

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An alle  
Inhaber einer Zulassung von zellulären Blut-  
zubereitungen und therapeutischen Frisch-  
plasmen, sowie Inhaber von Genehmigun-  
gen und Zulassungen von  
Stammzellzubereitungen

## Der Präsident

Ansprechpartner/in: Prof. Dr. med. M. Funk  
Telefon: +49 (0) 6103 77-3116  
Fax: +49 (0) 6103 77-1268  
E-Mail: [pharmakovigilanz2@pei.de](mailto:pharmakovigilanz2@pei.de)  
De-Mail: [pei@pei.de-mail.de](mailto:pei@pei.de-mail.de)

Unser Zeichen: N2.00.01.08/0012#0010

05.02.2019

### Abwehr von Arzneimittelrisiken

### Stufenplan Stufe 2: Anordnung der Testung von Blutspendern zur Verhinderung einer Übertragung von Hepatitis-E-Virus durch Blutkomponenten zur Transfusion und Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach schriftlicher Anhörung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) vom 04.06.2018 und öffentlicher Anhörung am 15.11.2018 ergeht an die pharmazeutischen Unternehmer, die Blutkomponenten zur Transfusion ohne ein geeignetes Verfahren zur Inaktivierung von Hepatitis-E-Virus sowie Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution in den Verkehr bringen, folgender

#### Bescheid:

1. Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentrate sowie allogene, nicht für einen bestimmten Empfänger hergestellte Stammzellpräparate aus Nabelschnurblut, die ab dem 01.01.2020 in den Verkehr gebracht werden, müssen aus Spenden hergestellt sein, die mit einer geeigneten Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT) negativ auf Hepatitis-E-Virus (HEV)-Genome getestet worden sind.
2. Quarantäne-gelagerte therapeutische Frischplasmen, die ab dem 01.01.2021 in den Verkehr gebracht werden, müssen aus Spenden hergestellt sein, die mit einer geeigneten NAT negativ auf HEV-Genome getestet worden sind.
3. Stammzellpräparate für die hämatopoetische Rekonstitution aus peripherem Blut oder aus Knochenmarkentnahme sowie autologe und allogene, für einen bestimmten Empfänger hergestellte Präparate aus Nabelschnurblut, die ab dem 01.01.2020 in den Verkehr gebracht werden, müssen aus Spenden hergestellt



- sein, die mit einer geeigneten NAT auf HEV-Genome getestet worden sind. Das Ergebnis der Testung ist der anwendenden ärztlichen Person zur Entscheidung über eine Anwendung nach individueller Nutzen-Risikoabwägung mitzuteilen.
4. Für die Spendentestung muss ein CE-markierter HEV-NAT-Suchtest oder ein Testverfahren eingesetzt werden, das nach den CPMP-Leitfäden "Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Methodology" (CPMP/ICH/281/95) und "Note for Guidance on Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology" (CPMP/ICH/ 381/95) validiert worden ist.
  5. Die für die Spendentestung verwendete Methode muss so ausgelegt sein, dass mindestens eine HEV-RNA-Konzentration von 2.000 IU/ml, bezogen auf die Einzelblutspende, verlässlich erkannt wird. Für die Methodvalidierung ist der „WHO 1. Internationaler Standard für HEV-RNA“ (PEI-Nummer 6329/10, Genotyp 3a, 250.000 IU/ml nach Rekonstitution) oder ein an diesem Standard kalibriertes Referenzmaterial zu verwenden. Die NAT-Methode muss so ausgelegt sein, dass neben dem HEV-Genotyp 3 auch die Genotypen 1, 2 und 4 verlässlich erkannt werden.
  6. Eine Entscheidung über die Gebühren ergeht durch gesonderten Bescheid.

Begründung:

Die Auflage beruht auf § 28 Abs. 3c Satz 1 Nr. 1 und Nr. 2 Arzneimittelgesetz (AMG).

Danach kann das PEI, soweit dies zur Risikovorsorge geboten ist, bei den o. g. Arzneimitteln durch Auflage anordnen, dass bei ihrer Herstellung und Kontrolle bestimmte Anforderungen eingehalten und bestimmte Maßnahmen und Verfahren angewendet werden.

