

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

Bei der 40. Sitzung des Arbeitskreises Blut
am 8. November 2000 wurde folgendes
Votum (V 24) verabschiedet:

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 Plasmapools
3. Sofortmaßnahmen und Einleitung des Rückverfolgungsverfahrens
4. Meldesystem bei Verfahren zur Rückverfolgung
5. Unterrichtung der spendenden Person über den festgestellten Infektionsstatus
6. Vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren in der Spendeeinrichtung
7. Vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren beim plasmaverarbeitenden Unternehmer
8. Vom Empfänger ausgehendes Rückverfolgungsverfahren
 - A Einleitung des Rückverfolgungsverfahrens
 - B Weiteres Vorgehen bei Blutkomponenten
 - C Weiteres Vorgehen bei Plasmaderivaten

Glossar

Anhänge

In vorangegangenen Voten des Arbeitskreises Blut

- ▶ Empfehlung der Ad-hoc-Kommission des Arbeitskreises Blut zum Rückverfolgungsverfahren (look back) für Einzelspenden- und Kleinpools-Blutpräparate (1994) Bundesgesundheitsblatt 37; 12:513–514,
- ▶ Empfehlungen zum Vorgehen bei reaktiven Screeningtesten auf HIV- oder HCV-Antikörper bzw. HBV-surface-Antigen bei Blut- und Plasmaspenden (1995) Bundesgesundheitsblatt 38; 9:369–372,
- ▶ Ergänzung zu Empfehlungen des Arbeitskreises Blut zum Vorgehen bei reaktiven Screeningtests auf HIV- oder HCV-Antikörper bzw. HBV-surface-Antigen bei Blut- und Plasmaspenden (1996) Bundesgesundheitsblatt 39; 7:276,
- ▶ Empfehlungen zur Rückverfolgung (look back) infektionsverdächtiger Plasmaspenden für Plasma zur Fraktionierung (1996) Bundesgesundheitsblatt 39; 9:358–359,
- ▶ Empfehlungen zu Nachuntersuchungsproben von therapeutischen Blutkomponenten und Rückstellproben von Plasmapools (1997) Bundesgesundheitsblatt 40; 11:452,
- ▶ Ergänzende Empfehlungen zur Testung von Blut- und Plasmaspenden und zum Rückverfolgungsverfahren

(1999) Bundesgesundheitsblatt 42;
11:888–892

wurden Vorgehensweisen bei Verdacht der Infektiosität bei einem Spender oder einer Infektion bei einem Empfänger von Blut und Blutprodukten empfohlen.

Durch das Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz-TFG) vom 1. Juli 1998 (BGBl. I, S. 1752–1760) ist festgeschrieben worden, dass Verfahren zur Überprüfung des Verdachts einer Infektiosität einer spendenden Person und die Rückverfolgung vorangegangener Spenden durchzuführen sind und sich nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu richten haben.

In den nachfolgenden Empfehlungen sollen die oben genannten vorausgegangenen Empfehlungen zusammengefasst und dem erreichten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis angepasst werden.

Die im Votum V 21 vom 30./31. August 1999 (Bundesgesundheitsblatt 42; 11: 888–892) vorgesehene Rückverfolgung aufgrund erhöhter ALT-Werte zur Erkennung evtl. HAV- oder HBV-Belastungen in Vorspenden wird in diesem Votum nicht mehr empfohlen. Aufgrund der Anordnung der Testung auf das HCV-Genom (ab 1.4.1999 für EK und TK und ab 1.10.1999 für Plasmapherese) war bereits im Votum V21 auf eine entspre-

chende Empfehlung im Hinblick auf HCV verzichtet worden.

Die Wertigkeit der ALT-Testung wurde sowohl beim NIH (1995) als auch von dem CPMP (1999) in Frage gestellt, und es wurde die fehlende wissenschaftliche Basis für die Zurückweisung von Plasma zur Fraktionierung bemängelt, bei dem keine ALT-Testung durchgeführt wurde. Hintergrund ist, dass mit der Verfügbarkeit von zunehmend empfindlicheren und spezifischeren Testsystemen der Nutzen einer ALT-Testung als Surrogatmarker kontinuierlich abgenommen hat. Auch zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen der Spendeinrichtungen – wie die Testung der Plasma-Ausgangspools mittels NAT auf die Belastung mit HAV – reduzieren weiterhin die Bedeutung der ALT-Testung.

Ein Nutzen der ALT-Testung für die Erfassung von Mutanten von HBV („Escape mutants“ des HBsAg) und für die Erfassung von Hepatitis E-Virus oder von bisher unbekanntem Hepatitis verursachenden Viren besteht prinzipiell. Solche Konstellationen sind jedoch offensichtlich extrem selten und stehen im Gegensatz zu den häufig unspezifisch erhöhten ALT-Werten bei 2 bis 4 % der Spender. Virusinaktivierungs- oder Eliminierungsverfahren tragen zusätzlich zur Virussicherheit bei und sollten auch etwaige neue Hepatitisserreger erfassen.

Angesichts der verbesserten Diagnostik bei der Spenderauswahl und des damit einhergehenden zunehmend geringeren Nutzens der ALT-Testung sowie der Ausweitung der Testung von Plasmapools mittels NAT erscheinen die empfohlene Rückverfolgung bei erhöhten ALT-Werten und die zusätzlich empfohlenen serologischen Tests nicht länger erforderlich. Die Bewertung von erhöhten ALT-Werten in Bezug auf eine evtl. notwendige Entscheidung für die Sperrung von noch vorhandenen Vorgespenden hängt vom jeweiligen Einzelfall ab und bleibt der verantwortlichen Person der Spendeinrichtung vorbehalten.

Dieses Votum tritt an die Stelle der oben genannten Empfehlungen des Arbeitskreises Blut.

Verfahren zur Rückverfolgung

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

- ▶ bei einem Blut-, Plasma- oder Komponentenspender eine HIV-, HBV- oder HCV-Infektion festgestellt wurde oder der begründete Verdacht einer Infektion besteht und durch frühere Spenden dieses Spenders das potenzielle Risiko einer Übertragung der Infektion nicht ausgeschlossen werden kann,
- ▶ bei einem Empfänger von Blut oder Blutprodukten eine HIV-, HBV- oder HCV-Infektion festgestellt wird und der begründete Verdacht besteht, dass sie durch Spenderblut oder daraus hergestellte Blutprodukte verursacht wurde,
- ▶ nachträglich festgestellt wird, dass die Testung auf Virusmarker nicht gemäß dem festgestellten Verfahren durchgeführt wurde.

Durch das Verfahren sollen Infektionsübertragungen durch noch nicht angewendete Blutprodukte verhindert und eventuell stattgefundenen Infektionen durch Blut oder Blutprodukte aufgeklärt werden.

