

Neue Therapiekonzepte durch autologe Blutkomponenten – dargestellt am Beispiel vom „Autologen Platelet Gel“ (APG)*

Novel therapeutic concepts based on autologous blood components – exemplified by autologous platelet gel (APG)

D.F.M. Kuhn¹, H. Braun¹, B. Fengler¹, U. Taborski² und G. Hempelmann¹

¹ Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann)

² Deutsche Gesellschaft für Humanplasma, Blut- und Plasmazentrum Koblenz

► **Zusammenfassung:** APG wurde in den frühen 70er Jahren des letzten Jahrhunderts als Nebenprodukt der Multikomponenten-Apherese entwickelt. Autologes Platelet Gel (APG) ist eine Matrix aus Fibrin und aggregierten Thrombozyten, welche initial nur als Wundverschluss eingesetzt wurde. Daneben werden aufgrund der durch Thrombin und Kalzium bedingten Thrombozytenaggregation im Gel Wachstumsfaktoren freigesetzt. Es gibt klinische Hinweise darauf, dass diese Wachstumsfaktoren die Wundheilung beschleunigen, indem die Gewebevaskularisierung durch eine erhöhte Angiogeneserate verbessert wird. Daneben wirkt APG hämostatisch und bewirkt einen lymphatischen Verschluss. Dieser Effekt vermindert nicht nur die Serombildung in den Wunden, sondern reduziert auch das postoperative Schmerzniveau. Die intraoperative Herstellung von APG zum Zwecke der lokalen Anwendung als Quelle von Wachstumsfaktoren, die der Förderung der akuten und chronischen Wundheilung dienen, ist Teil der sogenannten perioperativen autologen Hämotherapie und unterliegt zunächst deren rechtlichen Rahmenbedingungen. Durch die 12. Novelle des Deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) und der Revision des Deutschen Transfusionsgesetzes (TFG) wurden die rechtlichen Anforderungen für die Herstellung und Anwendung autologer Blutprodukte deutlich verschärft. Für die Herstellung von APG ist es entscheidend, ob es sich hierbei um eine Arzneimittelherstellung im Sinne des AMG handelt. Falls ja, ist es unschwer nachzuvozziehen, dass die meisten operativen Abteilungen Deutscher Krankenhäuser nicht in der Lage sind, die rechtlichen Rahmenbedingungen einer intraoperativen Arzneimittelherstellung zu erfüllen. Leider hat der Gesetzgeber es bisher versäumt, für diese neuen Verfahren klare rechtliche Rahmenbedingungen zu definieren. Dies kann für Deutschland nicht nur das faktische Ende der klinischen Anwendung perioperativer autologer Blutkomponententherapien bedeuten, sondern auch einen Durchführungsstopp der geforderten kontrollierten Studien der Evidenzklasse I zum Nachweis klinischer Sicherheit und Effektivität bewirken. Das Konzept der „Near Patient Unit“ ist neu,

und daher klinisch bisher noch nicht etabliert. Es definiert für die perioperative autologe Hämotherapie die rechtlichen Mindestvoraussetzungen, nach denen APG gemäß der Hämotherapie-Richtlinien der Bundesärztekammer sicher hergestellt und angewendet werden kann, und zwar außerhalb des Geltungsbereiches von AMG und TFG. Diese sind: Kein „In-Verkehr-bringen“ an Dritte, eine strikte Personenidentität bei der Herstellung und Anwendung, die Ausübung ausschließlich durch zur Ausübung der ärztlichen Heilkunde befugte Personen und ein unmittelbarer Zusammenhang mit der Operation als Bestandteil der Methode. Durch Anpassungen des AMG und TFG sollte der Gesetzgeber rechtlich einwandfreie Rahmenbedingungen schaffen, damit für die klinischen Anwender bei der Durchführung der perioperativen autologen Hämotherapie Rechts-sicherheit geschaffen wird.

► **Schlüsselwörter:** Autologes Thrombozyten-Gel – APG – Wachstumsfaktoren – Wundheilungsstörungen – Blutkomponenten – Apherese.

► **Summary:** Autologous platelet gel (APG) was developed in the early 1970's as a by-product of the multi-component apheresis, so-called. APG is a matrix composed of fibrin and platelets, and was initially used as a wound sealant. Thrombin and calcium cause platelet aggregation, with the releases of growth factors in the gel. There is clinical evidence for assuming that the growth factors enhance wound healing by stimulating tissue vascularity by increasing the rate of angiogenesis. In addition, APG has a haemostatic effect and causes lymphatic sealing. This leads to reduced seroma formation, and thus to less postoperative pain. The intra-operative production of APG for local application and as a source of growth factors that promote wound healing, forms part of the perioperative autologous haemotherapy, and is subject to the legal regulations applicable in Germany. The 12th amendment of the German drug law and the latest revision of the German transfusion

* Rechte vorbehalten

► act have tightened the legal requirements for the production and application of autologous blood products. An important legal question is whether such procedures must be considered drug production as defined by the German drug law, or not. If yes, it is obvious, that most German hospitals cannot comply with the legal stipulations for intra-operative drug production. Because German legislators have so far not come up with a clear legal definition of the status of novel perioperative autologous blood products, this could result in the end of the use of such techniques in our clinical routine, and a situation in which no "evidence class one study" can be conducted to investigate the safety and efficacy of these novel procedures. The concept of the "near patient unit" is new, and therefore not yet established clinically. For perioperative autologous haemotherapy this concept defines the minimum legal requirements for the safe production and application of autologous blood products outside the scope of both the German drug law and the German transfusion act, but still in conformity with the most recent guidelines on haemotherapy, as published by the German Medical Council. The legal end points are: No distribution to a third party, unambiguous personal identity for the production and application, conducted exclusively by qualified medical staff, and an immediate relationship to the planned operation as an integral part of the method. The German legislator needs to modify both the German drug law and the German transfusion act in such a way as to provide legal certainty for the user of perioperative haemotherapy.

