

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

Bei der 87. Sitzung des Arbeitskreises Blut am  
14.05.2019 wurde folgendes Votum (V 47)  
verabschiedet

## Einleitung

Gemäß §§ 16 und 19 TFG sind Rückverfolgungsverfahren durchzuführen. Die Überprüfung des Verdachts einer Infektion bei einer spendenden Person und/oder der Möglichkeit einer Infektionsübertragung durch Blutprodukte richten sich nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis. Dieser Notwendigkeit wurde bislang mit den Voten 34, 35 und 42 des Arbeitskreises Blut entsprochen. Die Einführung neuer Testverfahren machte eine Neufassung des Votums erforderlich.

Das Votum weist ausdrücklich die Verfahrensweisen für Infektionen mit dem Humanes Immunschwäche-Virus (HIV), dem Hepatitis-C-Virus (HCV), dem Hepatitis-B-Virus (HBV) und dem Hepatitis-E-Virus (HEV) aus. Es kann analog auch bei anderen Infektionen mit potentiell 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 (V 46).

Das Votum gliedert sich in einen ersten Teil, in dem die Rückverfolgungsverfahren erläutert werden. In den Anhängen A, B, C und D werden die Untersuchungsabläufe für HIV-, HBV-, HCV- und HEV-Infektionen bei der spendenden Person schematisch dargestellt und Testsensitivitäten festgelegt.

Ergänzt wird das Votum durch den Anhang E, in dem die Kriterien für die

Bewertung eines Verdachts einer Infektionsübertragung durch Blutprodukte nach Abschluss des Rückverfolgungsverfahrens ausgeführt werden.

Dieses Votum ersetzt die Voten 34, 35 und 42 des Arbeitskreises Blut.

## Verfahren zur Rückverfolgung

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

- a) bei einer spendenden Person eine Infektion mit HIV, mit Hepatitis-Viren oder anderen Erregern, die zu schwerwiegenden Krankheitsverläufen führen können, festgestellt wurde. Als Infektion ist auch der spezifische Antikörpernachweis ohne Erregernachweis zu verstehen.
- b) bei einer mit Blutprodukten behandelten Person eine Infektion, insbesondere mit HIV, HBV, HCV oder HEV festgestellt wird und der begründete Verdacht besteht, dass sie durch Blutprodukte verursacht wurde,
- c) nachträglich festgestellt wird, dass die zur Freigabe genutzten Testergebnisse für Infektionsmarker 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 angewendete Blutprodukte verhindert und

eventuell stattgefunden Infektionen durch Blutprodukte erkannt werden. Die dafür vorgesehenen Meldewege und Meldepflichtungen sind in den Abschnitten 4 bis 7 dargestellt.<sup>1</sup>

Die spendende Person soll bei bestätigtem Infektionsverdacht eingehend aufgeklärt und beraten werden, insbesondere über Therapiemöglichkeiten.

Die im Rahmen des Verfahrens zur Rückverfolgung durchgeführten Maßnahmen sind gemäß § 19 TFG für Zwecke weiterer Rückverfolgungsverfahren und der Risikoerfassung nach dem Arzneimittelgesetz zu dokumentieren.

## 1. Auffällige Untersuchungsergebnisse

### 1.1 Verdacht einer Infektion bei der spendenden Person

**1.1.1** Der Verdacht einer Infektion bei der spendenden Person ergibt sich aus wiederholt positiven bzw. reaktiven Ergebnissen an Untersuchungsproben, die anlässlich der Spende oder zur Freigabe von Plasma zur Transfusion aus der Quarantänelagerung abgenommen wurden.

Auch die Ergebnisse von Untersuchungen an Nachuntersuchungsproben (NUP) oder auf spezielle Anforderung gewonne-

<sup>1</sup> Für Plasma zur Fraktionierung gelten (darüber hinaus) die Anforderungen gemäß „Guideline on plasma-derived medical products“ (EMA/CHMP/706271/2010)

ne Untersuchungsproben können den Verdacht einer Infektion auslösen, z. B. infolge anamnestischer Angaben von Symptomen, einer Erkrankung oder von Nachuntersuchungen bei nachträglichen Zweifeln an der Validität eines verwendeten Testsystems.

**1.1.2** Die Infektion bei der spendenden Person ist bestätigt, wenn eine Probe mit wiederholt reaktivem und/oder positivem Screeningtest in ergänzenden Tests bestätigt positiv reagiert oder durch weiterführende Untersuchungen der initiale Befund als spezifisch angesehen wird. Diese Untersuchungen können grundsätzlich abschließend aus der initialen Untersuchungsprobe durchgeführt werden.

**1.1.3** Liegt ein unbestimmtes Ergebnis vor, so ist eine Bewertung anhand der Untersuchung der 2. Blutprobe vorzunehmen. Ergibt sich auch durch die Untersuchung der 2. Blutprobe ein unbestimmtes Ergebnis, so besteht kein Infektionsverdacht. In diesen Fällen muss das Rückverfolgungsverfahren nicht fortgesetzt werden.

## 1.2 Verdacht einer Infektion bei einer mit Blutprodukten behandelten Person

**1.2.1** Eine Infektion bei einer mit Blutprodukten behandelten Person wird gemäß den gültigen nationalen bzw. internationalen Leitlinien<sup>2,3</sup> zur Diagnostik nachgewiesen. Der schriftliche Befund ist an die betroffene Blutspendeeinrichtung weiterzuleiten. Weitere Meldewege und Meldeverpflichtungen sind in den Abschnitten 4 bis 7 dargestellt.

**1.2.2** Der begründete Verdacht der Übertragung einer Infektion durch Blutprodukte ergibt sich bei einer mit Blutprodukten behandelten Person, wenn eine Infektion nachgewiesen ist und ernst zu

nehmende Anhaltspunkte (z. B. vor Applikation bekannte negative Serologie-/NAT-Ergebnisse; Serokonversion, Virusnachweis mit oder ohne klinische Symptome in zeitlichem Zusammenhang zur Transfusion) bestehen, dass die Infektion durch verabreichte Blutprodukte übertragen wurde (Anhang E).

## 2. Untersuchungen

### A Untersuchungen an initial auffälligen Proben der spendenden Person

**2.1** Ergibt die Testung von Untersuchungsproben ein wiederholt reaktives und/oder positives Ergebnis, so ist zur weiteren Abklärung des Testergebnisses an derselben Untersuchungsprobe der für dieses spezifische Virus empfohlene Untersuchungsgang unverzüglich durchzuführen (Anhänge A2, B2, C2, D).

**2.2** Werden bei den zusätzlich durchgeführten Testungen nur negative Ergebnisse erhalten, so wird das in der Ersttestung (Screeningtest) erhaltene wiederholt reaktive und/oder positive Testergebnis als nicht bestätigt eingestuft.

**2.3** Bei bestätigter Infektion oder unbestimmtem Ergebnis gemäß der Anhänge A2, B2, C2 bzw. D sind die betroffenen spendenden Personen eingehend aufzuklären und zu beraten.

### B Untersuchungen an der speziell angeforderten zweiten Blutprobe

**2.4** Ist bei der Labordiagnostik zur Feststellung des Infektionsstatus gemäß Anhang A2 und C2 das Ergebnis unbestimmt, so soll innerhalb von 7 bis 21 Tagen nach der ursprünglichen Blutabnahme eine zweite Blutprobe gewonnen werden. Eine Frist von wenigstens 7 Tagen ist einzuhalten, um eine beginnende Serokonversion deutlich werden zu lassen.

Die Testungen an der zweiten Blutprobe sind entsprechend den Untersuchungsschemata (Anhang A3, C3) durch die Spendeeinrichtung oder im Auftrag der Spendeeinrichtung durchzuführen.

## C Nachuntersuchungsproben (NUP)

**2.5** Anlässlich jeder Spende zur Herstellung von Blutkomponenten zur allogenen Transfusion sollen mindestens 1,5 ml Serum/Plasma abgetrennt und bei  $\leq -30$  °C als NUP aufbewahrt werden. Diese NUP sollen in mindestens zwei Aliquoten in verschließbaren Behältnissen gelagert sein. Das Volumen der NUP muss so gewählt sein, dass eine Nachtestung mittels NAT sichergestellt ist.