1 Verdacht einer Infektion

1.1 Der Verdacht einer HIV-, HBV- oder HCV-Infektion beim Spender ergibt sich aus den Ergebnissen von Untersuchungen an Blut- und Plasmaproben, die anlässlich der Blut-, Plasma- oder Komponentenspende oder als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma abgenommen oder auf spezielle Anforderungen gewonnen wurden. Anlass für die Untersuchung von Blut- und Plasmaproben 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 besteht, wenn eine Probe mit reproduzierbar reaktivem Screeningtest in ergänzenden Tests bestätigt positiv oder unbestimmt reagiert (Anhang A2, B2, C2).

1.3 Der begründete Verdacht einer HIV-, HBV- oder HCV-Infektion beim Empfänger durch Blut und Blutprodukte ergibt sich, wenn beim Empfänger eine In-

fektion nachgewiesen ist und ernstzunehmende Anhaltspunkte bestehen, dass die Infektion durch verabreichte Blutprodukte übertragen wurde.

2 Untersuchungen

A Untersuchungsmaterial

2.1 Untersuchungen können durchgeführt werden an

- ▶ Proben, die anlässlich der Blut-, Plasma- oder Komponentenspende gewonnen werden;
- ▶ Proben, die als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma abgenommen werden;
- ▶ Proben, die zur Untersuchung auf virale Marker (HIV, HBV und/oder HCV) speziell angefordert werden (2. Blutprobe);
- ▶ Nachuntersuchungsproben für therapeutische Blutkomponenten, die anlässlich der Blut-, Komponenten- oder Plasmaspende oder als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma gewonnen werden und von der Spendeinrichtung aufzubewahren sind;
- ▶ Rückstellproben, die vom plasmaverarbeitenden Unternehmer aus dem Produktionspool entsprechend PharmBetrV gewonnen und aufbewahrt werden.

B Untersuchungen an Proben der verdächtigen Spende

2.2 Ergibt die bei der Blut-, Komponenten- oder Plasmaspende bzw. die zur Freigabe von Quarantäneplasma vorgeschriebene Prüfung auf virale Marker ein wiederholt positives Resultat, so ist zur weiteren Abklärung des Testresultates an Proben derselben Blutentnahme für dieses spezifische Virus empfohlene Untersuchungsgang unverzüglich durchzuführen (Anhang A2, B2, C2).

2.3 Werden bei den zusätzlich durchgeführten Testungen nur negative Resultate erhalten, so wird das in der Ersttestung (Screeningtest) erhaltene reaktive Testresultat als Initialbefund nicht bestätigt (falsch reaktiv) eingestuft.

2.4 Wird bei den zusätzlichen Testungen ein unbestimmtes oder bestätigt positives Laborergebnis festgestellt, gilt der Infektionsverdacht als begründet.

C Untersuchungen an der speziell angeforderten zweiten Blutprobe

2.5 Ergeben die Untersuchungen an Proben der verdächtigen Spende ein bestätigt positives oder unbestimmtes Laborergebnis und ist nach 3.2 ein Rückverfolgungsverfahren eingeleitet, sind an einer in der Regel innerhalb von sieben bis 21 Tagen¹ nach der ursprünglichen Blutabnahme entnommenen zweiten Blutprobe die Testungen entsprechend den Untersuchungsschemata (Anhang A2, B2, C2) von der Spendeinrichtung durchzuführen oder durchführen zu lassen.

2.6 Die Testung an der zweiten Probe dient

- der weiteren Aufklärung unbestimmter Laborergebnisse;
- der Bestätigung eines in der ersten Probe erhaltenen bestätigt positiven Laborresultates zum Ausschluss von Probenverwechslungen;
- der Sicherung des Infektionsstatus zur sachgerechten Verständigung des Spenders und ggf. seines Hausarztes über die festgestellten pathologischen Laborbefunde;
- dem endgültigen Entscheid über die Fortführung des Rückverfolgungsverfahrens zur Abschätzung einer potenziellen Infektiosität von verarbeiteten Blutprodukten aus Vorspenden.

2.7 Schriftlich mitgeteilte Untersuchungsergebnisse von anderen Laboratorien können im Einzelfall anstatt der Untersuchung einer zweiten Probe verwendet werden, wenn Spezifität und Sensitivität der Testverfahren mit den Verfahren der Spendeinrichtung vergleichbar sind.

2.8 Die Infektion beim Spender gilt als gesichert, wenn das Laborergebnis der zweiten Blutprobe bestätigt positiv ist (Anhang A2, B2, C2). Bei unbestimmtem Laborergebnis besteht der begründete Verdacht einer Infektion (1.2) beim Spender fort.

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

D Nachuntersuchungsproben

2.9 Anlässlich jeder Blut-, Komponenten- oder Plasmaspende oder Probenahme als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma sollen für therapeutische Blutkomponenten 1 bis 2 ml Serum/Plasma abgetrennt, schnellstmöglich bei $\leq -30^{\circ}\text{C}$ tiefgefroren und bei $\leq -30^{\circ}\text{C}$ als Nachuntersuchungsproben aufbewahrt werden. Diese Nachuntersuchungsproben sollen in mindestens zwei Aliquoten in verschließbaren Behältnissen so gelagert sein, dass Kontaminationen und unnötiges Auftauen von Nachuntersuchungsproben 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 aufgrund der an der speziell angeforderten zweiten Blutprobe erhaltenen Testresultate die Fortführung des Rückverfolgungsverfahrens 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 Blut-, Komponenten- oder Plasmaspende oder der Probenahme als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma verwendeten unterscheiden und durch der Fragestellung entsprechende zusätzliche Tests (z. B. Anti-HBc-IgM, HBV-NAT, HIV-NAT, HCV-NAT in der Einzelprobe) ergänzt werden.

2.13 Wird bei einem Empfänger eine Infektion nachgewiesen, kann der Ver-

gleich der Virusgenomsequenzen in der Nachuntersuchungsprobe und beim Empfänger die Ursächlichkeit der verarbeiteten Blutprodukte belegen oder ggf. ausschließen.

E Rückstellproben von Plasmapools

2.14 Von allen Plasmapools müssen ausreichend große Rückstellproben in Aliquoten unter geeigneten Bedingungen mindestens ein Jahr über das Verfallsdatum des Blutproduktes mit der längsten Haltbarkeitsdauer hinaus aufbewahrt werden.

2.15 Ergibt sich die Notwendigkeit der Untersuchung einer Rückstellprobe des Plasmapools, wird die Rückstellprobe einer NAT-Prüfung auf HIV und/oder HBV und/oder HCV unterzogen und bei unbestimmtem oder bestätigt positivem Ergebnis auf Anti-HIV, HBsAg und Anti-HCV untersucht.

2.16 Entsprechend der Fragestellung können die Untersuchungen auf andere Krankheitserreger ausgedehnt werden.

3 Sofortmaßnahmen und Einleitung des Rückverfolgungsverfahrens

Der Entscheidungsgang ist in den Anhängen A1, B1 und C1 schematisch dargestellt.

3.1 Ergibt sich bei einem Spender der Verdacht einer Infektion (1.1) aus einer Blutprobe, die anlässlich einer Blut-, Plasma- oder Komponentenspende oder als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma untersucht wurde, ist die zugehörige Spende endgültig zu sperren.

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 Blutprobe des Spenders, in der das letzte Mal ein für die Infektion unauffälliger Befund erhoben wurde.

