



Stellungnahme zur Gewinnung und Nutzung von Rekonvaleszentenplasma (RKP) als Therapieoption bei Ausbrüchen schwerer Infektionen

Bei der 80. Sitzung des Arbeitskreises Blut am 31.05.2015 wurde folgende Stellungnahme (S 16) verabschiedet:

Zusammenfassung und Empfehlungen

Der Einsatz von Rekonvaleszentenplasma (RKP) als Therapieoption wird in neuerer Zeit verstärkt diskutiert, vor allem bei schwer verlaufenden Virusinfektionen wie dem Schweren Akuten Respiratorischen Syndrom (SARS) oder dem Ende 2013 beginnenden massiven Ebola-Ausbruch in Westafrika. Es gibt klinische und tierexperimentelle Hinweise, aber keine belastbare Evidenz für die Wirksamkeit von RKP.

Der Arbeitskreis Blut (AK Blut) hat sich mit Fragen der Spendereignung, des Datenschutzes, der Herstellung, Diagnostik, der Freigabekriterien und der Vernetzung zwischen Herstellern und Anwendern bei der Herstellung von RKP in Form von Einzelspender-Plasma beschäftigt. Weiterhin sollte ein möglicher Änderungsbedarf an gesetzlichen Grundlagen identifiziert werden. Für die Verteilung des RKP sollte ein geeignetes Verfahren entwickelt werden, zumal bei massiven Ausbrüchen mit schweren Verlaufsformen die Anfragen nach RKP zumindest im Anfangsstadium die verfügbaren Präparate übersteigen können.

Der Arbeitskreis Blut gibt folgende Empfehlungen:

1. Für die praktische Umsetzung der Therapieoption RKP wird empfohlen, ggf. weitere rechtliche Voraussetzun-

gen im Hinblick auf die Gewinnung und Herstellung zu schaffen.

2. Bei RKP handelt es sich nach Arzneimittelgesetz (AMG) um ein Serum; da die Art der Gewinnung und Herstellung von menschlichem RKP der Gewinnung und Herstellung von menschlichem therapeutischen Einzelspenderplasma (Blutzubereitung) entspricht, wird empfohlen, im Einzelfall eine mindestens zweijährige transfusionsmedizinische Erfahrung für Blutzubereitungen im Sinne von § 15 Absatz 3 Satz 3 Nr. 2 AMG als ausreichend zu betrachten.
3. Über die Notwendigkeit einer Pathogeninaktivierung sollte in Abhängigkeit des jeweiligen Erregers entschieden werden.
4. RKP ist ein Fertigarzneimittel. Hinsichtlich des Erfordernisses einer Zulassung sind verschiedene Szenarien zu unterscheiden. Sofern es sich um eine gerichtete, für eine bestimmte Person vorgesehene Anwendung handelt, bedarf es nach § 21 Absatz 2 AMG Nr. 1a keiner Zulassung. Abweichend von § 21 Absatz 1 AMG könnte RKP ohne Zulassung auf der Grundlage von § 2 AMG-Zivilschutzausnahmereverordnung, § 79 Absatz 1 AMG oder § 79 Absatz 5 AMG in Verkehr gebracht werden.
5. Es wird empfohlen, das Therapieprinzip RKP („proof of principle“ bzw. Wirksamkeit) und die grundsätzliche praktische Umsetzbarkeit der Therapieoption in einer klinischen Prüfung (§ 4 Absatz 23, §§ 40 ff. AMG) exem-

plarisch zu prüfen. Hierfür wäre eine klinische Studie zur RKP-Therapie während einer Grippesaison denkbar.

6. Im Anschluss einer erfolgreichen Prüfung sollte ein Konzept zur Aktivierung und Durchführung eines RKP-Programmes erarbeitet werden. Dafür wäre die Einrichtung einer zentralen Steuerungsgruppe mit Experten aus den Bereichen Transfusionsmedizin, Infektiologie sowie den zuständigen Behörden in Zusammenarbeit mit der Bundesärztekammer empfehlenswert.

1 Hintergrund

Nach einer Infektion mit Infektionserregern bildet der Körper des Infizierten Antikörper gegen den Infektionserreger. So entwickeln die Infizierten bei den meisten Infektionen eine selbstlimitierende wenn auch häufig symptomatische Erkrankung, die wenige Tage bis Wochen andauert. Eine chronische Infektion bleibt nur bei wenigen Infektionen bestehen. Eine wirksame humorale Immunantwort beruht hauptsächlich auf der Bildung neutralisierender Antikörper, insbesondere der Immunglobulinklasse G (IgG). Die zelluläre Immunantwort ist im Zusammenhang mit der Nutzung von Rekonvaleszentenplasma weniger bedeutsam.