**2.6** NUP sind ein Jahr über den Ablauf des Verfalldatums des letzten Produkts der Spende hinaus, mindestens jedoch 3 Jahre aufzubewahren.

**2.7** Die Analyse von NUP dient

- der Erhebung zusätzlicher Hinweise auf Infektiosität im Rahmen der Rückverfolgung;
- der Abklärung eventueller retrospektiv bekannt gewordener Probleme bei der Testung;
- im Falle des Nachweises eines Virusgenoms der Identitätsprüfung von Genomsequenzen bei der spendenden Person und der mit Blutprodukten behandelten Person;
- der Untersuchung auf Krankheitserreger außerhalb der Routinediagnostik im Rahmen der Rückverfolgung.

**2.8** Wird auf Grund der Ergebnisse der Testungen gemäß 2.3, bzw. bei unbestimmtem Testergebnis gemäß 2.4, das Rückverfolgungsverfahren zur Aufklärung der potenziellen Infektiosität von Vorspenden notwendig, sind die vorhandenen nach 3.3 und 3.4 identifizierten NUP mittels einer sensitiven Einzelspenden-NAT auf den die Rückverfolgung auslösenden Erreger zu testen. Die analytische Sensitivität dieser Testungen ist entsprechend der Vorgaben in den Anhängen A2, B2, C2 und D zu wählen.

**2.9** Wird bei einer mit Blutprodukten behandelten Person eine Infektion nachgewiesen, kann der Vergleich der Virus-Genomsequenzen aus Blut der spendenden Person und des Bluts einer mit Blutprodukten behandelten Person die Ursäch-

<sup>2</sup> AWMF; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (<https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>).

<sup>3</sup> Empfehlungen der Europäischen Vereinigung für das Studium der Leber (EASL, <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/EASL-CPG-hepatitis-E-virus-infection.pdf>).

lichkeit der verabreichten Blutprodukte belegen oder ggf. ausschließen.

### 3. Sofortmaßnahmen und Einleitung des Rückverfolgungsverfahrens

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

**3.1** Ergibt sich bei einer spendenden Person der Verdacht einer Infektion (1.1), ist hinsichtlich der Sperrung von Spende bzw. spendender Person gemäß dem Anhang A1, B1, C1 bzw. D zu verfahren.

**3.2** Bei bestätigter Infektion oder unbestimmtem Ergebnis gemäß der Anhänge A2, B2, C2 bzw. D sind die vorausgehenden Spenden unverzüglich zu ermitteln. Damit ist das Rückverfolgungsverfahren eingeleitet.

**3.3** Der Betrachtungszeitraum für die Ermittlung des Stichtages beträgt 3 Jahre für HIV, HBV und HCV und 6 Monate für HEV vor dem Entnahmedatum der Spende oder Blutprobe, deren Untersuchungsergebnis den Verdacht einer Infektion (1.1) ausgelöst hat.

**3.4** Für die Ermittlung von Vorspenden gilt als Stichtag der Entnahmetag der Untersuchungsprobe der spendenden Person, in der das letzte Mal im Screening ein für den Erreger negatives Ergebnis erhoben wurde bzw. von denen für HEV kein Screening-Testergebnis vorliegt. Wird bei der Nachuntersuchung der Stichtagsspende ein positives Ergebnis festgestellt, wird der Stichtag neu festgelegt.

#### HIV, HCV, HEV

Alle Spenden im Zeitraum von 12 Wochen vor der Stichtagsprobe werden identifiziert. Das Rückverfolgungsverfahren kann abgeschlossen werden, sobald in der NUP der Stichtagsspende ein negatives Einzelspenden-NAT (ID-NAT) Ergebnis für HIV, HCV bzw. HEV vorliegt.

#### HBV

Für HBV werden die Stichtagsspende und alle dem Stichtag 16 Wochen vorausgehenden Spenden identifiziert und getestet. Das Rückverfolgungsverfahren kann

abgeschlossen werden, wenn alle NUP im neu festgelegten Untersuchungszeitraum ein negatives Ergebnis aufweisen.<sup>4</sup>

**3.5** Alles in der Spendeinrichtung noch vorhandene Blut bzw. alle noch vorhandenen Bestandteile aus Blut werden ausgesondert und sichergestellt.

**3.6** Einrichtungen der Krankenversorgung/ärztliche Personen, an die Blutprodukte aus gemäß 3.4 identifizierten Spenden geliefert wurden, werden unverzüglich benachrichtigt, soweit Blutprodukte noch in der Laufzeit sind. Sie sondern noch vorhandene Blutprodukte aus und stellen diese sicher.

**3.7** Wurde Plasma aus gemäß 3.4 identifizierten Spenden an ein Plasma verarbeitendes Unternehmen geliefert, wird das Plasma verarbeitende Unternehmen vereinbarungsgemäß über identifizierte Vorspenden informiert, ausgenommen hiervon sind isoliert Anti-HBc reaktive Plasmen.

**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, ist eine Risikobewertung ggf. mit der zuständigen 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 bestätigter Infektion oder unbestimmtem Ergebnis gemäß der Anhänge A2, B2, C2 bzw. D der spendenden Person die unverzügliche Benachrichtigung von Einrichtungen der Krankenversorgung/ärztlichen Personen im Rahmen der Sofortmaßnahmen (3.6) sicherstellt. Zum gleichen Zweck ist ein Meldesystem zur gegenseitigen Unterrichtung zwischen der Spendeinrichtung und

dem Plasma verarbeitenden Unternehmen einzurichten (3.7).

**4.2** Ergibt sich bei einer mit Blutprodukten behandelten Person der begründete Verdacht einer transfusionsbedingten Infektion (1.2), bestehen die Unterrichtungspflichten nach § 16 TFG. Ebenso sind die Dokumentations- und Anzeigepflichten, die sich aus dem AMG ergeben, zu beachten (vgl. z. B. § 63i Absatz 2 AMG, Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen 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 von der spendenden Person ausgehenden Rückverfolgungsverfahren stehen eine Erläuterung sowie für diese Meldung empfohlene Meldebögen der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz (ZLG) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) im Internet auf der Homepage des PEI zum Download bereit.

### 5. Unterrichtung der spendenden Person über den festgestellten Infektionsstatus

**5.1** Ergibt sich aus der Analyse von Untersuchungsproben ein bestätigt positives Ergebnis (Anhang A2, B2, C2, D) wird die spendende Person durch eine von der Spendeinrichtung benannte ärztliche Person und/oder der von ihr angegebene ärztlichen Person ihres Vertrauens unverzüglich informiert. Diese Information, Aufklärung und Beratung ist in jedem Einzelfall nach Art und Umfang festzulegen und zu dokumentieren.

**5.2** Bei wiederholt unbestimmten Untersuchungsergebnissen (siehe Anhang A2, A3, C2, C3) sollte die Information und Beratung der spendenden Person analog 5.1 erst nach Vorliegen der Ergebnisse der 2. Blutprobe vorgenommen werden. Die Entscheidung für eine zeitweise oder dauerhafte Sperrung der spendenden Per-

<sup>4</sup> Für Plasma zur Fraktionierung 6 Monate gemäß „Guideline on plasma-derived medical products“ (EMA/CHMP/706271/2010).

son obliegt der Spendeinrichtung (siehe Anhang A1, C1).

**5.3** Ergibt die HBV-Labordiagnostik bei der spendenden Person eine spezifische Anti-HBc-Reaktivität (siehe Anhang B2), erfolgt eine Information und Beratung der spendenden Person analog 5.1.

**5.4** Kann innerhalb von 5 Wochen nach dem Entnahmedatum der Spende der Infektionsstatus nicht sicher festgestellt werden, ist die spendende Person analog 5.1 zu informieren und eine Beratungsmöglichkeit anzubieten.