Der Betrachtungszeitraum für die Ermittlung des Stichtages beträgt fünf 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.²

3.5 Alle in der Spendeinrichtung noch vorhandenen zellulären Blutkomponenten, Quarantäneplasma und Plasma zur Weiterverarbeitung/Fraktionierung werden ausgesondert und sichergestellt.

3.6 Einrichtungen zur Krankenversorgung/Ärzte, an die zelluläre Blutkomponenten und/oder Quarantäneplasma aus identifizierten Spenden geliefert wurden, werden unverzüglich benachrichtigt und in Einrichtungen zur Krankenversorgung/bei Ärzten vorhandene Blutkomponenten ausgesondert und sichergestellt.

3.7 Wurde Plasma aus identifizierten Spenden an einen plasmaverarbeitenden Unternehmer geliefert, wird der plasmaverarbeitende Unternehmer unverzüglich über identifizierte Vorspenden informiert.

3.8 Im Falle der Feststellung, dass die anlässlich einer Blut-, Plasma- oder Komponentenspende vorgenommenen Testungen auf Virusmarker nicht gemäß dem festgelegten Verfahren durchgeführt wurden, gilt die Spende als verdächtig. Analog 3.1 bis 3.7 sind die Sofortmaßnahmen einzuleiten. Der Infektionsstatus des Spenders ist unverzüglich zu ermitteln.

4 Meldesysteme bei Verfahren zur Rückverfolgung

4.1 Die Spendeinrichtung unterhält ein Meldesystem, das beim begründeten Verdacht einer Infektion beim Spender die unverzügliche Benachrichtigung von Einrichtungen zur Krankenversor-

² Für Plasma zur Fraktionierung gelten derzeit die „Notice for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products“, d. h. 6 Monate (CPMP/BWP/269/95, rev. 2)

gung/Ärzten im Rahmen der Sofortmaßnahmen (3.6) sicherstellt.

Zum gleichen Zweck ist ein Meldesystem zur gegenseitigen Unterrichtung zwischen der Spendeinrichtung und dem plasmaverarbeitenden Unternehmer einzurichten.

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 (§ 29 Abs. 1, Satz 2. AMG).

4.3 Die Meldung der Einleitung eines Rückverfolgungsverfahrens an die zuständige Behörde regelt sich nach § 19 (1) Satz 3, 6. TFG.

5 Unterrichtung der spendenden Person über den festgestellten Infektionsstatus

5.1 Ergibt sich aus der Untersuchung von Blutproben, die anlässlich der Blut-, Plasma- oder Komponentenspende oder als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma oder auf spezielle Anforderung gewonnen oder als Nachuntersuchungsprobe aufgehoben wurden, ein bestätigtes positives oder unbestimmtes Laborergebnis (Anhang A2, B2, C2), wird der Spender unverzüglich informiert und zur Klärung des Infektionsverdachtes eine Nachuntersuchung in der Spendeinrichtung empfohlen. Art und Umfang der Information des Spenders über den noch nicht gesicherten Infektionsstatus liegt im Ermessen des verantwortlichen Arztes.

5.2 Ist der anlässlich der Blut-, Komponenten- oder Plasmaspende oder der Probennahme als Teil der Freigabe von Quarantäneplasma festgestellte Infektionsstatus entsprechend 2.8 gesichert, hat der verantwortliche Arzt unverzüglich den Spender zu unterrichten, ihn eingehend aufzuklären und zu beraten. In jedem Einzelfall ist eine für den betroffenen Spender angemessene Aufklärung und Beratung nach Art und Umfang festzulegen.

5.3 Kann innerhalb von vier Wochen der Infektionsstatus nicht gesichert festgestellt werden, ist der Spender analog 5.2 zu informieren und eine Beratungsmöglichkeit anzubieten.

5.4 Ist durch Nachuntersuchungen das Vorliegen einer Infektion auszuschließen, ist der Spender in angemessener Form unverzüglich zu unterrichten.

6 Vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren in Spendeinrichtungen

6.1 Ergibt sich bei einem Mehrfachspender der begründete Verdacht einer Infektion gemäß 2.4 und kann der Verdacht einer Infektion durch Nachuntersuchungen nicht innerhalb von vier Wochen ausgeschlossen werden, ist das Rückverfolgungsverfahren zur Aufklärung der potenziellen Infektiosität von verabreichten Blut und Blutprodukten aus Vorspenden fortzuführen.

6.2 Von nach 3.3 und 3.4 identifizierten Blutproben oder Spenden werden die früher erhobenen Laborbefunde an Hand der Dokumentation überprüft.

6.3 Nachuntersuchungsproben und evtl. verfügbare Proben von Blutentnahmen, die im nach 3.4 definierten Zeitraum unabhängig von Spenden gewonnen wurden, werden auf das die Rückverfolgung auslösende Virus entsprechend 2.12, Satz 2 untersucht.

6.4 Werden bei der Untersuchung der 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.

6.5 Wurden nach 6.4 zusätzliche Spenden identifiziert, werden evtl. in der Spendeinrichtung noch vorhandene zelluläre Blutkomponenten, Quarantäneplasma und Plasma zur Weiterverarbeitung/Fraktionierung dieser Spenden ebenfalls sichergestellt und ausgesondert sowie Einrichtungen zur Krankenversorgung/Ärzte (3.6) und plasmaverarbeitende Unternehmen (3.7) unverzüglich unterrichtet.

6.6 Der plasmaverarbeitende Unternehmer, an den Plasma aus identifizierten Spenden geliefert und der entsprechend 3.7 benachrichtigt wurde, wird über die Überprüfung der früher erhobenen Laborbefunde (6.2) und die Untersuchungsergebnisse an den Proben (6.3)

unverzüglich, spätestens fünf Wochen nach Entnahmedatum der den Verdacht einer Infektion auslösenden Blutentnahme, unterrichtet.

6.7 Einrichtungen zur Krankenversorgung/Ärzte, an die zelluläre Blutkomponenten und/oder Quarantäneplasma aus identifizierten Spenden geliefert und die entsprechend 3.6 benachrichtigt wurden, werden über die Ergebnisse der Untersuchungen spätestens fünf Wochen nach Entnahmedatum der den Verdacht einer Infektion auslösenden Blutentnahme informiert.

6.8 Wenn bei der Unterrichtung nach 6.7 kein negatives Ergebnis mitgeteilt wurde, ermitteln die Einrichtungen zur Krankenversorgung/Ärzte die Empfänger von zellulären Blutkomponenten und Quarantäneplasma aus identifizierten Spenden und leiten gemäß § 19 (1) Satz 6–8 TFG entsprechende Maßnahmen ein.

6.9 Ergibt die Nachuntersuchung des/der Empfänger(s) Befunde, die eine Infektion ausschließen, ist das Rückverfolgungsverfahren abgeschlossen.

6.10 Ergibt sich bei einem oder mehreren Empfängern der begründete Verdacht einer Infektion, ist durch geeignete Untersuchungen (z. B. vergleichende Genomanalyse) zu prüfen, ob die verabreichten Blut und/oder Blutprodukte ursächlich sein können.