Die oben genannten Auflagen zur Testung der betroffenen Arzneimittel sind geboten, um dem Risiko einer HEV-Übertragung durch die Transfusion/Transplantation der o. g. Arzneimittel vorzubeugen. Die Erfüllung der Auflagen ist durch die Einreichung von Unterlagen, insbesondere zur Validierung, zu belegen. Der zu erwartende Nutzen rechtfertigt den zusätzlichen organisatorischen und personellen Aufwand der Spendentestung.

In den vergangenen Jahren wurde in verschiedenen Publikationen das Auftreten einer HEV-Infektion bei Blutspendern sowie die Gefahr einer Virusübertragung durch Blutkomponenten thematisiert [Baylis 2012, Hewitt 2014, Vollmer 2012 u. 2016, Satake 2017, Westhölter 2018, Frange 2015].

Die Zahl der an das Robert Koch-Institut gemeldeten HEV-Infektionen ist zudem in den vergangenen Jahren deutlich angestiegen [Epidemiologisches Bulletin 15/2015], auch

wenn dies zumindest teilweise die Folge einer erhöhten Aufmerksamkeit für die Ausbreitung der HEV-Infektion sein könnte.

Bei den schwerwiegenden Transfusionsreaktionen, die dem PEI zwischen 2013 und 2015 gemeldet wurden, konnte in mindestens sieben Fällen eine transfusionsbedingte HEV-Infektion bestätigt werden [Hämovigilanz-Bericht 2015]. Die Übertragungen ließen sich auf drei Thrombozytapherese-Spender sowie vier Vollblut-Spender zurückführen. Bestätigt wurden die Transmissionen durch drei Apherese-TK, drei EK und ein Pool-TK. Bei zwei der sieben Spender wurden nach der Spende Hinweise auf eine Hepatitis (Ikterus, Fieber) bekannt. Zwei der sieben durch die Arzneimittel infizierten Empfänger entwickelten nach der Transfusion erkennbare Krankheitssymptome. Bei einem zweiten Patienten, der eine Stammzelltherapie erhalten hatte, kam es im Rahmen der HEV-bedingten Hepatitis zu einer Verschlechterung einer Graft-versus-Host-Erkrankung mit tödlichem Verlauf.

Aufgrund des ermittelten Risikos einer transfusionsbedingten Übertragung wurde bereits in mehreren europäischen Ländern eine HEV-NAT-Spendertestung etabliert bzw. ist eine Testung in den kommenden Monaten geplant [Domanović 2017].

Vom Arbeitskreis Blut wurde 2015 eine Sensitivität von ca. 100 IU/ml erwogen, um die Mehrzahl aller infektiösen Spenden zu erfassen [Pauli 2015]. Um die Risikoreduktion einer HEV-NAT-Testung in unterschiedlichen Poolgrößen präziser erfassen zu können, führte das PEI 2017 eine Risikosimulation durch. Basierend auf einer angenommenen 95%igen analytischen Testsensitivität von 20 IU HEV-RNA/ml wurde für das Screening in einem 96er-Spenderpool eine Risikoreduktion von rund 80% für die Übertragung einer HEV-Infektion berechnet. In der gleichen Größenordnung konnte auch eine chronische HEV-Infektion beim Empfänger verhindert werden. Für die Testung in einem 24er-Spenderpool ergab das Simulationsmodell eine Risikoreduktion von rund 90% sowohl für eine HEV-Transmission wie auch für die Verhinderung einer chronisch verlaufenden HEV-Infektion [Kamp 2018]. Aufgrund der durchgeführten Berechnungen hält das PEI die in der Auflage genannte Sensitivität für ausreichend, um den überwiegenden Teil der HEV-Übertragungen und der chronisch verlaufenden transfusionsbedingten HEV-Infektionen zu verhindern.

Die Einführung der generellen und nicht der selektiven Spendertestung wird als sinnvoll erachtet, da sich aufgrund unvollständiger Informationen HEV-Risikopatienten nicht in jedem Fall eindeutig identifizieren lassen und eine zeitnahe Abklärung in der täglichen Praxis nicht immer gewährleistet werden kann. Zudem kann es in selten Fällen auch bei Empfängern, die nicht zu den bisher beschriebenen klassischen Risikogruppen gehören, zu klinisch relevanten Infektionsverläufen kommen.

Die Einführung der HEV-Testung bei Stammzellspenden ist notwendig, da auch bei der Gabe von Stammzellpräparaten das Risiko einer HEV-Transmission besteht.