Die Serumtherapie, d. h. die therapeutische Übertragung von Antikörpern, ist ein altes Therapieprinzip. Es wurde früher mit Erfolg bei Infektionskrankheiten wie Diphtherie angewendet und geriet nach Verfügbarkeit von Antibio-

tika weitgehend in Vergessenheit. Die Gewinnung von RKP als Therapieoption wird in neuerer Zeit wieder verstärkt diskutiert, vor allem bei schwer verlaufenden Virusinfektionen. Die Annahme der Wirksamkeit erregerspezifischer Antikörper zur Behandlung von Infektionen beruht auf der Beobachtung, dass bei vielen Erregern nach einer Infektion eine erneute Erkrankung mit demselben Erreger nicht stattfindet, zumindest nicht innerhalb der nächsten Jahre. Weiterhin ist die Gabe von Immunglobulin-Präparaten mit entsprechenden (neutralisierenden) Antikörpern geeignet, Erkrankungen in Infizierten zu limitieren. Die Behandlung mit spezifischen Hyperimmunglobulin-Präparaten mit einer deklarierten Menge an spezifischen Antikörpern ist bekannt [1]. Die erfolgreiche Anwendung von Rekonvaleszentenplasma bei lebensbedrohenden Infektionen wurde ebenfalls in „case studies“ beschrieben, insbesondere bei Influenzavirus- oder SARS-Coronavirus-Infektionen [2–5].

Wie im Zusammenhang mit dem Ende 2013 beginnenden massiven Ebola-Ausbruch in Westafrika in einem Positionspapier des Blood Regulators Network der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [6] zusammengefasst, gibt es klinische und tierexperimentelle Hinweise, aber keine belastbare Evidenz für die Wirksamkeit von RKP. In der neueren Literatur finden sich Berichte, dass bei mehreren Infektionskrankheiten, vor allem im asiatischen Raum, positive Erfahrungen mit RKP als Therapieoption bei schweren, ansonsten therapierefraktären, Verläufen gesammelt wurden. Insbesondere wurde bei dem Ausbruch von Ebola Vollblut [7] und in einem Fall RKP [8] sowie bei SARS RKP in kleineren, nicht kontrollierten, offenen Studien [4, 5] mit günstigem Ergebnis eingesetzt. Eine Metaanalyse [9] der in den Jahren 1918–1925 publizierten Literatur zeigt, dass bereits während der damaligen Influenza-Pandemie acht Studien mit RKP an insgesamt 1703 Patienten durchgeführt wurden, die allerdings aus heutiger Sicht methodisch limitiert waren. Auch während der H1N1 Pandemie 2009 wurde in geringem Umfang RKP eingesetzt [10]. Aus Deutschland liegen hierzu bisher nur zwei auf Kongressen vorgestellte Kasuistiken vor.

Im Wesentlichen können folgende Szenarien für den Einsatz von RKP in Betracht kommen:

1. als gerichtete, für eine bestimmte Person vorgesehene Anwendung
2. als ungerichtete Anwendung in begrenztem Umfang bei schweren Infektionskrankheiten (z. B. Ebola)
3. als ungerichtete Anwendung in größerem Umfang bei Epidemien oder Pandemien

Zusätzlich besteht grundsätzlich die Möglichkeit, spezifische Immunglobuline aus gepooltem RKP herzustellen. Hierzu wurde im Jahr 2000 eine Richtlinie für die Herstellung von Plasma für besondere Zwecke (Hyperimmunplasma) von der Bundesärztekammer veröffentlicht. Diese betrifft in erster Linie die langfristig planbare Gewinnung von Hyperimmunplasma (Plasma, das bestimmte erwünschte Antikörper enthält) als Ausgangsstoff für Plasmapools zur Herstellung von spezifischen Immunglobulinen (gereinigte Antikörperpräparate). Diese Therapieoption wird im Folgenden nicht betrachtet. In der vorliegenden Stellungnahme werden Empfehlungen zu den Rahmenbedingungen für RKP als therapeutisches Einzelspenderplasma gegeben. Dies betrifft die ersten beiden beschriebenen Szenarien. Ergänzend wird auch auf die Handlungsmöglichkeiten hingewiesen, die sich für das dritte Szenario (Epidemie bzw. Pandemie) ergeben.

2 Wissenschaftliche und technische Voraussetzungen

2.1 Wissensstand über Erreger und Krankheit

2.1.1 Charakteristika von Erreger und Krankheit

Als Voraussetzung für den Einsatz von RKP als Therapieoption sollte eine ausreichende epidemiologische Evidenz für die Häufung eines neuen Infektionstyps oder ungewöhnliche Häufung bzw. Schwere einer bekannten Infektionskrankheit vorhanden sein. Naturgemäß fehlen bei neuen Erregern zunächst gesicherte Erkenntnisse zu Verlauf, Infektionsweg, Virulenz und Immunantwort. Es sollte aber wissenschaftliche Anhaltspunkte dafür geben,

dass im Plasma von Personen, die diese Erkrankung nachweislich überstanden haben, schützende Antikörper vorhanden sind. Für die Planung ist es erforderlich, dass Kriterien für die Charakterisierung und Identifizierung der Erreger durch Experten aus Mikrobiologie, Virologie und nationalen Referenzzentren (NRZ) vorliegen, insbesondere zu folgenden Punkten:

