

# Die Rolle des Paul-Ehrlich-Instituts im Transfusionswesen



Prof. Dr. med. Rainer Seitz  
Dr. Margarethe Heiden  
PD Dr. med. Markus Funk  
Dr. med. Brigitte Keller-Stanislawski  
Prof. Dr. Klaus Cichutek  
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

## Zusammenfassung

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat für Blutprodukte im Dialog mit den Fachkreisen wissenschaftlich begründete und praxisgerechte Anforderungen entwickelt. Inzwischen konnten die veralteten „fiktiven“ Zulassungen durch neue Zulassungen abgelöst werden, die den aktuellen hohen Qualitätsstandard der Transfusionsmedizin in Deutschland widerspiegeln. Weitere Tätigkeitsfelder des PEI sind Pharmakovigilanz/Hämo- und Gewebewigilanz, Genehmigung klinischer Prüfungen, Inspektionen, Erfassung der Meldungen zur Versorgungslage bei Blutprodukten, Mitwirkung in zahlreichen Gremien, Politikberatung sowie experimentelle Forschung mit Bezug zu Blutprodukten und anderen biomedizinischen Arzneimitteln. Eine neue Herausforderung ist die Genehmigung von Blutstammzellzubereitungen, die autolog oder gerichtet angewendet werden. Hämatopoetische Stammzellen werden auch als Ausgangsmaterial für Arzneimittel für neuartige Therapien nutzbar gemacht, deren Entwicklung im Rahmen klinischer Prüfungen derzeit intensiv vorangetrieben wird.

## Summary

The Paul-Ehrlich-Institut (PEI) has developed in a dialogue with stakeholders scientifically sound and practice oriented requirements for blood products. In the meantime, outdated “virtual” licences could be replaced by new marketing authorizations, which reflect the current high quality standard of transfusion medicine in Germany. Further areas of PEI activity are pharmacovigilance, haemovigilance and tissue vigilance, approval of clinical trials, inspections, collection of data concerning blood product supply, participation in numerous committees, counselling of health politicians, and experimental research related to blood products and other biomedical medicines. A new challenge is the approval of blood stem cell preparations for autologous or directed use. Haematopoietic stem cells are also used as starting material for advance therapy medicinal products, the development of which is currently intensively advanced in the context of clinical trials.

## Einleitung

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), dessen Ursprung im 1896 gegründeten Königlichen Seruminstitut liegt, ist seit 1972 eine selbständige Bundesoberbehörde mit Forschungs- und Zulassungsaufgaben. Wesentliche Aufgabenfelder des PEI, das 2009 die neue Bezeichnung „Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel“ erhielt, sind Zulassungs-/Prüfungsaufgaben und die Forschung. Die Zulassungs-/Prüfungsaufgaben umfassen Zulassung von biomedizinischen Arzneimitteln, staatliche Chargenprüfung von Impfstoffen, Sera, Allergenen und Blutprodukten, Pharmako-/Hämo- und Gewebewigilanz, Genehmigung klinischer Prüfungen, Durchführung von bzw. Mitwirkung bei Inspektionen, Erfassung der Meldungen zur Versorgungslage bei Blutprodukten, Mitwirkung in zahlreichen Gremien und Politikberatung. Die Forschung orientiert sich an Themen, die für biomedizinische Arzneimittel relevant sind. Die Aufarbeitung der traumatisierenden Erfahrung massenhafter Übertragungen von HIV und Hepatitisviren durch Blutprodukte führte dazu, dass das PEI, das langjährige regulatorische Erfahrung und Forschungsexpertise auf den Gebieten der Virologie und Immunbiologie besitzt, mit dem Gesundheitseinrich-

tungen-Neuordnungs-Gesetz vom 24. Juni 1994 für Blutprodukte zuständig wurde.

Bereits 1978 waren die Blutkomponenten zur Transfusion als Fertigarzneimittel der Zulassungspflicht nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) (1) unterstellt worden. Allerdings galten sie auf Grund von § 105 AMG nach fristgerechtem Eingang der Zulassungsanträge als verkehrsfähig auf Grund dieser „fiktiven“ Zulassungen bis zur abschließenden Entscheidung durch die sogenannte „Nachzulassung“.