► **Keywords:** Autologous Platelet Gel – Growth Factors – Chronic Wounds – Blood Components – Apheresis.

Theoretische Grundlagen, experimentelle Daten, klinische Ergebnisse

Theoretische Grundlagen

Das Konzept der Anwendung von APG wurde in den frühen 70er Jahren des letzten Jahrhunderts entwickelt, zu einer Zeit als die Multikomponenten-Apherese in der Medizin verfügbar war [1,2]. Mittlerweile wurden von verschiedenen Medizinprodukte-Herstellern Geräte entwickelt (z. B.: Angel® Fa. Sorin-Group; Magellan®, Fa. Medtronic), welche CE-zertifiziert sind und auf dem Europäischen Markt zur Herstellung von APG eingesetzt werden. Bei diesen Geräten wurde der Aphereseprozess weitgehend automatisiert. Prinzipiell werden für die Herstellung von APG zwei Komponenten benötigt: Zum einen eine möglichst hohe Anzahl an Thrombozyten und

zum anderen autologes Thrombin, damit diese Thrombozyten aktiviert werden können. Der Herstellungsprozess sieht folgendermaßen aus: Während des Apheresevorgangs wird das vom Patienten entnommene Vollblut (variabel zwischen 40 und 180ml), welchem Antikoagulanz (Natrium-Zitrat, ACD-A) zugemischt wurde, mittels Zentrifugation in drei Fraktionen aufgetrennt: Neben der Fraktion der Erythrozyten (RBC) werden thrombozytenarmes Plasma (PPP) und thrombozytenreiches Plasma (PRP) gewonnen. Die Zentrifugation reichert die Thrombozyten in der PRP-Fraktion um das 5-6-fache des Ausgangswertes an. Somit befinden sich bei allen Patienten mit normalen Thrombozytenzahlen mehr als 1 Million Thrombozyten pro μl im PRP. Allerdings befinden sich produktionstechnisch bedingt auch noch weiße Blutkörperchen in der PRP-Fraktion (Abb. 1).

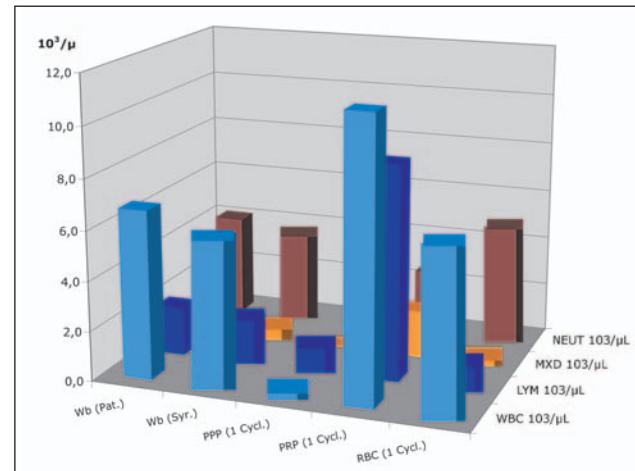


Abb. 1: Anteil der weißen Blutkörperchen in den drei Fraktionen der Multikomponenten-Apherese aus Vollblut. Hergestellt mittels der Angel (Sorin Group). Wb (Pat.) = Vollblut Patient, Wb (Syr.) = Vollblut Spritze, PPP (1 Cycle) = Thrombozyten armes Plasma, PRP (1 Cycle) = Thrombozyten reiches Plasma, RBC (1 Cycle) = Erythrozytenfraktion, WBC = Zahl der weißen Blutkörperchen, LYM = Zahl der Lymphozyten, MXD = Mixed Zellen, NEUT = Neutrophile Granulozyten.

Autologes Thrombin wird aus der PPP-Fraktion mittels Alkohol, Kalzium und negativ geladener Oberflächen von Keramikkügelchen gewonnen. Durch die Vermischung der Thrombozyten mit dem autologen Thrombin entsteht nicht nur ein dichtes Fibrinnetz in Form des Thrombozyten-Gels, sondern es werden auch aus den alpha- und beta-Granula der Thrombozyten deren Inhaltstoffe in dieses Gel freigesetzt. Die Dauer des gesamten Herstellungsprozesses richtet sich nach dem Ausgangsvolumen des prozessierten Vollblutes und beträgt im arithmetischen Mittel 47 Minuten. Auch ►

- die Menge des hergestellten APG richtet sich nach dem Ausgangsvolumen und beträgt ca. 10% des eingesetzten Vollblutes.

Zu den freigesetzten Inhaltsstoffen der Thrombozyten zählen neben den Vasokonstriktoren Thromboxan und Serotonin auch verschiedene Wachstumsfaktoren. Obwohl im PRP bislang mindestens 15 verschiedene Wachstumsfaktoren identifiziert werden konnten, gehören der Platelet derived growth factor (PDGF), der Transforming growth factor (TGF) und der Epithelial growth factor (EGF) anteilmäßig zu den hauptsächlichen Wachstumsfaktoren [3]. Der PDGF besteht aus drei Subtypen (PDGFaa, PDGFbb, PDGFab). Diese Faktoren sind die zentralen Regulatoren zur Initiierung der Wundheilung. Diese geschieht, indem neben den undifferenzierten Stammzellen auch die Endothelzellen zur Zellteilung stimuliert werden und somit auch die Angiogenese aktiviert wird [4,5,6,7]. Vom TGF existieren zwei Subtypen (TGF-b1, TGF-b2), welche im Bindegewebe hauptsächlich verschiedene mesenchymale Stammzellreihen zur Zellteilung stimulieren. Auch der EGF stimuliert die Zellteilung, die Angiogenese und die Aktivität von Kollagenasen. Der genaue Wirkmechanismus der oben genannten Wachstumsfaktoren konnte aber bislang noch nicht im einzelnen geklärt werden.