- Bekannte Erreger:
 - schützende Antikörper-Bildung, neue Virulenzfaktoren, Erregernachweis-Verfahren; Kultivierungsverfahren, Tiermodelle
 - Möglichkeiten der medikamentösen Therapie, Resistenzlage in Bezug auf Antibiotika bzw. antivirale Substanzen
- Neue Erreger:
 - Erregercharakterisierung z. B. durch Sequenzierung,
 - Natürlicher Verlauf, schützende Antikörper-Bildung, ggf. Aufbau von Tiermodellen

2.1.2 Nachweis von Erregern und Antikörpern

Die Identifizierung des Erregers ist Voraussetzung für die Entwicklung von Nachweismethoden für spezifische Antikörper (z. B. Genomcharakterisierung, ELISA, Western Blot o. ä.) [11–13]. Für die Behandlung schwerer Krankheitsverläufe mit RKP ist der diagnostische Nachweis des Erregers im potentiellen RKP-Empfänger und nach Möglichkeit im Spender des RKP – vorzugsweise zum Zeitpunkt der Erkrankung – erforderlich. Bei Infektionskrankheiten, bei denen RKP zum Einsatz kommen könnte, ist die Bestimmung des erregerspezifischen Antikörpertiters (IgG) mittels standardisierter Tests von hoher Bedeutung. Die für standardisierte Testsysteme erforderlichen (internationalen) Referenzmaterialien sind bereits für verfügbare Hyperimmunglobulin-Präparate vorhanden [14], nicht jedoch für Erkrankungen durch „new emerging“ Erreger wie SARS-Coronavirus und neue Influenzavirustypen. Für die Entwicklung von Nachweismethoden, insbesondere für neutralisierende Antikörper gegenüber diesen „new emerging“ Erregern (Informationen hierzu finden sich z. B. bei der WHO [15]), besteht deshalb dringender Forschungs-

bedarf. Zur Sicherung der Diagnose wird von der WHO empfohlen, dass eine in der Akutphase (innerhalb von 7 Tagen nach Anfang der klinischen Symptome) gewonnene Probe mit einer 2 bis 4 Wochen später gewonnenen Probe verglichen wird. Der Antikörpertiter sollte signifikant zwischen der Akutphasen- und der zweiten Patientenprobe ansteigen. Inwieweit dieser Wert relevant für eine Therapieoption bei RKP ist, sollten die Behandlungsversuche mit RKP zeigen.

2.1.3 Falldefinition

Für die Diagnose der zu behandelnden Infektionserkrankung und Registrierung sollte eine sorgfältige Falldefinition durch Experten aus Behandlungszentren, Infektiologie, Epidemiologie und Behörden vorliegen. Hierfür gibt es etablierte Verfahren. Für meldepflichtige Erkrankungen erstellt das Robert Koch-Institut die Falldefinitionen.

2.2 Klinisch-diagnostische Kriterien für Spender von RKP und zu behandelnde Patienten

2.2.1 Spenderkriterien, Spenderschutz

2.2.1.1 Spendereignungs- und Rückstellungskriterien

RKP kann von Personen nach ihrer Gesundung von der betreffenden Infektionskrankung gewonnen werden.

Die in den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ für den Regelfall festgelegten Eignungs- und Rückstellungskriterien für Blutspender bzw. Spender von Plasma zur Transfusion gelten grundsätzlich auch für die Gewinnung von RKP.

Abhängig von der konkreten Sachlage (insbesondere Erreger, Krankheitsverlauf) können Abweichungen von den in § 31 Absatz 4 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) in Verbindung mit Anhang III der Richtlinie 2004/33/EG bzw. den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ festgelegten Spendereignungs- und Rückstellungskriterien erforderlich werden.

Es wird folgendes Vorgehen bei der Spenderrekrutierung empfohlen:

- Die entsprechend der Falldefinition diagnostizierte Krankheit muss soweit überwunden sein, dass nach ärztlicher Beurteilung eine Spende zur Herstellung von RKP ohne Bedenken zulässig ist.
- Der rekonvaleszente Spender erklärt schriftlich sein Einverständnis zur Spende zur Herstellung von RKP nach eingehender Aufklärung durch den Spendearzt über evtl. Risiken.
- Die Untersuchung zur Feststellung der Spendereignung (s. Hämotherapie-Richtlinien, Tabelle 2.1.4.1) wird vor jeder Spende zur Gewinnung von RKP durchgeführt. Dabei ist unter Beachtung der sonst geltenden Kriterien der Hämotherapie-Richtlinien die ärztliche Beurteilung des Spenders nach den für die Gewinnung von RKP zugelassenen Ausnahmen zur Unbedenklichkeit der Blutspende besonders sorgfältig vorzunehmen.

