



14.07.2016

**Gutachten zu xenogenen Organextrakten bei parenteraler Anwendung am Menschen
Auftrag des BMG (Erlass 115-41021-03 vom 24.06.2015)**

Vorbemerkung:

Das Bundesministerium für Gesundheit hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit seinem Erlass 115-41021-03 vom 24.06.2015 gebeten, zur möglichen Bedenklichkeit von xenogenen Organextrakten Stellung zu nehmen.

Das BfArM hat gemäß § 62 Abs. 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) die zur Verhütung einer unmittelbaren oder mittelbaren Gefährdung der menschlichen Gesundheit bei der Anwendung von Arzneimitteln u.a. auftretenden Risiken zentral zu erfassen, auszuwerten und die nach diesem Gesetz zu ergreifenden Maßnahmen zu koordinieren. Hierbei wirkt es u.a. mit den Gesundheitsbehörden der Bundesländer zusammen. Ferner haben sich die zur Durchführung des AMG zuständigen Behörden des Bundes und der Länder bei Zuwiderhandlungen und bei Verdacht auf Zuwiderhandlungen gegen Vorschriften des Arzneimittelrechts für den jeweiligen Zuständigkeitsbereich bei der Ermittlungstätigkeit gegenseitig zu unterstützen, § 68 Abs. 1 Nr. 2 AMG.

1. Einführung – Definition

Eine eigenständige rechtliche Definition von xenogenen Organextrakten existiert nicht. Diese fallen vielmehr unter die Definition der Frischzellen nach § 1 Abs. 3 der Frischzellen-Verordnung (FrischZV), wonach „Frischzellen [...] tierische Zellen oder Gemische von tierischen Zellen oder Zellbruchstücken in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand [sind], die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind.“ Die Definition für Frischzellen in § 1 Abs. 3 FrischZV erscheint allerdings nicht geeignet, um alle xenogenen Organextrakte zu erfassen. Auch lässt sich aus der gesetzlichen Definition in § 1 Abs. 3 FrischZV keine Zuordnung bezogen auf bestimmte Tierarten vornehmen.

Im Rahmen dieses Gutachtens wird folgende **Definition** für xenogene Organextrakte verwendet: Xenogene Organextrakte sind avitale tierische Zellen oder Gemische von avitalen tierischen Zellen, Zellbruchstücke oder Zellbestandteile in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand.

Im vorliegenden Gutachten werden nur xenogene Organextrakte (von Säugetieren) behandelt, die zur **parenteralen** Anwendung beim Menschen bestimmt sind. Dies leitet sich aus dem in § 1 Abs. 1 und 2 FrischZV festgelegten Verbotsumfang und der weiter gefassten gesetzlichen Definition in § 1 Abs. 3 der FrischZV her. Es kann überdies begründet werden durch die Ideen- und Anwendungsgeschichte dieser Präparate.¹

Nicht behandelt sind in diesem Gutachten Organextrakte

- a) in Form von Wirkstoffen, die nach Arzneibuchmonographien hergestellt werden,
- b) in Form zugelassener oder registrierter Arzneimittel, insbesondere homöopathischer Arzneimittel. Diese Arzneimittel wurden bereits im Rahmen des behördlichen Zulassungs- oder Registrierungsverfahrens einer Prüfung auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unterzogen,
- c) in Form von Arzneimitteln, die Gegenstand einer klinischen Prüfung gemäß § 40 AMG sind.

Xenogene Organextrakte zur therapeutischen Anwendung am Menschen stammen aus unterschiedlichen tierischen Geweben, in Deutschland zumeist von Schafen, Rindern und Schweinen. Dem Wortsinn nach ist ein Organextrakt ein Auszug aus Organen.² Die xenogenen Organextrakte sind zellfreie Zubereitungen und enthalten keine intakten vitalen oder avitalen Zellen mehr und unterscheiden sich so von den Frischzellen im engeren Sinne. Unter Frischzellen im engeren Sinn versteht man frisch gewonnene Zellen, die nach der Originalvorschrift von Niehans möglichst innerhalb von 20 Minuten nach Entnahme aus dem Schlachttier beim Patienten zur Verwendung kommen sollen³. Nach der Definition der Verordnung über das Verbot der Verwendung bestimmter Stoffe zur Herstellung von Arzneimitteln (Frischzellen-Verordnung - FrischZV) werden aber auch avitale Zellen und Zellbruchstücke als Frischzellen bezeichnet.

Sehr häufig spricht man bei der Anwendung von xenogenen Organextrakten von der Organotherapie. Unter diesem ungenauen Oberbegriff wird u.a. die Therapie mit den unterschiedlichsten (Organ-) Extrakten, aber auch Frischzellen, zusammengefasst. Am häufigsten

¹ Lehrbuch der Organotherapie – Julius Wagner-Jauregg, Gustav Bayer (1913), Salzwasser Verlag.

² Die Ph.Eur. Monografie „Extracts“ bezieht sich seit Version 8.5 (07/2015) nur noch auf pflanzliche Extrakte. Die vorherige Ph.Eur. Version 8.4, 04/2008:0765 schloss tierische Extrakte ein, Definition „extracts are preparations of liquid, semi solid or solid consistency, obtained from herbal drugs or animal matter.“

³ Rietschel, 1957: Problematik und Klinik der Zellulärtherapie, Urban & Schwarzenberg, München.

ist heute wohl die Therapie mit Thymus- und Milzextrakten. Es werden aber auch eine Vielzahl von Extrakten aus anderen Organen verwendet, wie z.B. aus Hirn, Auge, Herz, Lunge, Leber, Magen, Niere, Nebenniere, Pankreas, Mesenchym, Plazenta, Hoden und Gelenken. Sehr häufig werden auch Mischungen von verschiedenen xenogenen Organextrakten verwendet.

Nach u.a. durch Berichte von Überwachungsbehörden gewonnener Kenntnis des BfArM werden xenogene Organextrakte zu therapeutischen Zwecken als parenterale Darreichungsform von Ärzten in Kliniken, Praxen und privaten Behandlungszentren (z.B. Hotels) eingesetzt.

2. Rechtliche Einordnung

Xenogene Organextrakte fallen im Gegensatz zu den klassischen Frischzellen, die lebende Zellen enthalten, nicht unter die Definition der xenogenen Arzneimittel gemäß § 4 Abs. 21 AMG. Gemäß § 13 Abs. 2b AMG bedarf es deshalb auch keiner Herstellungserlaubnis, soweit die Arzneimittel unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung von Arzt oder Heilpraktiker hergestellt werden zum Zweck der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten. Die Herstellung von Arzneimitteln im Falle der Personenidentität von Herstellung und Anwendung ist seit 2009 anzeigepflichtig nach § 67 Abs. 2 AMG (Wegfall des § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG a.F.). Bei der erlaubnisfreien Herstellung sind die anerkannten pharmazeutischen Regeln zu beachten, § 55 Abs. 8 AMG. Die Überwachungsbehörden der meisten Bundesländer berichten, dass ihnen zur Herstellung xenogener Organextrakte Anzeigen gemäß § 67 AMG vorliegen. Nach Kenntnis des BfArM haben einige Behörden/Bundesländer diese Herstellung xenogener Arzneimittel bzw. xenogener Organextrakte bereits eingestuft und Maßnahmen ergriffen. Die Bezirksregierung Köln und das Regierungspräsidium Stuttgart berichten, dass Feststellungsklagen anhängig sind zur Klärung, ob die Herstellung von Ultrafiltraten aus Organen und lyophilisierten Geweben tierischer Herkunft eine erlaubnispflichtige Herstellung von Wirkstoffen gem. §13 Abs. 1 AMG darstellt oder eine erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln gem. § 13 Abs. 2b AMG ist. Das Verwaltungsgericht Köln⁴ und das Verwaltungsgericht Stuttgart⁵ haben in erster Instanz die Rechtsansicht der beteiligten Behörden bestätigt und die Feststellungsklagen der klagenden Ärzte abgewiesen. Diese Urteile sind noch nicht rechtskräftig. Die Rechtsfrage, ob § 13 Abs. 2b Satz 1 AMG auch die Herstellung von Wirkstoffen tierischer Herkunft umfasst, ist von der Rechtsprechung zum gegenwärtigen Zeitpunkt deshalb noch nicht abschließend geklärt.

2.1 Verpflichtung zur Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach Therapie mit xenogenen Organextrakten

Es bestehen keine gesetzlichen Meldeverpflichtungen für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach §§ 63c ff. AMG oder nach § 28 der Arzneimittel- und Stoffherstellungsverordnung (AMWHV) für xenogene Organextrakte, die nicht zugelassen sind oder sich nicht im Zulassungsverfahren befinden. Möglicherweise begünstigt durch die nicht bestehende gesetzliche Meldeverpflichtung liegen dem BfArM keine Meldungen zu Nebenwirkungen vor, die bei der Anwendung von xenogenen Organextrakten durch den herstellenden Arzt oder Heilpraktiker aufgetreten sind. Eine Vielzahl von Meldungen, auch zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, liegt dem BfArM vor für xenogene Organextrakte, die im Rahmen der Nachzulassungsverfahren noch verkehrsfähig waren (s. u. Abschnitt 6.3 - Meldungen unerwünschter Nebenwirkungen). Nachdem die Zulassungen für diese xenogenen

⁴ VG Köln, Urt. v. 10.05.2016, Az: 7 K 1624/14

⁵ VG Stuttgart, Urt. v. 25.02.2016, Az: 4 K 4889/14

Organextrakte erloschen und die Präparate nicht mehr verkehrsfähig waren, sind keine weiteren Meldungen erfolgt.

Falls im Rahmen einer Behandlung mit xenogenen Organextrakten schwerwiegende Nebenwirkungen eintreten, ist es fraglich, ob der herstellende und anwendende Arzt oder Heilpraktiker eine solche Meldung vornimmt. So wurde z.B. das PEI bei den nach Frischzelltherapien in 2014 aufgetretenen Q-Fieberfällen in Rheinland-Pfalz vom RKI über eine Nebenwirkungsmeldung der kanadischen Gesundheitsbehörde informiert.

Außerdem kommt laut Aussage von Landesbehörden, insbesondere in den Behandlungszentren und Privatkliniken eine Vielzahl der behandelten Personen aus dem Ausland, vorwiegend aus dem asiatischen Raum. Da diese Personen nur zum Zwecke der Behandlung in Deutschland weilen, ist davon auszugehen, dass nach der Abreise auftretende Nebenwirkungen daher kaum mehr bekannt und/oder gemeldet werden.

Das amerikanische CDC (Centers for Disease Control and Prevention) spricht in diesem Zusammenhang von „Xenotourismus“.⁶

3. Situation in Deutschland

Fertigarzneimittel zur parenteralen Anwendung, die xenogene Organextrakte enthalten, die Gegenstand des vorliegenden Gutachtens sind, sind in Deutschland nicht mehr zugelassen.

Arzneimittelrechtliche Versagungen von beantragten Zulassungen für auf dem Markt befindliche, xenogene Organextrakte enthaltende Arzneimittel erfolgten im Rahmen der Nachzulassung nach §§ 105 ff. AMG. Im Rahmen von Risikobewertungsverfahren der Bundesoberbehörde wurden Zulassungen widerrufen oder auf Zulassungen wurde seitens der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer schriftlich verzichtet.

Dem Internet ist zu entnehmen, dass eine Vielzahl von Ärzten, Heilpraktikern und Behandlungszentren/Hotels die Therapie mit xenogenen Organextrakten anbieten und diese auch selbst in eigenen Räumlichkeiten oder in speziell dafür ausgerichteten Betriebsstätten individuell für ihre Patienten herstellen. In einigen Fällen erfolgt die Herstellung auch in eigenen Laboren (zumeist wenn es sich um Modifikationen von Frischzellen handelt). Einige Anbieter fokussieren sich vollständig auf den asiatischen/außereuropäischen Markt und sind nur über englischsprachige Webseiten zu finden.

Die Situation in Deutschland gestaltet sich insgesamt jedoch wenig transparent. Die Zahl der Anzeigen von Ärzten und Heilpraktikern gem. § 67 AMG konnte vom BfArM nicht vollständig ermittelt werden. Alle Bundesländer stellen Formulare zur Meldung zur Verfügung. Diese Formulare sind jedoch bundesweit nicht einheitlich, so dass das BfArM davon ausgeht, dass in den verschiedenen Bundesländern auch unterschiedliche Informationen vorliegen. Nach Aussagen der zuständigen Landesbehörden sind häufig die Labore/Betriebstätten zur Herstellung, sowie die verwendeten Tierspezies und Organe bekannt.

Basierend auf den Informationen der Landesbehörden und öffentlich zugänglichen Informationen aus dem Internet geht das BfArM davon aus, dass das Meldeverhalten nicht konsistent ist. Vermutlich sind nicht alle Ärzte, die xenogene Organextrakte herstellen und

⁶ CDC: MMWR 2015; 64: 1071-73; Q-Fever Outbreak Amongst Travelers to Germany Who Received Live Cell Therapy – United States and Canada 2014.

anwenden, bei den Landesbehörden gemeldet. Andererseits ist unklar, wie viele der gemeldeten Ärzte tatsächlich xenogene Organextrakte herstellen. Keinerlei Erkenntnisse liegen dem BfArM bezüglich Meldungen von Heilpraktikern vor. Laut Aussagen von zuständigen Landesbehörden melden viele Ärzte bei der für das Herstellungslabor zuständigen Landesbehörde, etliche Ärzte melden aber auch dort, wo sie ansässig sind und die Behandlung durchführen. Wie mit den Meldungen umgegangen wird, wird in der Vollzugspraxis der zuständigen Behörden uneinheitlich gehandhabt. Von einigen Landesbehörden ist dem BfArM bekannt, dass gezielt Zusatzinformationen eingeholt werden und ggf. auch Maßnahmen eingeleitet werden.

Basierend auf den Aussagen von Landesbehörden hinsichtlich der Anzahl der Meldung geht das BfArM davon aus, dass die meisten Meldungen in Hamburg, Baden-Württemberg und Rheinland-Pfalz vorliegen, da hier wesentliche Akteure der Herstellung xenogener Organextrakte ansässig sind. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Einige Landesbehörden geben insgesamt nur wenige Meldungen an, z.B. Thüringen [REDACTED] und Berlin [REDACTED]. Einige Behörden haben gar keine Meldungen, z.B. Brandenburg, Sachsen-Anhalt, Mecklenburg-Vorpommern. Da keine Aktualisierung der Unterlagen erfolgt, bleibt unklar, ob alle gemeldeten Ärzte auch tatsächlich herstellen.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Der Wirksamkeitsnachweis für ein konkretes Arzneimittel muss sich auf das in Anspruch genommene Anwendungsgebiet beziehen, denn die Wirksamkeit ist ergebnisbezogen, d.h. es bedarf konkreter positiver Auswirkungen auf den menschlichen Körper im Hinblick auf die Anwendungsgebiete, für die es in den Verkehr gebracht wird.⁹ Um den Nachweis der Wirksamkeit zu erbringen, muss bei klinischen Studien ein definiertes Arzneimittel, das in seiner Zusammensetzung nach Art und Menge bekannt ist, eingesetzt werden.

Da die xenogenen Organextrakte aus unterschiedlichen Organen von verschiedenen Tierspezies stammen, die Herstellungsprozesse nicht standardisiert sind und häufig eine patienten-individuelle Herstellung erfolgt und die Inhaltsstoffe daher stark variieren können, lassen sich Erfahrungsberichte und auch Ergebnisse von klinischen Prüfungen nicht von einem Extrakt auf den anderen übertragen. Jede Aussage hinsichtlich einer gegebenen Wirksamkeit, aber auch Unbedenklichkeit von xenogenen Organextrakten, ist somit nach dem derzeit gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis unzureichend begründet. Ein Wirksamkeitsnachweis und Unbedenklichkeitsnachweis müsste für jedes Präparat jeweils getrennt geführt werden.

Für die Anwendung von xenogenen Organextrakten werden konkrete Indikationen i.d.R. nicht benannt. Wie den Angeboten von Behandlungszentren und Ärzten zu entnehmen ist, sind die Anwendungsgebiete sehr allgemein gehalten und umfassen fast alle Erkrankungen. Der postulierte Nutzen umfasst eine Vielzahl ernsthafter Erkrankungen wie onkologische Erkrankungen, neurologische Erkrankungen, Erkrankungen der inneren Organe sowie Gelenkerkrankungen bis hin zu Autismus und Depression, Unfruchtbarkeit und erektile Dysfunktion. Aber auch zur Revitalisierung und Steigerung des Wohlbefindens im Rahmen von Wellness und Anti-Aging werden diese Therapeutika im erheblichen Umfang angewendet. Die Therapie mit xenogenen Organextrakten erfolgt über eine bis mehrere Wochen mit bis zu 40 Injektionen. Für die Thymustherapie z.B. wird angegeben, dass sie als jährliche Kur über drei Monate verabreicht wird. Es ist dabei nicht bekannt, wie die empfohlenen Dosierungen herzuleiten sind, bzw. ob Dosis-Wirkungs-Beziehungen bestehen. Bei früher auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln, z.B. Faktor AF2 (Leber-Milz-Extrakt vom Schwein), wurden Dosierungen pro Injektion bis zu 2 g/Tag angegeben. Es fehlen auch Belege zum Wirkmechanismus. Es bleibt unklar, welches die jeweils erwartete Wirkungsweise der aus unterschiedlichen Tierorganen gewonnen verschiedenen Extrakte ist. Da es bei allen Injektionen und Infusionen von Fremdproteinen und anderen fremden Substanzen zu einer Immunreaktion kommt, ist nicht von einer spezifischen Reaktion durch den Thymus- oder Milzextrakt auszugehen. Die von Anwendern erhobene Behauptung einer spezifischen "Stärkung des Immunsystems" und "Harmonisierung der körpereigenen Abwehrmechanismen" kann mangels Untersuchung geeigneter, spezifischer Parameter, die dies belegen würden, nicht als wissenschaftlich begründet angesehen werden.

Auch bleibt es völlig unklar, nach welchen Kriterien die verwendete Tierspezies ausgewählt wird. Es wird offenbar lediglich davon ausgegangen, dass Organspezifität vor Speziespezifität geht. In neuerer Zeit beruft man sich hier auf die Erkenntnisse des Nobelpreisträgers G. Blobel zu Homing-Rezeptoren und behauptet, dass Proteine Signalsequenzen tragen, die zu einer Wiederfindung des Ursprungsgewebes auch nach Applikation in einen Fremdorganismus führen. Hierbei handelt es sich jedoch um eine Fehlinterpretation wissenschaftlicher Erkenntnisse, die genutzt wird, um das Konzept der Organotherapie wissenschaftlich zu

⁹ Kügel, in: Kügel/Müller/Hofmann, AMG § 25 Rn. 41 m.w.N.

untermauern. Die Erkenntnisse von G. Blobel zeigen nur, dass Proteine Signalsequenzen haben, die ihren Transport und die Lokalisierung innerhalb der Zelle steuern.

Im Bereich der Thymustherapie sind Studien zur Tumorthherapie publiziert, deshalb wird an dieser Stelle näher darauf eingegangen.