6.11 Ist die Ursächlichkeit der verabreichten Blutprodukte für die Infektion beim Empfänger gesichert (z. B. hohe Genomsequenzhomologie in mehreren Genomabschnitten) oder liegen ernstzunehmende Anhaltspunkte vor, dass die Infektion durch die verabreichten Blutprodukte übertragen wurde, ist der Rückverfolgungszeitraum nach Ermittlung eines neuen Stichtages (3.3) neu festzulegen (3.4).

6.12 Der/Die Empfänger wird/werden von dem Arzt, der die Untersuchung veranlasst hat, über das Ergebnis unterrichtet und beraten.

6.13 Können keine Empfänger in dem nach 3.4 festgelegten Zeitraum ermittelt werden und ergibt sich kein neuer Rückverfolgungszeitraum nach 6.4, ist das

Verfahren zur Rückverfolgung abgeschlossen.

6.14 Die Spendeinrichtung wird von den Einrichtungen zur Krankenversorgung/Ärzten über die Durchführung und Befunde von Nachuntersuchungen bei Empfängern unterrichtet.

7 Vom Spender ausgehendes Rückverfolgungsverfahren beim plasmaverarbeitenden Unternehmer

7.1 Erhält der plasmaverarbeitende Unternehmer aufgrund eines Infektionsverdachts bei einem Spender nach 3.7 Meldung über identifizierte Vorspenden, aus denen Plasma zur Weiterverarbeitung/Fraktionierung an ihn geliefert wurde, werden noch nicht verarbeitete identifizierte Spenden sichergestellt und von der Verarbeitung ausgeschlossen.

7.2 Ergibt sich bei einem Mehrfachspender der begründete Verdacht einer Infektion, ist die Spende dauerhaft zu sperren. Zusätzlich zu den Maßnahmen unter 7.1 sind für bereits verarbeitete Spenden aus dem nach 3.4 festgelegten Zeitraum am Ausgangspool 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 Plasmapools zu ergänzen.

7.3 Besteht aufgrund der Untersuchungsergebnisse von Nachuntersuchungsproben der Verdacht, dass der Spender bereits zu einem früheren Zeitpunkt infektiös gewesen ist, sind für bereits verarbeitete Spenden am Ausgangspool 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 das Testprogramm an Rückstellproben des Plasmapools sachgerecht zu ergänzen.

7.4 Bei Nichtreaktivität einer nach dem Stand der Technik ausreichend empfindlichen NAT oder eines vergleichbar empfindlichen Virusnachweises am Herstellungspool kann davon ausgegangen werden, dass die Virussicherheit bezüglich der untersuchten Viren entspre-

chend der Validierung der Herstellungsverfahren gegeben ist. Das Rückverfolgungsverfahren kann abgeschlossen werden.

7.5 Ist die NAT oder ein vergleichbar empfindlicher Virusnachweis an einem Herstellungspool reaktiv oder aus technischen Gründen (z. B. Inhibition der Polymerase, Zerstörung der Nukleinsäure) nicht möglich, ist unverzüglich eine Sicherheitsbewertung gemäß 7.6 vorzunehmen.

7.6 Die Sicherheitsbewertung basiert auf den Ergebnissen der experimentellen Prüfung des Verfahrens zur Eliminierung und/oder Inaktivierung von Viren (CPMP/BWP/268/95 u. CPMP/BWP/269/95rev. 2), der Überprüfung der ordnungsgemäßen Herstellung der Charge sowie Art und Menge der festgestellten oder vermuteten Kontamination des (oder der) Plasmapools. Es ist das Ziel der Sicherheitsbewertung, 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 des Präparates eine Übertragung des Erregers möglich ist, darf das Präparat 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 ist nach Bewertung 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 Transfusionsbeauftragten ein Rückverfolgungsverfahren eingeleitet.

8.2 Von dem behandelnden Arzt bzw. der Einrichtung zur 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 Meldungen entsprechend 4.2 sind zu beachten.

B Weiteres Vorgehen bei Blutkomponenten

8.4 Der pharmazeutische Unternehmer, der die verabreichten Blutkomponenten hergestellt hat, veranlasst, die zugehörigen Spender zu identifizieren.

8.5 Eventuell vorhandene Präparate aus Spenden der implizierten Spender werden identifiziert, sichergestellt, ausgesondert und evtl. asserviert.

8.6 Von identifizierten Spenden der verabreichten Blutkomponenten werden die früher erhobenen Laborbefunde an Hand der Dokumentation überprüft.

8.7 Die Spendeinrichtung ermittelt, ob spätere Untersuchungen an dem/den Spender(n) eine entsprechende Infektion ausschließen oder unwahrscheinlich machen:

- ▶ falls der Spender zwölf Wochen oder später nach der Spende Anti-HIV, 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 Untersuchungen vor, wird der Spender unverzüglich zu einer Nachuntersuchung aufgefordert. Die Blutabnahme erfolgt so bald wie möglich. Liegt die implizierte Spende vom Zeitpunkt der neuerlichen Probenahme 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 zwölf Wochen bei HIV- und HCV-Infektion und 16 Wochen bei HBV 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. Falls keine Untersuchungsergebnisse ermittelt werden können, wird das vom Spender ausgehende Rückverfolgungsverfahren ebenfalls eingeleitet.

C Weiteres Vorgehen bei Plasmaderivaten

8.11 Bei Plasmaderivaten wird die Dokumentation der NAT-Prüfung der Produktionspools auf HIV und/oder HCV und/oder HBV überprüft und das Testprogramm gegebenenfalls entsprechend 2.16 sachgerecht ergänzt. Ist die NAT oder ein vergleichbar empfindlicher Virusnachweis positiv, so ist ein Sequenzvergleich der aus dem Plasmapool/Plasmaderivat bzw. beim Empfänger isolierten Genome durchzuführen.

8.12 Der pharmazeutische Unternehmer berichtet der Bundesoberbehörde über die Ergebnisse der Untersuchungen gemäß § 29 Abs. 1 AMG.

Für den Arbeitskreis Blut:
Prof. Dr. R. Burger, Vorsitzender
Prof. Dr. R. Kroczeck, Geschäftsführer

Glossar

AMG: Arzneimittelgesetz

Blut (Vollblut): Sämtliche nativen Bestandteile enthaltendes Blut nach einer Blutspende.

Blutkomponenten: Zelluläre Blutprodukte wie Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Granulozytenkonzentrate, Stammzellpräparate und therapeutisches Frischplasma. Als Synonym wird gebraucht: Präparate.

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 oder Plasma zur Fraktionierung.

Blutspende, Komponentenspende, Plasmaspende: Vorgang des Spendens.

Mehrfachspender: Spender, für die der Spendeinrichtung eine Vorspende mit Laborbefund vorliegt.

Nachuntersuchungsproben: Anlässlich einer Blut-, Komponenten- oder Plasmaspende aufbewahrte Blutproben eines Spenders, die im Rahmen eines Rückverfolgungsverfahrens die Nachuntersuchung der Ausgangsspende auf Infektionsmarker ermöglichen.