Entsprechend den aktuellen Erkenntnissen und Erfordernissen sollten insbesondere folgende Rückstellungskriterien hinsichtlich der Notwendigkeit ihrer Anpassung geprüft werden:

- nach fieberhaften Erkrankungen für 4 Wochen,
- nach Abklingen der Symptome anderer Infektionskrankheiten (mit Ausnahme unkomplizierter Infekte) für mindestens 4 Wochen,
- nach einem unkomplizierten Infekt für 1 Woche
- nach/bei bestehendem unmittelbarem Kontakt mit Erkrankten
- auf Grund besonderer epidemiologischer Situation in Abhängigkeit von den konkreten Umständen
- auf Grund von Mindestalter, Hämoglobininwert
- Migrationsstatus, Reisen

Es wird empfohlen, dass die erforderlichen Abweichungen von den Spendereignungs- und Rückstellungskriterien im Hinblick auf einen konkreten Infektionsausbruch interdisziplinär von Experten aus den Bereichen Transfusionsmedizin, Infektiologie, Innere Medizin sowie den zuständigen Behörden in Zusammenar-

beit mit der Bundesärztekammer jeweils erarbeitet werden.

Sofern bei Spendern von RKP von den Hämotherapie-Richtlinien abgewichen wird, ist dies begründet zu dokumentieren.

2.2.1.2 Spenderschutz, Aufklärung und Einwilligung

Auch für die Spender von RKP gelten unter dem Aspekt des Spenderschutzes die in §§ 6 und 7 Transfusionsgesetz (TFG) festgelegten Mindestanforderungen sowie die in den Hämotherapie-Richtlinien (Punkt 2.1.1) geforderte Unbedenklichkeit der Spende.

Über die bestehenden Aufklärungspflichten hinaus ist der Spender über die bei ihm nicht angewandten Auswahlkriterien (s. oben) in verständlicher Form zu informieren. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass er einer Spende nur zustimmen soll, wenn er sich selbst dazu (wieder) in der Lage fühlt. In Abhängigkeit von der Infektion und dem aktuellen Erkenntnisstand ist er ggf. auch über eine mögliche Verschlechterung seines Gesundheitszustandes (z. B. durch kurzzeitige Verminderung von Antikörpern) aufzuklären. Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass auch in dieser Situation die Gewährleistung wahrheitsgemäßer Angaben unter besonderer Beachtung nur dem Spender bekannter Risiken oberste Priorität hat und über dem Wunsch stehen muss, helfen zu wollen. Die Möglichkeit des vertraulichen Gesprächs mit dem Arzt und die Option des „Vertraulichen Selbstauschlusses“ sind gerade hier von Bedeutung, um von einem unter hohem sozialem Erwartungsdruck stehenden Spender keine potentiell bedenkliche Spende in den Verkehr zu bringen. Weiterhin sollte für den Fall, dass sein Plasma nicht als RKP verwendet werden kann, der Spender gebeten werden, seine Zustimmung zur Nutzung seines Plasmas für wissenschaftliche Untersuchungen zu geben.

2.2.2 Empfängerauswahl und Verlaufsbeobachtung

Der potentielle RKP-Empfänger muss aufgrund der Falldefinition an der gleichen Infektionskrankheit leiden, die der RKP-Spender durchgemacht hat. RKP sollte Blutgruppen-kompatibel verabreicht

werden. Der potentielle RKP-Empfänger bzw. sein gesetzlicher Vertreter muss nach entsprechender Risikoaufklärung durch den behandelnden Arzt eine Empfänger-Einverständniserklärung unterzeichnen. (Eine Muster-Einverständniserklärung entsprechend Annex 2 des WHO-Vorschlags [16] sollte vorbereitet werden). Hierbei ist auch auf Besonderheiten des RKP (Abweichung von den Spenderauswahl- und Rückstellungskriterien, ggf. fehlende Pathogeninaktivierung etc.) und das damit verbundene Risiko hinzuweisen. Die Verläufe von mit RKP behandelten Patienten müssen sorgfältig dokumentiert werden hinsichtlich Wirkungen und unerwünschten Ereignissen (vgl. § 14 Absatz 1 TFG). Auf die Meldepflicht nach § 16 TFG wird hingewiesen. Anonymisierte Behandlungsdaten sollten in einer zentralen Datenbank erfasst werden, um eine wissenschaftliche Evaluierung zu ermöglichen. Über die Dauer der Therapie mit RKP sollte anhand des klinischen Verlaufs entschieden werden.

2.2.3 Verfahren zur Verteilung der RKP nach Behandlungsbedürftigkeit

Die Entscheidung über den Einsatz von RKP bei einem Patienten muss bei dessen behandelndem Arzt verbleiben. Es ist zu erwarten, dass bei massiven Ausbrüchen mit schweren Verlaufsformen die Anfragen nach RKP zumindest im Anfangsstadium die verfügbaren Präparate übersteigen können. Die für die Anwendung zu definierenden klinischen Kriterien sollten daher in Abhängigkeit von dem Erreger und dem klinischen Verlauf der Erkrankungen eine Priorisierung erlauben.