Die Gesellschaft für Biologische Krebsabwehr e.V., Heidelberg¹⁰, die sich für die Anwendung von Thymusextrakten einsetzt, gibt an, dass für die Wirksamkeit von Thymusextrakten weltweit über 10.000 Studien und Erfahrungsberichte über die therapeutische Anwendung vorliegen. Daraus sollen sich Hinweise für die Wirksamkeit ergeben wie etwa eine Aktivierung des Immunsystems, Minderung von Nebenwirkungen bei Chemo- und Strahlentherapie, die Wirksamkeit anderer Behandlungen zu unterstützen und zu festigen. Die Behandlung mit Thymusextrakten soll bei allen organbezogenen Tumorerkrankungen möglich sein. Dabei sollen sich die Nebenwirkungen meist auf lokale Reaktionen an der Einstichstelle (Rötungen, Juckreiz, kleine Schwellungen) beschränken und sehr selten allergisch bedingte Unverträglichkeiten auftreten.

Neben Thymusextrakten werden von dieser Organisation auch Milzextrakte empfohlen, die ebenfalls Einfluss auf die Leistungsfähigkeit des Immunsystems haben sollen. Milzextrakte werden zumeist aus Schweinen gewonnen. Es wird darauf hingewiesen, dass in Präparaten zur komplementären Krebsbehandlung neben Milzpeptiden auch Peptide aus der Leber, dem Bindegewebe oder der Plazenta genutzt werden. Dem BfArM liegen weder Studien vor, die die Wirksamkeit bzw. plausible pharmakodynamische Konzepte von solchen Arzneimitteln belegen noch wurden diese z. B. im Rahmen der geführten Nachzulassungsverfahren vorgelegt. Auch der Verweis auf eine jahrzehntelange Anwendung kann einen Wirksamkeitsnachweis nicht ersetzen. Gerade die langjährige Anwendung solcher Arzneimittel ohne dass sie in dieser Zeit Erwähnung oder Eingang in die wissenschaftlichen Therapieleitlinien gefunden haben, erhärtet aus Sicht des BfArM die Vermutung, dass die überwiegende Mehrzahl der Ärzte diese Art der Arzneimittel und Therapie sehr kritisch betrachten.

Exemplarisch seien hier die Äußerung der Krebsgesellschaft NRW e.V. und der Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie aufgeführt.

Die Krebsgesellschaft NRW e.V. bewertet Thymusextrakte wie folgt¹¹:

„Bewertung und Empfehlung:

Die Vielzahl verfügbarer Studien zur Therapie mit Thymuspeptidgemischen oder definierten Thymuspeptiden bringt bisher keine Klarheit. Alle weisen gravierende Schwächen auf und entsprechen den wissenschaftlichen Standards in keiner Weise. Die derzeit vorliegenden Ergebnisse erlauben daher keine gesicherte Aussage über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Thymustherapie.

Bis zum Vorliegen aussagekräftiger Studien kann eine Behandlung mit Thymuspeptiden oder Thymuspeptidgemischen daher nicht empfohlen werden.

Für Thymusfrischextrakte liegen bislang überhaupt keine wissenschaftlich gesicherten experimentellen oder klinischen Wirksamkeitsnachweise vor. Da diese Extrakte nicht standardisiert sind und die genauen Inhaltsstoffe daher stark variieren können, ist keine Gewährleistung für Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit möglich.

¹⁰ <http://www.biokrebs.de/>

¹¹ <http://www.krebsgesellschaft-nrw.de/>

Warnung: Bei der Einnahme von Thymusfrischextrakten besteht die Gefahr von ernsthaften Infektionskrankheiten sowie von allergischen Reaktionen auf die (überwiegend unbekannt) Bestandteile des Präparates, bis hin zu Todesfällen. Eine Anwendung kann daher keinesfalls empfohlen werden!“

In einer Stellungnahme kommt die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie zur Anwendung von Thymuspräparaten bei rheumatischen Erkrankungen zu folgendem Ergebnis¹²:

„Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, 2003

...Da sich Thymus-Präparate untereinander stark unterscheiden, müssten Wirksamkeitsnachweise für alle Präparate jeweils getrennt geführt werden.

Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen über die Anwendung von Thymus-Präparaten bei rheumatischen Erkrankungen. Diese Studien können jedoch die behauptete Wirksamkeit nicht belegen. Darüber hinaus weisen sie erhebliche methodische Mängel auf: die Patientenzahl ist meist zu klein, die Beobachtungsdauer zu kurz, die Dokumentation ungenügend, Kontrollgruppen, die mit einem Scheinpräparat behandelt wurden, fehlen weitestgehend. Ferner gibt es zahlreiche dokumentierte Nebenwirkungen in Form von Immunreaktionen aller Schweregrade, von Hautrötung und Schwellung an der Einstichstelle bis zum Vollbild eines lebensbedrohlichen allergiebedingten Schocks. Die Anwendung von Thymuspräparaten ist somit mit einem erheblichen Risiko belastet.

Die Kommissionen Pharmakotherapie und Öffentlichkeitsarbeit der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und das Bundesgesundheitsamt (Aufbereitungskommission Rheumatologie) haben die bisher vorliegenden Veröffentlichungen zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit Thymuspräparaten geprüft und raten wegen des fehlenden Wirksamkeitsnachweises und des Nebenwirkungsrisikos von ihrer Anwendung ab.“

Als umfassende Bewertung kann eine im Februar 2011 publizierte, systematische Auswertung (Review) von 26 Studien mit 2.736 Patienten der Cochrane Collaboration angesehen werden.¹³ Dieser Review befasst sich mit der Fragestellung der Behandlung von Tumorpatienten mit Thymuspeptiden. Ziel war die Untersuchung des möglichen Einflusses von Thymuspeptiden auf die Ansprechrate und Tolerierbarkeit von Standard-Chemo- und Radiotherapie. Weitere Fragestellung war ein möglicher Einfluss der Thymuspeptide auf die Progression und Rückfallrate der Erkrankung sowie auf Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität. Unter den 26 Studien, die bewertet wurden, waren nur drei weniger als 10 Jahre alt.

Der Review kommt zu dem Ergebnis, dass weder für die komplementäre Behandlung mit Thymusvollextrakt noch für die synthetisch hergestellten Thymuspeptide Evidenz gefunden werden konnte, die eine Risikoreduktion für Tod oder Krankheitsprogression oder eine verbesserte Ansprechrate der antineoplastischen Therapie belegen würden. Vier kleine randomisierte, kontrollierte Studien mit gereinigtem Thymusextrakt zeigten eine mögliche Risikoreduktion der infektiösen Komplikationen bei chemotherapeutisch und strahlentherapeutisch behandelten Patienten. Es bestand ein positiver Trend, dass Thymosin alpha 1 das Sterberisiko und das krankheitsfreie Überleben verbessern könnte.

¹² <http://dgrh.de/ssthymuspraeparate.html>

¹³ Thymic peptides for treatment of cancer patients, Wolf, E, Milazzo, S., Boehm K.; Zwahlen M., Horneber M., The Cochrane Collaboration, 2001, [http:// www. Thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)

Problem bei der Auswertung der Studienergebnisse durch die Cochrane Collaboration war jedoch, dass die vorgelegten Untersuchungen aus methodischer Sicht nicht den geforderten wissenschaftlichen Standards entsprachen. Aufgrund der gravierenden Mängel bei der Durchführung und der Auswertung der Studiendaten, sind diese ungeeignet, die Wirksamkeit der Therapie zu belegen. Bei dem vorliegenden Cochrane Review ist allerdings kritisch zu bedenken, dass eine Metanalyse über alle Studien nur sinnvoll ist, wenn in diesen Studien wirkstoffgleiche Arzneimittel verwendet wurden. Beim vorliegenden Cochrane Review wurden mindestens 4 Thymusextrakte mit unterschiedlicher Zusammensetzung berücksichtigt (Thymosin Fraktion 5 und Thymostimulin, beide aus Kalbsthymus, zwei synthetische Peptide). Im Prinzip jedoch stützt der Cochrane Review die Auffassung des BfArM, dass keine Studien vorliegen, die die Wirksamkeit von xenogenen Organextrakten belegen.

Ein 2009 in ‚Der Onkologe‘ erschienener Artikel zu Thymus und anderen Immunstimulanzien¹⁴ kommt zu folgendem Fazit:

„Für verschiedene Thymuspräparate liegen eine Reihe von Publikationen vor. Leider gilt für alle Studien, die einen positiven Wirkungsnachweis erbracht haben, dass sie z.T. erhebliche methodische Schwächen aufweisen. Deshalb stellen sie keinen Beleg für die Wirksamkeit einer Thymustherapie dar. Aufgrund der Heterogenität der Präparate und der damit zu erwartenden unterschiedlichen Wirkung kann nicht von einer einzelnen Studie auf die allgemeine Wirkung von Thymuspräparaten geschlossen werden. Wegen möglicher negativer Wirkungen sollten Thymuspräparate nicht außerhalb von Studien eingesetzt werden. Wegen der unspezifischen immunstimulierenden Wirkung sollte ein Einsatz bei Patienten mit Leukämie und Lymphomen unterbleiben.“

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das BfArM bei keinem der vielen Anwendungsgebiete die Wirksamkeit von xenogenen Organextrakten aufgrund fehlender oder mangelhafter klinischer Prüfungen als belegt ansieht. Die postulierte Wirksamkeit stützt sich im Wesentlichen auf nicht repräsentative Erfahrungsberichte, insbesondere auch deshalb, weil keine standardisierten Arzneimittel zur Anwendung kommen, sondern durch den Arzt hergestellte patientenindividuelle Präparate, die aus einer Vielzahl von unterschiedlichen Organen aus unterschiedlichen Tierspezies hergestellt werden und sich qualitativ und quantitativ unterscheiden. Die Wirkprofile, Dosis-Wirkungsbeziehung und Wirkmechanismen sind unbekannt.

5. Pharmazeutische Qualität

5.1 Vorgaben zur Herstellung von xenogenen Organextrakten

Bei den xenogenen Organextrakten handelt es sich um Arzneimittel biologischen Ursprungs. Die regulatorische Basis und Definition für biologische Arzneimittel findet sich in der Richtlinie 2001/83/EG (Anhang 1, Teil I Nummer 3.2). Gemäß der Definition ist ein biologisches Arzneimittel ein Arzneimittel, dessen Wirkstoff ein biologischer Stoff ist. Ein biologischer Stoff ist ein Stoff, der biologischen Ursprungs ist oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt wird und zu dessen Charakterisierung und Qualitätsbestimmung physikalische, chemische und biologische Prüfungen und die Beurteilung des Produktionsprozesses und seiner Kontrolle erforderlich sind. Diese Anforderungen einer physiko-chemisch-biologischen Testung und der Kontrolle der Herstellungsprozesse sind auch an xenogene Organextrakte zu stellen.

¹⁴ Stoll, C, Hübner, J., In der Diskussion: Komplementäre Onkologie: Thymus und andere Immunstimulanzien, Der Onkologe 10; 2009: 1025-30.

Auch wenn ein Arzt oder Heilpraktiker unter seiner unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zweck der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten herstellt, sind bei der Herstellung die anerkannten pharmazeutischen Regeln zu beachten, vgl. § 55 Abs. 8 AMG in Verbindung mit § 55 Abs. 1 AMG.

Folgende Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs (Ph.Eur.) sind zu beachten:

- Ph.Eur. 5.2.8. „Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel“
- Ph.Eur. 5.1.1. „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“
- Ph.Eur. 5.1.7. „Virussicherheit“
- Ph.Eur. 2.6.1. „Prüfung auf Sterilität“
- Ph.Eur. 2034 „Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“

Darüber hinaus sollten aber auch die in europäischen Leitlinien geforderten Qualitätsstandards für Biologika berücksichtigt werden, die die wissenschaftlichen Standards für die Herstellung von biologischen/biotechnologischen Arzneimitteln festlegen.

5.2 Anforderungen an Zucht- und Haltungsbedingungen

Zur Gewährleistung einer angemessenen Qualität des Ausgangsmaterials sind die Zucht- und Haltungsbedingungen der Tiere, von denen xenogene Organextrakte gewonnen werden, von entscheidender Bedeutung. Die mit diesen Produkten verbundenen besonderen Sicherheitsbedenken bestehen in der Gefahr der Übertragung von Mikroorganismen und Viren auf den Menschen. Grundsätzlich entsprechen diese infektiologischen Risiken denen der zellbasierten Arzneimittel, die lebende Tierzellen enthalten („xenogeneic cell-based medicinal products“). Durch geeignete Maßnahmen muss die Gefahr der Übertragung xenogener Erreger soweit wie möglich reduziert werden.

Zur Minimierung der Gefahr der Übertragung von Zoonosen sind bei der Herstellung von xenogenen Organextrakten prinzipiell die Anforderungen der EMEA/CHMP/ CPWP/83508/2009 ‚Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products‘ als Stand des Wissens anzusehen und einzuhalten, auch wenn xenogene Organextrakte nicht unmittelbar in den Regelungsbereich dieser Leitlinie fallen, da sie nicht unter die Definition xenogener Zelltherapeutika fallen. Die Anforderungen beinhalten u.a. kontrollierte Zucht- und Haltungsbedingungen der Spendertiere, welche in geschlossenen Herden und getrennt von anderen Tieren in geeigneten Anlagen gehalten werden sollten. Die Leitlinie weist explizit darauf hin, dass unter keinen Umständen Zellen, Gewebe oder Organe von Tieren verwendet werden sollten, die in Schlachthäusern gewonnen wurden bzw. zwingend ein Nachweis der Erregerfreiheit oder der Einsatz geeigneter Methoden zur Inaktivierung bzw. Abreicherung entsprechender Agenzien (Pathogen-Inaktivierung) gefordert werden muss.¹⁵ Bei Tiermaterial von Schlachthöfen ist keine adäquate Kontrolle auf Infektionserreger möglich; bei Verwendung von Geweben/Organen von Schlachttieren zur Herstellung von xenogenen Organextrakten zur parenteralen Verabreichung besteht ein Übertragungsrisiko von Infektionserregern, sofern bei der Herstellung keine effektiven Schritte zur Inaktivierung/Abreicherung von Infektionserregern vorhanden sind. Nach durch Berichte von Landesbehörden gewonnener Kenntnis des BfArM finden Organe von Schlachttieren jedoch Verwendung bei der Herstellung von xenogenen Organextrakten, ohne

¹⁵ Empfehlungen zur Minderung des Infektionsrisikos durch Zoonoseerreger und sonstige Erreger von Tierinfektionen bei der Herstellung von Arzneimitteln (BMG, 1991); Guideline zu Xenogeneic Cell-based Medicinal Products (EMA, 2009).

dass während der Herstellung Maßnahmen zur Inaktivierung/Abreicherung von Infektionserregern zum Einsatz kommen.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch eine strikte Umsetzung der aufgezeigten Maßnahmen, die auf Barrierehaltung und umfassenden Kontrollen auf Infektionserreger basieren, eine Reduzierung der Risiken erzielt werden kann, die jedoch maßgeblich vom Umfang und der Qualität der getroffenen Maßnahmen abhängt („specific pathogen free“, SPF-Bedingungen). Ein vollständiger Risikoausschluss kann auch bei optimalen Haltungs- und Kontrollbedingungen nicht erreicht werden; dies ließe sich nur durch entsprechende komplementäre Schritte (Inaktivierung/Abreicherung von Infektionserregern) bei der Herstellung erzielen.

5.3 Herstellungsverfahren

Ausgangsstoffe zur Herstellung der xenogenen Organextrakte sind Organe neugeborener, junger oder adulter Tiere der Tierarten Schaf, Rind und Schwein. Auch über die Verwendung der Tierart Ziege wurde dem BfArM berichtet. Nach hiesigem Kenntnisstand stammt das Material zum Teil von Schlachthöfen, in anderen Fällen werden Organe und Föten von Spendertieren (Schafe) verwendet, die gezielt zum Zwecke der Organgewinnung geschlachtet werden (s. auch Gutachten des PEI).¹⁶

Wie von einer Landesbehörde mitgeteilt, werden bei dem Material, das von Schlachthöfen stammt, die Tiere nicht gezielt zum Zwecke der Organgewinnung geschlachtet. Bei den verwendeten Organen handelt es sich z.T. um Material, das zum menschlichen Verzehr geeignet ist. Da bei der Therapie mit xenogenen Organextrakten theoretisch alle Organe eingesetzt werden können, kann es sich aber auch um Sonderabfall bzw. tierische Nebenprodukte der Kategorie 2 und 3 im Sinne der Verordnung (EG) Nr.1069/2009¹⁷ handeln, wie z.B. bei den Körperbestandteilen Nabelschnur und Plazenta. Diese Bestandteile werden vermutlich vom Tierhalter nach der Geburt aufgesammelt, gereinigt und an den Hersteller weitergegeben. Es ist unbekannt, ob in solchen Fällen die Organe und das Muttertier vom zuständigen Amtstierarzt freigegeben werden. Sonderabfall sind möglicherweise auch die Magen-Darmteile als sog. Kategorie-2-Material. Weitere Schlachtabfälle der Kategorie 3 werden ebenfalls verwendet (z.B. Pankreas, Nebenniere). Es ist völlig unklar wie die Qualitätssicherung bezüglich dieser Art von Ausgangstoffen gewährleistet ist.

Wenn dieses Ausgangsmaterial (Organe) für die Wirkstoffgewinnung verwendet wird, handelt es sich um eine erlaubnispflichtige Herstellung von Wirkstoffen gem. § 13 Abs. 1 AMG und es wären, wie bei anderen Biologika auch, die Einhaltung von GMP-Bedingungen zu fordern.¹⁸ Entsprechend Eudralex Vol. 4, Annex 2 ist bei der Herstellung von xenogenen Organextrakten das Sammeln von Organen, Geweben und Körperflüssigkeiten tierischen Ursprungs als Teil der Herstellung zu sehen und es sind GMP-Anforderungen anzuwenden. Bei einer erlaubnisfreien Herstellung von Arzneimitteln nach § 13 Abs. 2b AMG wird dies nicht gefordert.

¹⁶ Gutachten des Paul-Ehrlich-Instituts zur Bedenklichkeit von Frischzellen und Frischzellpräparaten bei parenteraler Anwendung am Menschen im Sinne des §5 Arzneimittelgesetz (AMG), 14.9.2015.

¹⁷ Verordnung (EG) Nr. 1069/2009 des europäischen Parlamentes und Rates vom 21. Oktober 2009 mit Hygienevorschriften für nicht für den menschlichen Verzehr bestimmte tierische Nebenprodukte und zur Aufhebung der Verordnung (EG) Nr. 1774/2002 (Verordnung über tierische Nebenprodukte).

¹⁸ Eudralex Vol. 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice, Annex 2 - Manufacture of Biological Active Substances and Medicinal Products for Human Use.

Zu den Ausgangsmaterialien und Herstellungsverfahren der xenogenen Organextrakte liegen dem BfArM nur Angaben von sehr wenigen Herstellern oder Betriebsstätten vor, die zudem hinsichtlich ihres Umfangs und ihrer Aussagekraft begrenzt sind. Aktuelle, umfängliche Informationen liegen dem BfArM nur für einen Hersteller vor.