Bei Übernahme der Zuständigkeit für Blutprodukte wurde das PEI mit einer Gesamtzahl von 4.914 Zulassungsverfahren konfrontiert. Davon waren 4.243 „fiktive“ Zulassungen, vor allem von Blutkomponenten zur Transfusion. Dadurch war das PEI in einem Dilemma: Einerseits wurde gesundheitspolitisch auf Grund der mit den HIV-Übertragungen bewusst gewordenen Problematik der Virusicherheit eine rasche Erledigung der Nachzulassungen gewünscht. Andererseits entsprachen die größtenteils veralteten Unterlagen nicht mehr dem modernen Stand der Transfusionsmedizin und beschrieben nicht die wirkliche Arzneimittelherstellung. In dieser Situation entschied sich das PEI für die zwar für alle Beteiligten arbeitsaufwändige,



aber letztlich klare und fachlich saubere Strategie, nämlich neue, qualitativ einwandfreie Zulassungen anzustreben.

### **Zulassungen nach dem Stand von Wissenschaft und Technik**

Als Konsequenz wurde in zahlreichen Gesprächen mit den Betroffenen darauf hingewirkt, neue, aktuelle und aussagefähige Zulassungsanträge zu erarbeiten und einzureichen, um somit die „fiktiven“ Zulassungen ablösen zu können. In einem konstruktiven Dialog mit den Transfusionsmedizinerinnen und deren Fachgesellschaften und Verbänden konnten anspruchsvolle, wissenschaftlich begründete, aber gleichzeitig auch praxisgerechte Qualitätsanforderungen entwickelt werden. Dies schloss die in den Anträgen aus 1978 noch nicht eingeschlossenen Technologien wie die Apherese und die bis dato ungelöste Frage

der Zulassung von bestrahlten Komponenten ein. Dieser komplexe Prozess erforderte erhebliche Zeit und große Anstrengungen, es konnte aber dadurch ein auch im internationalen Vergleich hohes Niveau an Qualität und Sicherheit erreicht werden.

Nach dem AMG sind für die Erteilung der Herstellungserlaubnis und die Überwachung der guten Herstellungspraxis („Good Manufacturing Practice“, GMP) grundsätzlich die jeweiligen Landesbehörden zuständig. Eine wesentliche Voraussetzung für die zeitaufwändige Strategie zur Ablösung der „fiktiven“ Zulassungen war, dass die zuständigen Landesbehörden die Herstellung in den Blutspendediensten bis zur Erteilung regulärer Zulassungen duldeten. Als eine Besonderheit angesichts der besonderen Problematik der Infektionssicherheit dieser biomedizinischen, aus menschlichem Ausgangsmaterial hergestellten Arznei-

mittel wurde im AMG festgelegt, dass im Bereich der Blutprodukte Experten des PEI an der Überwachung der Herstellungspraxis beteiligt werden sollen. Die wissenschaftlichen Assessoren des PEI, die die Zulassungsanträge bearbeiten, wurden von Anfang an den einzelnen Einrichtungen jeweils persönlich zugeordnet und kennen diese auch durch die Zusammenarbeit mit den Kollegen aus den Landesbehörden und die Teilnahme an Inspektionen, was sich in vieler Hinsicht positiv auf die Kommunikation und die Akzeptanz der zunächst für viele Transfusionsmediziner ungewohnten behördlichen Anforderungen auswirkte.