Ein im HEV-NAT Suchtest positives Ergebnis bei einer Stammzellspende muss, soweit es sich nicht um ein in Tenor unter 1 genanntes Arzneimittel handelt, nicht zwingend zur Vernichtung der Spende führen, sondern kann aufgrund einer individuellen Risikoabwägung weiterhin angewendet werden. Das PEI verweist hierzu auf die Feststellung der Spendereignung wie sie in der „Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen“ (Deutsches Ärzteblatt | 18. August 2014 | DOI: 10.3238/arztebl.2014.rl\_haematop\_sz01) unter 2.3.2 „Eignungsuntersuchung (KMSZ, PBSZ)“ beschrieben wird und die grundsätzlich auch für Stammzellen aus Nabelschnurblut Gültigkeit hat (s. 2.3.3 Spender von NSBZ). Die Testung von Stammzellzubereitungen ist dennoch erforderlich, um den anwendenden Ärzten die für eine adäquate Behandlung notwendigen Informationen zu geben. Das betrifft allogene Stammzellzubereitungen wie auch autologe Stammzellen aus dem peripheren Blut, aus Knochenmark und aus Nabelschnurblut, die für einen bestimmten Empfänger hergestellt wurden, die zum Zeitpunkt der Entnahme mit HEV kontaminiert sein können. Ist der behandelnde Arzt über den Infektionsstatus des lebensrettenden Stammzellpräparates informiert, kann er unmittelbar eine entsprechende begleitende Therapie einleiten.

Auf die Notwendigkeit unterschiedlicher Fristen für zelluläre Blutkomponenten und Stammzellzubereitungen gegenüber therapeutischen Frischplasmen wurde in der schriftlichen wie auch in der öffentlichen Anhörung mit der Begründung hingewiesen, dass eine Testung eines Großteils der zwischenzeitlich hergestellten therapeutischen Frischplasmen bis zu dem initial geplanten Zeitpunkt nicht realisierbar gewesen wäre.

Die Einführung der Spendertestung ist nach Maßgabe der o.g. beabsichtigten Anordnungen im Hinblick auf das Risiko der HEV-Übertragung angemessen und verhältnismäßig. Die hierzu festgelegte Sensitivität der Testung ist notwendig, um einerseits die Mehrzahl der potentiell infektiösen Spenden aus der Frühphase der Infektion zu detektieren. Andererseits wird die Testung von Blutspenderproben in Minipools und damit die Nutzung der bestehenden Probenlogistik für die NAT-Testung anderer Erreger ermöglicht. Mit dem vorgegebenen Stichtag 01.01.2020 bzw. 01.01.2021 für die endgültige Umsetzung der Auflage wird den pharmazeutischen Unternehmen ein angemessener zeitlicher Vorlauf eingeräumt, um frühzeitig mit der Testung beginnen und somit die Umsetzung der Auflage für zelluläre Blutkomponenten bzw. für therapeutische Frischplasmen einhalten zu können. Die Umsetzung der beschriebenen Maßnahme ermöglicht eine notwendige Verbesserung des Sicherheitsstandards von Blutkomponenten und Stammzellen zur hämatopoetischen Rekonstitution auf der Grundlage aktueller Erkenntnisse.

Autologe und allogene gerichtete, für einen bestimmten Patienten hergestellte Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution, bei denen eine Testung mit einer geeigneten NAT ein positives Ergebnis für den HEV-Genomnachweis erbracht hat, können aufgrund einer individuellen Risikoabwägung weiterhin angewendet werden. Das PEI

verweist hierzu auf die Feststellung der Eignung allogener Spender wie sie in der „Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen“ (Deutsches Ärzteblatt | 18. August 2014 | DOI: 10.3238/arztebl.2014.rl\_haematop\_sz01) unter 2.3.2 „Eignungsuntersuchung (KMSZ, PBSZ)“ beschrieben wird.

Das Vorgehen bzw. die Fristen für die Rückstellung von HEV-positiv getesteten Spendern sowie für ein erforderliches Rückverfolgungsverfahren wird vom Arbeitskreis Blut festgelegt und zeitnah auf der Internetseite des PEI und des Robert Koch-Instituts veröffentlicht.