## 6. Von der spendenden Person ausgehendes Rückverfolgungsverfahren in Spendeinrichtungen

**6.1** Ergibt sich bei einer spendenden Person eine bestätigte Infektion oder ein unbestimmtes Ergebnis gemäß der Anhänge A2, B2, C2 bzw. D, so ist das Rückverfolgungsverfahren zur Aufklärung der potenziellen Infektiosität von vorhandenen oder schon verabreichten Blutprodukten aus Vorspenden 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** NUP und in der Einrichtung verfügbare zusätzliche Untersuchungsproben von Entnahmen, die im nach 3.4 definierten Zeitraum auch unabhängig von Spenden gewonnen wurden, werden ermittelt. Die Auswahl der zu testenden Proben ist unter 3.4 beschrieben. Die Sensitivität der nach 2.8 vorgeschriebenen ID-NAT ist in den Anhängen A2, B2, C2 und D festgelegt.

**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 die spendende Person schon zum Zeitpunkt der Probennahme schon infektiös gewesen sein kann, wird der

Stichtag nach 3.4 neu festgelegt und analog verfahren.

**6.6** Ist eine Untersuchung der NUP nicht möglich, soll das Rückverfolgungsverfahren mit den transfundierenden Einrichtungen fortgeführt werden. Hierzu werden die Personen identifiziert, die Blutprodukte aus der letzten im Screening negativen Vorspende (Stichtagsspende) und aus den vorangegangenen Spenden im Zeitraum

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

erhalten haben. Den Einrichtungen wird die diagnostische Abklärung einer möglichen Transmission gemäß den gültigen nationalen bzw. internationalen Leitlinien zur Diagnostik empfohlen. Wenn die Personen, die Blutkomponenten dieser Spenden erhalten haben, nicht verfügbar sind, ist das Rückverfolgungsverfahren beendet.

Für HEV gilt das Rückverfolgungsverfahren ebenfalls als beendet, sofern eine Untersuchung der NUP der Stichtagsspende und der vorausgegangenen Spenden im Zeitraum von 12 Wochen nicht mehr möglich ist.

**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. Die Meldepflichtungen gelten gemäß 4.1.

**6.8** Einrichtungen der Krankenversorgung/ärztliche Personen, an die Blutprodukte aus identifizierten Spenden geliefert wurden, werden über positive Ergebnisse aus der NUP unverzüglich unterrichtet.

**6.9** Die Einrichtungen der Krankenversorgung/ärztliche Personen ermitteln die Personen, die Blutprodukte aus identifizierten Spenden erhalten haben und leiten gemäß § 19 (1) Satz 6–8 TFG entsprechende Maßnahmen ein, wenn ein begründeter Verdacht einer transfusionsbedingten Infektion besteht bzw. nicht ausgeschlossen werden konnte, da z. B. eine Untersuchung der NUP nicht möglich ist.

**6.10** Ergibt die diagnostische Abklärung Ergebnisse, die eine transfusionsbedingte

Infektion ausschließen (Anhang E) bzw. ist eine diagnostische Abklärung nicht möglich, beendet die Spendeinrichtung das Rückverfolgungsverfahren.

**6.11** Ergibt die diagnostische Abklärung bei den Personen, die Blutprodukte erhalten haben, den Verdacht einer transfusionsbedingten Infektion, versucht die Spendeinrichtung durch geeignete Untersuchungen (z. B. vergleichende Genomanalyse), die Kausalität abzuklären (Anhang E).

**6.12** Die Einrichtung der Krankenversorgung ist dafür verantwortlich, dass die Personen, die diese Blutprodukte erhalten haben, über das Ergebnis der Untersuchung unterrichtet und eingehend beraten werden.

## 7. Von mit Blutprodukten behandelten Personen ausgehendes Rückverfolgungsverfahren

### A Einleitung des Rückverfolgungsverfahrens

**7.1** Ergibt sich bei einer Person, die Blutprodukte erhalten hat, der Nachweis einer Infektion und daraus der begründete Verdacht einer Übertragung durch Blutprodukte (1.2), wird von der behandelnden ärztlichen Person bzw. der Einrichtung zur Krankenversorgung gemäß § 19 (2) in Verbindung mit § 16 TFG unverzüglich ein Rückverfolgungsverfahren eingeleitet.

**7.2** Von der behandelnden ärztlichen Person bzw. der Einrichtung der Krankenversorgung werden alle der Person verabreichten Blutprodukte und die zugeordneten pharmazeutischen Unternehmer ermittelt.

**7.3** Die pharmazeutischen Unternehmen werden unverzüglich über den Infektionsverdacht und die verabreichten Blutprodukte unterrichtet. Das pharmazeutische Unternehmen führt das Rückverfolgungsverfahren fort und unterrichtet über das Ergebnis die verantwortliche ärztliche Person, die ihrerseits die Person, die Blutprodukte erhalten hat, sachgerecht unterrichtet und eingehend berät. Die Melde-

Abkürzungen	
AMG	Arzneimittelgesetz
Analytische Sensitivität	In diesem Votum gleichzusetzen mit Nachweisgrenze für die NAT-Tests. Nach den CTS (Common Technical Specifications) die Konzentration, bei der 95 % der Ansätze reaktiv sind.
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.
Empfangende Person	Eine Person, auf die Blutprodukte übertragen worden sind.
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBc	Hepatitis-B-Core-Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HCV	Hepatitis-C-Virus
HEV	Hepatitis-E-Virus
HIV	Humanes Immunschwächevirus
Nachuntersuchungsproben (NUP)	Anlässlich einer Spende von Blut oder Bestandteilen aus Blut aufbewahrte Untersuchungsproben einer spendenden Person, die im Falle eines Rückverfolgungsverfahrens die Nachuntersuchung der Ausgangsspende auf Infektionsmarker ermöglichen.
NAT	Nukleinsäure-Amplifikations-Technik
Negativ	Serologisch nicht reaktiv bzw. Genom (NAT) nicht nachweisbar
Positiv	Genomnachweis (NAT)
Reaktiv	Serologisch nicht negativ (Messwert > testspezifischem Cut-off)
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.
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 von Blutprodukten gerichtet ist.
TFG	Transfusionsgesetz

verpflichtungen entsprechend 4 sind zu beachten.

## B Weiteres Vorgehen bei Blutprodukten

**7.4** Das pharmazeutische Unternehmen, das die verabreichten Blutprodukte hergestellt hat, veranlasst die Identifikation der zugehörigen spendenden Personen.

**7.5** Eventuell vorhandene Blutprodukte aus Spenden der implizierten spendenden Person werden identifiziert und sichergestellt, sofern nicht die Kriterien unter Punkt 7.7 erfüllt sind.

**7.6** Von identifizierten Spenden, aus denen andere als der infizierte Person verabreichte Blutprodukte hergestellt

wurden, werden die früher erhobenen Laborbefunde an Hand der Dokumentation überprüft.

**7.7** Die Spendeeinrichtung ermittelt, ob spätere Untersuchungen an der/den spendenden Person(en) eine entsprechende Infektion ausschließen oder unwahrscheinlich machen:

- falls die spendende Person 12 Wochen oder später nach der Spende im Screening 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 die spendende Person 16 Wochen oder später im Screening Anti-HBc und HBsAg und gegebenenfalls HBV-NAT negativ war, ist die ver-

dächtige Spende als nicht infektiös hinsichtlich HBV zu werten.

Für HEV nicht anwendbar, da eine spätere HEV-NAT Untersuchung keine sichere Aussage hinsichtlich der Infektiosität zum Stichtag erlaubt.

**7.8** Liegen keine zur Abklärung beitragenden Untersuchungsergebnisse vor, wird die spendende Person unverzüglich zu einer diagnostischen Abklärung aufgefordert. Die Blutabnahme erfolgt 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.

Für HEV nicht anwendbar, da eine spätere HEV-NAT Untersuchung keine sichere Aussage hinsichtlich der Infektiosität zum Stichtag erlaubt.

**7.9** Ist eine Infektion nach 7.7 nicht ausgeschlossen und eine zweite Blutprobe nach 7.8 nicht verfügbar, werden vorhandene NUP der identifizierten Spenden der verabreichten Blutprodukte auf den die Rückverfolgung auslösenden Erreger mittels ID-NAT untersucht.