NAT: Nukleinsäure Amplifikationstest.

PharmBetrv: Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer.

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

Plasmaderivate: Plasmaderivate werden aus Plasma durch Fraktionierung hergestellt, wie Faktorenkonzentrat, PPSB, Albumin. Ihre Herstellung erfolgt üblicherweise aus Plasmapools. Sie werden Verfahren zur Virusinaktivierung/ -abreicherung unterzogen. Als Synonym wird gebraucht: Präparate.

Plasmapool: Gepooltes Plasma, aus dem SD-Plasma oder Plasmaderivate hergestellt werden. Als Synonym werden gebraucht: Ausgangspool und Herstellungspool.

Präparate: Blutkomponenten oder Plasmaderivate.

Quarantäneplasma: Gefrorenes Frischplasma (GFP), bei dem nach sechs Monaten Quarantänelagerung aufgrund erneuter Untersuchungen die Freigabekriterien erfüllt werden.

Rückstellproben: Rückstellproben aus Plasmapools sind Proben aus den zur Herstellung von SD-Plasma und Plasmaderivaten bereitgestellten Plasmapools. Sie sind Muster von Ausgangsstoffen im Sinne der PharmBetrv.

Spende: Die Spende ist die einem Menschen entnommene Menge an Blut oder Blutbestandteilen, die Arzneimittel ist oder zur Herstellung von Arzneimitteln bestimmt ist.

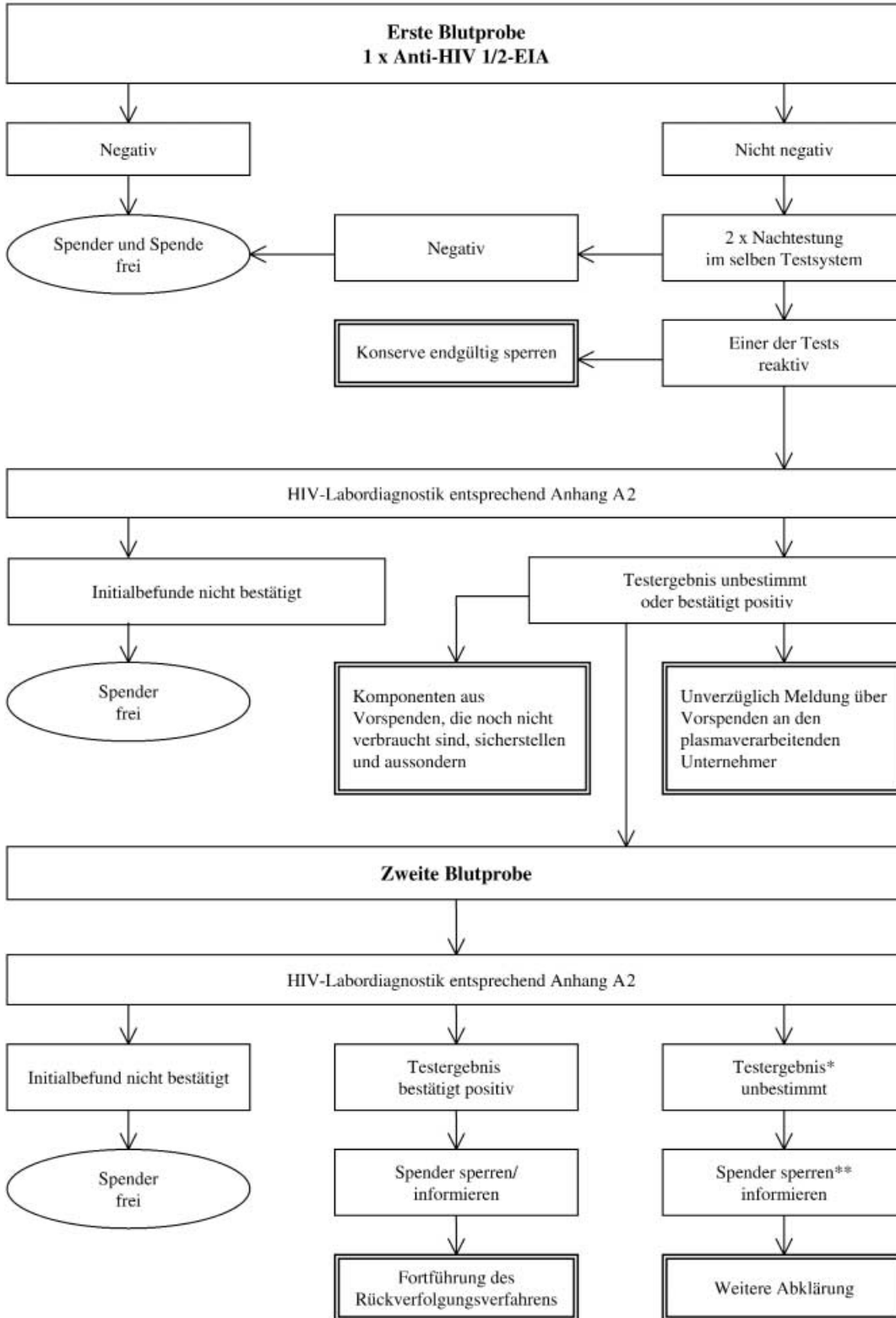
Spender: Die spendende Person.

Spendeinrichtung: Eine Einrichtung, durch die Spenden entnommen werden.

TFG: Transfusionsgesetz.