Therapeutische Angiogenese durch APG

Beim gesunden Menschen wird die Angiogenese durch eine Reihe von Stimulatoren und Inhibitoren reguliert. Das Konzept der therapeutischen Angiogenese sieht vor, mittels eines Überangebotes autologer Wachstumsfaktoren die Angiogenese zu aktivieren und somit die endogene Wundheilung zu fördern [8]. Während die Angiogenese durch Wachstumsfaktoren (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), PDGF, TGF, EGF) stimuliert werden kann, gibt es endogene Faktoren, welche die Angiogenese inhibieren. Hierzu zählen das Interferon α/β , die Tissue Inhibitors of Metalloproteases (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3) sowie das Angiostatin und Endostatin, welche proteolytische Spaltprodukte größerer Proteine sind (Antithrombin, Plasminogen, Kollagen XVIII). Diese größeren Proteine besitzen selbst keine antiangiogenetische Aktivität [9].

Es gibt Grund zu der Annahme, dass insbesondere Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Wundheilungsstörungen (Adipöse Patienten, Diabetiker, Patienten mit Arteriosklerose oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung) von der Anwendung von APG profitieren, sowohl als prophylaktische Maßnahme bei akuten Operationswunden als auch zur Therapie chronischer Wunden. Die Entwicklung erfolgreicher Therapieverfahren zur Be-

handlung akuter und chronischer Wunden ist insoweit von Bedeutung, da die Anzahl betroffener Patienten mit jedem Jahr zunimmt (Tab. 1).

Tab. 1: Wundarten und deren Inzidenz in der EU: aus Medtech Inside Wound management 2003.

Wundarten	Inzidenz pro 10.000 Population	Jährliche Zunahmen
Chirurgische Wunden	423	2,1 %
Traumatische Wunden	62	1,4 %
Verbrennungen (ambulant)	42	0,5 %
Verbrennungen (stationär)	1,8	0,7 %
Druck Ulcerationen	52	5,2 %
Venöse Ulcerationen	30	5,3 %
Arterielle / Diabetische Ulcerationen	24	3,2 %
Amputationen	1,5	0,5 %

Experimentelle Daten

Yonce et al. konnten in einer In-vitro-Studie zeigen, dass bei Gewebeschnitten aus einer Rinder-Aorta innerhalb von sieben Tagen die Anzahl von Gefäßen aus der Aorta durch die Applikation von APG im Vergleich zum Nährmedium signifikant gesteigert wird [10].

Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte in einer tierexperimentellen Studie an Schweinen den Einfluss einer einmaligen Applikation von APG auf den Heilungsprozess artifizieller transkutaner Wunden. Dabei wurde die Wundgröße nach 14 und 28 Tagen vergleichend ausgemessen. In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Wunden der Verum-Tiere im Vergleich zu den Kontrollen nach 14 Tagen um 38% kleiner waren und nach 28 Tagen um 63% [11].

Die Ergebnisse experimenteller Studien zu diesem Thema sind uneinheitlich und lassen deshalb keine einheitliche Interpretation zu. Auch in einer eigenen tierexperimentellen Studie (explorativ, prospektiv und doppelblind kontrolliert) am Kaninchen (White New Zealand Rabbit) konnte eine klare therapeutische Effektivität von APG auf die Angiogenese nicht nachgewiesen werden. In dieser Studie wurde der Einfluss einer einmaligen operativen Applikation von APG auf den prozentualen Anteil von Gefäß-Endothelzellen des Endometriums im Uterus untersucht. Als Arbeitshypothese wurde im Verlauf der Studie ein kontinuierlicher Anstieg des prozentualen Anteils der Gefäß-Endothelzellen im Uterus der mit APG behandelten Kaninchen erwartet, sowohl im Vergleich zum nicht behandelten zweiten Horn der gleichen Gebärmutter als auch zum jeweiligen Kontrolltier. Der Peak der Gefäßneubildung wurde am 8. Tag nach der Behandlung erwartet. Das experimentelle Design sah folgendermaßen aus:

► Die Herstellung und operative Applikation des APG in das rechte Uterushorn (das linke diente als Kontrolle) erfolgte in kurzer Allgemeinnarkose der Tiere. Es wurden vier Gruppen zu je drei Tieren gebildet und die Tiere gruppenweise jeweils nach 2, 4, 6 und 8 Tagen getötet und anschließend die Gewebe-proben entnommen. Nach initialer Lagerung in Formalin wurden die Gewebeproben in Paraffin eingebettet und hieraus 5 µm-Schnitte angefertigt. Die Auswertung erfolgte mittels immunhistochemischer Anfärbung (APAAP) unter Verwendung des Antikörpers Vimentin (1:100), welcher spezifisch für Gefäß-Endothelzellen ist. Von diesen Anfärbungen wurden lichtmikroskopisch bei 20-facher Vergrößerung digitale Farbaufnahmen (Fläche: 91000 µm², 8 Bilder pro Schnitt) angefertigt. Anschließend wurden diese Aufnahmen in Schwarz-Weiß-Bilder gewandelt und mit Hilfe einer digitalen Software (analySYS Version: Docu.3.2) eine Berechnung des prozentualen Anteils von Gefäß-Endothelzellen, welches der 50 - 135 nm Phase entspricht, durchgeführt (Abb. 2).