**Hinweis:**

Die Umsetzung der Anordnung der o. g. Auflage ist vom pharmazeutischen Unternehmer dem PEI durch Änderungsanzeige gemäß § 29 Absatz 1 Satz 1 AMG unverzüglich, spätestens aber bis zum 31.07.2019 anzuzeigen ([www.pei.de/blutkomponenten](http://www.pei.de/blutkomponenten) bzw. [www.pei.de/haematopoetische-stammzellen](http://www.pei.de/haematopoetische-stammzellen)). Informationen über das verwendete HEV-Testsystem sind gleichzeitig elektronisch an die "Datenbank Spendertestung" unter der Internetadresse [www.tfg.pei.de/spendertestung](http://www.tfg.pei.de/spendertestung) zu übermitteln. Die "Anforderungen an die Validierung bzw. den Routinebetrieb von Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT) zum Nachweis von Virusnukleinsäuren in Spenderblut" ([www.pei.de/spendertestung](http://www.pei.de/spendertestung)) sind zu beachten.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Dieser Verwaltungsakt gilt zwei Wochen nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger als bekannt gegeben.

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach diesem Zeitpunkt Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, schriftlich oder zur Niederschrift zu erheben.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Klaus Cichutek

## Literatur

Baylis SA, Gärtner T, Nick S, J. Ovemyr J, Blümel J. Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States. *Vox Sanguinis* 2012 Jul; 103(1):89-90.

Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, Kennedy IT, Kitchen A, Patel P, Poh J, Russell K, Tettmar KI, Tossell J, Ushiro-Lumb I, Tedder RS. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 15, 384 (9956):1766-73.

Vollmer T, Diekmann J, Johne R, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *Journal of Clinical Microbiology* 2012; 50 (8): 2708-13.

Vollmer T, Knabbe C, Dreier J. Knowledge Is Safety: The Time Is Ripe for Hepatitis E Virus Blood Donor Screening. *Transfus Med Hemother* 2016; 43: 425–427.

Satake M, Matsubayashi K, Hoshi Y, Taira R, Furui Y, Kokudo N, Akamatsu N, Yoshizumi T, Ohkohchi N, Okamoto H, Miyoshi M, Tamura A, Fuse K, Tadokoro K. Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression. *Transfusion* 2017 Jan 31. doi: 10.1111/trf.13994.

Westhölter D, Hiller J, Denzer U, Polywka S, Ayuk F, Rybczynski M, Horvatits T, Gundlach S, Blöcker J, Schulze Zur Wiesch J, Fischer N, Addo MM, Peine S, Göke B, Lohse AW, Lütgehetmann M, Pischke S. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J Hepatol* 2018 Jul;69 (1):36-42.

Frange P, Roque-Afonso AM, Neven B, Moshous D, Touzot F, Cavazzana M, Fischer A, Leruez-Ville M, Blanche S. Hepatitis E virus in hematopoietic stem cell donors: Towards a systematic HEV screening of donors? *J Infect* 2015 Jul;71 (1):141-4.

RKI - Epidemiologisches Bulletin 15/2015: Hepatitis-E-Virus-Infektion aus virologischer Sicht.  
[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/15\\_15.pdf? blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/15_15.pdf?blob=publicationFile)

Funk MB, Heiden M. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2013/14: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen nach § 63i AMG. [www.pei.de/haemovigilanzbericht](http://www.pei.de/haemovigilanzbericht).

Domanović D, Tedder R, Blümel J, Zaaijer JH, Gallian P, Niederhauser C, Saulea Oliveras S, O’Riordan J, Boland F, Harritshøj L, Nascimento MSJ, Ciccaglione AR, Politis C, Adlhoch C, Flan , Oualikene-Gonin W, Rautmann G, Strengers P, Hewitt P. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Euro Surveill* 2017 Apr 20;22 (16).

Pauli G, Aepfelbacher M, Bauerfeind U, Bluemel J, Burger R, Gaertner B, et al. Hepatitis E Virus. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2015; 42(4):247-65.

Kamp C, Blümel J, Baylis SA, Isabelle Bekeredjian-Ding I, Chudy M, Heiden M, Henseler O, Keller-Stanislawski B, de Vos AS, Funk MB. Impact of HEV testing on the safety of blood components in Germany – Results of a simulation study. *Vox Sang* 2018 113(8):811-813.