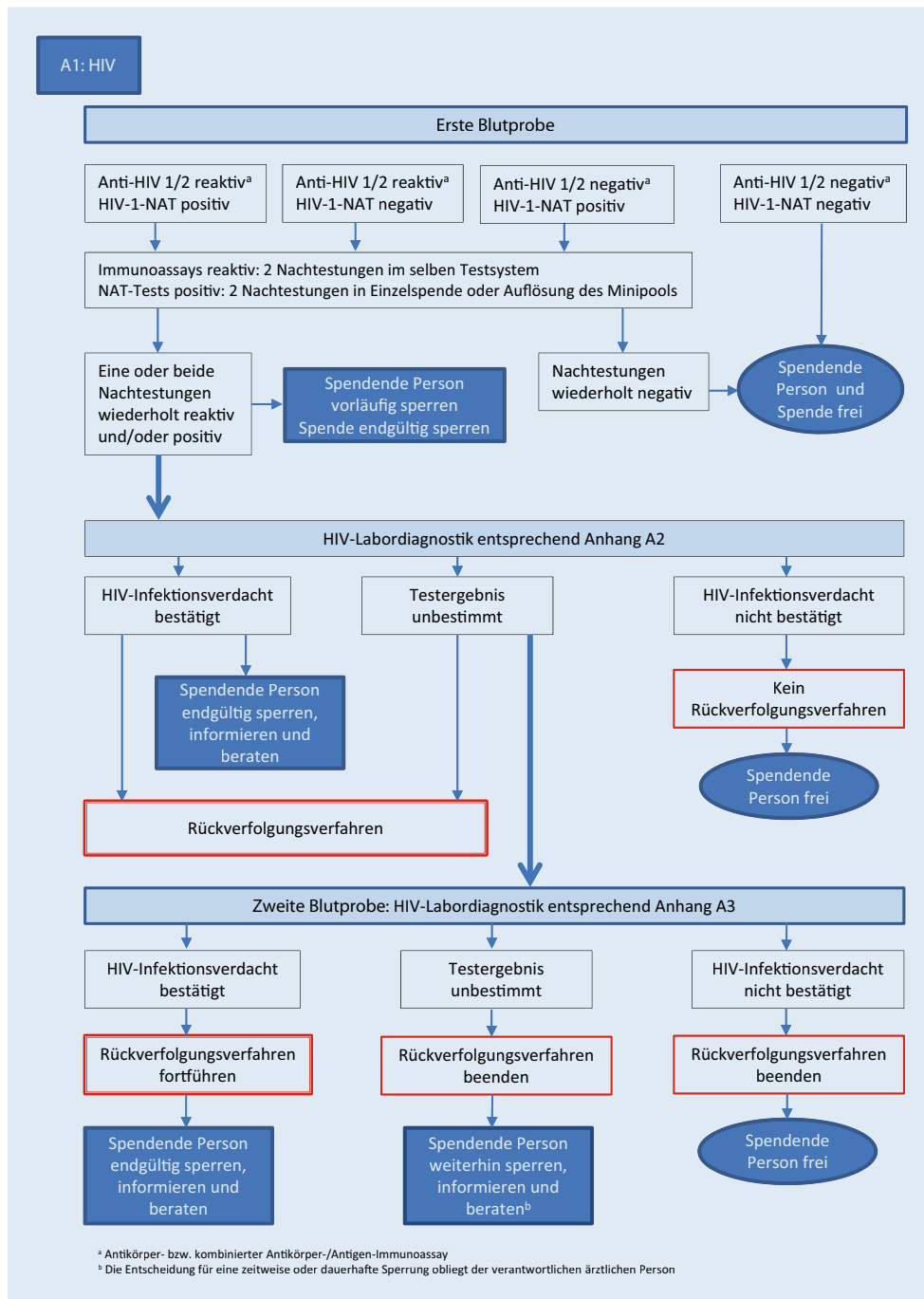
**7.10** Wird eine spendende Person identifiziert, bei der der Verdacht einer Infektion besteht, muss ein Rückverfolgungsverfahren entsprechend Kapitel 6 durchgeführt werden.

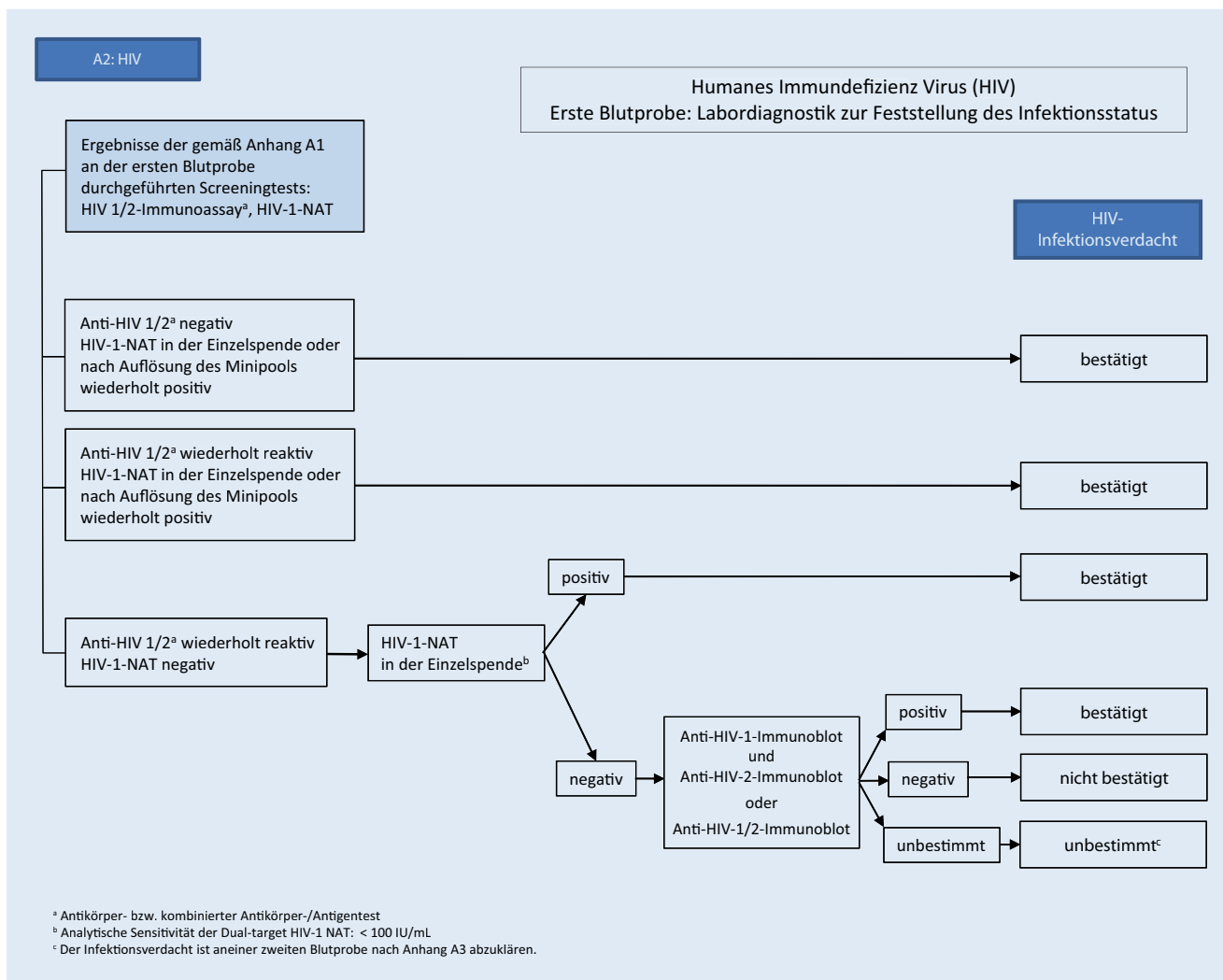
**7.11** Ist eine diagnostische Abklärung bei der spendenden Person nicht möglich, wird das von der spendenden Person ausgehende Rückverfolgungsverfahren dennoch eingeleitet.