Die Erarbeitung krankheitsspezifischer klinischer Kriterien der Behandlungsbedürftigkeit sollte durch die Bundesärztekammer erfolgen. Um eine entsprechende Verteilung zu ermöglichen, wäre ein zentrales Portal wünschenswert, in dem hergestellte (verfügbare) RKP und die Anforderungen für RKP zusammengeführt werden.

3 Überlegungen zur praktischen Umsetzung der Therapieoption RKP

3.1 Gewinnung und Herstellung von RKP

3.1.1 Spendereignungs- und Rückstellungskriterien

Wie im Abschnitt 2.2.1.1 dargestellt, erfordert die Gewinnung von RKP sehr wahrscheinlich ein Abweichen von den Spendereignungs- und Rückstellungskriterien.

Nach § 31 Absatz 4 Nr. 3 AMWHV in Verbindung mit Anhang III Abschn. 1 der Richtlinie 2004/33/EG können unter außergewöhnlichen Umständen unter der Verantwortung der ärztlichen Person (vgl. § 7 Absatz 2 TFG) in der Blutspende Einrichtung einzelne Spenden von Spendern zugelassen werden, die die Spenderkriterien nicht erfüllen. Solche Fälle sind eindeutig zu dokumentieren und unterliegen dem Qualitätsmanagement der Artikel 11, 12 und 13 der Richtlinie 2002/98/EG. In diesem Sinne sehen auch die Hämotherapie-Richtlinien der BÄK Ausnahmen von den Spenderkriterien vor, um Blut- und Plasmaspenden mit besonderen Bestandteilen zu gewinnen. Diese Ausnahmeregelung kann für die Gewinnung von RKP im Szenario 1 (siehe oben) herangezogen werden. Bei Szenario 2 wäre eine Bekanntmachung des BMG nach § 79 Absatz 5 AMG eine geeignete Maßnahme, um die notwendige Flexibilität für die Bereitstellung von RKP zu schaffen. Im Szenario 3 käme z. B. eine Ausnahmeregelung nach § 79 Absatz 1 AMG infrage. Nach der AMG-Zivilschutzsachmeyerordnung sind keine Ausnahmen für den 3. Abschnitt des AMG (Herstellung von Arzneimitteln) möglich.

In diesem Zusammenhang wird auf die Änderung der Spenderkriterien bei der Influenza-Pandemie auf deutsche Initiative hingewiesen: Richtlinie 2009/135/EG der Kommission vom 3. November 2009 mit vorübergehenden Ausnahmeregelungen für bestimmte Eignungskriterien für die Spender von Vollblut und Blutbestandteilen in Anhang III der Richtlinie 2004/33/EG im Zusammenhang mit der Gefahr eines durch die Influenza-A(H1N1)-Pandemie verursachten Versorgungsengpasses (Amtsblatt der

Europäischen Union 288 vom 4.11.2009, S. 7). Die Richtlinie erlaubte es den Mitgliedstaaten von bestimmten Spenderauswahl- und Rückstellungskriterien in vorgegebenen Grenzen abzuweichen. Bei einem konkreten Anpassungsbedarf (z. B. neue epidemiologische Situation) müssten die Kommission und die anderen Mitgliedstaaten im Rahmen des Meetings der Competent Authorities „Blood“ entsprechend dem damaligen Vorgehen erneut informiert werden.

In Abhängigkeit von der vorliegenden Rechtslage ist zu prüfen, ob eine Änderungsanzeige bei der zuständigen Behörde nach § 20 AMG wegen eines Abweichens von den Spendereignungs- und Rückstellungskriterien erforderlich ist.

3.1.2 Erforderliche Sachkenntnis nach § 15 AMG

RKP soll wegen der im menschlichen Blutplasma enthaltenen Antikörper gewonnen und therapeutisch eingesetzt werden. Daher handelt es sich bei RKP um Arzneimittel nach § 2 Absatz 1 AMG und um Sera nach § 4 Absatz 3 AMG. RKP ist auch ein Blutprodukt nach § 2 Nr. 3 TFG; es gilt nach § 4 Absatz 3 Satz 2 AMG jedoch nicht als Blutzubereitung. Für die Gewinnung, Herstellung und Prüfung von menschlichen Sera ist eine Erlaubnis nach § 13 Absatz 1 AMG erforderlich. Für die Erlaubnis ist u. a. erforderlich, dass

1. eine Person mit der erforderlichen Sachkenntnis nach § 15 AMG vorhanden (§ 14 Absatz 1 Nr. 1 AMG) ist,
2. eine leitende ärztliche Person mit der erforderlichen Sachkenntnis nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft bestellt (§ 14 Absatz 1 Nr. 5c AMG) wurde und
3. bei der Durchführung der Spendeentnahme eine ärztliche Person zugegen ist (§ 14 Absatz 1 Nr. 5c AMG).

