spende von Blut oder Bestandteilen aus Blut aufbewahrte Untersuchungsproben eines Spenders, die im Falle eines Rückverfolgungsverfahrens die Rückverfolgbarkeit durch Nachuntersuchung der Ausgangsspende auf Infektionsmarker ermöglichen.

NAT: Nukleinsäure-Amplifikations-Technik

Plasma zur Weiterverarbeitung/Fraktionierung: Plasma, aus dem SD-Plasma oder Plasmaderivate hergestellt werden.

Plasmaderivate: Blutprodukte wie Faktorenkonzentrate, Prothrombinkomplex, Immunglobuline und Albumin, die aus Plasmapools durch Fraktionierung und ggf. weitere spezielle Aufreinigungsschritte hergestellt werden. Sie werden Verfahren zur Virusinaktivierung/-abreicherung unterzogen.

Produktionspool: Gepooltes Plasma, aus dem SD-Plasma oder Plasmaderivate hergestellt werden.

Quarantäneplasma: Gefrorenes Frischplasma (GFP), das erst in Verkehr gebracht werden darf, wenn Untersuchungen am Spenderblut frühestens 4 Monate nach der Spende erneut alle Freigabekriterien erfüllen.

Rückstellproben: Proben aus Produktionspools zur Herstellung von SD-Plasma und Plasmaderivaten. Sie sind Muster von Ausgangsstoffen im Sinne der Betriebsordnung für Pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV).

Rückverfolgbarkeit: Fähigkeit, jede einzelne Einheit von Blut oder Bestandteilen aus Blut vom Spender bis zur endgültigen Verwendung und umgekehrt zu verfolgen, gleichgültig ob es sich dabei um einen Empfänger, einen Hersteller von Arzneimitteln oder um die Beseitigung handelt.

SD-Plasma: Plasma, das mit dem Solvens-Detergens-Verfahren virusinaktiviert wurde

Spende: Die Spende ist die bei Menschen entnommene Menge an Blut oder Blutbestandteilen, die Wirkstoff oder Arzneimittel ist oder zur Herstellung von Wirkstoffen oder Arzneimitteln und anderen Produkten zur Anwendung beim Menschen bestimmt ist.

Spender: Die spendende Person (weiblich oder männlich).

Spendeeinrichtung: Eine Einrichtung, die Spenden entnimmt oder deren Tätigkeit auf die Entnahme von Spenden und, soweit diese zur Anwendung bestimmt sind, auf deren Testung, Verarbeitung, Lagerung und das Inverkehrbringen gerichtet ist.

TFG: Transfusionsgesetz

Vorliegende Ergebnisse: Schriftlich oder elektronisch dokumentierte und validierte Laborergebnisse, die von einer autorisierten Person freigegeben worden sind.