Bei den unterschiedlichen, dem BfArM durch Berichte von Landesbehörden und eigene Recherchen bekannten Herstellungsverfahren für xenogene Organextrakte werden Schritte wie Ultraschallbehandlung, Extraktion mit Wasser oder Puffersubstanzen, Filtrationen und Lyophilisation durchgeführt. Diese Herstellungsprozesse sind oft nicht hinreichend standardisiert und damit nicht reproduzierbar. Von Herstellerseite wird dies teilweise damit gerechtfertigt, dass dies auch gar nicht intendiert sei, da ja eine patientenindividuelle Herstellung erfolge. Die Zusammensetzung der xenogenen Organextrakte nach Art und Menge einzelner Bestandteile ist in keinem dem BfArM vorliegenden Fall bekannt oder definiert. Mangels Etablierung geeigneter Analysemethoden und detaillierter Kenntnisse des Wirkstoffs kann eine aussagekräftige Prüfung des jeweiligen Extrakts zur Gewährleistung einer angemessenen Qualität nicht erfolgen. Auch die Haltbarkeit kann in der Regel nicht sinnvoll festgelegt werden, da stabilitätsindizierende Parameter nicht bekannt sind.

Auf der Basis der dem BfArM vorliegenden Informationen zur Herstellung kann gefolgert werden, dass die Sterilität xenogener Organextrakte in vielen Fällen nicht hinreichend gesichert ist (siehe auch Kapitel 6.1 Sterilität). Da bei dem eingesetzten Ausgangsmaterial aufgrund der Art der Gewinnung überwiegend von einer mikrobiologischen Grundbelastung ausgegangen werden muss, ist eine aseptische Herstellung der Arzneimittel, wie in Ph.Eur. 5.1.1. „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“ beschrieben, bei vielen Herstellungsverfahren von xenogenen Organextrakten nicht möglich. Zur Gewährleistung der Sterilität müssten bei der Herstellung geeignete Verfahren wie z.B. terminale Sterilisation oder Sterilfiltration angewendet werden. Eine Sterilfiltration oder terminale Sterilisierung ist jedoch in vielen Fällen nicht möglich, bedingt durch Produkteigenschaften wie Größe von Zellbruchstücken oder Aggregaten und Hitzeempfindlichkeit von Proteinen und anderen Zellbestandteilen.

Tierische Ausgangsmaterialien bergen prinzipiell ein hohes Risiko der Kontamination mit viralen oder bakteriellen Erregern; dies trifft insbesondere auf Tiere aus landwirtschaftlichen Haltungsformen ohne gezielte Überwachung des Hygienestatus zu. Eine amtstierärztliche Untersuchung bei Schlachttieren kann lediglich anzeige-/meldepflichtige Tierseuchen bzw. Tiere oder Schlachtkörper mit offenkundigen Krankheitsanzeichen ausschließen. Beim Einsatz tierischer Ausgangsmaterialien für die Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung reicht dies nicht aus, es sind daher besondere Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen. Hierzu gehört auch eine effektive Inaktivierung/Abreicherung von Viren. Bei keinem der dem BfArM bekannten Herstellungsverfahren für xenogene Organextrakte werden solche gezielten Schritte zur Virusinaktivierung/-abreicherung durchgeführt, mit Ausnahme eines Wirkstoffherstellers xenogener Organextrakte, der eine terminale Autoklavierung durchführt.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend bestehen, basierend auf den dem BfArM vorliegenden Informationen, begründete Zweifel, dass die Herstellung dieser Wirkstoffe oder Arzneimittel tierischen Ursprungs nach dem Stand von Wissenschaft und Technik und anerkannten pharmazeutischen Regeln erfolgt. Da von einer mikrobiologischen Grundbelastung des Ausgangsmaterials ausgegangen werden muss, sind geeignete Maßnahmen zur Sicherstellung der Sterilität und Virussicherheit zwingend erforderlich.

6. Risiken

6.1 Risiko der Übertragung von Infektionserregern

Sterilität

Eine Herstellung von xenogenen Organextrakten, gewonnen von Tieren aus landwirtschaftlichen Haltungsformen, kann per se nicht als aseptische Herstellung angesehen werden. Die Keimbelastung der Organe, welche als Ausgangsmaterial für den Herstellungsprozess verwendet werden, wurde bisher nicht systematisch untersucht, ist aber als hoch einzuschätzen, wenn keine besonderen Maßnahmen zur keimarmen Gewinnung der Organe getroffen werden wie z.B. die Entnahme von Organen oder eines Fötus aus dem Spendertier unter Reinraumbedingungen. Die Anwesenheit potenziell pathogener Mikroorganismen kann aber auch unter solchen keimarmen Bedingungen nicht völlig ausgeschlossen werden, es sei denn, es wird durch entsprechende Testung belegt, dass das Ausgangsmaterial steril ist.

Arzneimittel zur parenteralen Anwendung am Menschen müssen steril sein. Nach den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs (Ph.Eur. 5.1.1. „Methoden zur Herstellung steriler Arzneimittel“) wird hierfür eine terminale Sterilisation oder eine Sterilfiltration gefordert oder die Herstellung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Da die aseptische Herstellungsweise lediglich dazu dient, während der Herstellung eine Kontamination zu verhindern, müssen in diesem Fall sterile Ausgangsmaterialien verwendet werden, ansonsten kann alleine durch eine Weiterverarbeitung unter aseptischen Bedingungen keine Sterilität des Produktes erreicht werden. Dies wäre erst durch eine Sterilfiltration oder auch eine terminale Sterilisation des Produktes im Endbehältnis, z.B. durch Autoklavieren möglich. Sofern die Sterilfiltration als Sterilisationsmethode gewählt wird, müssen jedoch weitere Maßnahmen zur Kontrolle bzw. Minimierung mikrobieller Kontaminationen während des Herstellungsprozesses ergriffen werden.

Eine Entkeimung kann durch Sterilfiltrationen erfolgen, wenn solche Schritte im Herstellungsprozess implementiert werden können. Möglich ist dies nur bei Proteinlösungen oder sonstigen gelösten Zellbestandteilen. Xenogene Organextrakte, die avitale Zellen, Zellbruchstücke oder Aggregate von Zellbestandteilen enthalten, können aufgrund der Größe einzelner Bestandteile nicht durch Filtration sterilisiert werden, sondern nur durch terminale Sterilisation. Kann bei bestimmten Produkten eine Sterilfiltration angewendet werden, so muss deren Validität belegt sein unter Berücksichtigung der jeweiligen Zusammensetzung des Arzneimittels und der mikrobiellen Ausgangslast des Materials, um dadurch die notwendige Höhe der Keimabreicherung zu bestimmen. Anhand dieser kann dann die Sterilfiltration mit einem oder mehreren Filtern ausgelegt werden, um damit eine hinreichende Keimabreicherung beim Produkt zu erreichen.

Zum Nachweis der Sterilität der xenogenen Organextrakte müssen dem jeweiligen Hersteller die vorgeschriebenen Nachweisverfahren gemäß Ph.Eur. 2.6.1. „Prüfung auf Sterilität“ zur Verfügung stehen.

Unberücksichtigt bleibt, dass auch bei der Anwendung von Sterilisationsverfahren in der Herstellung, bedingt durch eine hohe mikrobielle Ausgangslast, inakzeptable Mengen an Endotoxinen und sonstigen Pyrogenen in die xenogenen Organextrakte gelangen können. Nach dem Kenntnisstand des BfArM findet eine Überprüfung der Menge an Endotoxinen in den meisten Fällen nicht statt. Eine Testung wäre hier unbedingt zu fordern.

Risikoeinschätzung und Maßnahmen zur Minimierung des Risikos

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sofern keine besonderen Maßnahmen zur keimfreien Gewinnung der Organe getroffen werden, die Sterilität von xenogenen Organextrakten nur durch Sterilfiltrationen oder terminale Sterilisation zu erreichen ist. Nur wenn sichergestellt werden kann, dass die Ausgangsmaterialien steril sind und unter aseptischen Bedingungen hergestellt wird, kann auf eine terminale Sterilisation/Sterilfiltration verzichtet werden. Präparate, die diese Anforderungen nicht erfüllen, können nicht als steril angesehen werden.

Virussicherheit

Im Hinblick auf eine mögliche virale Kontamination der xenogenen Organextrakte besteht ein generelles Infektionsrisiko für den Patienten, wenn die Herstellungsverfahren keine spezifischen Virusanreicherungs-/inaktivierungsschritte enthalten. Im Hinblick auf die Virussicherheit wird auf die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs (Ph.Eur. 5.1.7. „Virussicherheit“) sowie die „Note for Guidance on Virus Validation Studies“ (CPMP/BWP/268/95) verwiesen. Hier wird festgelegt, dass zur Minimierung des Risikos von viralen Kontaminationen in biologischen Materialien drei Prinzipien Anwendung finden sollten: Die Kontrolle des Ausgangsmaterials (in diesem Fall beginnend bei den Tieren zur Gewinnung von Organen), die Implementierung von validierten Schritten zur Virusinaktivierung/-anreicherung im Herstellungsprozess sowie die Testung des Produktes auf Abwesenheit von Viren. Dabei wird auch betont, dass zur Gewährleistung der Virussicherheit keine dieser Maßnahmen alleine ausreichend ist, sondern dass diese nur durch die Kombination der Maßnahmen sichergestellt werden kann. Für die Herstellung von xenogenen Organextrakten müssen diese grundsätzlichen Prinzipien ebenso angewendet werden, um die Virussicherheit zu gewährleisten. Dabei kommt vor allem der Kontrolle des Ausgangsmaterials in Form von kontrollierten Haltungsbedingungen (Barrierehaltung geschlossener Herden und umfangreiche Testung auf Viren) eine besondere Bedeutung zu, damit die Tiere bzw. Organe eine möglichst geringe virale Ausgangsbelastung aufweisen. Darüber hinaus müssen im Herstellungsprozess validierte Schritte zur Virusinaktivierung/-anreicherung implementiert werden, um potenziell vorhandene Viren im Material und/oder während der Herstellung eingetragene Viren abzureichern bzw. zu inaktivieren. Als letzte Maßnahme könnten dann spezifische Testungen am Produkt erfolgen um die Abwesenheit von Viren zu überprüfen. Da die Testung am Produkt selbst jedoch intrinsische Beschränkungen aufweist (Sensitivität der Testmethoden, relevante Probenauswahl, Detektion unbekannter Viren) kommt ihr eine nachgeordnete Relevanz zu. Sie kann als singuläre Maßnahme nur eingeschränkt zur Virussicherheit beitragen und kann andere Maßnahmen nur ergänzen.

Die parenterale Applikation der xenogenen Organextrakte birgt das Risiko, dass nicht nur bekanntermaßen zoonotische Viren ein Infektionsrisiko für den Patienten darstellen, sondern durch Umgehung der natürlichen Barrieren möglicherweise auch bisher nicht als zoonotisch eingestufte Viren eine Infektion beim Menschen auslösen könnten. Weiterhin ist es möglich, dass Viren, die bisher nicht als zoonotisch bekannt sind, sich durch Mutationen verändern und damit die Fähigkeit erhalten, die Artengrenze zu überwinden. So hat sich z.B. das Hepatitis-A Virus evolutiv von einem Virus, das nur kleine Säuger befällt, zu einem humanpathogenen Virus entwickelt.¹⁹ Ein großer Teil der viralen Infektionserreger, die in den letzten Jahrzehnten zunehmend beim Menschen aufgetreten sind, stammen ursprünglich aus verschiedenen Tierspezies. Aktuelle Beispiele dafür sind Epidemien mit Nipah Virus, SARS (Severe Acute

¹⁹ Evolutionary origins of hepatitis A virus in small mammals, Drexler et al., PNAS 2015, Vol 112 no. 4, 15190-15195.

Respiratory Syndrome), aviäres Influenzavirus H5N1, Ebola, Affenpocken, Hantaviren.^{20,21} Auch die Entstehung von HIV-1 und -2 sowie HTLV-1 und -2 wird Interspezies-Übertragungen von SIV bzw. STLV über (nicht-humane) Primaten auf den Menschen zugeschrieben.¹⁹ Eine quantitative Bestimmung des Risikopotenzials der verschiedenen Viren zur Überschreitung von Speziesgrenzen ist jedoch nicht möglich, da entsprechende Veränderungen im Erbgut spontan erfolgen und nicht antizipiert werden können.

Ein konkretes Risiko wird in der Übertragung von Retroviren gesehen, die bisher nicht als zoonotische Erreger eingestuft sind. Hier sei das in Schafspopulationen weitverbreitete Maedi-Visna Virus genannt, welches aufgrund der außerordentlich langen Inkubationszeit (≥ 2 Jahre) zu den sog. „Slow Viruses“ gehört. Eine Infektion verläuft bei Schafen überwiegend subklinisch. Die diagnostischen Möglichkeiten zum sicheren Ausschluss einer Infektion bei Einzeltieren sind mit Schwierigkeiten behaftet. Aufgrund der langen Inkubationszeit mit später Serokonversion sind serologische Untersuchungen an Einzeltieren unsicher, während andere diagnostische Verfahren wie die PCR nicht die erforderliche Sensitivität aufweisen. Die Folgen einer Übertragung dieses Virus auf den Menschen sind schwer einschätzbar. Im Falle einer Virusübertragung kann ein kausaler Zusammenhang mit einer Behandlung mit xenogenen Organextrakten aufgrund der „Slow-Virus“-Eigenschaften möglicherweise unentdeckt bleiben. Prinzipiell besteht nach einem Übergang eines Virus vom Tierreservoir auf den Menschen auch die Gefahr, dass das Virus sich an die neue Wirtsspezies anpasst, seine Virulenz verändert und damit ein von Mensch zu Mensch übertragbares Virus entsteht. Hier ist nicht nur das potenzielle Risiko für den einzelnen behandelten Menschen zu sehen sondern auch das Risiko für die öffentliche Gesundheit.

Da grundsätzlich ein ähnliches Risiko für die Anwendung von xenogenen Organextrakten besteht wie bei der Übertragung von xenogenen lebenden Zellen, Organen oder Geweben, verweisen wir auf besondere Sicherheitsmaßnahmen, die im Rahmen der Xenotransplantation diskutiert werden. Neben den hohen Anforderungen an die Kontrolle der Spendertiere wurde für die Xenotransplantation aufgrund des hohen Risikos einer Übertragung von Infektionserregern auch ein umfangreiches Monitoring und Überwachung der Xenograft-Empfänger gefordert.^{22,23,24,25}

Im Folgenden soll beispielhaft für die verschiedenen Tierarten, die zur Herstellung von xenogenen Organextrakten verwendet werden, eine Betrachtung relevanter viraler Infektionserreger vorgenommen werden.

6.1.1 Risiko der Übertragung von Viren

Ovine Viren

Eine Übersicht über potenziell bei Schafen nachweisbare Viren findet sich im Anhang der „Note for Guidance on Production and quality control of animal immunoglobins and immunosera for

²⁰ Zoonotische Infektionen beim Menschen, Alpers et al., Bundesgesundheitsblatt 2004-47; 622-632.

²¹ Mechanisms of viral emergence and interspecies transmission: the example of simian foamy viruses in Central Africa. Bull Acad Natl Med, 2013 Dec, 197(9): 1655-67.

²² F.H. Bach et al.: Uncertainty in xenotransplantation: Individual benefit versus collective risk. Nature Medicine, Vol 4 (2) 1998.

²³ Center for Biologics and Research. Guidance for industry: Source animal, product, preclinical, and clinical issues concerning the use of xenotransplantation products in humans. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics and Research; 2003.

²⁴<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Xenotransplantation/ucm074354.htm>.

²⁵ World Health Organization. Second WHO Global Consultation on Regulatory Requirements for Xenotransplantation Clinical Trials. Geneva, Switzerland; October 17-19, 2011.

human use“ (CPMP/BWP/3354/99). Diese Auswahl sollte die Grundlage bilden für die Anforderungen zur Virussicherheit bei Organmaterial, welches aus Schafen gewonnen wird, auch wenn nicht alle dort aufgeführten Viren als humanpathogen eingeordnet werden. Bei der Beurteilung des Risikos einer Übertragung von Viren bei der Anwendung der Zellextrakte müssen auch Viren eingeschlossen werden, für die nach gegenwärtigem Kenntnisstand kein zoonotisches Potenzial nachgewiesen ist (s.o. Risiko bei parenteraler Verabreichung).

Eine Testung auf Abwesenheit der folgenden Viren wird als Mindestanforderung für erforderlich erachtet:

- FSME-Virus (Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus)
- Parainfluenza Virus Typ 3
- Reovirus 1-3
- Respiratory Syncytical Virus
- Rotavirus
- Ovines Herpesvirus 2
- Bovine Herpesviren 1, 2, 4
- Borna Disease Virus
- Adenoviren – breites Wirtsspektrum
- Pestiviren:
 - Bovine Virusdiarrhoe Virus
 - Border Disease Virus
- Coronavirus
- Retroviren:
 - Caprines Arthritis Encephalitis Virus
 - Maedi Visna Virus
 - Jaagsiekte Virus
 - Enzootic Nasal Tumour Virus (ENTV)
 - (Bovines Leukose Virus)²⁶

Seit 2011 wird in Deutschland und einer Reihe von Staaten in Europa das Auftreten des Schmallenbergvirus in Wiederkäuerbeständen festgestellt. Bei akuten Infektionen von Rindern und kleinen Wiederkäuern treten keine oder nur milde Symptome auf, die meist übersehen werden. Gefährdet sind die trächtigen Rinder, Schafe und Ziegen; hier kann eine Infektion in bestimmten Zeitabschnitten der Trächtigkeit zu schweren Missbildungen führen. Die Verbreitung erfolgt in erster Linie durch Insekten (Gniten). Zur Einschätzung des Risikos für den Menschen gilt auch hier, dass die Gefahr der Übertragung einer Infektion durch parenterale Exposition nicht beurteilt werden kann.

Prinzipiell ist auch das Wiederauftreten des ebenfalls durch Insekten übertragenen Virus der Blauzungenkrankheit (Bluetongue Virus, BTV) zu bedenken. BTV vom Serotyp 8 wurde letztmalig in Deutschland 2009 amtlich festgestellt. Ein Risiko des Wiederauftretens bei Wiederkäuern besteht.²⁷

²⁶ In Europa durch erfolgreiche Bekämpfungsprogramme nur noch einzelne Krankheitsfälle; hier würde es ausreichend sein, wenn zumindest einmalig die Freiheit der Herde nachgewiesen wird.

²⁷ Qualitative Risikobewertung zum Risiko des Wiederauftretens der Blauzungenkrankheit in Deutschland, Stand März 2012; Friedrich-Loeffler-Institut Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit. (<http://www.fli.de/de/aktuelles/tierseuchengeschehen/archiv/blauzungenkrankheit/>)

Zur Einschätzung des Risikos für den Menschen gilt für beide der oben beschriebenen Arboviren, dass die Gefahr der Übertragung einer Infektion durch parenterale Exposition nicht beurteilt werden kann. Bei den üblichen Tierkontakten gelten die Erreger als nicht gefährlich für den Menschen.

Hinsichtlich eines weiteren Arbovirus, West-Nil Virus, mit hohem zoonotischen Potenzial, verweisen wir auf die Ausführungen im Gutachten des PEI.²⁸

Dem BfArM liegen begrenzte Informationen über den Gesundheitszustand im Freiland gehaltener Schafe vor, die zur Herstellung von xenogenen Organextrakten herangezogen werden. Dem BfArM ist bekannt, dass eine dieser Herden eine starke Durchseuchung mit Maedi Visna Virus aufweist. Im Hinblick auf die Herstellung der Zellextrakte wird das Vorhandensein von Maedi Visna in einer Herde als sehr kritisch bewertet. In der Mehrzahl der Fälle verlaufen die Infektionen subklinisch, so dass betroffene Schafe mehr oder weniger unauffällig sind. Infizierte Tiere sind chronische Träger des Virus.