**7.12** Die Beurteilung des Kausalzusammenhangs ist nach § 63i AMG vorgeschrieben und richtet sich nach dem Anhang E.

Für den Arbeitskreis Blut  
**Dr. R. Offergeld**  
 Vorsitzende

## Anhang





A3: HIV

Humanes Immundefizienz Virus (HIV)  
Zweite Blutprobe: Labordiagnostik zur Feststellung des Infektionsstatus

Ergebnisse der an der zweiten,  
neu entnommenen Blutprobe  
durchgeführten Bestätigungstests:

HIV-  
Infektionsverdacht

Anti-HIV-1/2 Immunoassay<sup>a</sup>

wiederholt negativ

nicht bestätigt

wiederholt reaktiv

Anti-HIV-1-Immunoblot  
und  
Anti-HIV-2-Immunoblot  
oder  
Anti-HIV1/2-Immunoblot

positiv

bestätigt

negativ

nicht bestätigt

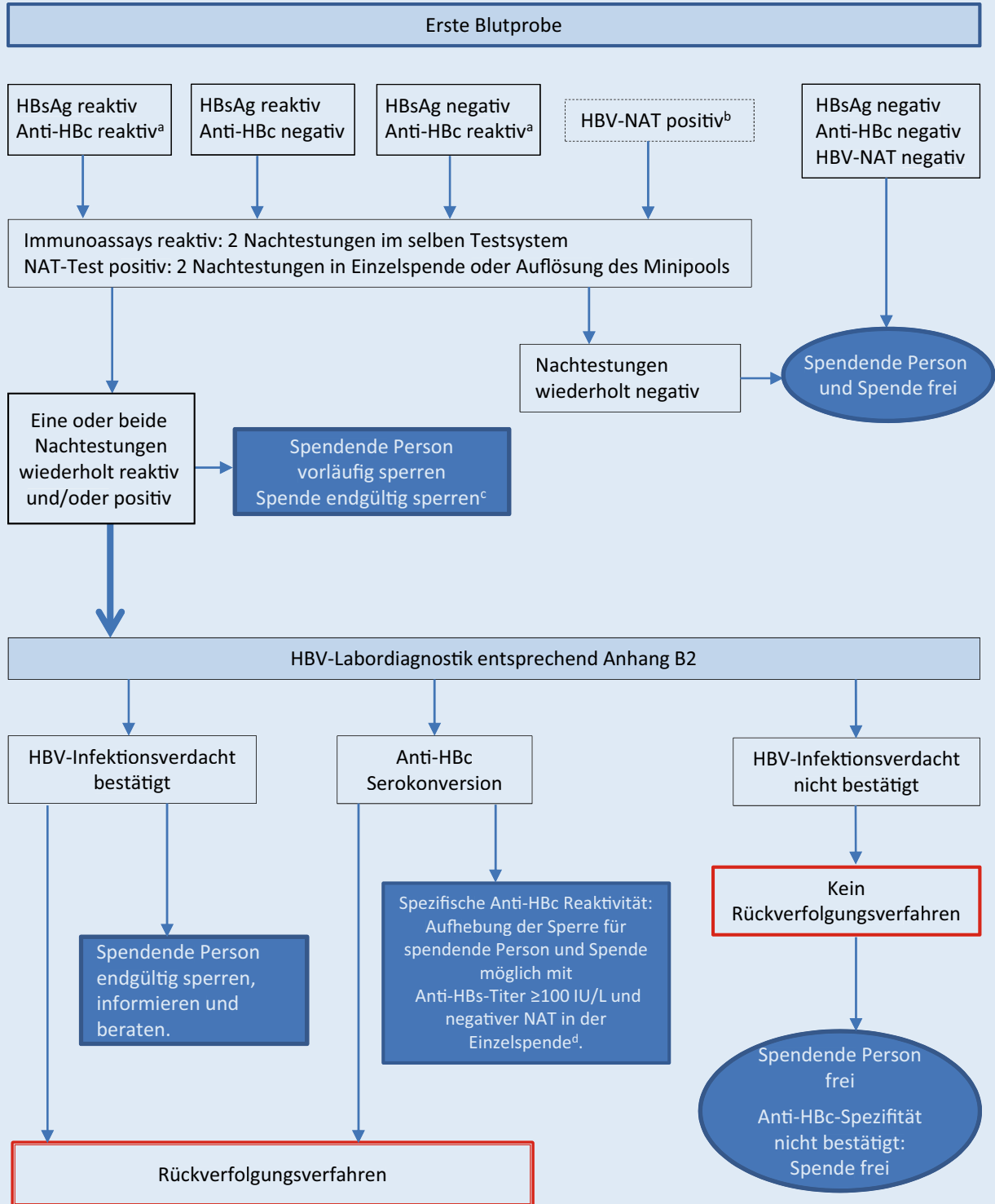
unbestimmt

unbestimmt

<sup>a</sup> Antikörper bzw. Antikörper-Antigen-Test



B1: HBV



<sup>a</sup> Reaktive Anti-HBc Ergebnisse haben keinen Einfluss auf die Verwendung von Plasma, das ausschließlich zur Fraktionierung verwendet wird.

<sup>b</sup> Das initiale Screening-Ergebnis einer HBV-NAT ist immer im Zusammenhang mit den anderen initialen Screening-Ergebnissen zu bewerten.

<sup>c</sup> Ausschließlich reaktives Anti-HBc: vorläufige Sperrung der Spende

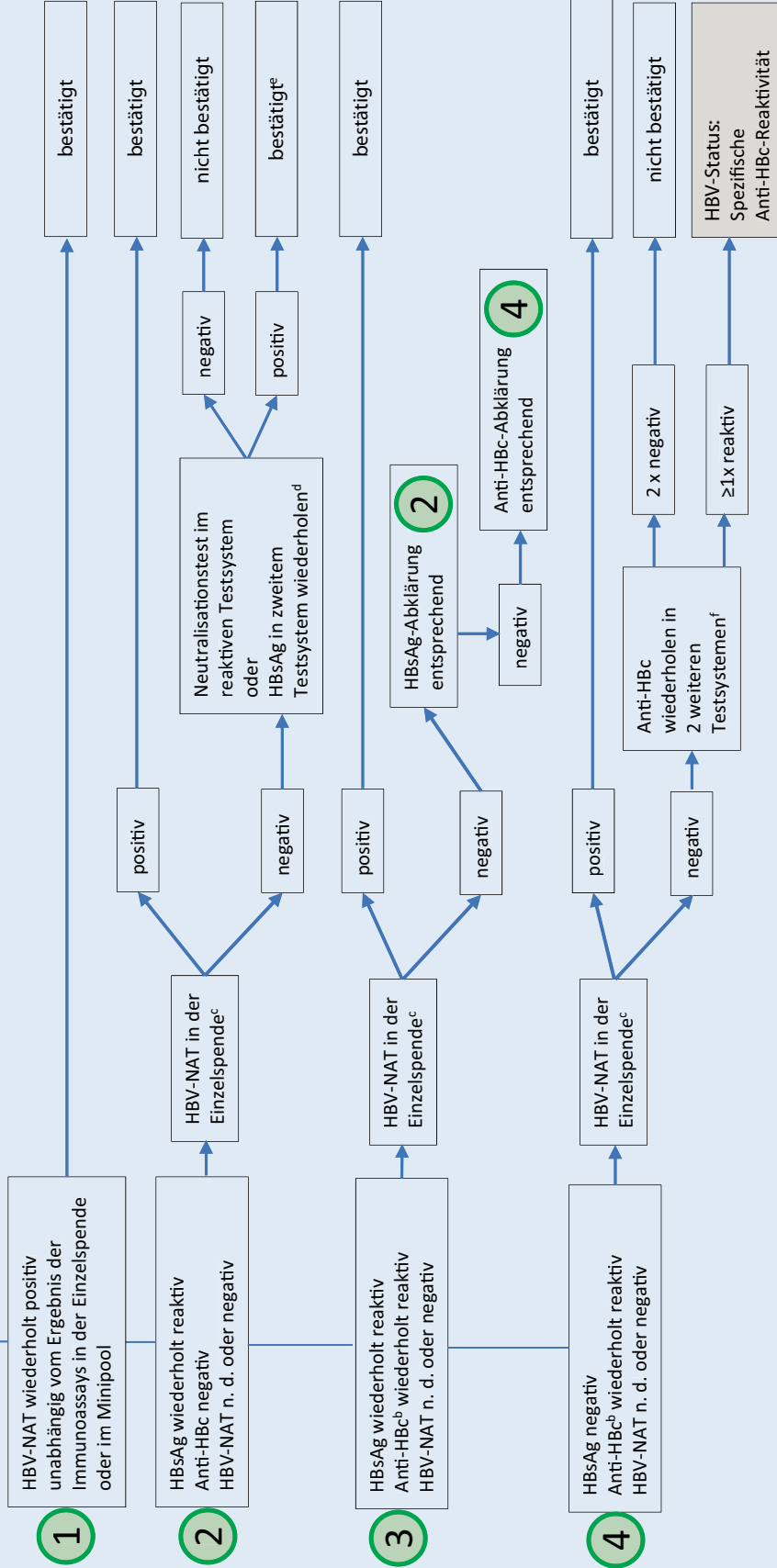
<sup>d</sup> Kein Hinweis auf eine floride HBV-Infektion bei Anti-HBs Titer  $\geq 100$  IU/L. Die Bestimmung des Anti-HBs-Titers ist jeweils im Abstand von 2 Jahren zu wiederholen (Auflage PEI vom 07.02.2014).