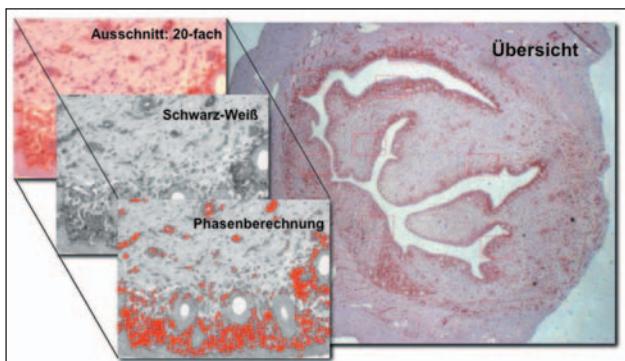


Abb. 2: Schritte zur digitalen Auswertung immunhistochemisch angefärbter Gewebeschnitte des Kaninchen-Uterus.

Entgegen unseren Erwartungen ergab die Auswertung, dass alle der untersuchten Proben um den physiologischen, zyklusabhängigen Erwartungswert der Tiere (bis zu 15% Gefäß-Endothelzellen) schwankten. In diesem Design konnte somit kein Einfluss von autologem Thrombozyten-Gel auf die Neubildung von Gefäß-Endothelzellen gezeigt werden (Abb. 3).

Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich in zwei Richtungen bewerten, entweder hat APG keinen Einfluss auf die Neubildung von Gefäßen im Uterus der Kaninchen oder aber das intakte Oberflächenepithel hat die Penetration der im APG vorhandenen Wachstumsfaktoren in das Endometrium verhindert.

Klinische Ergebnisse:

Die überwiegende Anzahl klinischer Studien über den Einsatz von APG wurden aus dem Bereich der

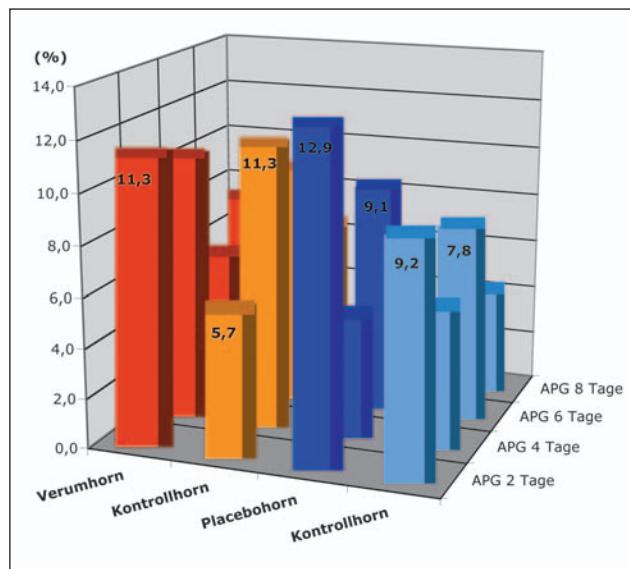


Abb. 3: Prozentualer Anteil der Gefäß-Endothelzellen im Endometrium des Kaninchen-Uterus 2, 4, 6 und 8 Tage nach einmaliger Applikation von Autologem Thrombozyten-Gel. Verum-Horn und Kontroll-Horn im Vergleich.

Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie veröffentlicht. Insbesondere die Arbeitsgruppe um Marx RE et al. (University of Miami School of Medicine) konnte zeigen, dass die Applikation von APG die Knochenneubildung fördert [12]. Auch im Rahmen orthopädischer Operationen (traumatischer Verlust von Knochensubstanz, Förderung der Ossifikation bei Spondylodesen) wurde der Versuch unternommen, die Osteogenese durch die lokale Applikation von APG zu steigern [13]. Hier widersprechen allerdings die klinischen Ergebnisse der Oralchirurgie denen aus der Orthopädie. Während Franchini et al. für kieferorthopädische Eingriffe eine osteoinduktive Eigenschaft von APG in der rekonstruktiven Knochenchirurgie zeigen konnten [14], wurde dies für orthopädische Eingriffe bisher nicht gezeigt. So berichten Carreon et al. sowie Castro in zwei unterschiedlichen Arbeiten darüber, dass die Applikation von APG bei ihren Patienten keinen messbaren Einfluss auf deren Knochenneubildung hatte [15, 16].

Für den Bereich der akuten und chronischen Wundheilung sind die Ergebnisse aus klinischen Studien einheitlicher. So konnten Serra et al. für chronische Wunden zeigen, dass die Applikation von APG die Wundheilung beschleunigt [17]. Das gleiche gilt auch für die Behandlung akuter Operationswunden bei Patienten, die zu Wundheilungsstörungen neigen [18].

Es muss aber festgestellt werden, dass der überwiegende Teil der veröffentlichten Studien nicht den Anforderungen von „Evidenz-Klasse-1-Studien“ ►

► entspricht. Für eine abschließende Bewertung der Effektivität von APG zur Förderung der akuten und/oder chronischen Wundheilung ist es aber unabdingbar, genau solche Studien zu initiieren. Die geänderte Rechtslage hat in Deutschland die Bedingungen der Durchführbarkeit solcher Studien erheblich erschwert, wenn nicht praktisch unmöglich gemacht. Nicht zuletzt aus diesen Überlegungen wurde das Konzept der „Near Patient Unit“ entwickelt.

