

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

**An alle Inhaber einer Zulassung von zellulären Blutzubereitungen und therapeutischen Frischplasmen, sowie Inhaber von Genehmigungen und Zulassungen von Stammzellzubereitungen**

nachrichtlich an alle Stufenplanbeteiligte

**Prof. Dr. med. Markus Funk**  
Fachgebietsleiter Pharmakovigilanz II

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

04. Juni 2018

Abwehr von Arzneimittelrisiken

**Stufenplan Stufe 2: Anhörung zur Einführung Risiko- minimierender Maßnahmen zur Prävention von Übertragungen des Hepatitis-E-Virus durch Blutkomponenten zur Transfusion und von Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution**

Bezug:

Wissenschaftlicher Informationsaustausch im Stufenplanverfahren Stufe 1 des Paul-Ehrlich-Instituts vom 23.02.2017

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) beabsichtigt folgende Auflagen anzuordnen:

1. Zelluläre Blutkomponenten und therapeutische Frischplasmen (eingeschlossen lyophilisierte Frischplasmen), die nach dem 30.09.2019 in den Verkehr gebracht werden, müssen aus Spenden hergestellt sein, bei denen eine Testung mit einer geeigneten Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT) ein negatives Ergebnis für den Genomnachweis von Hepatitis-E-Virus (HEV) erbracht hat.
2. Stammzellzubereitungen für die hämatopoetische Rekonstitution, die nach dem 30.09.2019 in den Verkehr gebracht werden, müssen aus Spenden hergestellt sein, bei denen eine Testung mit einer geeigneten NAT für den Genomnachweis von HEV stattgefunden hat.



3. Die verwendete Methode muss so ausgelegt sein, dass mindestens eine HEV-RNA-Konzentration von 2000 IU/ml, bezogen auf die Einzelblutspende, verlässlich erkannt wird. Für die Testung 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. Der NAT-Test muss weiterhin so ausgelegt sein, dass auch die HEV-Genotypen 1, 2 und 4 verlässlich erkannt werden.
4. Bei der NAT-Methode muss es sich um einen CE-markierten Screeningtest oder einen Test handeln, der 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.

### **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 sowie Unterlagen über die Validierung vorgelegt werden.

Die oben genannten Auflagen zur beschriebenen Testung der betroffenen Arzneimittel sind geboten, um dem Risiko einer HEV-Übertragung bei deren Anwendung vorzubeugen. Die Erfüllung der Auflagen ist durch die Einreichung von Unterlagen, insbesondere zur Validierung, zu belegen.

Im Informationsaustausch des PEI vom 23.02.2017 wurde die Notwendigkeit einer Testung der bei der Herstellung der Arzneimittel verwendeten Blutspenden auf HEV dargelegt. Die Einführung der HEV-NAT-Spendertestung ist aus folgenden Gründen zur Risikovorsorge geboten:

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].

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 die Folge einer erhöhten Aufmerksamkeit für die Ausbreitung der HEV-Infektion sein könnte.

Weiterhin wurden in den letzten drei Jahren mehrere Fälle einer gemeldeten Transfusionsreaktion als HEV-Übertragungen durch Blutkomponenten bestätigt [Hämovigilanz-Bericht 2017]. Von den zwischen 2013 und 2015 an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldeten Transfusionsreaktionen wurde bei insgesamt neun Fällen eine transfusionsbedingte HEV-Infektion bestätigt. Die Übertragungen ließen sich auf acht Blutspender zurückführen, nämlich drei Apherese-Spender sowie fünf Vollblut-Spender. Die Spenden fanden Eingang in drei Apherese-TK-, drei EK-, zwei Pool-TK-Präparate

sowie ein GFP-Präparat. Bei zwei der acht Spender fanden sich zu einem späteren Zeitpunkt Hinweise auf eine Hepatitis (Ikterus, Fieber Appetitlosigkeit). Drei der neun durch die Arzneimittel infizierten Empfänger entwickelten nach der Transfusion erkennbare Krankheitssymptome. Bei einem Patienten mit einem Myelodysplastischen Syndrom kam es zu einem vorübergehenden Haut- und Skleren-Ikterus und bei einem Leber-transplantierten Patienten entwickelte sich eine akute Hepatitis mit einer Viruselimination nach einer dreimonatigen antiviralen Behandlung. Bei einem dritten 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.

2014 wurde auf einem vom Paul-Ehrlich-Institut einberufenen Experten-Treffen über die Bedeutung transfusionsbedingter HEV-Übertragungen, den Nutzen einer Spendertestung und eine mögliche Implementierung dieser Testung bei der Herstellung der o.g. Blutzubereitungen gesprochen.

Nach Einschätzung aller Beteiligten ist derzeit der Nachweis infektiöser Blutspenden nur mit einer HEV-NAT-Testung möglich. Im Blutspendebereich gibt es hierzu bereits Erfahrungen mit einer HEV-NAT-Testung von Minipools (DRK Baden-Württemberg-Hessen, Institut für Transfusionsmedizin Bad Oeynhausen) [Hourfar 2015, Vollmer et al. 2016]. Bezogen auf die Einzelspende liegt die 95%ige Nachweisempfindlichkeit in der ersten Einrichtung bei ca. 1800 IU/ml und in der zweiten Einrichtung bei ca. 500 IU/ml. Vom Arbeitskreis Blut wurde eine Sensitivität von ca. 100 IU/ml erwogen, um die Mehrzahl aller infektiösen Spenden zu erfassen. [Pauli et al. 2015].