Die Schafe der Herde wurden in der Vergangenheit zusammen mit Ziegen gehalten. Für Caprines Arthritis Encephalitis Virus und Maedi Visna Virus existiert keine effiziente Spezies-Barriere zwischen Schafen und Ziegen; beide Viren sind einer heterogenen Gruppe von Viren zugeordnet, die als „small ruminant lentiviruses“ bezeichnet werden. Es wird beschrieben, dass in Herden, in denen sowohl Schafe als auch Ziegen gehalten werden, persistente Infektionen mit beiden Erregern - Caprines Arthritis Encephalitis Virus und Maedi Visna Virus - auftreten können. Das Auftreten viraler Chimären wurde beschrieben, das mit der Entstehung von Virusvarianten mit veränderten Eigenschaften einhergehen kann.²⁹ Aufgrund der Eigenschaften des Maedi Visna Virus und dem potenziellen Auftreten von Ko-Infektionen mit dem Caprinen Arthritis Encephalitis Virus sind die diagnostischen Möglichkeiten mit Schwierigkeiten behaftet.

Es ist besonders kritisch zu bewerten, dass für das Maedi Visna Virus die Replikation in humanen Zellen beschrieben wurde.³⁰

Dem BfArM wurde außerdem bekannt, dass bei einzelnen, zu Validierungszwecken hergestellten xenogenen Organextrakten von Tieren einer Herde, mittels PCR enzootisches Nasentumovirus nachgewiesen wurde. Das Vorliegen des Maedi Visna Virus-Befundes sowie die Befunde zum enzootischen Nasentumovirus (ENTV) in einer offensichtlich klinisch unauffälligen Herde zeigt, wie wichtig kontrollierte Haltungsbedingungen sind. Die Befunde sind als sehr kritisch zu bewerten; es gibt Hinweise auf die Empfänglichkeit menschlicher Zellen für ENTV.³¹

Grundsätzlich besteht bei Schafen, die im Freiland gehalten werden, ein hohes Risiko für Infektionen durch andere landwirtschaftliche Nutztiere, Wildtiere und insbesondere Wildwiederkäuer. Eine Barrierehaltung zur Kontrolle und Minimierung von Infektionserregern bei den Spendertieren ist daher zwingend erforderlich.

²⁸ Gutachten des Paul-Ehrlich-Instituts zur Bedenklichkeit von Frischzellen und Frischzellpräparaten bei parenteraler Anwendung am Menschen im Sinne des §5 Arzneimittelgesetz (AMG), 14.9.2015.

²⁹ Minardi da Cruz JC, Singh DK, Lamara A, Chebloune Y. Small ruminant lentiviruses (SRLVs) break the species barrier to acquire new host range. *Viruses*. 2013 Jul 23; 5(7):1867-84.

³⁰ MacIntyre E H, Wintersgill C J, Thormar H. Morphological transformation of human astrocytes by visna virus with complete virus production. *Nat New Biol*. 1972; 237:111-113.

³¹ Mechanism of Cell Entry and Transformation by Enzootic Nasal Tumor Virus. Clarissa Dirks et al., *Journal of Virology*, Mar. 2002, p. 2141-2149 Vol. 76, No. 5.

Bovine Viren

Im Falle der Verwendung von Ausgangsmaterial von Rindern ist nach dem Kenntnisstand des BfArM davon auszugehen, dass das Material aus landwirtschaftlichen Haltungsformen stammt. Dementsprechend ist von einem hohen Risiko der Belastung mit einem breiten Spektrum an Viren auszugehen. Bei der Bewertung des Risikos ist die unten aufgeführte Auswahl an Viren zu berücksichtigen.

Viruses of Concern with Bovine and Human Host Range

Virus of Concern	Virus of Concern
Adenoviridae	Equine herpesvirus EHV-1 [44, 45]
Bovine adenovirus BAdV-9 = Human adenovirus C [7]	Infectious bovine rhinotracheitis virus IBR= BHV-1 [46]
Anelloviridae (proposed family)	Pseudorabies virus PRV [47, 48]
Torque teno virus TTV [8]	Orthomyxoviridae
Bornaviridae	Dhori virus [49]
Borna disease virus BDV [9–12]	Influenza A virus [50], Avian influenza virus [51]
Bunyaviridae	Thogotovirus THOV [49, 52]
Aino virus [13, 14]	Papillomaviridae
Cache valley virus CVV [2]	Bovine papilloma virus BPV [53]
Crimean Congo haemorrhagic fever virus CCHF [15]	Paramyxoviridae
Hantaan virus HTNV [16–18]	Bovine parainfluenza virus BPIV3 [54, 55]
Jamestown Canyon virus JCV [19, 20]	Bovine respiratory syncytial virus BRSV [56]
LaCrosse virus LACV [19, 21]	Peste-des-petits ruminants virus PPRV [57, 58]
Puumala virus [18, 22]	Rinderpest virus RPV [59, 60] (Declared eradicated by the United Nations in 2010)
Rift valley fever virus RVFV [23]	Parvoviridae
Caliciviridae	Bovine adeno-associated virus BAAV [61]
Norovirus [formerly Norwalk agent] [24, 25]	Bovine hokovirus BHoV [62]
San Miguel sea lion virus SMSV-5 [26]	Picornaviridae
Circoviridae	Bovine enterovirus BEV-1, BEV-2 [63]
Bovine circovirus BCV = evolved strain of Porcine circovirus type 2 PCV-2 [27, 28]	Bovine kobuvirus BEV-1 U-1 strain [64, 65]
Coronaviridae	Encephalomyocarditis virus EMC [66, 67]
Bovine coronavirus BCoV-1 [29]	Foot and mouth disease virus FMDV [68, 69]
Bovine torovirus BtoV [30, 31]	Seneca valley virus SVV [70]
Flaviviridae	Polyomaviridae
Bovine viral diarrhoea virus BVDV [32, 33]	Bovine polyomavirus BPyV [71]
Japanese encephalitis virus JEV [34]	Poxviridae
Kyasanur forest disease virus KFDV [34]	Arscatuba virus [72]
Louping ill virus [34, 35]	Bovine papular stomatitis virus BPSV [73]
Murray Valley encephalitis virus MVE [34]	Cantagalo virus [74]
Saint Louis encephalitis virus SLEV [34, 36]	Cowpox virus [15]
Tick borne encephalitis virus TBEV [37]	Pseudocowpox virus PCPV [75]
Wesselsbron virus [34]	Vaccinia virus [76]
West Nile virus (including Kunjin) [38]	Reoviridae
Hepeviridae	Banna virus BAV [77, 78]
Hepatitis E virus HEV [39–41]	Bluetongue virus BTV [79]
Herpesviridae	Epizootic haemorrhagic disease virus EHDV [80, 81]
Bovine herpesvirus BHV-4 [MOVAR] [42, 43]	Liao Ning virus LNV [82]
	Reovirus [83, 84]
	Rotavirus [65, 85, 86]

Virus of Concern
Retroviridae
Bovine foamy virus BFV [87]
Bovine leukemia virus BLV [88–90]
Rhabdoviridae
Bovine ephemeral fever virus BEFV [91]
Rabies virus [92]
Vesicular stomatitis virus VSV [15, 93, 94]
Togaviridae
Eastern equine encephalitis virus EEEV [95, 96]
Getah virus [97, 98]
Ross River virus RRV [97, 99]
Sindbis virus [97]
Venezuelan equine encephalomyelitis virus VEE [100, 101]

(Aus: Marcus-Sekura et al., Evaluation of the human host range of bovine and porcine viruses that may contaminate bovine serum and porcine trypsin used in the manufacture of biological products. *Biologicals*. 2011 Nov;39(6): 359–69)

Diese Auswahl entstammt einer Studie von Marcus-Sekura³², in der das Potenzial für menschliche Infektionen durch Rinder- bzw. Schweineviren bewertet wurde. Sie umfasst Viren mit bovinem Wirtsspektrum, für die nach Einschätzung der Verfasser ein Risiko für die Übertragung auf den Menschen besteht. Kriterien für den Einschluss waren ein bereits bekanntes zoonotisches Potenzial, nachgewiesene Antikörperbildung im Menschen oder die Fähigkeit *in-vitro* menschliche Zellen zu infizieren.

Zu berücksichtigen sind in diesem Zusammenhang die Verbreitungsgebiete der oben aufgeführten Viren. Für einige Vertreter besteht bei Rindern deutscher Herkunft kein Risiko, da sie in Deutschland nicht auftreten (z.B. die meisten Vertreter der Togaviridae oder Bunyaviridae). Dennoch verbleibt eine große Anzahl an Viren, die bei der parenteralen Verabreichung von xenogenen Organextrakten ein Risiko für menschliche Infektionen darstellen können.

Wichtig sind in diesem Zusammenhang auch die Anforderungen an bovines Serum, welches in der Herstellung von humanen Arzneimitteln zur Anwendung kommt. Hierfür werden die Anforderungen in der „Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products“ (EMA/CHMP/BWP/457920/2012 rev 1) beschrieben und sind analog auf die xenogenen Organextrakte anzuwenden. Grundsätzlich wird für bovines Serum eine Zellkultur-basierte Testung gefordert, mit der ein breites Spektrum an Viren detektiert werden kann, sowie eine spezifische Testung auf definierte Viren. Die Viren, auf die je nach epidemiologischem Status des Herkunftslandes spezifisch untersucht werden sollte, umfassen das Virus der Blauzungen-Krankheit und verwandte Orbiviren, bovines Adenovirus, bovines Parvovirus, bovines respiratorisches Synzytial Virus, Virus der bovinen Virusdiarrhoe, Reovirus und bovines Polyomavirus (die sich alle oben auch in der Auswahl von Marcus Secura et al. (2011) finden).

Es ist zu bedenken, dass eine große Anzahl der oben aufgeführten viralen Erreger bei einer Infektion zu keinen oder allenfalls subklinischen Symptomen beim Rind führt, die bei der Schlachttier- und Fleischschau unerkant bleiben. Eine Verwendung von Rindermaterialien, welches von Schlachttieren aus landwirtschaftlichen Haltungsformen ohne gezielte Überwachung des Hygienestatus stammt, ist daher mit einem hohen Risiko einer Virusbelastung

³² Marcus-Sekura C, Richardson JC, Harston RK, Sane N, Sheets RL., Evaluation of the human host range of bovine and porcine viruses that may contaminate bovine serum and porcine trypsin used in the manufacture of biological products. *Biologicals*. 2011 Nov;39(6):359–69.

verbunden. Eine Barrierehaltung zur Kontrolle und Minimierung von Infektionserregern bei den Spendertieren ist zwingend erforderlich.

Porcine Viren

Im Falle der Verwendung von Ausgangsmaterial von Schweinen ist nach dem Kenntnisstand des BfArM davon auszugehen, dass das Material aus landwirtschaftlichen Haltungsformen stammt. Dementsprechend ist von einem hohen Risiko der Belastung mit einem breiten Spektrum an Viren auszugehen. Bei der Bewertung des Risikos ist die unten aufgeführte Auswahl an Viren zu berücksichtigen, die der zuvor genannten Studie von *Marcus-Sekura*³⁰ entstammt.

Viruses of Concern with Porcine and Human Host Range

Virus of Concern	Virus of Concern
Anelloviridae (proposed family)	Orthomyxoviridae
Torque teno virus TTV [8]	Avian influenza virus (H5N1), Porcine influenza virus (H1N1, H1N2) [116]
Bunyaviridae	Paramyxoviridae
Crimean Congo haemorrhagic fever virus	Bovine parainfluenza virus BPIV3 [54, 55, 117]
CCHF [15]	Menangle virus MENV [118–120]
Hantaan virus HTNV [16, 17]	Nipah virus NiV [121–124]
Jamestown Canyon virus JCV [19, 21]	Peste-des-petits ruminants virus PPRV [57, 125]
LaCrosse virus LCV [19, 21]	Rinderpest virus RPV [126] (Declared eradicated by the United Nations in 2010)
Caliciviridae	Tioman virus TIOV [127]
Norovirus [formerly Norwalk agent] [24, 25]	Parvoviridae
San Miguel sea lion virus SMSV-5 [26]	Porcine hokovirus PHoV [62]
Sapovirus [102]	Porcine parvovirus PPV [128]
Circoviridae	Picornaviridae
Porcine circovirus PCV-1 & PCV-2 [27, 103]	Encephalomyocarditis virus EMC [66]
Coronaviridae	Foot and mouth disease virus FMDV [68, 69]
Bovine coronavirus BCoV-1 [104, 105]	Porcine enterovirus PEV-9 PEV-10 [129]
Severe acute respiratory syndrome virus SARS [106, 107]	Seneca valley virus SVV [70]
Transmissible gastroenteritis virus TGEV [108]	Swine vesicular disease virus SVDV [130]
Filoviridae	Reoviridae
Ebola Reston virus [109]	Banna virus BAV [77, 78]
Flaviviridae	Reovirus [83, 84]
Bovine viral diarrhea virus BVDV [32]	Rotavirus [65, 85, 86]
Dengue virus [110]	Retroviridae
Ilheus virus [34]	Porcine endogenous retrovirus PERV [131]
Japanese encephalitis virus JEV [34]	Rhabdoviridae
Louping ill virus [34, 35]	Rabies virus [92]
Murray Valley encephalitis virus MVE [111]	Vesicular stomatitis virus VSV [15, 93, 94]
Powassan virus [48, 112]	Togaviridae
Tick borne encephalitis virus TBEV [113]	Eastern equine encephalitis virus EEEV [132]
Wesselsbron virus [34]	Getah virus [98]
West Nile virus WNV (including Kunjin) [114]	Ross River virus RRV [99]
Hepeviridae	Venezuelan equine encephalomyelitis VEE [133]
Hepatitis E virus HEV [39, 40]	
Herpesviridae	
Infectious bovine rhinotracheitis virus IBR= BHV-1 [115]	
Porcine cytomegalovirus PCMV (B. Potts personal communication)	
Pseudorabies virus PRV [47, 48]	

(Aus: Marcus-Sekura et al., Evaluation of the human host range of bovine and porcine viruses that may contaminate bovine serum and porcine trypsin used in the manufacture of biological products. *Biologicals*. 2011 Nov;39(6):359-69)

Sie umfasst Viren mit porcinem Wirtsspektrum, für die nach Einschätzung der Verfasser ein Risiko für die Übertragung auf den Menschen besteht. Kriterien für den Einschluss waren ein bereits bekanntes zoonotisches Potenzial, nachgewiesene Antikörperbildung im Menschen oder die Fähigkeit *in-vitro* menschliche Zellen zu infizieren.

Aufgrund des eingeschränkten Verbreitungsgebietes einiger oben aufgeführter Viren besteht bei Schweinen deutscher Herkunft kein Risiko einer Infektion, da sie in Deutschland nicht auftreten (z.B. einige Vertreter der Bunyaviren – Crim Congo Haemorrhagic Fever Virus, Jamestown Canyon Virus, LaCrosse Virus; einige Vertreter der Flaviviren - Japanese Encephalitis Virus, Murray Valley Encephalitis Virus; Ebola Reston Virus und einige andere). Dennoch verbleibt eine große Anzahl an Viren, die bei der parenteralen Verabreichung von xenogenen Organextrakten ein Risiko für Infektionen beim Menschen darstellen können.

Es ist zu bedenken, dass viele der oben aufgeführten viralen Erreger zu keinen oder allenfalls subklinischen Symptomen bei Schweinen führt, die bei der Schlachttier- und Fleischschau unerkant bleiben. Für einige der genannten Viren ist zudem eine starke Durchseuchung der Schweinebestände bekannt (z.B. porcines Parvovirus, porcine Circoviren, porcines Cytomegalovirus, porcines Lymphotropes Herpesvirus, porcines Reproduktives und Respiratorisches Syndrom Virus, porcines Rotavirus).

Im Folgenden sollen einige der Viren mit hohem Durchseuchungsgrad und/oder zoonotischem Potenzial näher dargestellt werden:

Das Hepatitis-E Virus (HEV) ist ein zoonotisches, humanpathogenes Virus, welches durch Tierkontakte sowie durch Verzehr roher/unzureichend gegarter tierischer Nahrungsmittel übertragen wird. Schweine (Haus- und Wildschweine) gelten als Wirtstiere von HEV.³³ Die akute Hepatitis-E-Infektion variiert in ihrer klinischen Ausprägung von subklinischen, asymptomatischen Verläufen bis in seltenen Fällen (0,5 % – 4 %) zu fulminanten Hepatitiden. Bei immunsupprimierten Personen kann auch eine chronische HEV-Infektion induziert werden.³⁴ Eine HEV-Infektion während der Schwangerschaft geht mit einem erhöhten Risiko für Mutter und Kind hinsichtlich Morbidität und Mortalität einher. Hierzu gehören besonders schwere Verläufe der Hepatitis-E, ein hohes Risiko spontaner Aborte, Frühgeburten, perinatale Mortalität des Fetus sowie Tod des Neugeborenen nach der Geburt. Im späteren Verlauf einer Schwangerschaft, insbesondere im dritten Trimenon, kann die HEV-Infektion zu einer Letalität bis zu 30 % führen.³⁵

Schweine können (neben porcinen Influenzaviren) sowohl durch humane, aviäre sowie auch equine Influenza-A Viren infiziert werden.³⁶ Durch ein Reassortment des Virusgenoms können im Schwein neue antigenische Virusvarianten gebildet werden („mixing vessel“ Funktion des Schweins). Eine Infektion kann dabei beim Schwein auch asymptomatisch ablaufen; latent infizierte Schweine gelten als natürliches Erregerreservoir.³⁷

³³ Colson P, Borentain P, Queyriaux B, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis.* 2010, 202:825-34.

³⁴ Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E Virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008, 358:811-7.

³⁵ Backer JA, Berto A, McCreary C, Martelli F, van der Poel WH., Transmission dynamics of hepatitis E virus in pigs: estimation from field data and effect of vaccination. *Epidemics.* 2012, 4:86-92.

³⁶ Tu, H. Zhou et al. Isolation and molecular characterization of equine H3N8 influenza viruses from pigs in China. *Archives Virol.* 2009, Bd. 154, 5:887-90.

³⁷ Torremorell M, Allerson M, Corzo C, Diaz A, Gramer M. Transmission of influenza A virus in pigs. *Transbound Emerg Dis.* 2012, 59(1):68-84.

Das porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus gehört zu den Arteriviren und ist weltweit in Schweineherden verbreitet. Es führt in Sauen zu reproduktiven Problemen während es in Jungschweinen respiratorische Symptome induziert. Das klinische Erscheinungsbild kann zwischen milden Verlaufsformen mit kaum wahrnehmbaren Symptomen und sehr aggressiven und verlustreichen Krankheitsbildern schwanken. Es tritt häufig zusammen mit dem porcinen Circovirus 2 (PCV-2) auf, wodurch sich der Krankheitsverlauf verschlimmert.