**Humanes Immundefizienz Virus (HIV)
Schema
zum Rückverfolgungsverfahren**

Anhang A1



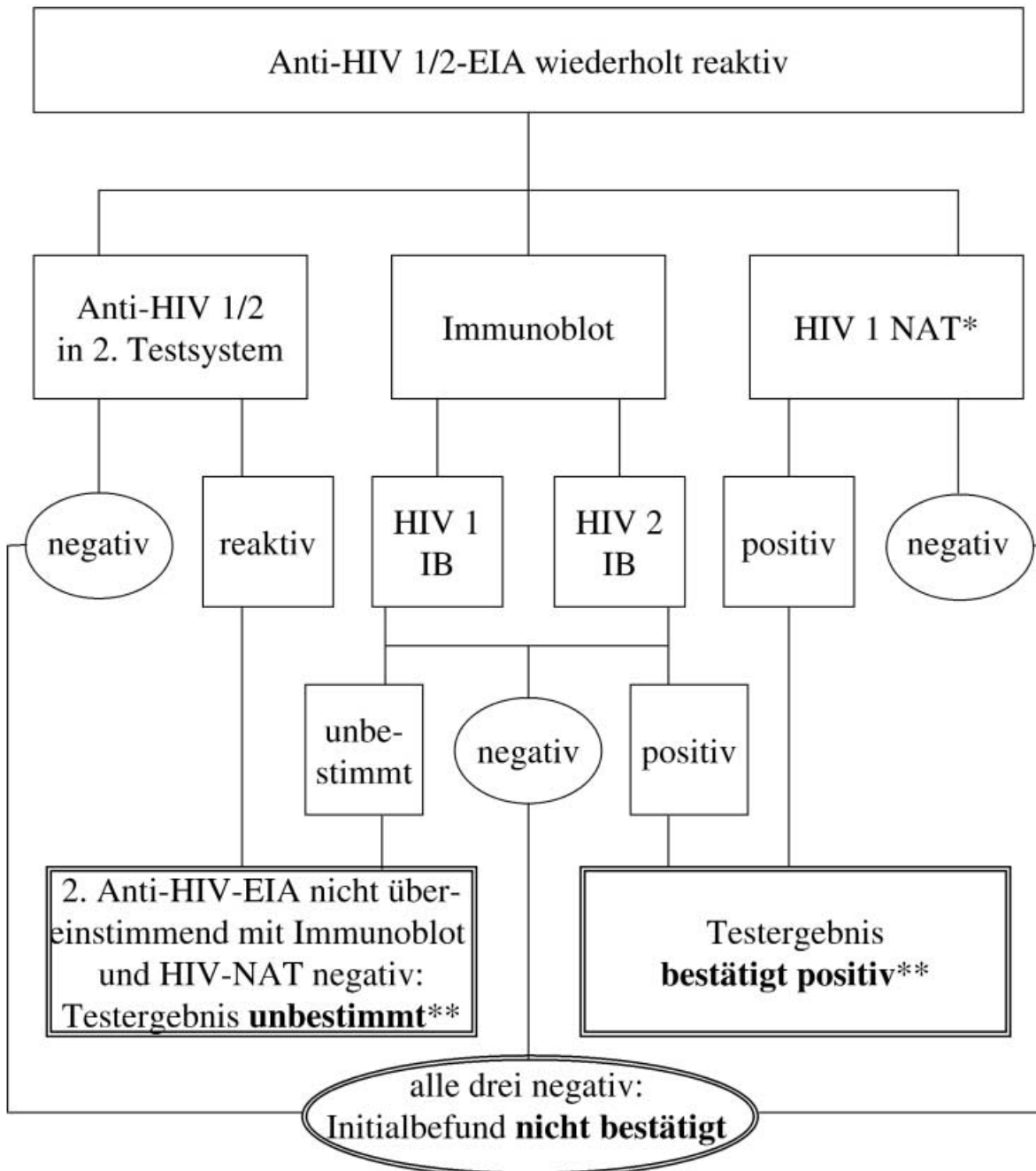
* Je nach Befundkonstellation entscheidet der Verantwortliche, ob zu diesem Zeitpunkt das Rückverfolgungsverfahren fortgeführt wird oder weitere Laborbefunde abgewartet werden können.

** Die Entscheidung für eine zeitweise oder dauerhafte Sperrung ist von der Befundkonstellation abhängig.

Anhang A2

Humanes Immundefizienz Virus (HIV)

Labordiagnostik zur Feststellung des Infektionsstatus

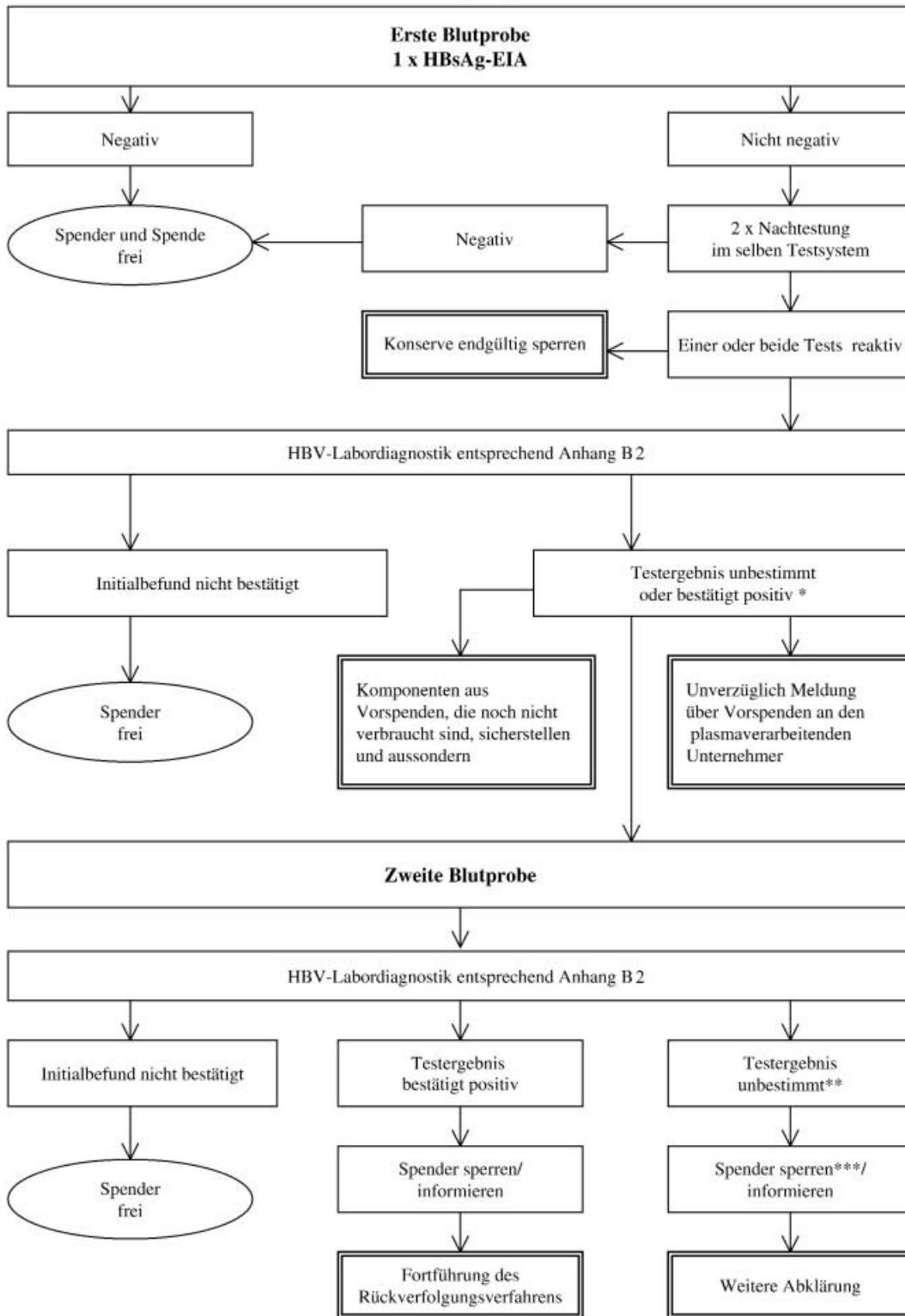


* Kommerziell erhältliche NAT-Testsysteme erkennen vorzugsweise HIV-1 Gruppe M, selten O und HIV-2. HIV-1B, welches über 80 % der HIV-Infektionen in Deutschland hervorruft, gehört zur Gruppe M. Die geforderte Nachweisgrenze beträgt 400 Kopien Genomäquivalente pro mL.

