

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

**An alle pharmazeutischen Einrichtungen,
die langzeit-konservierbare Blutkomponenten
(gefrorenes Frischplasma, lyophilisiertes
Plasma und kryokonservierte
Erythrozytenkonzentrate) herstellen**

nachrichtlich an alle Stufenplanbeteiligte

Prof. Dr. med. Markus Funk
Referat Pharmakovigilanz II

Telefon / Phone 0+49 (0) 6103 77 3116
Fax +49 (0) 6103 77 1268
E-Mail pharmakovigilanz2@pei.de

15. Juni 2022

Stufenplan: Stufenplan zur Abwehr von Arzneimittelrisiken (Stufe 2)

**Anhörung zur Bewertung des Nutzens der Quarantänelagerung für langzeit-konservierbare
Blutkomponenten
(gefrorenes Frischplasma; lyophilisiertes Plasma; kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat am 17.02.2021 ein Stufenplanverfahren eröffnet, um den Nutzen der Quarantänelagerung für langzeit-konservierbare Blutkomponenten zu überprüfen.

Hintergrund

Die Einführung der Quarantänelagerung für Gefrorenes-Frisch-Plasma (GFP) für einen Zeitraum von sechs Monaten erfolgte am 29.11.1993 durch einen Bescheid des Bundesgesundheitsamtes (BGA). Die Anordnung der Maßnahme wurde begründet mit vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen sowie den eingereichten Stellungnahmen betroffener pharmazeutischer Unternehmer. Das BGA kam zu der Einschätzung, „dass trotz sorgfältiger Spender- und Spendenselektion durch Blut- und Blutbestandteilkonserven, die nicht mit Verfahren zur Virusinaktivierung/-eliminierung behandelt worden sind, Infektionskrankheiten übertragen werden können“. Zehn Jahre später in einer Bekanntmachung vom 27.02.2003 ordnete das PEI eine Verkürzung der Quarantänelagerung von GFP von sechs auf vier Monate an. Grundlage dieser Empfehlung war „die verbesserte Humane Immundefizienz-Virus (HIV)- und Hepatitis-C-Virus (HCV)-Serodiagnostik sowie die in den Jahren 1998 und 1999 eingeführte Testung auf HCV-RNA mittels Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT)“. Maßgeblich für die „Bestimmung der Dauer der Quarantänelagerung war der Zeitraum zwischen dem infizierenden Ereignis und dem Auftreten zuverlässig nachweisbarer Antikörper oder dem direkten Virusnachweis mittels NAT.“

Seit der 2003 erfolgten Verkürzung der Quarantänelagerung wurden die Anforderungen an das Spendenscreening weiter erhöht. So wurde 2006 die Einführung des Anti-HBc-Spenderscreenings und 2012



eine HIV-Dual-Target-NAT-Testung verbindlich vorgeschrieben. Nach Informationen des PEI hat seit 2008 zudem die Mehrheit der Blutspendeeinrichtungen eine HBV-NAT-Testung auf freiwilliger Basis etabliert. Um den Nutzen der 4-monatigen Quarantänelagerung unter den aktuellen Bedingungen der Auswahl und Testung von spendenden Personen zu untersuchen, bat das PEI am 17.02.2021 die Spendeeinrichtungen, alle positiven Testergebnisse zu erfassen, die anlässlich der Freigabe aus der Quarantänelagerung im Zeitraum vom 01.01.2015 bis 31.12.2019 dokumentiert wurden und diese Daten in tabellarischer Form darzustellen.

Auswertung des Informationsaustausches

Die Ergebnisse der Datenerhebung werden im Folgenden dargestellt. Das PEI erhielt von 30 der 103 kontaktierten Einrichtungen eine Rückmeldung. Entsprechend den Meldungen nach §21 TFG stellten diese 30 Einrichtungen ca. 84% aller langzeit-konservierbaren Blutkomponenten her, die innerhalb des untersuchten Fünfjahreszeitraums freigegeben wurden (siehe Bericht 2019 unter www.pei.de/tfg-21). Für den angegebenen Zeitraum konnten insgesamt 3.584.664 Testpaare (Untersuchung der initialen und der Folgespende) ausgewertet werden (Tab. 1).

Tabelle 1: Zusammenfassung der Quarantäne-Plasma-Freigabedaten 2015 – 2019

	Screening: negative Spenden vor Quarantäne- lagerung	Screening: negative Nachfolge- spenden	Screening: positive Nachfolgespenden				Andere Pathogene*
			HIV, HCV, HBV				
			Screening positiv	davon mit positiven Rückstell- Proben	davon mit negativen Rückstell- Proben	davon ohne Testung der Rückstell- Proben	
Testpaare	3.584.664	3.583.913	442	0	372	70	309
Freigabe zur Transfusion	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

* Alle Nachfolgespenden mit dem Nachweis anderer Pathogene hatten negative HIV-, HCV- und HBV- Testergebnisse.