Die oben beschriebene Strategie führte zwangsläufig dazu, dass zeitweise durch die in großer Zahl eingereichten Neuanträge bei zunächst noch weiterbestehenden „fiktiven“ Zulassungen der Gesamtbestand an Vorgängen und damit der Verwaltungsaufwand weiter anstieg, so dass es vorübergehend zu einem erheblichen Stau bei den Zulassungen kam. Nach der notwendigen Anlaufphase wurden zudem Anstrengungen unternommen, die Verfahren von unnötigen Formalismen zu befreien. Ohne die fachliche Qualität der Zulassungsunterlagen zu beeinträchtigen, konnten Verwaltungsvereinfachungen eingeführt werden, wie die zentrale Hinterlegung der Unter-





## Meldungen schwerwiegender unerwünschter Reaktionen unter Berücksichtigung der Kriterien des Europäischen Hämovigilanz Netzwerks (EHN) (1997 – 2008).

Tabelle 1

\* bezogen auf 758 (100 %) bestätigte schwerwiegende unerwünschte Reaktionen bei Empfängern von Blutzubereitungen

lagen zu den verwendeten Medizinprodukten, die Möglichkeit einer für alle Blutgruppen gültigen Zulassung oder die Möglichkeit, Angaben, die alle hergestellten Komponenten einer Einrichtung betreffen, in einer Spenden-Stammdokumentation zusammenzufassen. Als wesentliche Unterstützung für die Antragsteller wurden laufend aktualisierte Erläuterungen zu den Verfahren und Anforderungen, sowie die benötigten Formulare auf der Homepage zur Verfügung gestellt (2).

Inzwischen sind sämtliche „fiktiven“ Zulassungen für Blutkomponenten in reguläre Zulassungen überführt worden. Diese Zulassungen im Bereich der Transfusionsmedizin spiegeln den aktuellen hohen Qualitätsstandard der Transfusionsmedizin in Deutschland. Das bedeutet aber keinesfalls, dass alle Probleme gelöst wären und die Aufmerksamkeit für Blutprodukte nachlassen dürfte.

### Hämovigilanz und Stufenpläne

Eine der wesentlichen Aufgaben des PEI als Bundesoberbehörde nach dem AMG ist die Erfassung und Bewertung von gemeldeten Verdachtsfällen schwerwiegender unerwünschter Reaktionen beim Spender oder Empfänger und von schwerwiegenden Zwischenfällen, die die Qualität und Sicherheit von Blutpro-

Schwerwiegende Transfusionsreaktionen („serious adverse reactions“, SAR)	Gemeldete SAR-Verdachtsfälle	SAR gemäß EHN- Kriterien	SAR mit tödlichem Verlauf
	Anzahl	Anzahl (Anteil)	Anzahl
Akute (Allergische) Transfusionsreaktion (ATR)	1220	256 (33,8 %)	15
Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	591	184 (24,3 %)	19
Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR)	219	132 (17,4 %)	9
Transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TBBI)	173	77 (10,1 %)	9
ABO-Inkompatibilität	50	50 (6,6 %)	6
Transfusionsbedingte virale Infektion (TTVI)	3003	47 (6,2 %)	2
Posttransfusionelle Purpura (PTP)	10	10 (1,3 %)	0
Transfusionsassoziierte GVHD (TA-GVHD)	3	2 (0,3 %)	1
<b>Gesamt</b>	<b>5269</b>	<b>758 (100 %)</b>	<b>61 (8,05 %)*</b>

dukten beeinflussen können. Das PEI kann ggf. Maßnahmen durch sogenannte Stufenplanverfahren einleiten. Gerade die Erfahrungen mit den Blutprodukten zeigten, dass solche Maßnahmen nicht nur zum Abstellen von Mängeln, sondern vorausschauend zur Risikovorsorge erforderlich sein können. Dabei hat der Gesetzgeber im § 28 Abs. 3c Nr. 1 AMG dem PEI weitgehende Aufgabenbefugnisse im Rahmen der Herstellung und Kontrolle biotechnologischer Arzneimittel erteilt.