PCV-2, ebenfalls weltweit in Schweinebeständen verbreitet, erhöht die Anfälligkeit für andere Infektionserreger durch Schwächung des Immunsystems, geht aber nicht immer mit äußerlich sichtbaren Symptomen einher. Zu den häufigsten Krankheitsbildern gehören das „Postweaning Syndrom“ (Kümmern der Ferkel nach dem Absetzen), Haut- und Nierenschäden der Schweine, Fruchtbarkeitsstörungen, Atemwegsinfekte und Durchfälle. Für das porcine Circovirus 1 (PCV-1) ist ein hoher Verbreitungsgrad in deutschen Schweineherden von bis zu 60% belegt, wobei die Infektion im Gegensatz zu PCV-2 asymptomatisch verläuft. Ein zoonotisches Potenzial ist für die Viren bisher nicht vollständig nachgewiesen, aufgrund der hohen Durchseuchung und der persistenten Infektionen der Schweine ist eine Kontamination von xenogenen Organextrakten aus Spenderschweinen jedoch zu berücksichtigen und eine potenzielle Übertragbarkeit auf den Menschen durch Umgehung der natürlichen Speziesbarriere nicht ausgeschlossen.³⁸ Für PCV-1 liegen Hinweise aus in vitro Untersuchungen vor, welche auf ein mögliches zoonotisches Potenzial des Virus hindeuten.³⁹

Eine Verwendung von Schweinematerialien, welche von Schlachttieren aus landwirtschaftlichen Haltungsformen ohne gezielte Überwachung des Hygienestatus stammen, ist mit einem hohen Risiko einer Virusbelastung verbunden. Eine Barrierehaltung zur Kontrolle und Minimierung von Infektionserregern bei den Spendertieren ist zwingend erforderlich.

Risikoeinschätzung und Maßnahmen zur Minimierung des Risikos

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei parenteraler Verabreichung von xenogenen Organextrakten ein hohes Risiko einer Übertragung von Viren auf den Menschen besteht. Eine Reduzierung dieses Risikos kann nur durch umfangreiche Kontrollen der Tiere auf ein breites Spektrum an Viren und Aufrechterhaltung eines solchen streng kontrollierten Tierbestandes durch Barrierehaltung erzielt werden. Aufgrund des Umfangs potenziell vorkommender Viren erscheinen entsprechende Testungen kaum umsetzbar. Problematisch ist auch die Verfügbarkeit von Testsystemen und die Eignung der Tests. Kommerziell erhältliche Tests bzw. von Tiergesundheitsdiensten verwendete Testmethoden dienen in erster Linie der veterinärmedizinischen Seuchenüberwachung von Herden/Beständen; nur für eine begrenzte Auswahl der oben aufgeführten Viren sind ausreichend sensitive Tests überhaupt verfügbar.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass mittels spezifischer Tests wie serologische Untersuchungen oder PCR nur auf bekannte Erreger getestet werden kann; derzeit unbekannte Erreger oder z.T. auch Virusvarianten werden somit nicht erfasst. Ein Nachweis bisher unbekannter Erreger ließe sich nur durch neuere DNA-Sequenzierungsmethoden wie „Deep Sequencing“ erreichen. Diese Technologie basiert auf der ungezielten Generierung umfangreicher Sequenzdaten, welche anschließend ausgewertet werden, und erlaubt eine quasi „universelle“ Diagnostik sowohl bekannter als auch bisher unbekannter Erreger. Bei allen

³⁸ XJ, Meng. Emerging and Re-emerging Swine Viruses. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2012, 59:85-102.

³⁹ Arteaga-Troncoso G1, Guerra-Infante F, Rosales-Montaña LM, Díaz-García FJ, Flores-Medina S. Ultrastructural alterations in human blood leukocytes induced by porcine circovirus type 1 infection. *Xenotransplantation*. 2005 Nov;12(6):465-72.

Vorzügen dieser Methode ist zu bedenken, dass nahezu das komplette Spektrum an Viren des untersuchten Tieres detektiert wird, d.h. auch bei klinisch unauffälligen Tieren wird eine Vielzahl von Sequenzen bekannter und bisher unbekannter Viren gefunden. Eine Interpretation und Bewertung der Funde hinsichtlich eines Risikos wird nur sehr schwer möglich sein. Aufgrund des Risikos einer Virusübertragung und den oben aufgezeigten Schwierigkeiten zur hinreichenden Minimierung dieses Risikos wird die Implementierung von virusabreichernden bzw. -inaktivierenden Schritten in die Herstellungsprozesse der xenogenen Organextrakte zur Gewährleistung der Virussicherheit als zwingend erforderlich angesehen.

6.1.2 Risiko der Übertragung von TSE-Erregern

Nach dem Kenntnisstand des BfArM stammen die TSE-relevanten Ausgangsmaterialien bei der Herstellung der xenogenen Organextrakte zu einem großen Teil aus Schafen und Rindern, möglicherweise auch aus Ziegen. Bei den drei Wiederkäuerarten weisen Infektionen mit TSE-Erregern Besonderheiten auf. Im Folgenden gehen wir schwerpunktmäßig auf Scrapie beim Schaf ein, da Schafe eine große Bedeutung bei der Herstellung der xenogenen Organextrakte haben. Hinsichtlich der generellen Risikoeinschätzung, insbesondere auch im Zusammenhang mit dem möglichen Auftreten von BSE bei Schafen, verweisen wir auch auf das Gutachten des PEI.⁴⁰ Die dort getroffenen Aussagen sind in vollem Umfang auch auf die xenogenen Organextrakte übertragbar.

Scrapie beim Schaf

Scrapie ist seit mehr als 250 Jahren bekannt, weltweit verbreitet und tritt endemisch in großen Teilen Europas, vor allem Westeuropas, auf. In geringerem Ausmaß sind von der Erkrankung auch Ziegen betroffen.

Die klassische Scrapie stellt eine kontagiöse Krankheit mit ausgeprägter genetischer Komponente dar, deren Übertragungswege noch nicht abschließend aufgeklärt sind. Die Übertragung kann horizontal über direkten Kontakt oder Kontamination der Umwelt erfolgen.⁴¹ Wichtige Infektionsquellen sind Plazenta, Amnion und Fruchtwasser. Die Kontamination der Umgebung während des Lammens und die orale Aufnahme der Erreger über die Nahrung ist vermutlich der wichtigste Infektionsweg. Scrapie-Erreger können jahrelang im Boden persistieren und hiermit als Infektionsquelle über die Nahrungsaufnahmen dienen.⁴² Präklinisch konnte der Erreger (PrP^{TSE}) außerhalb des zentralen Nervensystems u.a. in lymphoiden Probenmaterialien und im Blut infizierter Schafe nachgewiesen werden, wie z.B. in der Milz.⁴⁰

Im Rahmen aktiver Überwachungsprogramme wurde eine zunehmende Zahl atypischer Scrapie-Fälle in verschiedenen europäischen Ländern gefunden. Atypische Scrapie-Fälle machen sowohl in Deutschland als auch in der EU die Mehrzahl der Scrapie-Ausbrüche aus. Bei der atypischen Scrapie wird der Erreger anscheinend nicht durch einen direkten Kontakt zwischen den Tieren übertragen; es ist unklar, ob andere Übertragungsmodi oder eine spontane *de novo* Entstehung ursächlich sind.⁴⁰

⁴⁰ Gutachten des Paul-Ehrlich-Instituts zur Bedenklichkeit von Frischzellen und Frischzellpräparaten bei parenteraler Anwendung am Menschen im Sinne des §5 Arzneimittelgesetz (AMG), 14.9.2015.

⁴¹ Prions and Diseases, Volume 2, Animals, Humans and the Environment. Zou, W.-Q.; Gambetti, P. (Eds.), 2013: C. Fast and M.H. Groschup: Chapter 2. Classical and Atypical Scrapie in Sheep and Goats.

⁴² M. Beekes (2010), Berlin. VIII – 4.2.2. Die Scrapie (Traberkrankheit) bei kleinen Wiederkäuern (edoc.rki.de/oa/articles/reYTj9ka3zXlQ/PDF/25QwkYMg9BWx6.pdf).

Schafe und Ziegen, die über 18 Monate alt sind, werden EU-weit im Rahmen von Monitoring-Programmen stichprobenweise auf das Vorkommen von TSE untersucht. Im Jahr 2014 und auch für das Jahr 2015 wurden jeweils 11 Scrapie-Fälle in Deutschland bestätigt.⁴³

Nach heutigem Kenntnisstand und Datenlage wird Scrapie über die „natürlichen“ Infektionswege als nicht auf den Menschen übertragbar angesehen. Es gibt allerdings keine Erfahrungen im Hinblick auf eine parenterale Exposition. Durch experimentelle Übertragung konnten Mäuse, Hamster, Ratten oder Affen mit klassischer Scrapie infiziert werden. Auch die Übertragung atypischer Formen der Scrapie auf Mäuse wurde gezeigt.⁴⁰ Daher besteht bei parenteraler Exposition das Risiko einer Übertragung des Erregers auf den Menschen.

BSE beim Rind

Die BSE des Rindes wurde erstmals 1986 in Großbritannien festgestellt. BSE wird durch Futtermittel übertragen, wobei ein Zusammenhang mit der Verfütterung von Tiermehl besteht, das aus TSE-infizierten Tieren gewonnen wurde. In anderen Ländern traten BSE-Fälle entweder bei aus dem Vereinigten Königreich eingeführten Tieren oder bei einheimischen Tieren auf. Vieles spricht dafür, dass die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) des Menschen von dem Erreger ausgelöst wird, der bei Rindern BSE verursacht.

Neben der klassischen BSE existiert die atypische BSE-Form, die im Verlauf aktiver Überwachungsprogramme entdeckt wurde. Im Tierversuch konnte eine Übertragung des Erregers der atypischen BSE auf transgene Mäuse sowie auf einen Javaneraffen gezeigt werden.⁴⁴ Da diagnostizierte Fälle bislang sehr selten und nur bei Tieren ab einem Alter von acht Jahren auftraten, wird eine spontane Entstehung angenommen. Daher ist auch zukünftig mit dem vereinzelt Auftreten zu rechnen. In Deutschland traten jüngst im Januar und Februar 2014 zwei atypische Fälle von BSE auf.⁴⁵

Grundsätzliche Anforderungen an Materialien aus Wiederkäuern zur Arzneimittelherstellung

Die Verwendung von Organen von Wiederkäuern zur Herstellung von xenogenen Organextrakten zur parenteralen Anwendung wird äußerst kritisch gesehen. Grundsätzlich sind bei der Herstellung von Arzneimitteln im Falle der Verwendung von Organmaterial aus Wiederkäuern Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer TSE-Übertragung zu ergreifen (Ph.Eur. 5.2.8. „Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel“). Prinzipiell wird hier gefordert, die Verwendung von aus „nicht TSE-relevanten Tierarten“ gewonnenen Materialien der Verwendung von Materialien „TSE-relevanter Tierarten“ vorzuziehen. Die Verwendung von Materialien zur Herstellung von xenogenen Organextrakten, die von „TSE-relevanten Tierarten“ stammen, macht eine Begründung erforderlich. Diese Anforderungen sind für alle Arzneimittel anzuwenden. Aus Sicht des BfArM erscheint es unter Berücksichtigung der vorhandenen Datenlage schwierig, eine Rechtfertigung zur Verwendung von Organen oder Geweben von Rindern, Schafen oder Ziegen zu erbringen, da für die xenogenen Organextrakte kein Wirksamkeitsbeleg erbracht ist. Die von den Herstellern postulierte Wirkung ist organ- aber

⁴³ http://www.bmel.de/DE/Tier/Tiergesundheit/Tierseuchen/_texte/TSE-Scrapie.html.

⁴⁴ Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der Spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel (EMA/410/01 Rev. 3), Amtsblatt der Europäischen Union 5.3.2011.

⁴⁵ Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Hintergrundinformation: BSE/TSE, Stand 28.03.2014

(http://www.lgl.bayern.de/tiergesundheit/tierkrankheiten/tierkrankheiten_a_z/bovine_spongiforme_enzephalopathie/bse_hintergrund.htm).

nicht speziesspezifisch. Eine Beurteilung, ob die Verwendung von Wiederkäuermaterialien gerechtfertigt ist, kann nicht losgelöst von einem Wirksamkeitsbeleg erfolgen auch wenn weitere Aspekte bei der Risikobewertung zu berücksichtigen sind, wie z.B. Haltebedingungen, Herkunft und Alter und eventuell Genotyp der Tiere, Art der verwendeten Organe, Schritte in der Herstellung zur Inaktivierung/Entfernung des infektiösen Agens.

Darüber hinaus sind im Falle der Verwendung von Organen aus Wiederkäuern weitere, zur Minimierung des Risikos einer TSE-Übertragung erforderliche Maßnahmen zu ergreifen. Insbesondere dürfen Gewebe der Kategorie A (hochinfektiöse Gewebe) und daraus gewonnene Stoffe für die Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen nicht verwendet werden, es sei denn dies ist begründet (Ph.Eur. 5.2.8. „Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel“, Abschnitt 5, Nutzen-Risiko-Analyse). Nach den dem BfArM vorliegenden Erkenntnissen ist es zweifelhaft, ob diese Anforderung für die Herstellung von xenogenen Organextrakten zu erfüllen ist. Nach den dem BfArM vorliegenden Informationen werden bei der Herstellung der xenogenen Organextrakte auch Risikomaterialien als Ausgangsmaterial verwendet.⁴⁶

Für den Nachweis von PrP^{TSE} in *post-mortalen* Proben gibt es äußerst sensitive immunchemische Tests. Ob sie die Infektion eines Tieres nachweisen können, hängt jedoch davon ab, in welchem Stadium der Inkubation sich das Tier befindet bzw. wie hoch die Infektionsdosis ist und um welche Art Gewebe es sich handelt. Durch entsprechende Testungen kann zwar verhindert werden, dass Material von Tieren verwendet wird, die sich in den letzten Inkubationsstadien der Krankheit befinden. Allerdings ist keiner dieser *in vitro* Tests geeignet, um eindeutig den negativen Status eines Tieres zu bestätigen.^{47,48} Auch bei Anwendung solcher Tests verbleibt ein Restrisiko, welches nicht eindeutig definiert werden kann (das Übertragungsrisiko ist abhängig von verschiedenen Variablen wie Infektionsstadium und Erregerlast der verschiedenen verwendeten Gewebe/Organe) und welches durch ergänzende Maßnahmen weiter zu reduzieren ist (Anforderungen an die Herkunft und Alter der Tiere, Art der verwendeten Organe, Schritte in der Herstellung zur Inaktivierung/Entfernung der Erreger).

Bei der Verwendung von Organen, die ein vernachlässigbares TSE-Risiko aufweisen, kann das Risiko einer Kreuzkontamination mit Geweben höherer Infektiosität bestehen (Kreuzkontamination beim Schlachtprozess oder der Gewinnung der Gewebe/Organe, Dissemination von Hirnmaterial bei Bolzenschussbetäubung).

Auch bei der Gewinnung fötaler Organe von Schafen, wie sie von manchen Herstellern betrieben wird, ist eine Kreuzkontamination möglich. Hier ist zu bedenken, dass bei infizierten Schafen die Plazenta die Hauptinfektionsquelle darstellt und der Erreger mit Nachgeburten und Fruchtwasser ausgeschieden wird. Somit besteht auch bei der Gewinnung von fötalem Gewebe mittels Sectio unter OP-Bedingungen ein Risiko. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass der Erreger der klassischen Scrapie von infizierten Mutterschafen bereits vor der Geburt *in utero* auf den Fötus

⁴⁶ Dem BfArM ist bekannt, dass die Verwendung von Hirnextrakten vom Schaf von einem Hersteller als unverzichtbares Element der Therapie angesehen wird. Auch ist dem BfArM bekannt, dass zur Herstellung einiger xenogener Organextrakte z.B. Hirn, Hypophyse, Thalamus vom Rind verwendet werden.

⁴⁷ Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der Spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel ((EMA/410/01 Rev. 3), Amtsblatt der Europäischen Union 5.3.2011.

⁴⁸ Scientific Opinion on the evaluation of new TSE rapid tests submitted in the framework of the Commission Call for expression of interest 2007/S204-247339. EFSA Journal 2012;10(5):2660, <http://www.efsa.europa.eu>.

übertragen werden kann.^{49,50,51} Daher kann auch bei der Verwendung von fötalen Organen/Geweben ein Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Risikoeinschätzung und Maßnahmen zur Minimierung des Risikos

Entsprechend den arzneimittelrechtlichen Vorgaben (Ph.Eur. 5.2.8. „Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel“) ist ein Verzicht auf die Verwendung von Rindermaterialien sowie anderen Wiederkäuermaterialien zu fordern, sofern nicht hinreichend belegt werden kann, dass eine Verwendung dieser Materialien unabdingbar ist. Für Fälle, in denen auf die Verwendung von Wiederkäuermaterialien nicht verzichtet werden kann, sind die im folgenden aufgeführten Risiken zu bedenken und entsprechende Kriterien einzuhalten, um größtmöglichen Schutz der Patienten zu erzielen.

Nach den dem BfArM vorliegenden Informationen weisen die Herstellungsverfahren für xenogene Organextrakte keine Bedingungen auf, die zu einer Abreicherung oder Inaktivierung einer potenziell im Ausgangsmaterial vorhandenen TSE-Infektiosität führen können. Auch werden nach Kenntnisstand des BfArM keine Maßnahmen durchgeführt, die eine Kreuzkontamination zwischen Produktionschargen verhindern können. TSE-Erreger weisen eine ungewöhnlich hohe Hitzeresistenz auf (welche die Resistenz bakterieller Sporen deutlich übertrifft) und auch die üblichen Desinfektionsverfahren zeigen keine Wirksamkeit gegen den Erreger. Zur vollständigen Inaktivierung ist bei hoher Ausgangsbelastung des Materials selbst eine Erhitzung auf mindestens 133°C für 20 min (unter Dampfüberdruck beim Autoklavieren) nicht ausreichend.⁵² Die Inaktivierung erfordert somit besondere Maßnahmen, die im Einzelfall für den jeweiligen Herstellungsprozess zu validieren sind. Aufgrund der ungewöhnlichen Eigenschaften des Erregers erfordern solche Validierungsstudien ein Tiermodell und sind zudem mit einem hohen zeitlichen Aufwand gekoppelt.

Des Weiteren ist zur Minimierung des Risikos zwingend der Nachweis zu erbringen, dass die zur Organgewinnung dienenden Tiere aus einer geschlossenen Herde mit vernachlässigbarem TSE-Risiko stammen. Schafe sollten darüber hinaus einen Genotyp aufweisen mit niedrigem Infektionsrisiko für Scrapie bzw. BSE. Das Risiko hinsichtlich atypischer Scrapie ist allerdings hierdurch nicht vermindert.

Eine Freilandhaltung der Tiere, die zur Gewinnung der Organe verwendet werden, ist nicht akzeptabel. Mit Scrapie-Erregern kontaminierte Böden stellen eine Infektionsquelle dar, da der Erreger über Jahre im Boden infektiös bleibt. Eine adäquate Kontrolle von Weideland zum sicheren Ausschluss einer Kontamination mit Scrapie-Erregern erscheint schwer umsetzbar. Eine kontrollierte Barrierehaltung entsprechend der „Guideline on Xenogeneic cell-based Medicinal Products“ (EMA/CHMP/CPWP/83508/2009) ist erforderlich. Risikogewebe (wie Gehirn) oder Gewebe, in denen der Erreger nachgewiesen werden konnte (lymphretikuläres Gewebe des Schafes wie Thymus, Milz) sollten auf keinen Fall verwendet werden.