Bei 3.583.913 von 3.584.664 Testpaaren (99,98 %) konnte ein negatives Screening-Testergebnis in der Nachfolgespende bestätigt werden. In diesen Fällen wurde das Plasma aus der Quarantänelagerung zur Transfusion freigegeben (Tab. 1). In 442 Fällen fand sich in der Nachspende ein bestätigt positives Ergebnis für HIV (24), HCV (22) oder HBV (396). Die Untersuchung von 372 der 442 Rückstellproben ergab in allen Fällen ein negatives ID-NAT-Ergebnis. Die minimale Nachweisgrenze (LoD) der angegebenen ID-NAT-Tests lag nach Angabe der Spendeeinrichtungen bei 100 IU/ml (HIV), 20 IU/ml (HCV) und 5 IU/ml (HBV). In 70 Fällen erfolgte keine Untersuchung der Rückstellproben, da das Plasma zur Plasmafraktionierung abgegeben wurde. 68 dieser 70 Folgespenden waren ausschließlich positiv auf Anti-HBc und zwei Folgespenden ausschließlich positiv auf HBsAg getestet worden. Bei 309 initial negativ getesteten Spenden konnten in der Folgespende entweder Infektionen mit Hepatitis-E-Virus-, Parvovirus B19- oder Treponema pallidum nachgewiesen werden; die Ergebnisse der initialen und nachfolgenden Screening-Untersuchungen auf HIV, HCV und HBV waren negativ.

Auf der Basis dieser Erhebung liegt das maximale theoretische Risiko für einen möglichen unentdeckten positiven HIV-, HBV- oder HCV-Fall bei 1 zu 1.196.568, somit unter 0,0001 % [Fiedler S, et al. TMH 2022 zur Veröffentlichung angenommen].

Die Blutspendedienste wurden zudem gebeten, Angaben zur LoD des routinemäßig durchgeführten Spenderscreenings bezogen auf die Einzelspende zu machen. Für die verpflichtende HIV-NAT-Testung lagen die minimalen LoD-Werte zwischen 69 und 3264 IU/ml (Median: 1433 IU/ml). Für die HCV-NAT-Testung lagen die minimalen LoD-Werte zwischen 70 und 1866 IU/ml (Median: 672 IU/ml). Bei der freiwilligen HBV-NAT-Testung, die jedoch von allen meldenden Spendeeinrichtungen durchgeführt wurde, lagen die minimalen LoD-Werte zwischen 14 und 864 IU/ml (Median: 125 IU/ml).

Während des untersuchten Zeitraums (2015 - 2019) kam es insgesamt zu keiner HIV-/HCV-/HBV-Transmission durch ein Plasma-Präparat sowie zu keiner HIV- und HBV-Transmission durch eine der drei Blutkomponenten. Im Jahr 2019 wurden zwei HCV-Transmissionen nach der Gabe eines Thrombozyten- bzw. eines Erythrozyten-Konzentrates dokumentiert. Beide Blutkomponenten stammten aus einer Vollblutspende. Das NAT-Spenderscreening erfolgte in einer Spendeeinrichtung mit einer Mini-Pool-Testung von acht Spendern. Die Nachuntersuchung der Rückstellprobe sowie die umfangreichen Untersuchungen des gesperrten Plasma-Präparates ergaben eine Viruskonzentration deutlich unterhalb der geforderten Nachweisgrenze. Je nach verwendetem NAT-Test lag der ermittelte Wert zwischen 15 bis 40 IU/ml [Himmelsbach K, et al. 2022, Transfusion, Publikation zur Veröffentlichung eingereicht]. Eine zweite routinemäßige Screening-Untersuchung einer Folgespende erfolgte nicht, da der Spender für weitere Spenden gesperrt wurde. Dieser Fall wurde somit bei dem Informationsaustausch des PEI nicht dokumentiert.