Die Verpflichtungen zur Meldung sind in AMG (1) und Transfusionsgesetz (TFG) (3) festgelegt und den Besonderheiten von Blutprodukten als Arzneimittel menschlichen Ursprungs angepasst worden. Einen Überblick über die Meldungen im Bereich der Hämovigilanz gibt **Tabelle 1 (4)**, Informationen zu Stufen-

planverfahren finden sich auf der Homepage des PEI (2). Stufenplanverfahren können durch die vermehrte Beobachtung von Nebenwirkungen ausgelöst werden, wie im Fall von Transfusionsassoziierte akuter Lungeninsuffizienz (TRALI) (5). Aber auch Veränderungen in der Epidemiologie transfusionsrelevanter Erreger oder Fortschritte in der Technologie können Maßnahmen zur Risikovorsorge begründen. Beispiele hierfür sind die Einführung der Leukozytendepletion, oder der Testung auf relevante Viren mittels Nukleinsäure-Amplifikations-Technik (NAT).

### Weiterentwicklung der gesetzlichen Aufgaben

Der durch die massenhaften Virusübertragungen deutlich gewordenen Bedeutung der Blutsicherheit trug



ein Spezialgesetz **(3)**, das 1998 in Kraft getretene TFG, Rechnung. Dieses Gesetz regelt verschiedene, für die gesicherte Versorgung mit sicheren Blutprodukten fundamentale Bereiche wie Spenderauswahl, Entnahme und Testung der Spenden und die Beachtung des Standes der medizinischen Wissenschaft und Technik. Eine wesentliche Besonderheit ist, dass das TFG nicht nur die Blutprodukte im Blick hat, sondern auch bindende Anforderungen für deren Anwendung enthält. Neben der Dokumentation der Anwendung als Voraussetzung für Rückverfolgungsverfahren wird die Implementierung von Qualitätssicherungssystemen in den Einrichtungen der Krankenversorgung gefordert, die auf der Einsetzung von entsprechend qualifizierten Transfusionsverantwortlichen und -beauftragten fußen. Eine weitere Besonderheit des TFG ist, dass ein koordiniertes Meldewesen eingerichtet wurde. Meldungen nach § 21 TFG zur Versorgungslage mit Blutprodukten werden vom PEI gesammelt, ausgewertet und veröffentlicht **(6)**; das Robert Koch-Institut bearbeitet Meldungen zur Epidemiologie nach § 22 TFG.

Das TFG legt den gesetzlichen Rahmen fest, der durch detaillierte regulatorische Anforderungen und fachliche Empfehlungen ergänzt

werden muss. Einen besonderen Stellenwert erhalten durch das TFG die Richtlinien, die von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem PEI nach Anhörung der Fachkreise im Rahmen des Arbeitskreises Blut erarbeitet und inzwischen im Bundesanzeiger bekannt gemacht werden. Das PEI hat hiermit neben seiner Rolle als Zulassungsbehörde eine besondere Mitverantwortung für die adäquate Beschreibung des anerkannten Standes der medizinischen Wissenschaft und Technik. Ganz wesentlich ist hierbei, dass im Institut neben der experimentellen Chargenprüfung auch experimentelle Forschung, insbesondere „prüfungsbegleitende“ (z. B. Methodenentwicklung) und Grundlagenforschung, betrieben wird **(2)**. Aktuelle Entwicklungen werden im Arbeitskreis Blut, der am Robert Koch-Institut angesiedelt ist, diskutiert und in Form von Voten bewertet. Das PEI

spielt im Arbeitskreis Blut und darüber hinaus bei der Politikberatung eine aktive Rolle.

Auch auf der Ebene der Europäischen Gemeinschaft (EG) wurde die Gesetzgebung weiterentwickelt, wobei die Richtlinie 2002/98/EG **(7)** und darauf aufbauende, vorwiegend technische Richtlinien der Kommission die wesentlichen Meilensteine darstellten. Eine wichtige Rolle spielt auch das European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM, Straßburg), mit einer für das Transfusionswesen zuständigen Expertengruppe (CD-P-TS), die u. a. den einflussreichen Leitfaden des Europarates **(8)** weiterführt und regelmäßig aktualisiert. Die umfangreiche Thematik wurde kürzlich in einer Übersichtsarbeit dargestellt **(9)**. Das PEI arbeitet in den relevanten Ausschüssen der Kommission und des EDQM aktiv mit.