** Für die Sicherung der Infektion beim Spender sind zusätzliche Untersuchungen und Untersuchungen an einer zweiten Blutprobe erforderlich.

**Hepatitis B Virus (HBV)
Schema
zum Rückverfolgungsverfahren**

Anhang B1



* Bei Nachweis von Anti-HBc und nicht bestätigtem HBsAg-Test ist auf Anti-HBs zu untersuchen. Bei > 100 IU/L Anti-HBs ist von Immunität auszugehen. Serokonversion des Anti-HBc führt in jedem Fall zur Rückverfolgung.

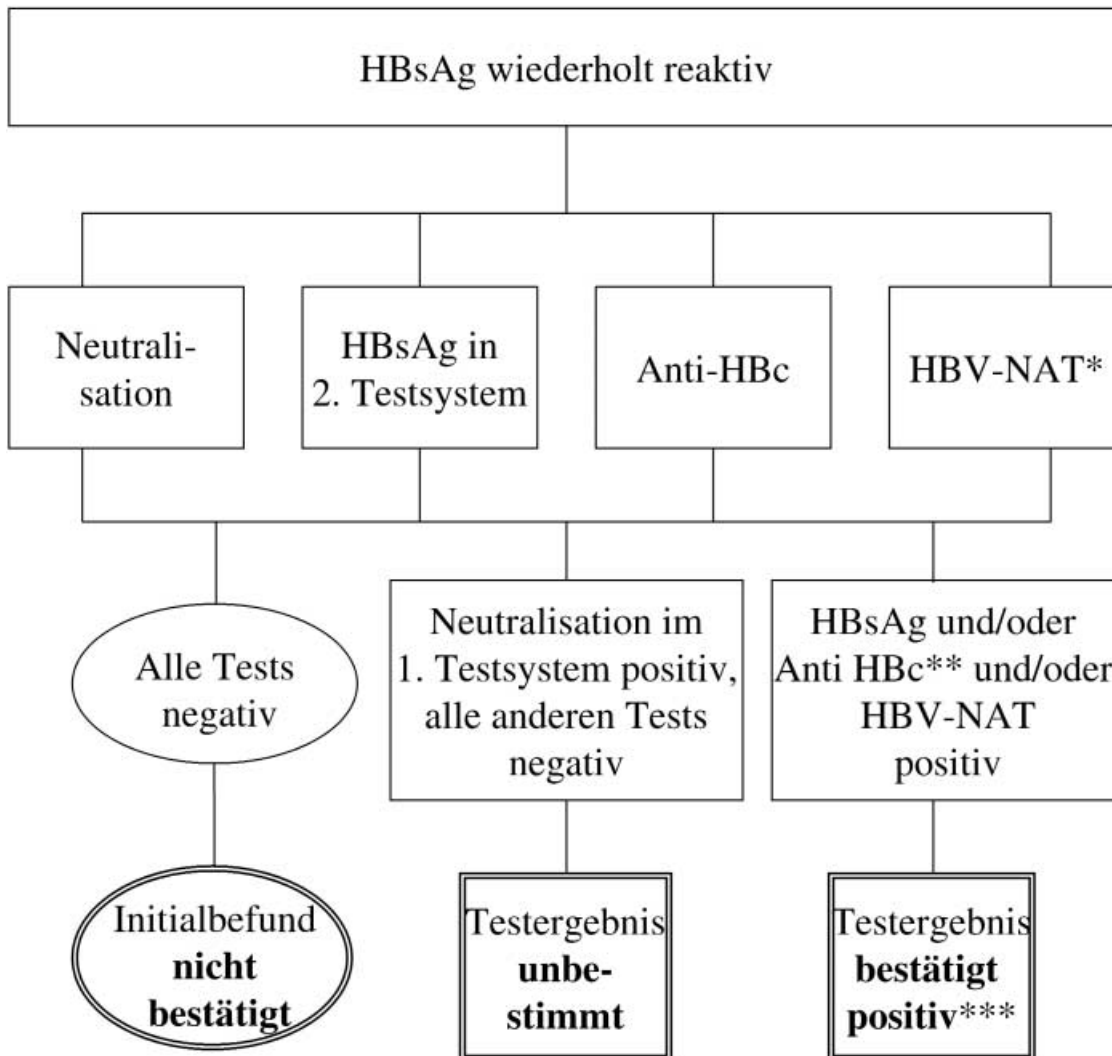
** Je nach Befundkonstellation entscheidet der Verantwortliche, ob zu diesem Zeitpunkt das Rückverfolgungsverfahren fortgeführt wird oder weitere Laborbefunde abgewartet werden können.

*** Die Entscheidung für eine zeitweise oder dauerhafte Sperrung ist von der Befundkonstellation abhängig.

Anhang B2

Hepatitis B Virus (HBV)

Labordiagnostik zur Feststellung des Infektionsstatus



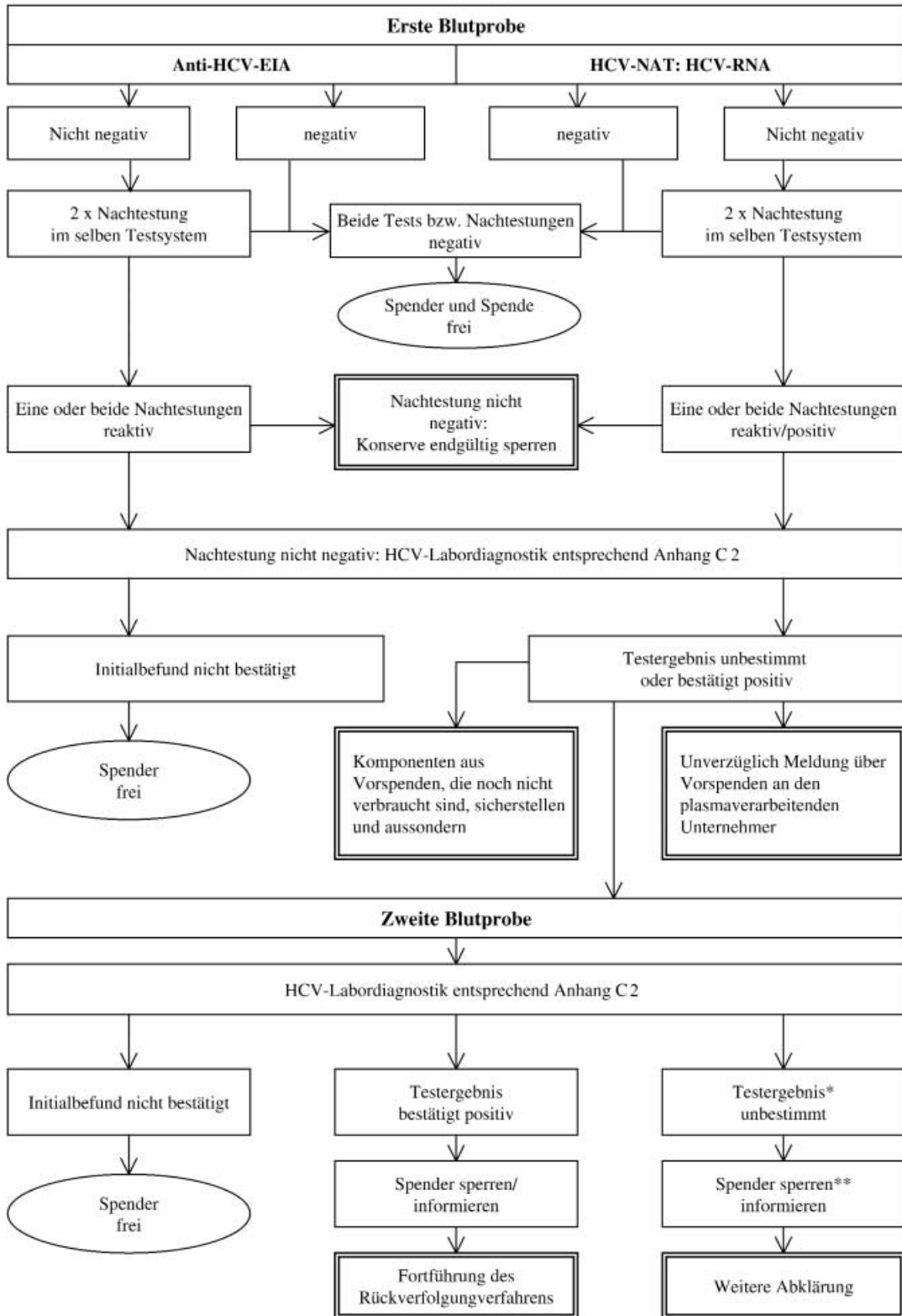
* Bei positivem HBeAg-Ergebnis kann auf NAT verzichtet werden. Die geforderte Nachweisgrenze der HBV-NAT beträgt 100 Eurohep Einheiten/mL bzw. 250 Genome/mL, bzw. 50 Int. Einheiten/mL.