Situation in Europa

In den Vorgaben der EU-Kommission (Richtlinie 2002/98/EG) „zur Gewährleistung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen“, ist die Quarantänelagerung für Frischplasma nicht vorgeschrieben. Eine Datenerhebung des European Committee on Blood Transfusion (EDQM) aus dem Jahr 2016 ergab in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten sehr unterschiedliche Regelungen zur Risikominimierung einer Pathogen-Übertragung durch „fresh frozen plasma“. In vielen Mitgliedstaaten wird entweder eine Quarantänelagerung oder ein Pathogen-Reduktionsverfahren durchgeführt. In einigen Ländern wurde auf eine Quarantänelagerung gänzlich verzichtet. Stattdessen wurde bei einzelnen Spendeeinrichtungen ein Pathogen-Reduktionsverfahren etabliert, mit dem ein kleinerer Anteil der in diesem Land hergestellten GFP behandelt wurde. In einer dritten Gruppe von Ländern war keine der beiden Maßnahmen vorgeschrieben. Hinsichtlich des Spender-Screenings wurden zum Nachweis von HIV, HBV und HCV unterschiedliche Laboruntersuchungen durchgeführt. Während einige EU-Mitgliedstaaten keinen NAT-Nachweis etabliert hatten, erfolgte in anderen Ländern eine Minipool-Testung oder eine NAT-Einzelspenden-Testung.

Schlussfolgerung

Die im Rahmen des Stufenplanverfahrens ermittelten Daten erfassen mehr als 3,5 Millionen Plasmafreigabeverfahren (2015 - 2019). In 442 Fällen wurden Folgespenden im Spenden-Screening positiv auf HIV, HCV oder HBV getestet. Die Untersuchung der einzelnen Rückstellproben ergab in keinem Fall ein positives Bestätigungsergebnis. Es lag somit bei keiner der Spenden eine okkulte Infektion vor, die in der initialen Spende nicht erkannt wurde. In dem beobachteten Zeitraum wurde dem PEI keine HIV-, HBV- oder HCV-Übertragung durch Plasmapräparate gemeldet. Auf der Basis dieser Daten kann der Nutzen einer Quarantänelagerung für die Sicherheit von Frischplasma als sehr gering eingestuft werden. Es ist anzunehmen, dass diese Einschätzung gleichermaßen auch für die weiteren im Betreff genannten langzeit-konservierbaren Blutkomponenten, wie lyophilisiertem Plasma und kryokonserviertem Erythrozytenkonzentrat zutrifft, ohne dass hierzu Daten im Rahmen eines Informationsaustausches erhoben wurden.

Das PEI ist gehalten, den Nutzen und die Verhältnismäßigkeit von Risiko-minimierenden Maßnahmen kontinuierlich zu überprüfen.

Anhörung

Das PEI möchte daher eine Anhörung zu den folgenden Maßnahmen durchführen.

1. Die Aufhebung der Quarantänelagerung von gefrorenem Frischplasma, lyophilisiertem Plasma und kryokonserviertem Erythrozytenkonzentrat und die Etablierung eines neuen Sicherheitsstandards für das Spender-Screening.
Für die Festlegung des Sicherheitsstandards wurden LoD-Werte gewählt, die im Bereich der geringsten

Nachweisgrenzen (aufgerundete Werte) liegen, die von den an der Umfrage beteiligten Spendeinrichtungen angegeben wurden.

- a. HIV-Nachweis: serologische Einzelspender-Testung auf Anti-HIV-1/2-Antikörper plus ein Minipool-HIV-NAT-Screening mit einer nachgewiesenen LOD ≤ 3.300 IU/ml bezogen auf die Einzelspende.
 - b. HCV-Nachweis: serologische Einzelspender-Testung auf Anti-HCV-Antikörper plus ein Minipool-HCV-NAT-Screening mit einer nachgewiesenen LOD ≤ 1.900 IU/ml bezogen auf die Einzelspende.
 - c. HBV-Nachweis: serologische Einzelspender-Testung auf HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörper plus ein zusätzliches Minipool-HBV-NAT-Screening mit einer nachgewiesenen LOD ≤ 900 IU/ml bezogen auf die Einzelspende.
2. Beibehaltung der bisherigen Quarantänelagerung von gefrorenem Frischplasma, lyophilisiertem Plasma und kryokonserviertem Erythrozytenkonzentrat von 4 Monaten bei einer Beibehaltung der bisher geltenden Nachweisgrenzen für das NAT-Screening.

Die Aufhebung der Quarantänelagerung von langzeit-konservierbaren Blutkomponenten bei einem geeigneten Pathogen-Reduktionsverfahren wurde bereits genehmigt, so dass hierzu keine zusätzliche Anhörung erforderlich ist.

Die Spendeinrichtungen werden gebeten, eine Bewertung der vorgeschlagenen Maßnahmen bis zum 15.09.2022 an das PEI zu senden.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag

Prof. Dr. M. Funk