Der Nachweis der Sachkenntnis für die Herstellung und Prüfung von Sera menschlichen Ursprungs erfordert im Hinblick auf die praktischen Erfahrungen eine mindestens dreijährige Tätigkeit auf dem Gebiet der medizinischen Serologie oder medizinischen Mikrobiologie (§ 15 Absatz 3 Satz 2 AMG). Der Nachweis der praktischen Tätigkeit bei Blutzubereitun-

gen nach § 15 Absatz 3 Satz 3 AMG kann insoweit nicht anerkannt werden, weil Sera nicht als Blutzubereitungen im Sinne des § 4 Absatz 2 AMG gelten. Der Nachweis der Sachkenntnis der leitenden ärztlichen Person erfordert die Facharztanerkennung für Transfusionsmedizin (Ziffer 1.4.2.1 der Richtlinie nach § 12a TFG). Spendeinrichtungen erfüllen die Sera-Anforderungen für die sachkundige Person in der Regel nicht, so dass ihnen eine Herstellung von RKP nicht möglich wäre. Da die Art der Gewinnung und Herstellung von menschlichem RKP der Gewinnung und Herstellung von menschlichem therapeutischen Einzelspenderplasma (Blutzubereitung) entspricht, wird empfohlen, für die Gewinnung und Herstellung von menschlichem RKP als therapeutisches Einzelspenderplasma eine mindestens zweijährige transfusionsmedizinische Erfahrung für Blutzubereitungen im Sinne von § 15 Absatz 3 Satz 3 Nr. 2 AMG als hinreichend zu betrachten. Eine entsprechende Herstellungserlaubnis ist erforderlich.

3.1.3 Pathogeninaktivierung in Abhängigkeit von Erregern

Grundsätzlich ist die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass von Einzelspendern gewonnenes RKP noch infektiös sein könnte. Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT)-Methoden sind geeignet, Virusgenome nachzuweisen, nicht jedoch die Infektiosität einer Blut-/Plasmaprobe. So könnte das in der NAT nachgewiesene Viruspartikel durch Antikörper komplexiert und nicht mehr infektiös sein. Es ergibt sich die Frage, ob RKP einer Pathogeninaktivierung (PI) unterzogen werden sollte. Dies würde allerdings bedeuten, dass auch bei dezentraler Gewinnung die Verarbeitung von RKP zentralisiert in Einrichtungen erfolgen müsste, die ein PI-Verfahren für Plasma vorhalten. Für eine PI sprechen zwei Gründe:

1. Das Risiko einer (noch) vorhandenen Virämie bzw. Bakteriämie beim Spender ist bei Rekonvaleszenten nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen.
2. Die Pathogeninaktivierung könnte ein erhöhtes Risiko kompensieren, das durch das Abweichen von den „Normalbedingungen“ für therapeutisches Einzelspenderplasma (Nicht-

anwendung von Spenderkriterien, keine Quarantänelagerung) entstehen könnte.

Allerdings wird eine PI zur „Kompensation“ der Abweichungen angesichts der Nachteile (Zeitverzug, Transporte und Aufwand) als nicht generell erforderlich angesehen. Ob eine PI als zum Empfängerschutz notwendig anzusehen wäre, hängt auch von dem jeweiligen Erreger ab. Dabei ist zu bedenken, dass z. B. bei Influenza, nach derzeitigem (allerdings begrenztem) Wissensstand eine Virämie allenfalls sehr kurzzeitig auftritt. Daher wird über die Notwendigkeit einer PI erregerspezifisch zu entscheiden sein.

3.1.4 Freigabekriterien für RKP

Nach der Bekanntmachung des Paul Ehrlich-Instituts (PEI) über die Zulassung von Arzneimitteln [17] ist für therapeutisches Frischplasma eine Quarantänelagerung von 4 Monaten vorgesehen. Bei Vorliegen von hinreichenden Anhaltspunkten für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis kann das PEI wegen der Dringlichkeit der Anwendung entscheiden, ob für RKP von dieser Anforderung abgewichen werden kann.

Zusätzlich zu den Voraussetzungen für die Freigabe von therapeutischem Plasma ist für RKP als mögliche Therapieoption bei Infektionsausbrüchen die Diagnose der Infektion – vorzugsweise zum Zeitpunkt der Erkrankung – im Spender des RKP erforderlich. Für die Freigabe des Plasmas als RKP muss, soweit spezifische Antikörper-Tests bereits verfügbar und technisch durchführbar sind, ein Nachweis von erregerspezifischen Antikörpern durchgeführt werden. Spenden von anamnestic nicht erkrankten Spendern können nur dann als RKP freigegeben werden, wenn spezifische Antikörper eindeutig nachweisbar sind.