Rechtliche Voraussetzung zur Herstellung und Anwendung von APG in Deutschland

Die perioperative autologe Hämotherapie wird durch das Arzneimittelgesetz (AMG) [19], das Transfusionsgesetz (TFG) [20] sowie die Hämotherapie-Richtlinien der Bundesärztekammer [21] in den jeweils gültigen Fassungen geregelt. Zunächst einmal ist APG in seiner Eigenschaft als Vollblutderivat und Quelle von Wachstumsfaktoren, die die Gewebeheilung fördern sollen, gemäß § 2 (Arzneimittelbegriff) und § 4, Abs. 2 (sonstige Begriffsbestimmungen) AMG in Verbindung mit § 2 (Begriffsbestimmungen) des TFG ein Arzneimittel. Wer ein Arzneimittel herstellen möchte, benötigt demnach gemäß § 13 Abs. 1, Satz 1 (Herstellungserlaubnis) AMG eine Herstellungserlaubnis der nach Landesrecht zuständigen Behörde. Allerdings ist die Notwendigkeit einer Herstellungserlaubnis gemäß § 13 Abs. 1, Satz 3 AMG an den Tatbestand – Abgabe an Dritte – gebunden. Bei strikter Identität von Hersteller und Anwender entfällt das Erfordernis der Herstellungserlaubnis. Nicht dagegen entfällt aber die Verpflichtung, der zuständigen Behörde gemäß § 67 Abs. 1 AMG die Herstellung von Arzneimitteln anzugeben mit der Rechtsfolge, dass diese Herstellung aufgrund § 64 Abs. 1 AMG grundsätzlich der Überwachung durch die zuständige Behörde unterliegt. Durch die 11. AMG-Novelle vom 21. August 2002 wurde ein neuer Paragraf in das AMG aufgenommen, welcher Ausnahmen vom Anwendungsbereich des AMG definiert. Gemäß § 4 a Nr. 3 (Ausnahmen vom Anwendungsbereich) AMG findet dieses Gesetz keine Anwendung, wenn die Herstellung und Anwendung von APG unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des behandelnden Arztes geschieht und Teil des operativen Eingriffs ist. Dies wäre sogar der Fall, wenn für die Dauer der Operation das Produkt zwischengelagert würde.

Auch wenn die Entnahme des autologen Blutes als Ausgangsmaterial als ein eigenständiger Arbeitsvorgang erfolgt, bleibt sie doch Bestandteil des operativen Eingriffs. Insofern liegen für die Herstellung und Anwendung von APG ganz identische Bedingungen vor, wie bei der maschinellen Auto-

transfusion, welche prinzipiell auch ein eigenständiger Arbeitsvorgang ist und nicht als Arzneimittelherstellung klassifiziert wurde.

Wenn das AMG keine Anwendung findet, gilt dies automatisch auch für das TFG [22,23]. Eine Präparation, die autologes Blut oder autologe Blutbestandteile als wirksame Bestandteile enthält, ist nur dann ein Blutprodukt im Sinne des TFG, wenn sie ein Arzneimittel ist.

Diese Rechtsinterpretation gilt natürlich nur für eine intraoperative Herstellung von APG als Teil der operativen Verfahrens, bei dem der Chirurg das von ihm hergestellte Produkt auch unmittelbar beim Patienten anwendet, ohne es an Dritte weitergegeben zu haben. Besteünde dagegen keine Personenidentität zwischen den Ärzten, die APG herstellen, und denen, die diese Präparationen anwenden, würde automatisch das AMG in Kraft treten, und es müsste eine Herstellungserlaubnis beantragt werden.

Unabhängig von der Frage einer eventuellen Arzneimittelherstellung ist APG ein Blutprodukt und somit Teil der perioperativen autologen Hämotherapie. Selbstverständlich muss jeder Anwender von APG sicherstellen, dass sowohl die Produktqualität als auch die Produktsicherheit gewährleistet ist. Dies wird nach gängiger Rechtssprechung dadurch sichergestellt, dass bei dessen Herstellung und Anwendung die aktuellen Hämotherapie-Richtlinien (RiLis) der Bundesärztekammer (BuÄK) angewendet wurden. Somit haben sich die RiLis zunehmend als Parallelnorm mit Gesetzescharakter entwickelt. In der aktuellen Fassung wird erstmalig die Pflicht der Qualitätssicherung definiert und somit die Einbindung dieser Verfahren in das transfusionsmedizinische Qualitätssicherungsmanagement des jeweiligen Krankenhauses.

Konkret bedeutet dies, dass der APG herstellende Arzt auch als Transfusionsbeauftragter tätig sein muss und gleichzeitig Mitglied der Transfusions-Kommission ist. Auch muss er ein Qualitätsmanagement-Handbuch und Arbeitsanweisungen (SOPs) erstellen und, falls erforderlich, entsprechende Mitarbeiter Schulungen durchführen. Somit unterscheidet sich die Herstellung von APG grundsätzlich nicht von der Herstellung sonstiger autologer Produkte, auch wenn hierbei AMG und TFG ausdrücklich keine Anwendung finden. Es gelten daher gleichfalls die im zweiten Abschnitt des Gesetzes zur Regelung des Transfusionswesens (TFG) vom 01. Juli 1998, zuletzt geändert durch das Gesetz vom 10. Februar 2005 im § 15 aufgestellten Anforderungen an die Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen. Insbesondere muss darauf hingewiesen werden, dass gemäß der gelgenden Hämotherapie-Richtlinien, nicht auf die Untersuchung des Patienten auf Humanes ►

► Immunodefekt Virus (HIV), Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus-Antikörper verzichtet werden kann. Allein die Einhaltung dieser Regularien stärkt die widerlegliche Vermutung in dem Sinne, dass das Blutprodukt nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik hergestellt wurde (§§ 12, 18 TFG) und begründet für den Anwender eine Haftungsimmunisierung im möglichen Schadensfall. Bedauerlicherweise wurde es in der Revision des TFG vom November 2005 versäumt, in § 28 (Ausnahmen vom Anwendungsbereich) die perioperativen autologen Verfahren aufzuführen. Dass aber sowohl homöopathische Eigenblutprodukte als auch Eigenblutprodukte zur Immuntherapie, nicht aber die sonstigen perioperativen autologen Verfahren wie die maschinelle Autotransfusion, genannt wurden, ist angesichts der Verbreitung dieses perioperativen autologen Verfahrens unverständlich.