## Ausblick: Neue Herausforderungen

In den letzten Jahren ergaben sich wichtige neue Entwicklungen in der behördlichen Kontrolle der hämatopoetischen Stammzellen. Diese werden zur Rekonstitution der Blutbildung, z. B. nach Hochdosis-Chemotherapie zur Behandlung von Malignomen, schon seit vielen Jahren gewonnen und angewendet. In Deutschland galten nach AMG zunächst nur die nicht für bestimmte Patienten hergestellten kryokonservierten Stammzellpräparate aus Nabelschnurblut als Fertigarzneimittel und benötigten daher eine Zulassung durch das PEI. Die Situation wurde wesentlich verändert durch die europäische Geweberichtlinie 2004/23/EG (10), deren Ausgangspunkt u. a. die zu den Blutkomponenten analoge Problematik der Infektionssicherheit war. Inzwischen wurde die Geweberichtlinie durch das Gewebegesetz in deutsches Recht umgesetzt (11); im AMG (1) wurde für alle nicht schon vorher der Zulassungspflicht unterliegenden Blutstammzellen zur autologen oder gerichteten Anwendung eine Genehmigung nach § 21a AMG durch das PEI verpflichtend.

Es gibt zahlreiche experimentelle Arzneimittel für neuartige Therapien, für deren Herstellung hämatopoe-

tische Stammzellen als Ausgangsmaterial dienen. Diese Arzneimittel enthalten dann hämatopoetische Stammzellen, die nur selten der Hämatopoese, häufiger der Regeneration oder der Reparatur von Gewebe, dem sogenannten Tissue Engineering, dienen sollen. Daher bestehen auch auf diesem neuen und sich dynamisch entwickelnden Feld, das durch die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 (12) gesetzlich neu geregelt wurde, Verbindungen mit Hämatologie und Transfusionsmedizin. Die Erfüllung eines Zwecks der EG-Verordnung, die unmittelbar in allen EU-Mitgliedstaaten geltendes Recht darstellt, nämlich die Unterstützung der Entwicklung von Arzneimitteln für neuartige Therapien, wird eine der wesentlichen Herausforderungen der nächsten Jahre sein. Zur Unterstützung der Entwicklungen vom experimentellen Stadium bis hin zu einem Arzneimittel, das nach dem zentralen europäischen Verfahren zugelassen wird und zur Koordination des immensen Beratungsbedarfs, hat das PEI mit Unterstützung durch das BMG ein Innovationsbüro eingerichtet. Dabei soll das Innovationsbüro neben der wissenschaftlichen Beratung durch das PEI im Vorfeld der klinischen Prüfung auch sehr frühe Beratungen gleich nach der sogenannten „Drug Discovery“ anbieten und gleichzeitig Anknüpfungspunkte zu Beratungen

durch Dritte zu Rückerstattung, zum wirtschaftlichen Nutznachweis für das Gesundheitswesen und zu Förderungsmöglichkeiten bieten.

Das PEI hat seit der Übernahme der Zuständigkeit für Blutprodukte im Dialog mit den wissenschaftlichen Gesellschaften und Verbänden und den einzelnen Einrichtungen Konzepte zur Zulassung der Arzneimittel im Transfusionswesen entwickelt. Den Schwerpunkt stellte dabei die Erarbeitung wissenschaftlich einwandfreier Kriterien dar, das Hauptaugenmerk und übergeordnete Ziel lag auf der Sicherheit für Blutspenderinnen und Blutspender und für die auf die Blutprodukte angewiesenen Patienten. Eine wesentliche Stärke dabei war die Fachkompetenz, die sich auf regulatorische Erfahrung ebenso wie auf eigenständige experimentelle Forschung gründet. Mit Hilfe dieser Prinzipien stellt sich das PEI jetzt den neuen Anforderungen an die Genehmigung von Stammzellen zur Regeneration der Blutbildung und wird auch weiterhin die dynamische wissenschaftliche und technologische Entwicklung im Transfusionswesen aktiv begleiten.

**Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)**