3.2 Zulassungspflicht und Vertriebsweg

3.2.1 Zulassung für das Inverkehrbringen

Nach § 21 Absatz 1 AMG dürfen Fertigarzneimittel im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bun-

desoberbehörde zugelassen sind oder wenn für sie eine Genehmigung für das Inverkehrbringen der EU Kommission vorliegt. Einer Zulassung bedarf es nicht für die in § 21 Absatz 2 AMG beschriebenen Fallkonstellationen. In Betracht käme im Falle von RKP eine gerichtete, für eine bestimmte Person vorgesehene Anwendung (Nr. 1a, Szenario 1), der Einsatz von RKP im Rahmen einer klinischen Prüfung (Nr. 2) oder, soweit die Voraussetzungen vorliegen sollten, der Einsatz im Rahmen eines Härtefallprogrammes (Nr. 6 in Verbindung mit der Arzneimittel-Härtefall-Verordnung).

Abweichend von § 21 Absatz 1 AMG könnte RKP ohne Zulassung auf der Grundlage von § 2 AMG-Zivilschutzausnahmereverordnung, § 79 Absatz 1 AMG oder § 79 Absatz 5 AMG in Verkehr gebracht werden. Langfristig sollten jedoch Zulassungen für RKP angestrebt werden.

3.2.2 Vertriebsweg

Eine Ausnahmeregelung entsprechend § 47 Absatz 1 Satz 1 Nr. 2 Buchstabe a AMG (Abgabe direkt an Krankenhäuser und Ärzte) kann auf der Grundlage von § 3 Absatz 1 AMG-Zivilschutzausnahmereverordnung, § 79 Absatz 1 AMG oder § 79 Absatz 5 AMG erfolgen.

3.3 Sonstiges

Nach § 1 Nr. 1 in Verbindung mit Anlage 1 der Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln sind Sera zur Anwendung im oder am menschlichen Körper verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Für Sera sind darüber hinaus spezifische Regelungen für die Kennzeichnung, Packungsbeilage und Fachinformation (§ 10 Absatz 3, § 11 Absatz 3a, § 11a Absatz 1a AMG), für die Zulassung (§ 25 Absatz 8, § 29 Absatz 2a Nr. 4 AMG) und die Überwachung (§ 64 Absatz 2 Satz 3 AMG) zu beachten.

3.4 Klinische Prüfung mit RKP

Eine reguläre Zulassung von RKP nach AMG wird im Einzelfall wegen des Zeitdrucks bei einem Ausbruchsgeschehen nicht möglich sein. Insbesondere werden nicht für jeden Erreger, vor allem nicht

für neuartige Erreger, klinische Daten zur Wirksamkeit in einem für eine Zulassung erforderlichen Umfang vorliegen.

Es wäre aber für die jeweils zu treffende Therapieentscheidung von großem Wert, wenn vorab in einer klinischen Studie die praktische Umsetzbarkeit der Therapieoption RKP beispielhaft gezeigt werden könnte. Dafür sollte eine klinische Prüfung als eine Art „Probelauf“ nach den in diesem Papier enthaltenen Empfehlungen (§ 4 Absatz 23, §§ 40 ff. AMG), d. h. mit einem wissenschaftlich fundierten Prüfprotokoll, unter Beachtung des Spender- und Patientenschutzes, sowie adäquater Dokumentation und Auswertung bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit geplant werden. Eine solche Studie müsste nicht unbedingt einen definitiven Nachweis der Wirksamkeit entsprechend einer pivotalen Studie der Phase III erbringen. Es wäre zunächst auch eine Studie analog der Phasen I/II von Wert, um einen „proof of principle“ zu erhalten und die grundsätzliche Machbarkeit einer RKP-Herstellung zu prüfen. Für eine exemplarische klinische Studie bietet sich die jährliche Grippesaison an, bei der es regelmäßig zu schweren Erkrankungen mit einer signifikanten Anzahl von tödlichen Verläufen kommt. Dabei könnte man auf bekannte und etablierte Nachweismethoden für den Erreger (Influenzavirus) und spezifische Antikörper zurückgreifen (z. B. WHO Handbuch zur Labordiagnose und Virologischer Überwachung von Influenza).

Zum Nachweis des spezifischen Influenzavirus-Isolates bzw. spezifischer Antikörper gegen dieses Isolat wird ein Hämagglutinationshemmtest (HAHT) empfohlen. Zur Prüfung einer möglichen Korrelation zwischen HAHT-Titer und dem Titer der neutralisierenden Antikörper, sollte das Serum in Verdünnungsstufen getestet und ebenso wie der Krankheitsverlauf beim Empfänger entsprechend dokumentiert werden.

Das Programm könnte als klinische Prüfung mit ausreichendem Vorlauf geplant werden. Im Rahmen des Prüfprotokolls könnten sowohl eine zentrale Steuerungsgruppe als auch die Beteiligung von geeigneten Spendeeinrichtungen vorgesehen werden. Außerdem könnten so ohne den zeitlichen Druck einer neuen Ausbruchssituation die Einbindung einer

Ethikkommission und die erforderliche Genehmigung durch PEI sowie Erlaubnisse der Landesbehörden erfolgen. Ein besonderer Vorteil einer geplanten klinischen Studie zu RKP ohne neue Ausbruchssituation wäre, dass hier von vornherein eine sorgfältige Dokumentation und wissenschaftliche Auswertung sichergestellt werden kann. Die klinische Prüfung könnte auch rechtzeitig, z. B. im Deutschen Ärzteblatt, publik gemacht werden, um Ärzte auf die Möglichkeit zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung mit RKP aufmerksam zu machen.