B2: HBV

Hepatitis-B-Virus (HBV)  
Erste Blutprobe: Labordiagnostik zur Feststellung des HBV-Status<sup>a</sup>

HBV-  
Infektionsverdacht:

Ergebnisse der gemäß Anhang B1 an der ersten Blutprobe durchgeführten Screeningtests: HBsAg, Anti-HBc<sup>b</sup>, HBV-NAT



<sup>a</sup> Bewertungsschema zur Interpretation der virologischen Labordiagnostik im Rahmen von RVV, nicht geeignet zur virologischen Abklärung einer HBV-Infektion.

<sup>b</sup> Reaktive Anti-HBc Ergebnisse haben keinen Einfluss auf die Verwendung von Plasma, das ausschließlich zur Fraktionierung verwendet wird.

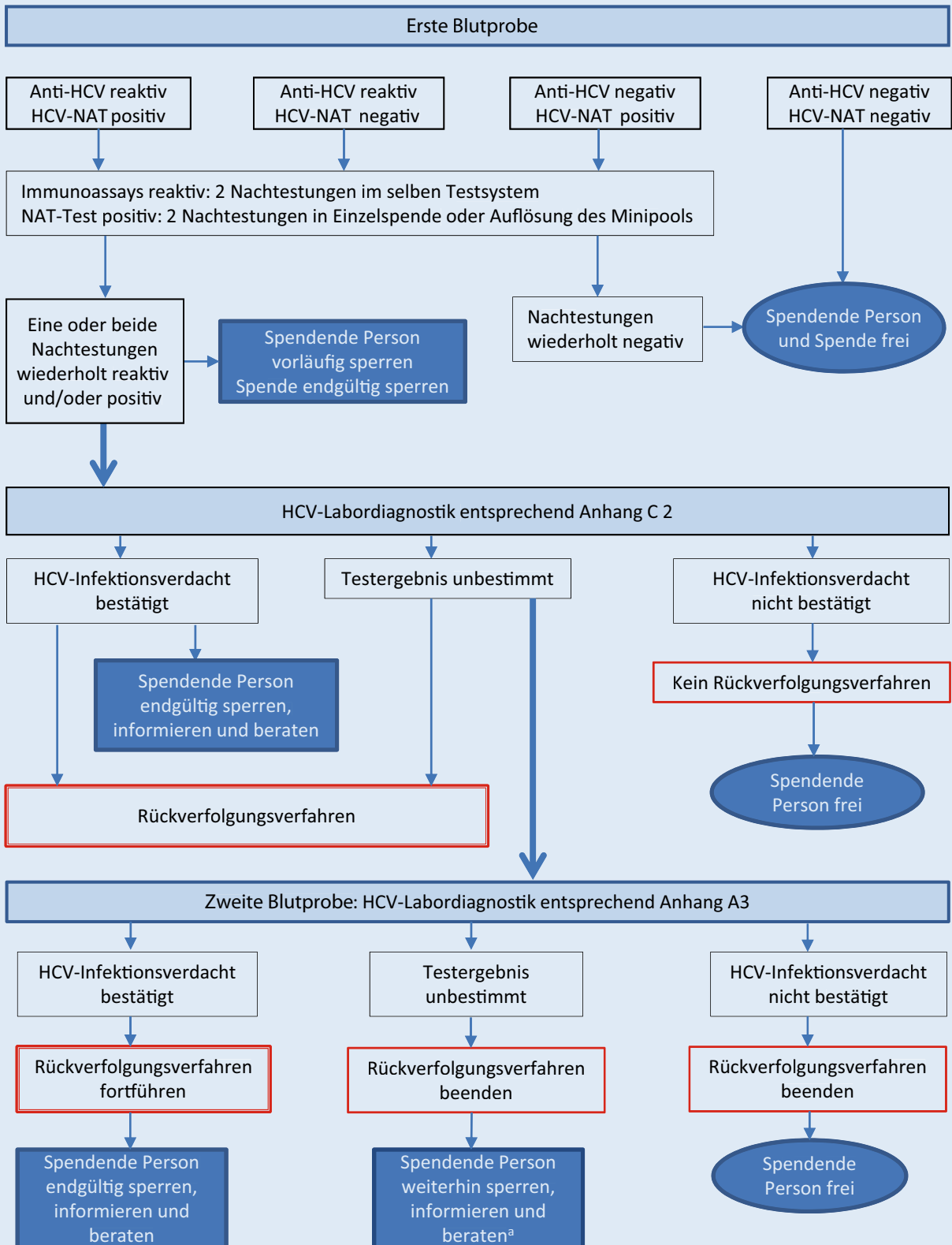
<sup>c</sup> Testing der Einzelspende mit hochempfindlicher HBV-NAT (analytische Sensitivität ≤5 IU/ml)

<sup>d</sup> Nach Herstellerangaben: Abklärung nur dann mit einem zweiten HBsAg Test vergleichbarer Sensitivität, wenn die Packungsbeilage des Screeningtests keinen Neutralisationstest verlangt.

<sup>e</sup> Prüfung Impfstatus zum Ausschluss einer Testreaktivität durch Impfantigen nach kürzlich erfolgter HBV-Impfung.

<sup>f</sup> Verwendung eines Bestätigungstests ebenfalls möglich, sobald ein CE-zertifiziertes System zur Verfügung steht.