Durchführung klinischer Studien

Gemäß der EU-Richtlinie 2001/20/EG vom 4. April 2001 (Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln) wurden entsprechende gesetzliche Änderungen in der zwölften Novelle zur Änderung des Arzneimittelgesetzes „12. AMG-Novelle“ vom 30. Juli 2004, seit dem 6. August 2004 in Kraft gesetzt. Gleichzeitig wurden die internationalen Leitlinien zu Good Clinical Practice (ICH-GCP) in nationales Recht überführt und müssen somit im gesamten EU-Raum bei allen klinischen Arzneimittelprüfungen Anwendung finden. Das AMG gilt für alle klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln. Gemäß § 40 ff (Allgemeine Voraussetzungen) AMG ist eine klinische Prüfung:

... bei Menschen (ist) jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische und pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.

Unter § 40 ff AMG findet sich auch eine Definition des Sponsors:

.... ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt.

Ein solcher Sponsor ist für die Durchführung einer klinischen Prüfung zwingend erforderlich und hat eine Residenzpflicht in der EU. Wichtig ist, dass der

Sponsor als Voll-Hafter die Gesamt-Verantwortung für die klinische Prüfung trägt (Ethik-Votum, Genehmigung durch die Bundesoberbehörde (PEI), Einhaltung der GCP sowie der Dokumentations- und Mitteilungspflicht). Der Leiter der klinischen Prüfung als Funktion ist nur noch für multizentrische Studien definiert.

Weiterhin besteht eine doppelte Genehmigungspflicht. Keine klinische Prüfung eines Arzneimittels darf ohne Genehmigung durch die Bundesoberbehörde (BOB) und positive Bewertung durch eine Ethik-Kommission begonnen werden. Gleches gilt auch für nachträgliche Änderungen, falls Auswirkungen auf Sicherheit, Auswirkungen auf Aussagekraft oder die Unbedenklichkeit der Prüfpräparate sowie wesentliche organisatorische Änderungen geplant werden. Ein Versagen bzw. Widerruf der Genehmigung ist möglich (Tab. 2).

Tab. 2: Organisatorische Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien gemäß §40ff AMG zum Schutz des Menschen bei klinischen Prüfungen.

AMG (ab 12. Novelle vom April 2004)

Kapitel 6: Schutz des Menschen bei klinischen Prüfungen

- § 40 ff.: Allgemeine Voraussetzungen

Für alle klinischen Prüfungen wird künftig Good Clinical Practice in vollständiger Form gelten, dies schließt Therapieoptimierungsstudien (Investigator Initiated Studies) mit ein.

Erweitertes Genehmigungsverfahren für Studien:

- Votum der Ethik-Kommission
- Votum der Bundesoberbehörde (PEI)
- Zuweisung einer EudraCT-Datenbank-Nummer
- Definition eines Sponsors (Vollhafter, natürliche oder juristische Person)
- Ausnahme (Nicht interventionelle Studien – Anwendungsbeobachtungen).

Obwohl die EG-Richtlinie 2001/20/EG ausdrücklich vorsieht, dass die Mitgliedsstaaten der EU Erleichterungen für nicht-kommerzielle Studien schaffen dürfen, sind solche bei der 12. AMG-Novelle nicht umgesetzt worden. Als einzige Ausnahme wurde die sogenannte nicht-interventionelle Studie (Anwendungsbeobachtungen) definiert, für die weiterhin das vereinfachte Genehmigungsverfahren gilt.

Gemäß der allgemeinen Forderung nach klinischen Studien der Evidenzklasse I sind die noch unter vertretbarem Aufwand erlaubten Anwendungsbeobachtungen für die Implementierung aller neuen, innovativen Verfahren nicht zielführend. Sie sind weder geeignet, in führenden Fach-Journalen zur Publikation akzeptiert zu werden, noch können sie als Argument dafür dienen, bestehende Therapiekonzepte zu optimieren. Insbesondere werden die ►

► Kostenträger die neuen Therapiekonzepte solange nicht als erstattungsfähiges Verfahren in ihre Leistungskataloge aufnehmen, bis deren therapeutische Effektivität durch prospektive kontrollierte klinische Studien bewiesen worden ist.

Für kommerzielle Untersuchungen, aber auch für Investigator Initiated Studies (nicht-kommerzielle, wissenschaftsgetriebene Therapieoptimierungsstudien) bedeutet dies, dass neben der Definition verantwortlicher Sponsoren weit höhere logistische, zeitliche und erhebliche finanzielle Mehrbelastungen anzusetzen sind, als in den vergangenen Jahren.

Kein Krankenhaus in Deutschland kann dies unter den momentanen wirtschaftlichen Rahmenbedingungen leisten, und somit besteht die Gefahr des faktischen Endes der Verbreitung dieser innovativen autologen Therapiekonzepte in Deutschland.

Rechtliche und organisatorische Voraussetzungen einer NPU

Das Konzept der patientennahen Versorgungseinheit perioperativer autologer Verfahren (Near Patient Unit) wurde entwickelt, um auch unter den aktuellen Gesetzen Randbedingungen zu definieren, innerhalb denen APG und andere innovative autologe Präparate sicher, effektiv und kostengünstig hergestellt werden können. Wichtig hierbei ist zunächst die Unterscheidung zwischen präoperativen und perioperativen Verfahren, da in einer NPU ausschließlich perioperative autologe Produkte, ob etabliert oder innovativ, hergestellt und angewendet werden sollen. Diese werden als patientennahe Verfahren definiert. Im Gegensatz hierzu wenden Blutbanken und Eigenblutspendeeinrichtung im hohen Maße sichere, standardisierte Verfahren an, die man als „patientenfern“ bezeichnen kann, da die mittels dieser Techniken hergestellten Eigenblutkomponenten mitunter über Wochen zwischengelagert werden müssen, bevor sie dem Patienten verabreicht werden. Zur Sicherstellung der Produktsicherheit und Produktqualität wurden diese Verfahren in den Hämotherapie-Richtlinien der Bundesärztekammer in den letzten Jahren konkret abgebildet und damit Rechtsicherheit geschaffen.