** Bei Nachweis von Anti-HBc und nicht bestätigtem HBsAg-Test ist auf Anti-HBs zu untersuchen. Bei > 100 IU/L Anti-HBs ist von Immunität auszugehen. Serokonversion des Anti-HBc führt in jedem Fall zur Rückverfolgung.

*** Für die Sicherung der Infektion beim Spender sind zusätzliche Untersuchungen und Untersuchungen an einer zweiten Blutprobe erforderlich.

**Hepatitis C Virus (HCV)
Schema
zum Rückverfolgungsverfahren**

Anhang C1



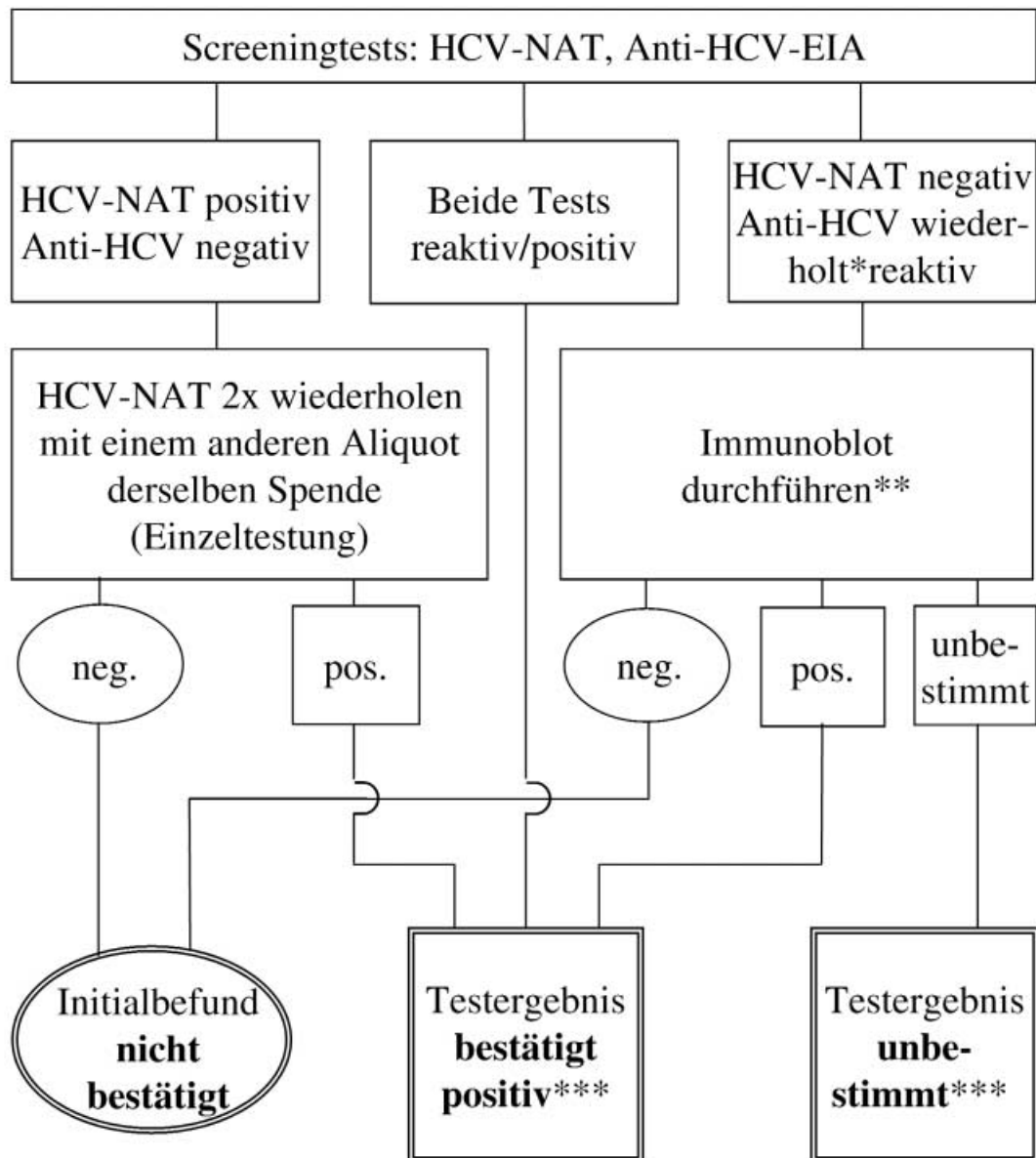
* Je nach Befundkonstellation entscheidet der Verantwortliche, ob zu diesem Zeitpunkt das Rückverfolgungsverfahren fortgeführt wird oder weitere Laborbefunde abgewartet werden können.

** Die Entscheidung für eine zeitweise oder dauerhafte Sperrung ist von der Befundkonstellation abhängig.

Anhang C2

Hepatitis C Virus (HCV)

Labordiagnostik zur Feststellung des Infektionsstatus



* Verwendung eines Testsystems mit anderem Antigen bzw. Testaufbau wird empfohlen.

** Interpretation nach Angabe des Testherstellers, derzeit RIBA oder Matrix-Test verfügbar.

*** Für die Sicherung der Infektion beim Spender sind zusätzliche Untersuchungen und Untersuchungen an einer zweiten Blutprobe erforderlich.