⁴⁹ Spiropoulos J. et al.: Evidence of In Utero Transmission of Classical Scrapie in Sheep, *J. Virol.* April 2014 vol. 88 no. 8 4591-4594

⁵⁰ Garca M.C. et al.: Detection of PrPres in Genetically Susceptible Fetuses from Sheep with Natural Scrapie, *PLoS ONE.* 2011;6(12).

⁵¹ Foster J.D. et al.: Evidence in Sheep for Pre-Natal Transmission of Scrapie to Lambs from Infected Mothers. *PLoS ONE.* 2013;8(11).

⁵² Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2001:Die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) des Rindes und deren Übertragbarkeit auf den Menschen. (Stand: 5. März 2001).

6.1.3 Risiko der Übertragung von Bakterien

Während der Gewinnung der tierischen Organe durch Schlachtung kann es zur Kontamination durch Bakterien und Pilze kommen, bedingt durch die Keimbelastung der Tiere, des Personals und der Schlachträumlichkeit (Schlachthof). Generell ist von einer hohen Keimbelastung der Umgebung auszugehen, welche z.B. durch Schmier- und Kreuzkontaminationen auf das Spendertier bzw. das gewonnene Organ übertragen werden kann. Dabei handelt es sich vor allem um die mikrobiologische Flora des Äußeren und aus dem Inneren (v.a. Gastrointestinaltrakt) der dort verwerteten Tierkörper. Wichtige pathogene zoonotische Keime aus dem Gastrointestinaltrakt der Spendertiere sind z.B. Salmonellen, Campylobacter, Listerien, Chlamydien, E. coli, Yersinien und S. aureus. Im Folgenden werden diese Mikroorganismen als potenzielle Infektionserreger in xenogenen Organextrakten näher dargestellt:

Das Hauptreservoir der Salmonellen sind Tiere, wobei diese nur selten klinisch daran erkranken. Zoonotische Übertragungen vom Tier auf den Mensch sind bekannt und können eine Salmonellose auslösen. Landwirtschaftliche Nutztiere wie Rinder, Schweine und Geflügel und daraus produzierte tierische Erzeugnisse stehen deshalb an der Spitze der möglichen Infektionsursachen. Bei Menschen ist ein hoher Anteil von Salmonella-Bakterien, die im Jahr 2010 für beinahe 100.000 gemeldete Fälle von Salmonellose bei Menschen verantwortlich waren, gängigen Antibiotika gegenüber resistent. Bei Tieren und in Lebensmitteln wurden hohe Resistenzraten von Salmonella gegenüber allgemein üblichen Antibiotika gemeldet.⁵³

Campylobacteriose, verursacht durch das Bakterium Campylobacter (*C. jejuni*, *C. coli*), ist die am häufigsten gemeldete zoonotische Infektion bei Menschen (>200.000 Fälle in 2010). Schon sehr geringe Keimmengen können eine Infektion auslösen. Campylobacter ist weltweit verbreitet und findet sich in Nutz- und Haustierbeständen und in der Umwelt. Die infizierten Tiere erkranken dabei meist nicht. Die Bakterien werden v.a. im Kot von Tieren in zum Teil sehr hoher Konzentration nachgewiesen und können beim Schlachten leicht auf die zu gewinnenden Organe und in die daraus produzierten xenogenen Organextrakte übertragen werden.⁵⁴ Eine hohe Resistenzentwicklung von Campylobacter wurde für Antibiotika wie Ampicillin, Tetracyclin und Ciprofloxacin verzeichnet.⁵⁵

Listeria monocytogenes und weitere *Listeria* Spezies kommen ubiquitär in der Umwelt vor, insbesondere in der Erde, auf Pflanzen, in Abwässern und im landwirtschaftlichen Bereich, wo sie u.a. auch im Tierfutter, besonders in verdorbener Silage gefunden werden. *L. monocytogenes* kann auch im Kot von Tieren und im Stuhl gesunder Menschen nachgewiesen werden.⁵⁶ In vielen Fällen sind Tiere latent mit *L. monocytogenes* infiziert.⁵⁷ Beim Schlachtprozess kann es daher leicht zur Kontamination des Ausgangsmaterials für die Herstellung der xenogenen Organextrakte kommen. Vor allem bei Menschen mit einem geschwächten Immunsystem können Infektionen mit *Listeria monocytogenes* einen schweren, teilweise tödlichen Verlauf nehmen.

Chlamydien gehören im Tierreich zu den am weitesten verbreiteten Mikroorganismen, die u.a. auch bei Wiederkäuern und Schweinen häufig vorkommen. Nicht selten verlaufen die Infektionen asymptomatisch, die Tiere können lebenslang latent infiziert sein. Mit Chlamydia

⁵³ <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/120314>.

⁵⁴ BfR – Verbrauchertipps: Schutz vor lebensmittelbedingten Infektionen mit Campylobacter. 2012.

⁵⁵ <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/120314>.

⁵⁶ http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Listeriose.html.

⁵⁷ Krauss, Weber, Appel et al.; Zoonosen, Deutscher Ärzte-Verlag.

abortus infizierte Schafe sind ein potenzielles Risiko für schwangere Frauen. So gibt es Meldungen über Spontanaborte und lebensbedrohliche systemische Infektionen nach Exposition der Schwangeren zu infizierten Schafen oder Ziegen.⁵⁸ Die Übertragung kann über die Luft per Tröpfcheninfektion erfolgen, aber auch über hoch belastetes tierisches Gewebe wie der Plazenta.⁵⁹

Escherichia coli ist ein natürlich vorkommender Keim im Darm warmblütiger Säugetiere und somit auch des Menschen. Bestimmte Stämme von *E. coli* können jedoch schwerwiegende Erkrankungen hervorrufen, z. B. jene, die Toxine bilden können, etwa die Stämme STEC/VTEC (Shigatoxin bzw. Verotoxin produzierende *E. coli*) und EHEC (enterohämorrhagische *E. coli*). Ihre Toxine können blutige Durchfälle und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) verursachen, eine schwere Komplikation, die tödlich verlaufen kann.

EHEC kommen natürlicherweise im Darm von Wiederkäuern wie Rindern, Schafen und Ziegen vor, wobei diese Tiere selber asymptomatisch sind. Bei einer Schlachtung der Tiere besteht die Gefahr einer Kontamination des Schlachtkörpers. Bei Nutztieren wurden in den letzten Jahren vermehrt multiresistente Keime nachgewiesen, die auf den Menschen übertragen werden können. Die Resistenzraten bei kommensalen Bakterien und Zoonose-Erregern gegen Fluorchinolone und Cephalosporine der dritten Generation steigen. Erste Nachweise von Enterobakterien, die gegen Carbapeneme resistent sind (auch bei Nutztieren in Deutschland) weisen auf ein weiteres Resistenzproblem hin.⁶⁰

Yersinien, insbesondere *Y. enterocolitica*-Stämme, sind nach *Campylobacter* und Salmonellen die dritthäufigsten Erreger von bakteriellen Darmerkrankungen in Deutschland. In seltenen Fällen kann es bei Menschen mit geschwächter Immunabwehr zu einem septischen Verlauf mit Abszessbildung in Leber und Milz kommen, zu Entzündungen der Herzhinnenhaut, des Herzbeutels oder des Brustfells. Schweine, die häufig asymptomatische Träger des Erregers sind, gelten als Hauptreservoir von *Y. enterocolitica*. Die Bakterien finden sich in der Maulhöhle der Tiere, vor allem in den Tonsillen und Submaxillar-Lymphknoten und kommen auch im Darm und Kot vor. Eine Studie aus Deutschland ergab, dass bei 38,4 % der Schlachtschweine die Tonsillen positiv für pathogene *Y. enterocolitica* waren.⁶¹ Beim Schlachtprozess kann eine Übertragung auf den Schlachtkörper und somit auf das Lebensmittel Schweinefleisch erfolgen.

Bei Nutztieren finden sich häufig Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA, livestock-associated MRSA). Besonders oft besiedelt sind Schweine, Rinder und Geflügel; zoonotische Übertragungen auf den Menschen sind belegt.⁶² Eine z.T. hohe Durchseuchung (nasale Kolonisierung) mit LA-MRSA wurde in Deutschland in der konventionellen Landwirtschaft aufgezeigt, bei der bis zu 86% der Nutztiere und Landwirte LA-MRSA positiv waren.⁶³ Es ist davon auszugehen, dass der Erreger sowohl über den unmittelbaren Kontakt mit

⁵⁸ Pospischil A, Thoma R, Hilbe M, Grest P, Gebbers JO: Abortion in women caused by caprine *Chlamydia abortus* (*Chlamydia psittaci* serovar 1). *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 64–6.

⁵⁹ http://www.blv.admin.ch/gesundheit_tiere/01065/01456/01473/index.html?lang=de

⁶⁰ ECDC(2012): European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS Net). Stockholm.

⁶¹ Gürtler M, Alter T, Kasimir S, et al., 2005. Prevalence of *Yersinia enterocolitica* in fattening pigs. *Journal of Food Protection*, 68:850-854.

⁶² http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_methicillin_resistenten_staphylococcus_aureus__mrsa_-11172.

⁶³ Cuny C, Köck R, Witte W. Livestock associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany. *Int J Med Microbiol*. 2013 Aug;303(6-7):331-7.

den Tieren als auch durch das Einatmen z. T. hochgradig belasteter Stallstäube auf den Menschen übertragen werden kann.⁶⁰ Symptome einer Erkrankung durch MRSA äußern sich meist in Haut- und Wundinfektionen oder Atemwegserkrankungen. Einige Stämme zeigen eine starke Expression von Toxinen oder besitzen die Fähigkeit, zusätzliche Virulenzfaktoren zu bilden, die zu besonders schweren Infektionsverläufen oder toxinvermittelten Krankheitsbildern führen können und mit erhöhter Mortalität verbunden sind. Da MRSA gegenüber allen β -Lactam-Antibiotika (Ausnahme: MRSA-wirksame Cephalosporine) als resistent einzustufen sind und häufig Resistenzen gegenüber weiteren Antibiotikastanzklassen aufweisen, sind die Therapieoptionen deutlich eingeschränkt.

Coxiella burnetii ist der Erreger des Q-Fiebers. Die Hauptinfektionsquelle stellen die Wiederkäuer dar, die meist nur subklinisch erkranken, z.T. werden Aborte oder Fruchtbarkeitsstörungen beobachtet. Während einer Gravidität wird die Infektion reaktiviert, vor allem die Gebärmutter und die Mammæ können den Erreger beherbergen. Daher sind besonders Geburtsprodukte sowie die damit kontaminierten Neugeborenen für den Menschen potenziell hoch infektiös. Für Menschen ist *C. burnetii* äußerst ansteckend, für die aerogene Infektion genügen geringe Erregermengen. Menschliche Infektionen durch Inhalation von Staub, der *C. burnetii* enthält, wurden bis zu 2 km entfernt von infizierten Tierherden verzeichnet.⁶⁴

Infektionen des Menschen können asymptomatisch oder mit grippeähnlichen Symptomen, z.T. auch hohem Fieber, starken Kopf- und Muskelschmerzen verlaufen. Es können aber auch Lungenentzündungen und andere schwere Krankheitsverläufe wie Endokarditis bei chronischem Verlauf auftreten.

Zur Beschreibung von Q-Fiebersausbrüchen im Jahre 2014 in Verbindung mit der Verwendung von Frischzellen verweisen wir auf das Gutachten des PEI.⁶⁵

Risikoeinschätzung und Maßnahmen zur Minimierung des Risikos

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Tiere bzw. Organe zur Gewinnung von xenogenen Organextrakten mit einer Vielzahl von Bakterien und Pilzen kontaminiert sein können, welche durch Testungen i.d.R. nur unzureichend zu identifizieren und quantifizieren sind. Um die Sterilität von xenogenen Organextrakten zu gewährleisten, ist eine Gewinnung und Verarbeitung der xenogenen Organextrakte unter möglichst keimarmen bzw. aseptischen Bedingungen erforderlich. Ist eine aseptische Herstellung beginnend mit sterilen Ausgangsstoffen nicht möglich, muss der Herstellungsprozess Sterilfiltrationen oder ein terminales Sterilisationsverfahren im Endbehältnis enthalten, wie z.B. eine Hitzebehandlung oder Autoklavierung. Eine Validierung der Sterilisationsverfahren, die die jeweilige potenzielle Keimbelastung und Zusammensetzung der xenogenen Organextrakte berücksichtigt, ist dabei notwendig, um die Sterilität sicherzustellen.

6.1.4 Risiko der Übertragung von Parasiten

Die Toxoplasmose ist eine durch *Toxoplasma gondii* verursachte Zoonose. Es handelt sich um obligat intrazellulär lebende Parasiten, die weltweit verbreitet sind. Katzen stellen den Endwirt dar, wobei fast alle Warmblüter als Zwischenwirte fungieren können (inklusive Mensch). Infizierte Schlachttiere zeigen kaum spezifische pathologische Veränderungen. Als wichtigste

⁶⁴ http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Q-Fieber.html.

⁶⁵ Gutachten des Paul-Ehrlich-Instituts zur Bedenklichkeit von Frischzellen und Frischzellpräparaten bei parenteraler Anwendung am Menschen im Sinne des §5 Arzneimittelgesetz (AMG), 14.9.2015.

Infektionsquelle gilt das Fleisch vom Schwein und kleinen Wiederkäuern (Schaf, Ziege). Die Infektion verläuft normalerweise oral, kann aber auch pränatal oder durch Inokulationen (z.B. Transplantation) erfolgen. Eine Infektion kann asymptomatisch ablaufen, insbesondere bei immungeschwächten Personen aber auch zur Entwicklung einer Lymphadenitis, Retinochorioditis, Pneumonie oder Enzephalitis führen.⁶⁶

Cryptosporidium parvum ist ein weltweit verbreiteter parasitärer Protozoe und Erreger der Kryptosporidiose. Quelle für humanpathogene, zoonotische Kryptosporidien, insbesondere für *C. parvum*, sind vor allem Rinder, Pferde, Ziegen und Schafe. Eine Infektion mit *C. parvum* erfolgt fäkal-oral. Das klinische Bild variiert von asymptomatischen Infektionen bis hin zu schweren Krankheitsbildern mit erheblichen wässrigen Durchfällen, die mit großen Flüssigkeitsverlusten einhergehen können.⁶⁷

Risikoeinschätzung und Maßnahmen zur Minimierung des Risikos

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Tiere bzw. Organe zur Gewinnung von xenogenen Organextrakten mit Parasiten kontaminiert sein können. Risikominimierende Maßnahmen sind hier die gleichen wie die zuvor für bakterielle Kontaminationen beschriebenen.

6.2 Risiko immunologischer/allergischer Ereignisse

Prinzipiell besteht bei allen parenteral verabreichten xenogenen Organextrakten ein Risiko des Auftretens von immunologischen/allergischen Nebenwirkungen, insbesondere bei einer wiederholten Anwendung, denn grundsätzlich ist davon auszugehen, dass bei parenteraler Verabreichung jedes Fremdprotein ein immunogenes Potenzial hat. Aber auch andere Fremdstoffe, wie bestimmte Lipid- oder Zuckerstrukturen, können eine Immunantwort hervorrufen.

Die durch Fremdproteine und andere Substanzen hervorgerufene Immunantwort ist sehr komplex und kann erheblich zu unerwünschten Nebenwirkungen von Arzneimitteln beitragen. Sie kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, wie eine vorliegende Grunderkrankung, die genetische Disposition, das Patientenalter, die Anwendung sonstiger Arzneimittel, Dauer der Behandlung, die Applikationsart, die wiederholte Exposition mit gleichen oder ähnlichen Proteinen, Proteinstruktur, Formulierung, Aggregatbildung, Verunreinigungen. Die Immunreaktionen können unterschiedlich ausgeprägt sein und reichen von der transienten Anwesenheit von Antikörpern ohne klinische Bedeutung bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen und Tod. Durch Antikörperbildung kann es zum Verlust der Wirksamkeit eines Arzneimittels kommen. Die Immunreaktion kann aber auch zu Anaphylaxien oder Kreuzreaktivität mit endogenen Proteinen oder anderen körpereigenen Strukturen wie z.B. Nukleinsäuren führen, was wiederum zu Autoimmunreaktionen führen kann. Generell lassen sich Immunreaktionen nur im klinischen Setting nachweisen und sind nicht a priori vorauszusagen. Aus der Zulassungserfahrung mit biotechnisch hergestellten Proteinen ist bekannt, dass es fast immer zu erheblichen Immunreaktionen kommt, wenn artfremdes Protein verwendet wird (z.B. Asparaginase in der Tumorthherapie⁶⁸). Auch bei humanidentischen/-ähnlichen Wirkstoffen kann es zu Antikörperbildung und

⁶⁶ http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Toxoplasmose.html.

⁶⁷ http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Kryptosporidiose.html.

⁶⁸ Panosyan E.H., et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 Apr;26(4):217-26.

Autoimmunreaktionen oder allergischen Reaktionen kommen (z.B. Epoetin⁶⁹; Insulin⁷⁰ /Cetuximab⁷¹).

Bei Zulassungsanträgen von Arzneimitteln, die therapeutische Proteine enthalten, sind die Untersuchung der Immunogenität und die mögliche Auswirkung auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unverzichtbar. Es müssen in jedem Fall dazu umfangreiche Daten vorgelegt werden. Die EMA und die FDA haben entsprechende Leitlinien veröffentlicht.^{72,73} In Fällen, bei denen durch das Arzneimittel eine Immunantwort hervorgerufen wird, fließt dies in die Nutzen/Risiko-Bewertung mit ein und kann ggf. auch zu einer Versagung oder Indikationseinschränkung führen.

Auch xenogene Organextrakte enthalten als wesentliche Bestandteile Proteine. Es handelt sich um Vielstoffgemische, hauptsächlich bestehend aus Proteinen/Peptiden unterschiedlicher Herkunft, daneben können aber auch Nukleinsäuren, eventuell Kohlenhydrate und Lipide enthalten sein. Die zur Verwendung kommenden xenogenen Organextrakte werden von unterschiedlichen Organen verschiedener Tierarten gewonnen und mit unterschiedlichen Herstellungsverfahren aufbereitet. Das hat zur Folge, dass eine Vielzahl unterschiedlicher, nicht standardisierter und nicht miteinander vergleichbarer xenogener Organextrakte in der medizinischen Praxis verwendet wird, deren genaue qualitative und quantitative Zusammensetzung in keinem Fall bekannt ist. Erkenntnisse oder Berichte zu Immunreaktionen lassen sich somit nicht von einer Präparation auf die andere übertragen.

Gezielte Untersuchungen zur Immunogenität von xenogenen Organextrakten sind nicht bekannt. Gleichwohl gibt es eine erhebliche Zahl an Meldungen (s. Abschnitt 6.3 Meldungen unerwünschter Nebenwirkungen), die die Risiken belegen. Wir verweisen hier auch auf die Fälle, die für die Frischzelltherapie im Gutachten des BGA (1994)⁷⁴ und PEI (2015)⁷⁵ beschrieben wurden. Inwieweit sich die Immunogenität von Frischzellen im engeren Sinne, avitalen Zellen und löslichen Zellbestandteilen unterscheidet, ist mangels systematischer Untersuchungen und der unterschiedlichen Zusammensetzung der Präparate, bedingt durch die Verwendung unterschiedlicher Spezies, Organe und Herstellungsprozesse, unbekannt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass lösliche Proteine meistens ein geringeres immunogenes Potenzial haben als Aggregate, größere Zellbestandteile oder ganze Zellen.⁷⁶

Da die Behandlungen mit xenogenen Organextrakten zumeist zwischen 10 und 40 Injektionen (2-3 Injektionen/Woche) umfassen, ist in jedem Fall mit einer Immunantwort zu rechnen.