Alternativ zu der Routinetestung jeder Spende zur Herstellung von Blutzubereitungen wurde im Paul-Ehrlich-Institut eine Beschränkung der risikominimierenden Maßnahme auf definierte Risikopatienten diskutiert. In letzterem Falle wäre eine HEV-NAT-Testung nur bei Blutspenden erforderlich, die für Patienten bestimmt sind, bei denen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende, akute oder chronische Verläufe einer transfusionsbedingten HEV-Infektion besteht. HEV-NAT-Testungen wären in diesem Fall ausschließlich bei Spenden durchzuführen, die für die Herstellung der jeweiligen Blutkomponente(n) benötigt werden. Diese HEV-NAT-Testungen wären somit auf die Anforderung durch die behandelnden Einrichtungen beschränkt geblieben.

An dem vom PEI durchgeführten Informationsaustausch (Stufenplanverfahren vom 23.02.2017) nahmen 52 Blutspendeeinrichtungen teil. 31 der teilnehmenden Einrichtungen bestätigten die Notwendigkeit einer HEV-Spendertestung, 33 Einrichtungen favorisierten eine generelle Spendertestung, während zwölf Einrichtungen die Beschränkung der Spendentestung auf definierte Risikopatienten (Testung auf Anforderung des behandelnden Arztes) als ausreichend und praktikabel ansahen. 31 Blutspendeeinrichtungen gaben an, dass eine HEV-RNA-Spendertestung im eigenen Labor durchgeführt werden könnte, während 18 Einrichtungen die Testung in einem auswärtigen Labor in Auftrag geben würden.

Um die Risikoreduktion einer HEV-NAT-Testung in unterschiedlichen Poolgrößen erfassen zu kön-

nen, führte das PEI eine Risikosimulation durch. Basierend auf einer 95%igen analytischen Testsensitivität von 20 IU HEV-RNA/ml fand sich für das Screening in einem 96er Spenderpool eine Risikoreduktion von rund 80% für die Übertragung einer HEV-Infektion wie auch für die Verhinderung einer chronischen HEV-Infektion beim Empfänger. Die Testung in einem 24er Spenderpool führte zu einer Risikoreduktion von rund 90% sowohl für eine HEV-Transmission wie auch für die Verhinderung einer chronisch verlaufenden HEV-Infektion [Kamp et al., Publikation 2018 eingereicht]. Aufgrund der durchgeführten Berechnungen hält das PEI die in der Auflage genannte Sensitivität für ausreichend, um den Großteil der HEV-Übertragungen und den überwiegenden Teil von chronisch verlaufenden transfusionsbedingten HEV-Infektionen zu verhindern. Durch die Einführung der generellen Spendertestung wird zudem sichergestellt, dass kein Risikopatient eine Blutzubereitung aus einer versehentlich nicht getesteten Spende erhält.

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. Zudem wird die Testung von Blutspenderproben in Minipools und damit die Nutzung der bestehenden Probenlogistik für die NAT-Testung anderer Erreger ermöglicht. Mit dem Stichtag 30.09.2019 für die endgültige Umsetzung der Auflage wird den pharmazeutischen Unternehmen ein angemessener zeitlicher Vorlauf eingeräumt, um frühzeitig zu testen und somit die Umsetzung der Auflage auch für therapeutische Frischplasmen einhalten zu können.

Stammzellzubereitungen für die hämatopoetische Rekonstitution, bei denen eine Testung mit einer geeigneten Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT) ein positives Ergebnis für den Genomnachweis von Hepatitis-E-Virus (HEV) 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.

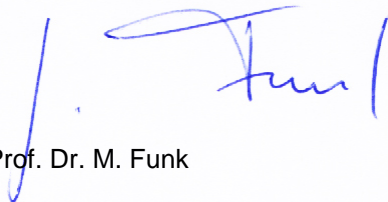
**Hinweis:**

Die Umsetzung der Anordnung der o. g. Auflage ist vom pharmazeutischen Unternehmer dem Paul-Ehrlich-Institut durch Änderungsanzeige gemäß § 29 Absatz 1 Satz 1 AMG unverzüglich, spätestens aber bis zum 31.12.2018 anzuzeigen ([www.pei.de/blutkomponenten](http://www.pei.de/blutkomponenten)) bzw. ([www.pei.de/haematopoetische-stammzellen](http://www.pei.de/haematopoetische-stammzellen)). Die damit verbundene Einreichung von Validierungsunterlagen zum Prüfverfahren entsprechend den „Anforderungen an die Validierung bzw. den Routinebetrieb von Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NATs) zum Nachweis von Virusnukleinsäuren in Spenderblut“ ([www.pei.de/spendertestung](http://www.pei.de/spendertestung)) ist dem Paul-Ehrlich-Institut elektronisch an die Datenbank "Spendertestung" unter der Internetadresse ([www.tfg.pei.de/spendertestung](http://www.tfg.pei.de/spendertestung)) zu übermitteln. Falls der pharmazeutische Unternehmer eine Spenden-Stammdokumentation eingereicht hat und diese vom Paul-Ehrlich-Institut bestätigt wurde, kann die Änderungsanzeige für diese Stammdokumentation erfolgen.

Sie erhalten hiermit die Gelegenheit zu einer Stellungnahme bis 31.07.2018.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Prof. Dr. M. Funk

## 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 Nov 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 Mar 15. pii: S0168-8278(18)30169-7. doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.031.

Hourfar K. DRK BSD Kassel, Vortrag: Hepatitis E Virus Inzidenz bei Blutspender in Hessen, KOLT 2015; Paul-Ehrlich-Institut, 28.04.2015

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)

Hepatitis-E-Virus - Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. *Bundesgesundheitsbl*. 2015 · 58:198–218.

Funk MB. 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).

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 eingereicht.