Für neue, innovative autologe Therapiekonzepte (Autologer Fibrinkleber, Autologes Thrombozyten-Gel) ist dies nicht der Fall. Hier fehlen konkrete Angaben zur Definition des entsprechenden „State of the art“. Da solche Kriterien auch für zugelassene Verfahren im Wesentlichen nur durch kontrollierte Studien definiert werden können, gefährdet die Neudefinition des § 40 ff AMG die weitere Entwicklungsarbeit für diese Produkte. Es ist leicht nachvollziehbar, dass sich unter den heute gültigen rechtlichen Rahmenbedingungen die maschinelle ►

JETZT FÜR SIE VERFÜGBAR!



Ihr Neues Autotransfusionskonzept



25 Jahre kontinuierliches Engagement
in der Maschinellen Autotransfusion



SORIN GROUP DEUTSCHLAND GmbH

Lindberghstraße 25, D-80939 München

Tel.: 089/323 01 - 0, Fax: 089/323 01 - 100

www.sorin.com, MAT@sorin.com

► Autotransfusion nie als anerkanntes autologes Verfahren in der klinischen Versorgung hätte etablieren können.

Folgerichtig beschreibt das Konzept der NPU organisatorische und rechtliche Randbedingungen für die Herstellung und Anwendung von perioperativen autologen Blutprodukten außerhalb des Geltungsbereiches des AMG. Auch ohne Gültigkeit des AMG und TFG stellt das Konzept der NPU sicher, dass innovative autologe Verfahren in der klinischen Versorgung auch weiterhin Verbreitung finden und dass insbesondere auch klinische Studien anhand bewährter Strukturen durchgeführt werden können. Wie in allen Eigenblutspendeeinrichtungen wird auch innerhalb der NPU im Rahmen der Herstellung autologer Blutprodukte deren Qualität und Sicherheit gemäß dem Stand der Wissenschaft und Technik sichergestellt, indem die jeweils aktuell gültigen Hämotherapie-Richtlinien der Bundesärztekammer eingehalten werden (z.B.: Nachweis der Wirksamkeit, Testung auf Infektionsmarker, Anwendung der Methode durch „Qualified persons“, Etablierung eines Qualitätssicherungssystems).

Die wichtigsten strategischen Ziele dieses Konzeptes sind: Zum richtigen Zeitpunkt (Service & Organisation) die richtigen Komponenten (Transfusionsmedizin) in ausreichenden Mengen zur Verfügung zu stellen (Versorgungssicherheit). Diese sollen möglichst frei von Nebenwirkungen (Produktsicherheit) und zugleich hinsichtlich der therapeutischen Ziele kosteneffektiv sein.

Hierzu muss die NPU eingebunden sein in die bestehenden transfusionsmedizinischen Strukturen des jeweiligen Krankenhauses (Transfusionskommission, Hygienekommission, Arzneimittelkommission, Therapieleitlinien). Demnach werden in einer NPU, der Absicht des § 15 TFG (Qualitätssicherung der autologen Hämotherapie) folgend, ausschließlich CE-zertifizierte Geräte und Einmalmaterialien angewendet. Auch wird die Sachkunde der agierenden Person überprüft und dokumentiert sowie zur lückenlosen Prozessdokumentation ein Qualitätsmanagement-Handbuch und Standardarbeitsanweisungen (SOP) erstellt (Abb. 4 und Tab. 3).

In der NPU erfolgt die Anwendung der perioperativen autologen Produkte als Teil des operativen Verfahrens. Dies ist der wesentliche Vorteil gegenüber einer patientfernen Herstellung. Die Auswahl der Methoden und Produkte ist bezogen auf die individuelle Therapieplanung der geplanten Operation und erfolgt direkt durch den Operateur. Somit besteht erstmals eine ungeteilte Verantwortlichkeit hinsichtlich Produktion, Qualitätssicherung und Anwendung. Gleichzeitig kann der behandelnde Arzt unmittelbar den Therapieerfolg beurteilen und, falls notwendig,



Abb. 4: Qualitätsdokumente der Near Patient Unit (NPU).

Tab. 3: Wesentliche Bestandteile eines Qualitätsmanagement-Handbuchs der Near Patient Unit (NPU).

Darstellung der Strukturen

(Instituts – bzw. Abteilungsstruktur, Organisationsstruktur, Personalstruktur usw., SOPs)

Regulatorische Aspekte

Darstellung des Material- und Datenflusses

„Look back“-Dokumentation

Dokumentation vertraglicher Regelungen

(Patientenvertrag, Abgrenzungsvereinbarung Chirurg/Anästhesist, Versorgungsvertrag Gerätehersteller, MPG, evtl. Vertrag mit Consultant).

ohne Zeitverzug sein Therapieschema modifizieren. Im Ergebnis führt dies zu einer verbesserten Therapiequalität.

Resümee

Seit mehr als 30 Jahren wird in klinischen Versorgungszentren APG eingesetzt, obwohl wissenschaftlich noch immer nicht mit der zu fordernden Evidenz bewiesen ist, dass die Anwendung von APG hinsichtlich der unterstellten therapeutischen Ziele effektiv ist. Der Einsatz von APG zur Förderung der akuten und chronischen Wundheilung erscheint nach vorhandener Studienlage am sinnvollsten, da einheitlich von einer klinischen Wirksamkeit berichtet wird. Allerdings entspricht der überwiegende Teil der zitierten Untersuchungen nicht den Anforderungen einer Evidenz-Klasse-1-Studie. Die Durchführung solcher Studien ist aber unabdingbar, um die erwünschten

► Effekte zu beweisen und das dem Patienten gegebenen Heilversprechen einzuhalten. Die rechtlichen Rahmenbedingungen des Arzneimittelgesetzes zur Herstellung und Anwendung autologer Blutprodukte sowie der Durchführung klinischer Studien haben de facto nicht nur zu einem Stillstand des klinischen Einsatzes dieser innovativen Techniken geführt, sondern auch die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit diesem Thema gefährdet. Dies hat die Konsequenz, dass im Rahmen des Geltungsbereiches des AMG und TFG in der jetzigen Form neue Therapiekonzepte nur noch unter einem erheblichen zeitlichen und finanziellen Aufwand entwickelt werden können.