Dem BfArM liegen im ausgewählten Zeitraum von 1984 bis 2010 80 Meldungen zu immunologischen Reaktionen bis hin zum Todesfall zu in dieser Zeit noch verkehrsfähigen Milz-

⁶⁹ Schellekens, H, et al., Eprex-associated pure red cell aplasia and leachates, *Nature Biotechnology* 24, 613 - 614 (2006).

⁷⁰ Fineberg E.S., et.al, Immunological Responses to Exogenous Insulin, *Endocrine Reviews* 2007 28:6..

⁷¹ Allergische IgE-Antikörper gegen ein in der Natur verbreitetes Oligosaccharid sind die Ursache von Überempfindlichkeitsreaktionen, die bereits bei der ersten Gabe des Krebsmedikaments Erbitux® auftreten können. Die Korrelation zwischen Anaphylaxie nach Fleischverzehr und dem Kohlenhydratepitop Galaktose- α -1-3-Galaktose (α -Gal) wurde erstmals nach dem Einsatz von Cetuximab/Erbitux bei onkologischen Patienten beschrieben.

⁷² Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology derived Proteins. EMEA/CHMP/BWP/14327/2006.

⁷³ Guidance for Industry - Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products. U.S. Department of Health and Human Services /Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) /Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), August 2014.

⁷⁴ Gutachten zur therapeutischen Anwendung injizierbarer Frischzellenpräparationen beim Menschen, BGA, 16.03.1994.

⁷⁵ Gutachten des Paul-Ehrlich-Instituts zur Bedenklichkeit von Frischzellen und Frischzellpräparaten bei parenteraler Anwendung am Menschen im Sinne des §5 Arzneimittelgesetz (AMG), 14.9.2015.

⁷⁶ Rosenberg AS. Effects of protein aggregates: an immunologic perspective. *AAPS J.* 2006;8(3):E501-E507.

und Thymuspräparaten vor. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei der für die Thymus- und Milztherapie postulierten gezielten Stärkung bzw. Modulation des Immunsystems um eine massive Immunreaktion handelt, die letztlich auch zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führt. Da nicht bekannt ist, in welchem Umfang diese xenogenen Organextrakte verwendet wurden, kann zur Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen keine Aussage getroffen werden.

Da es bei der Eigenherstellung keine gesetzliche Meldeverpflichtung gibt, stehen dem BfArM nur die wenig verlässlichen Angaben zur Verfügung, die dem Internet zu entnehmen sind. Es scheint, dass von behandelnden Ärzten die Nebenwirkungen bei diesen Injektionen oft sehr verharmlost und z.B. so beschrieben werden: „Eine immunologische Reaktion des Körpers durch diese Behandlung tritt auf zwischen dem 5. und 8. Tag nach Beginn der Behandlung in Form von Rötung, Schwellung und Juckreiz an der Injektionsstelle, kurz dauernd erhöhte Temperatur, eventuell Schüttelfrost und Müdigkeit. Sie können mit einfachen Maßnahmen wie eiskalten Umschlägen beseitigt werden“.⁷⁷

Schwerwiegende neurologische Komplikationen wurden nach der Anwendung von Arzneimitteln beschrieben, die in nennenswerter Menge xenogenes Gewebe neuronalen Ursprungs enthielten. Zur wissenschaftlichen Untermauerung dieser Befunde weist das Gutachten des PEI⁷³ auf Zwischenfälle mit Impfstoffen hin, die xenogenes Hirngewebe enthielten und zu schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen führten. Hierbei handelt es sich nicht um xenogene Organextrakte im engeren Sinne, die antigene Wirkweise ist jedoch analog zu sehen.

Das BGA führt in seinem Gutachten von 1994⁷² aus, dass xenogene Zellen (Frischzellen), aber auch Proteine autoimmunologische Reaktionen mit Manifestationen am Nervengewebe auslösen können. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass manche Therapeuten, die Extrakte aus Hirngewebe verwenden, auch heute noch einen Verzicht auf diese Materialien ablehnen und diese Art der Therapie als besonders wichtig zur Behandlung von Demenz, Vergesslichkeit, geistiger Erschöpfung, etc. betrachten. (Aussage während einer Inspektion bei einem Hersteller, 2015). Anwendungsgebiete für Hirnextrakte scheinen auch Multiple Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose, Parkinson und Alzheimer-Erkrankung zu sein.⁷⁸

Ein Beispiel Organextrakt-induzierter Autoimmunreaktionen verursacht durch Hirngewebe ist das Auftreten von neurologischen Komplikationen nach der Injektion des Arzneimittels CRONASSIAL®, einem Ganglioside enthaltenden Extrakt aus Rinderhirn zur unterstützenden Behandlung von Bandscheibenschäden und Nervengebrechen aller Art. Nach der Arzneimittelgabe wurden vermehrt Fälle von idiopathischer Polyneuritis sowie Guillain-Barré-Syndrom registriert, die zum Teil tödliche Verläufe hatten. Die schwerwiegenden Nebenwirkungen führten 1989 zu einem Ruhen der Zulassung. Aus Rinderhirn gewonnene Ganglioside wirken immunogen und können so Antikörperbildung gegen körpereigene Gangliosidstrukturen an Nervenzellen auslösen. Die Gabe von Gangliosiden kann aber auch zu einem Booster-Effekt bei bereits bestehenden immunologischen Reaktionen führen. Antikörper gegen Ganglioside kommen bei Erkrankungen des Nervensystems (idiopathische Polyneuritis, amyotrophe Lateralsklerose oder Guillain-Barré-Syndrom) gehäuft vor.⁷⁹

⁷⁷ <http://www.thx-atay.de>

⁷⁸ F. van den Berg, Komplementäre Therapien verstehen und integrieren, in Angewandte Physiologie, Band 5– Thieme Verlag 2005.

⁷⁹ Thiele, Axel. "Zwischenfälle mit Arzneimitteln und Medizinprodukten in der Bundesrepublik-eine Bilanz." *Arzneimittel und Medizinprodukte*. Springer Berlin Heidelberg, 1997. 19-36.

Am Beispiel Cronassial kann exemplarisch überdeutlich gezeigt werden, dass es bei parenteraler Verabreichung von xenogenen Organextrakten zu immunologischen Reaktionen kommen kann, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Vor der potenziell immunogenen Wirkung wurde frühzeitig von Experten gewarnt.

Neben der neurologischen Manifestation von Autoimmunerkrankungen muss davon ausgegangen werden, dass auch andere Organe von Autoimmunreaktionen betroffen werden können.

Es sind keine klinischen Studien bekannt, die eine potenzielle Assoziation zwischen xenogenen Organextrakten und Autoimmunreaktionen adressieren, so dass Schweregrad und Häufigkeit einer arzneimittelinduzierten Autoimmunerkrankung nicht beziffert werden können. Viele Autoimmunerkrankungen entwickeln sich über einen längeren Zeitraum, so dass ein möglicher Zusammenhang mit einer Therapie mit xenogenen Organextrakten nicht immer sicher erkannt wird. Eine Untererfassung („underreporting“) dieser Nebenwirkung ist daher anzunehmen.

Nur wenige Ärzte und Heilpraktiker beschreiben auf ihrer Homepage den Ausschluss bestimmter immunologischer Erkrankungen bei der Therapie (z.B. Multiple Sklerose, Myasthenia gravis, Lupus, Rheumatoide Arthritis). Einige werben sogar ganz gezielt für die Behandlung dieser Erkrankungen. Hier ist bei der angenommenen unspezifischen Stimulation des Immunsystems und dem völligen Fehlen von Erkenntnissen zur Wirksamkeit von einem erhöhten Risiko für die betreffenden Patienten auszugehen.

Neben autoimmunologischen Reaktionen können antigene Substanzen Reaktionen hervorrufen, die sich klinisch als allergische Reaktion manifestieren. Eine allergische Reaktion kann unterschiedliche Formen annehmen. Nach ihrem klinischen Erscheinungsbild werden sie in fünf Reaktionstypen differenziert:

Tab. 6.34: Unterschiedliche Typen der allergischen Reaktion.

allergische Reaktionen	beteiligte Antikörper/ Lymphozyten	beteiligte Antigene	Mechanismen	Krankheitserscheinungen
Typ I	IgE (im geringen Maße auch IgG1 und IgG3)	lösliche Antigene	Aktivierung von Mastzellen, basophilen Granulozyten, eosinophilen Granulozyten	allergische Rhinitis (Heuschnupfen), Konjunktivitis, Asthma, Dermatitis, Magen-Darm-Störungen (Erbrechen, Durchfall), anaphylaktischer Schock
	Pseudo-Allergien (Auslöser: Neuropeptide, Neuromediatoren und Hormone oder Histamin-liberierende Faktoren)		Aktivierung von Mastzellen, basophilen Granulozyten, eosinophilen Granulozyten	allergische Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma, Dermatitis, Magen-Darm-Störungen (Erbrechen, Durchfall), anaphylaktischer Schock
Typ II	IgG (IgG1, IgG2 und besonders IgG3), IgM	Zell-gebundene Antigene	Aktivierung von Komplement, Aktivierung der Antikörper-abhängigen Komplement-medierte Zytotoxizität (ADCC/CMC) oder der Antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizität (ADCC)	Unverträglichkeiten von allogenen Blutzellen, Hämolyse von Erythrozyten durch Antikörper spezifisch für an sie gebundene Arzneimittel (z. B. Penicillin)

Typ III	IgG (IgG1, IgG2 und besonders IgG3)	lösliche Antigene	Aktivierung von Komplement, Thrombozyten, natürlichen Killerzellen, Makrophagen, Granulozyten durch Immunkomplexe	Serumkrankheit, Gefäßentzündungen, Nierenentzündungen
Typ IV	CD4(+)-T-Helfer(1)-Lymphozyten	lösliche Antigene	Aktivierung von Makrophagen	Tuberkulinreaktion, Kontaktdermatitis
	CD4(+)-T-Helfer(2)-Lymphozyten	lösliche Antigene	Aktivierung von eosinophilen Granulozyten	chronisches Asthma, chronische allergische Rhinitis
	zytotoxische T-Lymphozyten (CTL)	Zell-assoziierte Antigene	Zytotoxizität durch T-Lymphozyten	Kontaktdermatitis
Typ V	IgG, IgM, IgA	Zellmembranständige Rezeptoren	Aktivierung oder Blockade von Rezeptoren durch Antikörper	Zellüberfunktionen (z. B. Schilddrüse), Hemmung von Funktionen (z. B. Acetylcholin-Rezeptor bei der Myasthenia gravis)

(Aus: Sedlacek, H.H., Immunologie – die Immunabwehr des Menschen, 2. Aufl. 2014, De Gruyter).

Bei einer Typ I-Reaktion, der allergischen Reaktion vom Soforttyp, kann es wenige Minuten nach der Injektion des Antigens als akute Antwort bei Sensibilisierung zu einer generalisierten allergischen Reaktion bis hin zum Schock kommen. Die Reaktion wird vermittelt durch IgE, kann induziert oder verstärkt werden durch Neuropeptide, Neuromediatoren oder Hormone. Ausgelöst durch Histamin-freisetzende Faktoren (z.B. Chemokine, Anaphylatoxine, Major Basic Protein MBP, Toxine) stellt die Reaktion eine Pseudoallergie dar.

Von besonderer Bedeutung dürfte auch die Typ III-Reaktion sein, eine allergische Reaktion, verursacht durch Immunkomplexe gebildet aus Antikörpern und löslichen, körpereigenen oder körperfremden Antigenen. Wegen der zeitlichen Verzögerung ihrer klinischen Manifestation werden die Symptome oft vom Arzt oder Patienten nicht mehr mit der Anwendung des Präparates in Verbindung gebracht.

Die gebildeten Immunkomplexe können sich zum einen in den Kapillaren ablagern (beispielsweise in der Niere) und so zu Schäden führen, zum anderen aber auch Komplement aktivieren, was zu Entzündungsreaktionen führt.⁸⁰ Eine typische Erkrankung ist z.B. die Glomerulonephritis.

Zu erwarten ist auch die Ausbildung von Lebensmittelallergien, insbesondere gegen Proteine der Spenderspezies, d.h. es kann bei Fleischgenuss zu allergischen Reaktionen kommen. Es kann sich dabei um eine Typ I- oder Typ III-Reaktion handeln. Dabei können verschiedene Organe betroffen sein. Auf der Haut zeigen sich Reaktionen beispielsweise in Form von Juckreiz, Schwellungen, Rötung, Nesselsucht oder Ekzem. Ist der Magen-Darm-Trakt betroffen, treten Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen auf. An den Atemwegen kann sich die Allergie in Form von Asthma zeigen. Ist das Herz-Kreislauf-System betroffen, äußert sich das in Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Herzrasen bis hin zum anaphylaktischen Schock. Über das Auftreten von

⁸⁰ Sedlacek, H.H., Immunologie – die Immunabwehr des Menschen, 2. Aufl. 2014, De Gruyter.

Lebensmittelallergien wurde im Zusammenhang mit der Verabreichung von xenogenen Organextrakten berichtet.⁸¹

Dass allergische Reaktionen bei xenogenen Organextrakten seit langem bekannt sind, zeigen auch die im Rahmen der Nachzulassung zu den verschiedenen Arzneimitteln eingereichten Unterlagen. So wurde bei z.B. Thymophysin 10 CytoChemia (Thymus-Ultrafiltrat vom Kalb) angegeben: „Im Einzelfall wurde über allergisches Exanthem berichtet. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass es in seltenen Fällen, besonders bei Patienten mit allergischer Diathese, nach Applikation des Präparates zu Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock kommen kann.“

Risikoeinschätzung und Maßnahmen zur Minimierung des Risikos

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass prinzipiell bei allen parenteral verabreichten xenogenen Organextrakten ein Risiko des Auftretens von immunologischen/allergischen Nebenwirkungen besteht, insbesondere bei einer wiederholten Anwendung. Eine Minimierung des immunologischen/allergen Potentials der xenogenen Organextrakte ist nicht möglich, denn grundsätzlich ist davon auszugehen, dass bei parenteraler Verabreichung jedes Fremdprotein, aber auch andere Fremdstoffe, wie bestimmte Lipid- oder Zuckerstrukturen, eine Immunantwort hervorrufen können. Wie das Beispiel Cronassial überdeutlich belegt, ist das Auftreten von schwerwiegenden immunologischen Nebenwirkungen bei der parenteralen Verabreichung von xenogenen Organextrakten kein theoretisches Risiko. Es sind keine klinischen Studien bekannt, die eine potenzielle Assoziation zwischen xenogenen Organextrakten und Autoimmunreaktionen bzw. allergischen Reaktionen adressieren, so dass Schweregrad und Häufigkeit von arzneimittelinduzierten Autoimmunerkrankung und allergischen Reaktionen nicht beziffert werden können. Belegt ist aber, dass schwerwiegende Nebenwirkungen in Form von immunologischen/allergischen Reaktionen auftreten können, die bis zum Tode führen. Viele (Auto-)Immunerkrankungen entwickeln sich über einen längeren Zeitraum, so dass ein möglicher Zusammenhang mit einer Organotherapie nicht immer sicher erkannt wird. Eine Untererfassung („underreporting“) der immunologischen Nebenwirkungen ist anzunehmen, da es keine gesetzliche Meldepflicht gibt und auch wegen der möglichen Latenzzeit zwischen Behandlung und Auftreten der Nebenwirkung.

6.3 Meldungen unerwünschter Nebenwirkungen

Zu parenteralen xenogenen Organextrakten wurden im Wesentlichen typische allergische und anaphylaktische Reaktionen gemeldet. Es wurde nach Meldungen zu parenteralen Fertigarzneimitteln gesucht, die entweder Extrakte aus Thymus oder Milz enthalten, um in der Recherche die am häufigsten genutzten xenogenen Organextrakte abzubilden. Diese Fertigarzneimittel sind in Deutschland nicht mehr zugelassen. Arzneimittelrechtliche Versagungen für xenogene Organextrakte enthaltende Arzneimittel erfolgten im Rahmen der Nachzulassung nach §§ 105 ff. AMG. Im Rahmen von Risikobewertungsverfahren der Bundesoberbehörde wurden Zulassungen widerrufen oder auf Zulassungen wurde seitens der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer verzichtet.

Die Recherche lieferte folgende Ergebnisse:

Zwischen den Jahren 1984 und 2010 wurden dem BfArM insgesamt 80 Fälle über unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Gabe von parenteralen Fertigarzneimitteln

⁸¹ a-t 1997 11: 118 Nahrungsmittelallergie nach Injektionen von Thymusextrakt (NEYTHYMUN u.a.).

gemeldet, die Extrakte aus Thymus oder Milz enthalten. Möglicherweise liegt zu zwei Meldungen zum Arzneimittel „Thx“⁸² eine Doppelmeldung vor, so dass 79 eindeutig unterscheidbare Fälle vorhanden sind. Es wurde bei der Zählung berücksichtigt, dass in einigen wenigen Fällen zwei oder mehr in die Recherche eingeschlossene Arzneimittel zeitgleich verabreicht wurden. Sieben unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden im Zusammenhang mit „Thymusextrakt“ gemeldet. Da bei diesen Meldungen kein eindeutiger Arzneimittelname angegeben wurde, bleibt hier unklar, ob tatsächlich Fertigarzneimittel angewendet wurden oder ob Thymusextrakte aus Einzelanfertigungen angewendet wurden.

Fälle, bei denen sich nicht eindeutig klären ließ, ob in dem verdächtigten Arzneimittel Milz- oder Thymus-Extrakte enthalten waren oder andere Organlysate, wurden nicht berücksichtigt. Wenn z.B. nur der Arzneimittelname „Regeneresen“ ohne weitere Spezifizierung angegeben wurde, ist nicht erkennbar, welche xenogenen Organextrakte enthalten sind.

Die berichteten Nebenwirkungen reichen von allergischen Reaktionen an der Injektionsstelle über Urtikaria, Bronchospasmen, Tachykardien und Stevens-Johnson-Syndrom bis hin zum anaphylaktischen Schock mit Todesfolge.

Zu folgenden Arzneimitteln wurden Fälle von Nebenwirkungen gemeldet:

Arzneimittel-Name	Meldungen	Inhalt der Meldungen (soweit vorhanden)
Thymusextrakte		
Thym-Uvocal	16	
Wobe Mugos	9	davon: <ul style="list-style-type: none"> • 1 Bericht über anaphylaktoide Reaktion, Kreislaufkollaps und Koma mit <u>Todesfolge</u> • 2 Berichte über anaphylaktischen Schock • 1 weiterer Bericht über „Schock“ und „Reaktion an der Injektionsstelle“ (vermutlich anaphylaktischer Schock)
Thymophysin	7	davon 1 Bericht über anaphylaktischen Schock
Thymusextrakt	7	
Thymoject	6	
NeyChondrin	5	davon 1 Bericht über anaphylaktischen Schock
Ney-Thymun	2	davon 1 Bericht über anaphylaktischen Schock mit <u>Todesfolge</u>
NeyThymun/ NeyChondrin/ (NeyArthros)	1	
Thx	1 (2)	
Thymus Mulli	1	
Tp-1 Serono	1	
Milzextrakte		
Solcospleen	6	
Factor AF2	5	
NeyTumorin	5	
Voltil	4	davon 3 Berichte über anaphylaktischen Schock
Gleichzeitige Verabreichung von Thymus- und Milzextrakten		
Thym-Uvocal und Spleen-Uvocal:	1	
Factor AF2 und Thymus-Extrakt:	1	
Regeneresen rn13 und Thym-Uvocal:	1	

⁸² THX, vermutlich handelt es sich um Thymus-Frischextrakt von Kälbern nach Dr. E. Sandberg.