Klärungsbedürftig ist, wer als Sponsor eine solche klinische Prüfung durchführen würde. Als wesentliche Voraussetzung müsste die Finanzierung einer solchen Studie geklärt werden.

3.5 Weitere Überlegungen zur Organisation eines RKP-Programms

Nachdem die Therapieoption RKP exemplarisch durch eine klinische Studie geprüft und belegt werden konnte, sollten weitere Voraussetzungen für die Organisation eines RKP-Programmes geklärt werden. Hierzu würde die Planung und Koordination zahlreicher Aspekte gehören, wie Identifikation, Information und Motivation potentieller Spender, Erfassung der hergestellten RKP, Verteilung und Dokumentation der Anwendung. In Anbetracht dieser komplexen organisatorischen und fachlichen Probleme ist ein klar konzipiertes Verfahren zur Aktivierung und Durchführung eines RKP-Programmes von entscheidender Bedeutung, um dessen reibungslosen Ablauf und Erfolg garantieren zu können. Hierfür könnte als Steuerungsgruppe ein Gremium von Experten aus den Bereichen Transfusionsmedizin, Infektiologie sowie den zuständigen Behörden in Zusammenarbeit mit der Bundesärztekammer gebildet werden.

Alle am RKP-Programm teilnehmenden Spendeeinrichtungen sollten eine EDV-gestützte Erfassung von RKP-Spendern vorbereiten. Hierzu muss wegen der Besonderheiten bei Gewinnung und Herstellung (z. B. Ausnahmen von Spenderauswahl oder Abpackung (ggf. kleinere Volumina als GFP)) eine eigene Produktlinie verwendet werden.

Grundsätzlich ist von großer Bedeutung, dass der Einsatz von RKP in geeigneter Weise wissenschaftlich begleitet wird, um Erkenntnisse über Nutzen und Risiken von RKP als Notfallmedikament zu erhalten. Voraussetzung hierfür wird eine geeignete klinische Dokumentation von Behandlungsbedürftigkeit, Wirkungen und unerwünschten Ereignissen sein.

Für den Arbeitskreis Blut

Dr. R. Offergeld, Vorsitzende

Literatur

1. Darabi K et al (2006) Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts general hospital database and a review of the literature. *Transfusion* 46:741–753
2. Wong HK et al (2010) Practical limitations of convalescent plasma collection: a case scenario in pandemic preparation for influenza A (H1N1) infection. *Transfusion* 50:1967–1971
3. Zhou B et al (2007) Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 357:1450–1451
4. Yeh KM et al (2005) Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother* 56:919–922
5. Cheng Y et al (2005) Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24:44–46
6. WHO Blood Regulators Network (BRN) (2014) Position paper on collection and use of convalescent plasma or serum as an element in filovirus outbreak response. <http://www.who.int/bloodproducts/brn/en/>. Zugriffen: 17. Juli 2015
7. Mupapa K et al (1999) Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. *International Scientific and Technical Committee. J Infect Dis* 179(Suppl 1):18–23
8. Emond RT et al (1977) A case of Ebola virus infection. *Brit Med J* 2:541–544
9. Luke TC et al (2006) Meta-Analysis: Convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med* 145:599–609
10. Hung IF et al (2011) Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis* 52:447–456
11. Sampath R et al (2007) Rapid identification of emerging infectious agents using PCR and electrospray ionization mass spectrometry. *Ann NY Acad Sci* 1102:109–120
12. Delwart EL (2007) Viral metagenomics. *Rev Med Virol* 17:115–131
13. Svarka S et al (2010) Metagenomic sequencing for virus identification in a public-health setting. *J Gen Virol* 91:2846–2856
14. vgl. z. B. http://www.nibsc.org/products/biological_reference_materials/product_catalogue/sub_category_listing.aspx?category=diagnostics&sub-category=immunoglobulins+and+immune+sera. Zugriffen: 17. Juli 2015
15. <http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/>. Zugriffen: 17. Juli 2015

-
16. World Health Organisation (2014) Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks. Interim Guidance for National Health Authorities and Blood Transfusion Services. Version 1.0. Zugegriffen: 17. Juli 2015
 17. Änderung einer Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln (Verkürzung der Quarantänelagerung von Frischplasma) vom 27. Februar 2003, Bundesanzeiger Nr. 60 vom 27. März 2003, S 5620. <http://www.pei.de/SharedDocs/bekanntmachungen/2003/banz-60-27-03-2003-s5620.html>. Zugegriffen: 17. Juli 2015