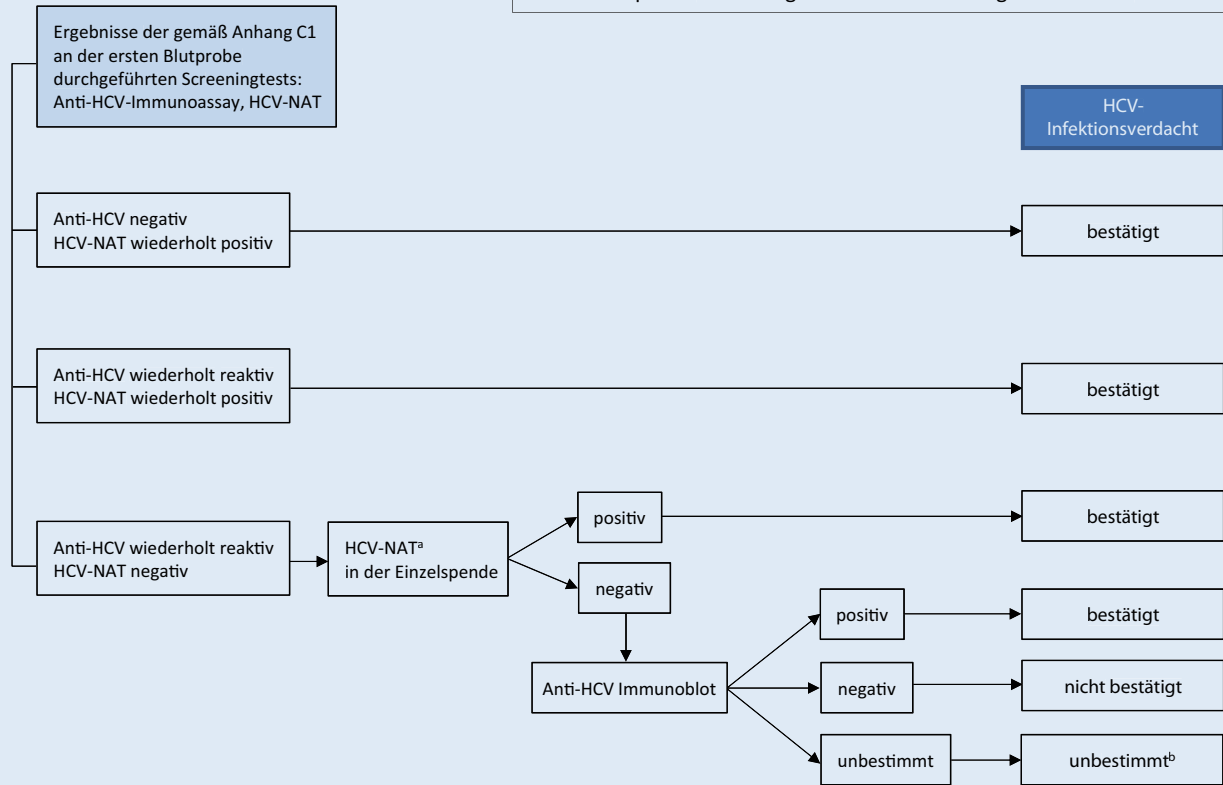
C1: HCV



<sup>a</sup> Die Entscheidung für eine zeitweise oder dauerhafte Sperrung obliegt der verantwortlichen ärztlichen Person.

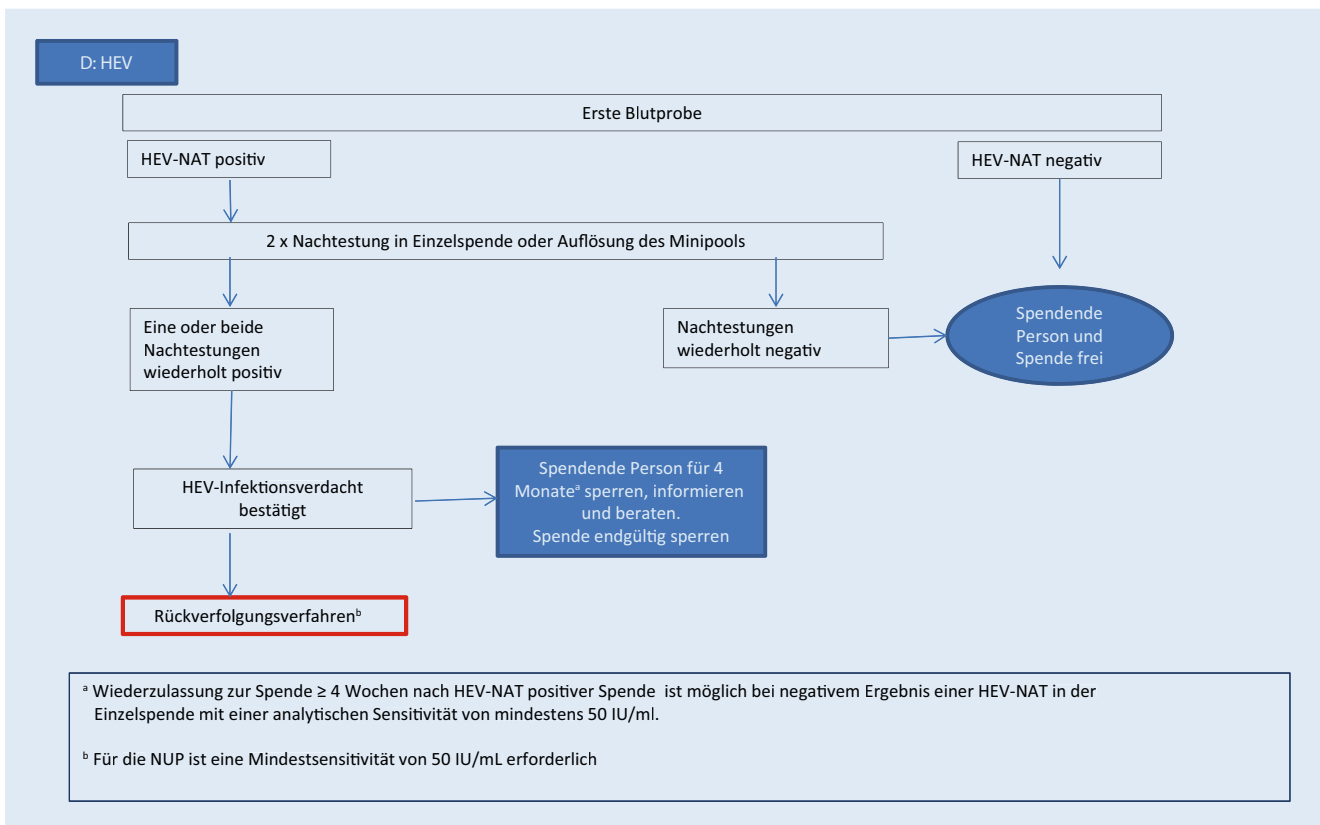
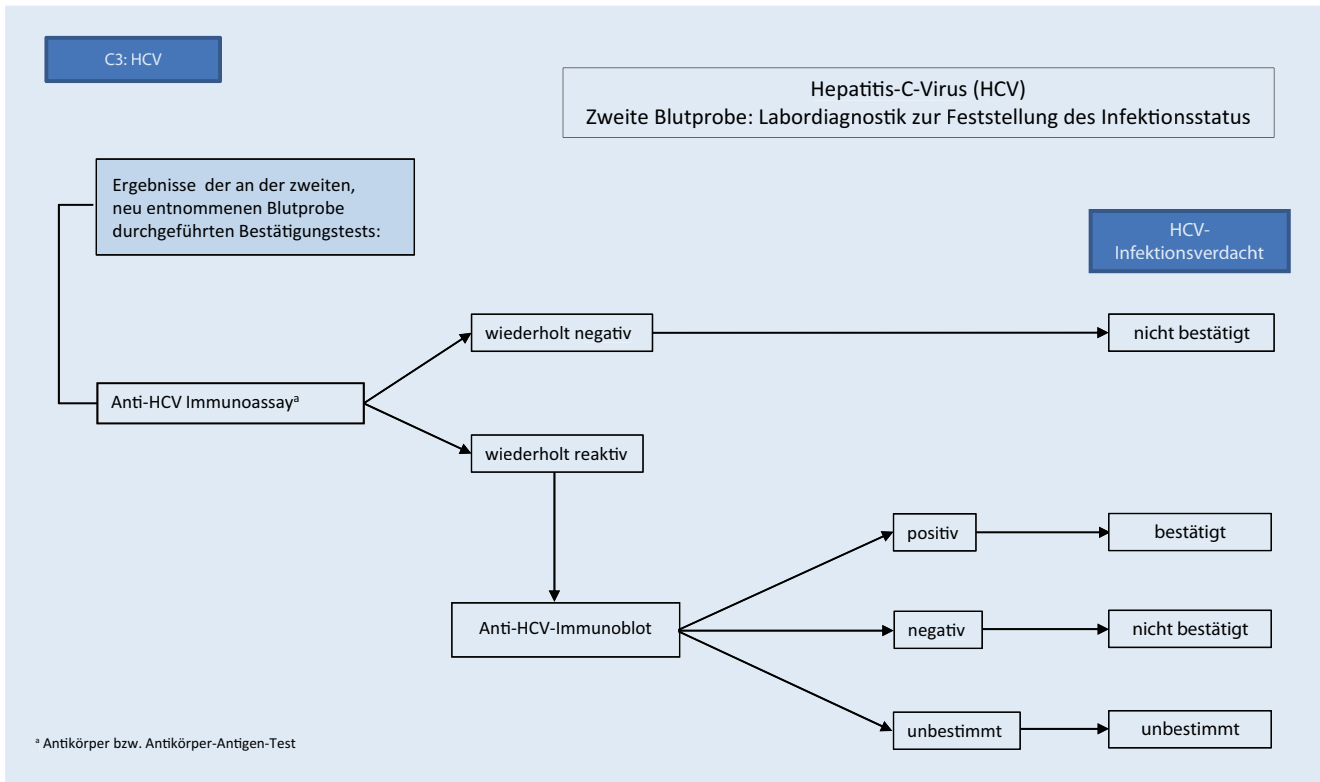
### Hepatitis-C-Virus (HCV)