7. Abwägung von Nutzen und Risiken

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis umfasst eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Erzeugnisses im Verhältnis zu dem Risiko, das im Zusammenhang mit Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit für den Patienten besteht.

Bei der Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sind somit die (zu erwartenden/möglichen) schädlichen Wirkungen, welche von xenogenen Organextrakten ausgehen, mit dem therapeutischen Nutzen zueinander in Beziehung zu setzen. Sodann kann auf dessen Grundlage die Vertretbarkeit des Risikos abschließend abgewogen werden.

Mit dem Begriff des Risikos wird, wie auch mit dem Begriff der Bedenklichkeit im Sinne des § 5 Abs. 2 AMG, jede Art von schädlichen Wirkungen erfasst, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen, wobei unter Nebenwirkungen alle auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen (bei bestimmungsgemäßen Gebrauch) des Erzeugnisses zu verstehen sind (vgl. § 5 Abs. 2 AMG).

Hierbei folgt ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht bereits daraus, dass die bezweckte therapeutische Wirksamkeit nicht belegt ist. In Anbetracht des Gebotes der Arzneimittelsicherheit bedarf es jedoch keines positiven Nachweises der kausalen Beziehung zwischen Einnahme und auftretenden Nebenwirkungen, sondern der erforderliche Verdacht schädlicher Wirkungen liegt schon dann vor, wenn ernstzunehmende Erkenntnisse den Schluss nahelegen, dass das Erzeugnis unverträgliche Nebenwirkungen hat. Insbesondere jedoch dann, wenn schwere Gesundheitsgefahren in Rede stehen, reicht es aus, wenn die entfernte Möglichkeit einer Risikoverwirklichung besteht.

7.1 Nutzen

Die Wirksamkeit von xenogenen Organextrakten ist aufgrund fehlender oder mangelhafter klinischer Prüfungen in keinem dem BfArM bekannten und von den Anwendern genannten Anwendungsbereich wissenschaftlich belegt. Gleiches gilt für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, die für die Wirksamkeit eines Arzneimittels von zentraler Bedeutung ist. Die postulierte Wirksamkeit stützt sich im Wesentlichen auf nicht repräsentative und nicht aussagekräftige Erfahrungsberichte.

Aufgrund der vorliegend nicht wissenschaftlich belegten Wirksamkeit sind die Risiken im Lichte des Gebotes der Arzneimittelsicherheit entsprechend zu gewichten.

7.2 Risiken

7.2.1 Herstellung

Es bestehen demgegenüber aber begründete Zweifel, ob die Herstellung dieser Wirkstoffe oder Arzneimittel tierischen Ursprungs nach dem Stand von Wissenschaft und Technik und anerkannten pharmazeutischen Regeln erfolgt. Die Zusammensetzung der xenogenen Organextrakte nach Art und Menge einzelner Bestandteile ist in keinem dem BfArM vorliegenden Fall bekannt oder definiert. Die Sterilität der Arzneimittel ist in vielen Fällen nicht gewährleistet, auch wenn, anders als bei klassischen Frischzellen, eine Testung am Endprodukt vorgenommen werden kann. Insbesondere bei Verwendung von Tieren aus landwirtschaftlichen Haltungsformen und dem Fehlen von Maßnahmen zur keimarmen Gewinnung der Organe ist i.d.R. nicht von einer Sterilität der verwendeten Ausgangsstoffe auszugehen. Die Sterilität von xenogenen Organextrakten ist deshalb nur durch terminale Sterilisation oder Sterilfiltrationen zu erreichen. Nur wenn sichergestellt werden kann, dass die Ausgangsmaterialien steril sind und

unter aseptischen Bedingungen hergestellt wird, kann auf eine terminale Sterilisation/ Sterilfiltration verzichtet werden. Präparate, bei denen solche Schritte nicht im Herstellungsprozess implementiert sind, können nicht als steril angesehen werden. Zur Gewährleistung einer angemessenen Qualität des Ausgangsmaterials sind die Zucht- und Haltungsbedingungen der Tiere, von denen xenogene Organextrakte gewonnen werden, von entscheidender Bedeutung. Die mit diesen Produkten verbundenen besonderen Sicherheitsbedenken bestehen in der Gefahr der Übertragung von Mikroorganismen und Viren auf den Menschen. Durch Barrierehaltung und umfassende Kontrollen auf Infektionserreger kann eine Reduzierung der Risiken erzielt werden, die jedoch maßgeblich vom Umfang und der Qualität der getroffenen Maßnahmen abhängt. Eine vollständige Risikominimierung bzw. -Elimination kann auch bei optimalen Haltungs- und Kontrollbedingungen nicht erreicht werden; dies ließe sich nur durch entsprechende komplementäre Schritte (Inaktivierung/ Abreicherung von Infektionserregern) bei der Herstellung erzielen.

7.2.2 Infektionserreger

Viren

Hinsichtlich des viralen Risikos ist festzuhalten, dass bei parenteraler Verabreichung von xenogenen Organextrakten ein hohes Risiko einer Übertragung von Viren auf den Menschen besteht. Eine Reduzierung dieses Risikos kann nur erzielt werden durch umfangreiche Kontrollen der Tiere auf ein breites Spektrum an Viren und Aufrechterhaltung eines solchen streng kontrollierten Tierbestandes durch Barrierehaltung. Aufgrund des Umfanges potenziell vorkommender Viren erscheinen entsprechende Testungen kaum umsetzbar. Problematisch ist auch die Verfügbarkeit von Testsystemen und die Eignung der Tests. Kommerziell erhältliche Tests bzw. von Tiergesundheitsdiensten verwendete Testmethoden dienen in erster Linie der veterinärmedizinischen Seuchenüberwachung von Herden/Beständen; nur für eine begrenzte Auswahl der potenziell vorkommenden Viren sind ausreichend sensitive Tests überhaupt verfügbar.

Aufgrund des Risikos einer Virusübertragung und den aufgezeigten Schwierigkeiten zur hinreichenden Minimierung dieses Risikos wird die Implementierung von virusabreichernden bzw. -inaktivierenden Schritten in die Herstellungsprozesse der xenogenen Organextrakte zur Gewährleistung der Virussicherheit daher als zwingend erforderlich angesehen.

Die parenterale Applikation der xenogenen Organextrakte birgt auch das Risiko, dass nicht nur bekanntermaßen zoonotische Viren ein Infektionsrisiko für den Patienten darstellen, sondern durch Umgehung der natürlichen Speziesbarrieren möglicherweise auch bisher nicht als zoonotisch eingestufte Viren eine Infektion beim Menschen auslösen könnten. Weiterhin ist es möglich, dass Viren, die bisher nicht als zoonotisch bekannt sind, sich durch Mutationen verändern und damit die Fähigkeit erhalten, die Artengrenze zu überwinden. Eine quantitative Bestimmung des Risikopotenzials der verschiedenen Viren zur Überschreitung von Speziesgrenzen ist nicht möglich. Sollte ein solcher Fall auftreten, bei dem ein bisher nicht als zoonotisch eingestuftes Virus eine Infektion beim Menschen auslöst, könnte im schlimmsten Fall auch eine Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgen, damit würde auch ein Risiko für die öffentliche Gesundheit entstehen.

TSE-Erreger

Bezüglich des Infektionsrisikos durch TSE-Erreger ist entsprechend den arzneimittelrechtlichen Vorgaben (Ph.Eur. 5.2.8. „Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel“) ein

Verzicht auf die Verwendung von Rindermaterialien sowie anderen Wiederkäuermaterialien zu fordern, sofern nicht hinreichend belegt werden kann, dass eine Verwendung dieser Materialien unabdingbar ist. Insbesondere dürfen Gewebe der Kategorie A (hochinfektiöse Gewebe) und daraus gewonnene Stoffe für die Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen nicht verwendet werden. Aus Sicht des BfArM erscheint es unter Berücksichtigung der vorhandenen Datenlage zweifelhaft, eine Rechtfertigung zur Verwendung der unterschiedlichsten Organen oder Geweben von Rindern, Schafen oder Ziegen zu erbringen, da für die xenogenen Organextrakte kein Wirksamkeitsbeleg erbracht ist und die von den Herstellern postulierte Wirkungen organ- aber nicht speziesspezifisch sind. Eine Beurteilung, ob die Verwendung von Wiederkäuermaterialien gerechtfertigt ist, kann nicht losgelöst von einem Wirksamkeitsbeleg erfolgen, auch wenn weitere Aspekte bei der Risikobewertung zu berücksichtigen sind, wie z.B. Herkunft, Haltebedingungen, Alter und eventuell Genotyp der Tiere, Art der verwendeten Organe, Schritte in der Herstellung zur Inaktivierung/Entfernung des infektiösen Agens.

Bakterien und Parasiten

Tiere bzw. Organe zur Gewinnung von xenogenen Organextrakten können mit einer Vielzahl von Bakterien, Pilzen und Parasiten kontaminiert sein, daraus resultiert ein mikrobielles Infektionsrisiko. Durch Testungen sind die Mikroorganismen i.d.R. nur unzureichend zu identifizieren und quantifizieren. Die Sterilität von xenogenen Organextrakten ist deshalb nur durch terminale Sterilisation oder Sterilfiltrationen in Verbindung mit weiteren Maßnahmen zur Minimierung mikrobieller Kontaminationen zu erreichen. Präparate, bei denen solche Schritte nicht im Herstellungsprozess implementiert sind, können nicht als steril angesehen werden. Nur wenn sichergestellt werden kann, dass die Ausgangsmaterialien steril sind und unter aseptischen Bedingungen hergestellt wird, kann auf eine terminale Sterilisation/Sterilfiltration verzichtet werden. Präparate, die diese Anforderungen nicht erfüllen, können nicht als steril angesehen werden.

7.2.3 Immunologische/allergische Nebenwirkungen

Bei Zulassungsanträgen von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung, die therapeutische Proteine oder andere potenziell immunogene Substanzen enthalten, ist die Untersuchung der Immunogenität und die mögliche Auswirkung auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unverzichtbar und wesentliches Kriterium bei der Nutzen-Risiko-Bewertung.

Prinzipiell besteht bei allen parenteral verabreichten xenogenen Organextrakten ein Risiko des Auftretens von immunologischen/allergischen Nebenwirkungen, insbesondere bei einer wiederholten Anwendung. Eine Minimierung des immunologischen/allergen Potentials der xenogenen Organextrakte ist nicht möglich, denn grundsätzlich ist davon auszugehen, dass bei parenteraler Verabreichung jedes Fremdprotein, aber auch andere Fremdstoffe wie bestimmte Lipid- oder Zuckerstrukturen, eine Immunantwort hervorrufen können. Potenziell schwerwiegende immunologische Reaktionen sind aufgrund der parenteralen Verabreichung von xenogenen Organextrakten zu erwarten und dieser Produktklasse inhärent. Auch durch die Erfüllung aller Anforderungen an die Qualität im Rahmen einer Herstellungserlaubnispflicht lassen sich diese Nebenwirkungen nicht verhindern. Die bereits im BGA-Gutachten aus dem Jahr 1994 beschriebenen immunologischen Risiken einer parenteralen Applikation von Frischzellen werden in dem vorliegenden Gutachten für xenogene Organextrakte bestätigt. Inwieweit sich die Immunogenität von klassischen Frischzellen, avitalen Zellen und Zellbruchstücken unterscheidet, ist mangels systematischer Untersuchungen und aufgrund der durch die Verwendung unterschiedlicher Spezies, Organe und Herstellungsprozesse bedingten

unterschiedlichen Zusammensetzung der Präparate unbekannt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass lösliche Proteine oft ein geringeres immunogenes Potenzial haben als Aggregate, größere Zellbestandteile oder ganze Zellen.

Wie das Beispiel Cronassial überdeutlich belegt, ist das Auftreten von schwerwiegenden immunologischen Nebenwirkungen bei der parenteralen Verabreichung von xenogenen Organextrakten kein theoretisches Risiko.

Es sind keinerlei klinische Studien bekannt, die eine potenzielle Assoziation zwischen xenogenen Organextrakten und Immunreaktionen adressieren, so dass Schweregrad und Häufigkeit von arzneimittelinduzierten immunologischen/allergischen Reaktionen nicht beziffert werden können. Belegt ist aber, dass schwerwiegende Nebenwirkungen in Form von bis zum Tode führenden immunologischen/allergischen Reaktionen auftreten können. Auch liegen Meldungen über schwerwiegende Nebenwirkungen vor. Die Berichte reichen von allergischen Reaktionen an der Injektionsstelle über Urticaria, Bronchospasmen, Tachykardien und Stevens-Johnson-Syndromen bis hin zum anaphylaktischen Schock mit Todesfolge.

Viele (Auto-) Immunerkrankungen entwickeln sich über einen längeren Zeitraum, so dass ein möglicher Zusammenhang mit einer Organotherapie nicht immer sicher erkannt wird. Im Falle der erlaubnisfreien Herstellung der xenogenen Organextrakte durch den anwendenden Arzt oder Heilpraktiker muss bei den Nebenwirkungsmeldungen eine hohe Dunkelziffer angenommen werden, da keine gesetzliche Meldeverpflichtung besteht und nicht davon auszugehen ist, dass der jeweilige behandelnde Arzt oder Heilpraktiker solche Meldungen vornimmt. Eine Untererfassung („underreporting“) der immunologischen Nebenwirkungen ist auch anzunehmen wegen der möglichen Latenzzeit zwischen Behandlung und Auftreten der Nebenwirkung.

7.3 Abwägung

Bei der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sind die (zu erwartenden/möglichen) schädlichen Wirkungen von xenogenen Organextrakten mit dem therapeutischen Nutzen zueinander in Beziehung zu setzen.

Da bei der Anwendung eines Arzneimittels Häufigkeit und Schwere von möglichen unerwünschten Reaktionen gegen den therapeutischen Nutzen abgewogen werden müssen, ist vorliegend zu konstatieren, dass dem wissenschaftlich nicht belegten Nutzen der Anwendung von xenogenen Organextrakten auf der Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse nachweislich teils erhebliche Risiken in Bezug auf die pharmazeutische Qualität sowie Infektionserreger und immunologische bzw. allergische Nebenwirkungen gegenüberstehen.

Zwar liegt hiermit nicht ohne weiteres ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis vor, jedoch ist unter Berücksichtigung des Gebots der Arzneimittelsicherheit der Grad des Risikos für den Patienten entsprechend in Abwägung einzubeziehen. Für die allergrößte Vielzahl von Erkrankungen, bei denen sich die Anwender derartiger Präparate eine Verbesserung eines krankheitswertigen Zustandes versprechen oder Anbieter eine Wirksamkeit der Behandlung mit xenogenen Organextrakten behaupten, stehen zugelassene und gut verträgliche Therapiealternativen zur Verfügung. In einigen Fällen von Zuständen, die sich eher als Befindlichkeitsstörungen darstellen dürften, und in denen derartige Therapien eingesetzt werden, dürfte strenggenommen nicht einmal ein Behandlungsbedarf bestehen. Im Hinblick darauf erscheint das Risiko, dass es durch immunologische/allergische Reaktionen zu möglicherweise irreversiblen Schäden bei Patienten kommt, unvertretbar groß.

Die Möglichkeiten, diese mit der Anwendung von xenogenen Organextrakten verbundenen Risiken durch Überwachungsmaßnahmen zu minimieren, sind demgegenüber begrenzt. Die möglichen Risikominimierungsmaßnahmen müssen im Lichte der geltenden Rechtslage möglich und durchsetzbar sein.

Nach geltender Rechtslage bedarf es für Ärzte und Heilpraktiker lediglich einer Anzeige nach § 67 AMG, um xenogene Organextrakte herzustellen. Die Einführung einer Herstellungserlaubnispflicht durch Erweiterung der Rückausnahme in § 13 Absatz 2b Satz 2 Nr. 1 AMG um die Produktgruppe „Zell- und Organextrakte“ würde nach hiesiger Einschätzung zwar eine mögliche Handhabe bieten, um grundlegende Qualitätsanforderungen durchzusetzen und zumindest im Bereich der mikrobiellen und viralen Infektionsrisiken risikominimierende Maßnahmen zu fordern. Eine Eindämmung der Risiken, die mit der Übertragung von Infektionserregern einhergehen, könnte durch eine Kombination von Maßnahmen wie dem Aufbau eines kontrollierten Tierbestandes, Implementierung von Schritten zur Virusinaktivierung/-abreicherung, terminale Sterilisation oder Sterilfiltrationen in Verbindung mit einer aseptischen Herstellung erreicht werden.

Bei xenogenen Organextrakten aus Wiederkäuermaterialien ist dem bisher nicht erbrachten Wirksamkeitsbeleg das Risiko einer TSE-Übertragung gegenüberzustellen. Die Verwendung von Materialien von Rindern, Schafen oder Ziegen bedarf einer Begründung. Die Verwendung insbesondere von Risikomaterialien ist nicht akzeptabel, denn die Unbedenklichkeit dieser Produkte ist nicht gewährleistet.

Potenziell schwerwiegende immunologische/allergische Nebenwirkungen sind aufgrund der parenteralen Verabreichung von xenogenen Organextrakten, die große Mengen Fremdprotein oder andere für das menschliche Immunsystem fremde Substanzen enthalten (z.B. Ganglioside), zu erwarten. Diese Art der potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen ist der Produktklasse inhärent und lässt sich auch durch die Erfüllung aller Anforderungen an die Qualität im Rahmen einer Herstellungserlaubnispflicht nicht verhindern. Die bereits im BGA-Gutachten aus dem Jahr 1994 beschriebenen immunologischen Risiken einer parenteralen Applikation von Frischzellen werden in dem vorliegenden Gutachten für xenogenen Organextrakte bestätigt. Inwieweit sich die Immunogenität von Frischzellen, avitalen Zellen, Zellbruchstücken und löslichen Zellbestandteilen unterscheidet, ist mangels systematischer Untersuchungen und aufgrund der durch die Verwendung verschiedener Spezies, Organe und Herstellungsprozesse bedingten unterschiedlichen Zusammensetzung der Präparate unbekannt. In jedem Fall ist jedoch das Risiko immunologischer/allergischer Reaktionen anzunehmen.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss folglich als ungünstig eingestuft werden.

8. Ergebnis

Für die Herstellung und parenterale Anwendung von xenogenen Organextrakten in Deutschland wird die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wissenschaftlich als nicht belegt angesehen.

Auf der Basis der hier vorliegenden Erkenntnisse kommt das BfArM zu der Auffassung, dass die parenterale Anwendung von xenogenen Organextrakten im Sinne des § 5 und § 25 Abs. 2 Nr.5 AMG ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist und mit medizinisch nicht vertretbaren Risiken verbunden ist.