Das Konzept der NPU ist innovativ und beschreibt einen Ausweg aus diesem rein rechtlichen Dilemma. Als neues Konzept ist es klinisch bislang noch nicht etabliert. Es verfügt aber konzeptionell über erhebliche Vorteile gegenüber herkömmlichen Einrichtungen der „patientenfernen“ präoperativen Hämotherapie. Wie diese soll seine Etablierung ebenfalls auf einem qualitativ hohen Niveau erfolgen. Gleichzeitig ermöglicht es, neue therapeutische Strategien weiterzuentwickeln und „Investigators Initiated Studies“ ohne Abstriche hinsichtlich der vom Gesetzgeber geforderten Produktsicherheit und -qualität durchzuführen. Unabhängig hiervon ist zu fordern, dass der Gesetzgeber durch Änderungen des AMG und TFG rechtlich einwandfreie Rahmenbedingungen auch für die Herstellung und Anwendung der innovativen perioperativen autologen Verfahren definiert.

Literatur

1. Hughes AD, Clunn GF, Refson J, Demoliou-Mason C. Platelet-derived growth factor (PDGF): Actions and mechanisms in vascular smooth muscle. *Gen Pharmac* 1966;27:1079-1089
2. Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, Strasser E, Schlegel A, Wiltfang J, Eckstein R. Different preparation methods to obtain platelet components as a source of growth factors for local application. *Transfusion AABB* 2001;41:1217-1223
3. Editorial: Topical Platelet Growth Factor Therapy: Of Lotions and Potions. *Transfusion AABB* 2001;41:1186-1189
4. Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apheresis Sci* 2004;2:145-151
5. Tischler M. Platelet rich plasma. The use of autologous growth factors to enhance bone and soft tissue grafts. *N Y State Dent J* 2002;68(3):22-24
6. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE, Saltz R. The use of autologous platelet-rich plasma (Platelet Gel) and autologous platelet-poor plasma (Fibrin Glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:238-239
7. Petrungaro PS. The use of platelet rich plasma with growth factors (Autologous Platelet Gel) to enhance hard and soft tissue healing and maturation in the reconstruction of the maxillary pneumatized sinus. *Contemp Periodontics Implantol* 2001;9:231-233
8. Augustin HG. Translating angiogenesis research into the clinic: the challenges ahead. *Br J Radiol* 2003;76:S3-10
9. Plate KH, Breier G, Risau W. Molecular mechanisms of developmental and tumor angiogenesis. *Brain Pathol* 1994;4:207-218
10. Yonce L, Laudenbach A, Cariappa R, Fernandes B, Huang T. Platelet Gel Accelerates Wound Healing In Vitro: 2005 ETRS, 15th Annual Meeting, Stuttgart, Poster presentation V28
11. Yonce L, Huang T, Merte K. Enhanced Epidermal Migration and Wound Closure by Autologous Platelet Gel in a Porcine Model. 2005 ETRS, 15th Annual Meeting, Stuttgart, Poster presentation V28
12. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgoff KR. Platelet-rich plasma – Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638-46
13. Slater M, Patava J, Kingham K, Mason RS. Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity. *J Orth Res* 1995;13:655-663
14. Franchini M, Duplicato P, Ferro I, De Gironcoli M, Aldegheri R. Efficacy of platelet gel in reconstructive bone surgery. *Orthopedics* 2005;28:161-163
15. Carreon LY, Glassman SD, Anekstein Y, Puno RM. Platelet gel (AGF) fails to increase fusion rates in instrumented posterolateral fusions. *Spine* 2005;30:243-246
16. Castro FP. Role of activated growth factors in lumbar spinal fusions. *J Spinal Disord Tech* 2004;17:380-384
17. Serra M, Panizza R, Rivara G, Orecchia S, Libener R, Cattana E, et al. The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. *Transfusion* 2004;44:1013-1018
18. Kent KJ. Promising results from a preliminary study of autologous platelet gel in face-lift surgery. *Arch Facial Plast Surg* 2001;3:251
19. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) – Arzneimittelgesetz BGBl. I Nr. 73 vom 15.12.2005:3394
20. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (TFG) – Transfusionsgesetz in der Fassung vom 1.7.1998, zuletzt geändert durch Erstes Gesetz zur Änderung des Transfusionsgesetzes und arzneimittelrechtlicher Vorschriften vom 10.2.2005. *BGBI* I 2005:234
21. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) der Bundesärztekammer in der Fassung vom 04.08.2005, *BAnz* 209a/2005
22. Zimmermann R, Bender A, Eckstein R. Rechtliche Rahmenbedingungen der autologen Hämotherapie – Teil 1. *Bayr Ärztebl* 2002;6:300-303
23. Zimmermann R, Bender A, Eckstein R. Rechtliche Rahmenbedingungen der autologen Hämotherapie – Teil 11. *Bayr Ärztebl* 2002;7:356-360.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Detlef F. M. Kuhn
Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin,
Schmerztherapie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen
Rudolf-Buchheim-Straße 7
D-35392 Gießen
Tel.: 0641 99-44401
Fax: 0641 99-44409
E-Mail: detlef.f.kuhn@chiru.med.uni-giessen.de