Erste Blutprobe: Labordiagnostik zur Feststellung des Infektionsstatus



<sup>a</sup> Testung mit einer hochempfindlichen NAT, analytische Sensitivität < 20 IU/ mL

<sup>b</sup> Für die Sicherung der Infektion bei der spendenden Person sind zusätzliche Untersuchungen an einer zweiten Blutprobe erforderlich (siehe C 1 und C 3)



## Anhang E

**Tab. 1** Zuordnungsstufen für schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemäß Richtlinie 2005/61/EG<sup>a</sup>; adaptiert für die Bewertung des Verdachts einer Virusübertragung durch Blutprodukte

Bewertung	Zuordnungsstufen
Sicher	<i>Es steht eindeutig und zweifelsfrei fest, dass die unerwünschte Reaktion auf Blut oder Blutbestandteile zurückzuführen ist:</i> Die Infektionen in der spendenden und der Blutprodukte empfangenden Person sowie ein zeitlich plausibler Zusammenhang mit der Transfusion und eine eindeutige phylogenetische Sequenzhomologie beweisen, dass das Blutprodukt die Infektion in der empfangenden Person verursacht hat
Wahrscheinlich	<i>Es liegen deutliche Anzeichen dafür vor, dass die unerwünschte Reaktion auf Blut oder Blutbestandteile zurückzuführen ist:</i> Der zeitlich passende Zusammenhang und zusätzliche anamnestiche Erkenntnisse (Infektion in spendender und empfangender Person, außer Transfusion keine Übertragungswege plausibel), sprechen dafür, dass das Blutprodukt die Infektion in der empfangenden Person verursacht hat. Eine vergleichende Sequenzanalyse liegt nicht vor
Möglich	<i>Es steht nicht eindeutig fest, ob die unerwünschte Reaktion auf Blut oder Blutbestandteile oder auf andere Ursachen zurückzuführen ist:</i> Trotz der Infektion in der spendenden Person und des zeitlichen Zusammenhangs von Transfusion und Infektion in der empfangenden Person, gibt es medizinisch plausible alternative Erklärungsmöglichkeiten, die eine Infektion durch die transfundierten Blutprodukte nur als eine von mehreren Möglichkeiten erscheinen lassen. Eine vergleichende Sequenzanalyse liegt nicht vor
Unwahrscheinlich	<i>Es liegen deutliche Anzeichen dafür vor, dass die unerwünschte Reaktion auf andere Ursachen als die Gabe von Blut oder Blutbestandteile zurückzuführen ist:</i> Trotz nachgewiesener Infektion in der spendenden und empfangenden Person sprechen der unklare zeitliche Zusammenhang mit der Transfusion, die vorliegenden anamnestiche Angaben und die fehlende relevante phylogenetische Sequenzhomologie gegen die Transfusion als Ursache der Infektion
Ausgeschlossen	<i>Es steht zweifelsfrei fest, dass die unerwünschte Reaktion auf andere Ursachen als die Gabe von Blut oder Blutbestandteile zurückzuführen ist:</i> Das transfundierte Blutprodukt kann als Ursache der Infektion in der empfangenden Person ausgeschlossen werden, sofern eine der drei nachfolgend genannten Möglichkeiten zutrifft. – keine Infektion in der spendenden Person – Infektion in der spendenden Person, aber keine Infektion in der empfangenden Person in zeitlich plausiblen Zusammenhang mit der Transfusion (z. B. Merkmale der Infektion im Empfänger bereits zum Zeitpunkt der Transfusion) – Infektion in spendender und empfangender Person, zeitlich plausibler Zusammenhang mit der Transfusion, aber Sequenzanalyse schließt Identität des Virus in spendender und empfangender Person aus (unterschiedliche Genotypen bzw. Subtypen)
Nicht bewertbar	<i>Die Daten reichen für eine Zuordnungsbewertung nicht aus:</i> Die Datenlage ist ungenügend, weil z. B. wegen unzureichenden Probenvolumens oder zu geringer Viruslast keine aussagefähigen Daten erhoben werden können bzw. weil spendende oder empfangende Person nicht mehr verfügbar sind

<sup>a</sup>RICHTLINIE 2005/61/EG DER KOMMISSION vom 30. September 2005 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit und die Meldung erster Zwischenfälle und erster unerwünschter Reaktionen. Anhang II Teil B: Ernste unerwünschte Reaktionen – Zuordnungsstufen

**Tab. 2** Ausschlusskriterien für den Zusammenhang einer Virusinfektion mit einer Transfusion

	HIV	HBV	HCV	HEV
Ursächlichkeit des Blutprodukts für Empfängerinfektion ausgeschlossen wenn:	Kein Nachweis von Anti-HIV oder HIV-Genom 12 Wochen nach der Spende bzw. der Gabe von Blutprodukten bei spendender <sup>a</sup> und/oder empfangender Person <sup>b</sup>	Kein Nachweis von HBsAg, Anti-HBc oder HBV-Genom 16 Wochen nach der Spende bzw. der Gabe von Blutprodukten bei spendender <sup>a</sup> und/oder empfangender Person <sup>b</sup>	Kein Nachweis von Anti-HCV oder HCV-Genom 12 Wochen nach der Spende bzw. der Gabe von Blutprodukten bei spendender <sup>a</sup> und/oder empfangender Person <sup>b</sup>	Kein Nachweis von HEV-Genom in der Nachuntersuchungsprobe der verdächtigsten Spende und/oder kein Nachweis von HEV-Genom und/oder einer Serokonversion nach der Gabe von Blutprodukten bei empfangender Person <sup>b</sup>
	Empfangende Person war bereits zum Zeitpunkt der Gabe von Blutprodukten HIV-infiziert	Empfangende Person war bereits zum Zeitpunkt der Gabe von Blutprodukten HBV-infiziert	Empfangende Person war bereits zum Zeitpunkt der Gabe von Blutprodukten HCV-infiziert	Empfangende Person war bereits zum Zeitpunkt der Gabe von Blutprodukten HEV-infiziert
	Genomsequenzanalyse schließt phylogenetische Identität aus (z. B. unterschiedlicher Subtyp)	Genomsequenzanalyse schließt phylogenetische Identität aus (z. B. unterschiedlicher Genotyp)	Genomsequenzanalyse schließt phylogenetische Identität aus (z. B. unterschiedlicher Genotyp)	Genomsequenzanalyse schließt phylogenetische Identität aus (z. B. unterschiedlicher Genotyp)
LoD der ID-NAT-Tests zum Ausschluss der Spenderinfektion	NAT ≤ 100 IU/ml (HIV-1 RNA) <sup>c</sup>	≤ 7 IU/ml	≤ 20 IU/ml	≤ 50 IU/ml
Zielregion für die Genomsequenzanalyse zum Ausschluss der Virusidentität	Polymerasegen (reverse Transkriptase, Polymerase, Integrase analog der Resistenztestung) und zusätzlich, falls es keine eindeutige Aussage gibt, noch den V3 Loop (analog der Korezeptoranalyse)	ORF für das S-/Pol-Gen	HVR1-kodierende Region	ORF1-Gen oder eine hypervariable Zielregion in ORF2 (z. B.: nt 5885 bis 6510 der GenBank-Sequenz NC001434)

<sup>a</sup>s. Anhänge A2, A3, B2, C2, C3, D

<sup>b</sup>labordiagnostischer Nachweis entsprechend den AWMF-Leitlinien (HIV, HCV, HBV) bzw. Empfehlungen der Europäischen Vereinigung für das Studium der Leber (EASL, <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/EASL-CPG-hepatitis-E-virus-infection.pdf>) (HEV)

<sup>c</sup>Bei Verdacht auf HIV-2 ist eine hochempfindliche HIV-2 NAT Testung durchzuführen