

1983 Nr. 41

Bundesgesundheitsamt

Berlin, den 14.11.1983

Autor: PROF. DR. MED. KARL ÜBERLA

Sachstandsbericht: Faktor VIII - Anhörung

Die Behandlung des angeborenen (Hämophilie A) oder erworbenen Faktor VIII Mangels erfordert die Substitution mit diesem spezifischen Enzym. Faktor VIII stellt eine therapeutische Substanz menschlichen Ursprungs dar und wird aus humanen Blutplasma gewonnen. Derzeit stehen folgende Präparategruppen zur Verfügung: Frisch gefrorenes Plasma (Einzelspenderpräparationen), Kryopräzipitate (4-12 Einzelspenden) und Faktor VIII Hochkonzentrate (Spenderpool von mehr als 1000 Einzelspenden).

Die Substitutionstherapie der Hämophiliepatienten wurde zunächst mit dem Ziel durchgeführt, akute, lebensbedrohliche Blutungen zu beherrschen. Nachdem größere Mengen derartiger Plasmaderivate zur Verfügung standen, war die Möglichkeit gegeben, durch eine Faktor VIII Dauertherapie schwere Körperbehinderungen (z.B. durch Gelenkblutungen) zu verhindern und damit nicht nur die Überlebenschance sondern auch die Lebensqualität von Blutern entscheidend zu bessern.

Bald waren aber gravierende Nebenwirkungen der Substitutionstherapie erkennbar. An erster Stelle ist die Übertragung der Hepatitis vom Typ B und Nicht A Nicht B durch diese Blutprodukte zu nennen. In Abhängigkeit von der Dosierung wurden bei bis zu 100 % der Hämophiliepatienten Zeichen einer floriden Hepatitis oder der Auseinandersetzung des Organismus mit Hepatitisviren nachgewiesen. Während seines Lebens hat der substitutionsbedürftige Hämophile also damit zu rechnen, sämtliche Formen der Hepatitis zu aquirieren. Diese Tatsache hat dazu geführt, daß die nach dem Standardverfahren hergestellten Gerinnungskonzentrate als "hepatitisrisikoreiche" Plasmafraktionen bezeichnet werden. Dabei hängt das Hepatitisrisiko unmittelbar mit der Größe des Plasmapools, der als Ausgangsmaterial für die Faktor VIII Fraktionierung dient, zusammen. Nach den uns eingereichten Unterlagen variiert die Größe dieses Plasmapools von weniger als 5 Litern bis zu 10000 Litern.

Die vorgelegten Unterlagen machen zudem deutlich, daß mehr als 90 % der in den Verkehr kommenden Chargen von Faktor VIII Konzentraten unter Verwendung ausländischen, vorwiegend US-amerikanischen Humanplasmas hergestellt werden.

Wenngleich die Übertragung von Hepatitisserregern derzeit immer noch das Hauptrisiko dieser Therapie darstellt, so sind sie doch nicht die einzigen Infektionserreger, die den jeweiligen Empfänger gefährden. Vielmehr können Kontaminationen mit Zytomegalieviren bei entsprechend disponierten Patienten nicht nur zur Infektion führen, sondern eine bereits bestehende Zytomegalieinfektion reaktivieren. Die Feststellung von Antikörpern gegen das Zytomegalievirus beim Spender und/oder Empfänger läßt dementsprechend keinen Schutz vor einer Infektion erwarten. Ebenso sind andere Viren mittels Plasmaprodukten übertragbar, z.B. das Epstein-Barr-Virus.

Neben den durch bekannte Viren übertragenen Infektionskrankheiten ist in letzter Zeit ein weiteres ~~erhebliches~~ Risiko für Empfänger von Faktor VIII Hochkonzentraten erkennbar geworden. Es handelt sich ~~hierbei~~ um die Übertragung des oder der infektiösen Agentien, die das erworbene Immun-Defekt-Syndrom oder Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) bedingen. Da spezifische AIDS-Marker bisher nicht gefunden werden konnten, kann sich die Diagnose nicht auf Laborparameter stützen. Die Diagnosestellung basiert daher im allgemeinen auf einer von den Centers of Disease Control (CDC), Atlanta, erarbeiteten Definition. Die CDC verstehen AIDS als einen schweren Defekt der zellulären Immunität bei Patienten, die eine derartige Resistenzminderung nicht erwarten lassen. Angeborene Immundefekte oder Erkrankungen die entweder sui generis oder auf Grund der Therapie zur Immunsuppression führen, sind daher per definitionem ausgeschlossen. Das Kaposi-Sarkom sowie Pneumocystis carinii-Pneumonien und andere gefährliche opportunistische Infektionskrankheiten sind typische Komplikationen von AIDS.

H4

H5

In folgenden Risikogruppen wird AIDS besonders häufig angetroffen:

1. Männliche Homosexuelle mit häufig wechselnden Intimpartnern
2. i.v. Drogenabhängige (Fixer)
3. Heterosexuelle oder bisexuelle Intimpartner von Infizierten oder Erkrankten
4. Einwanderer oder Reisende aus Haiti, der Karibik oder Zentralafrika (z.B. Zaire)
5. Hämophilie-Patienten und Transfusionsempfänger
6. Kinder AIDS - infizierter Mütter

Die Epidemiologie des AIDS läßt Vergleiche mit der Hepatitis B zu. Die Übertragung scheint vorwiegend parenteral anläßlich sexueller Kontakte mittels Blut und Körperflüssigkeiten zu erfolgen. Ebenso bestätigen die Fixer den parenteralen Übertragungsmodus des oder der postulierten infektiösen Agentien. Im Gegensatz zum Hepatitis B-Virus ist jedoch die Avidität oder Virulenz dieses Agens wesentlich geringer. Die Manifestation einer AIDS-Erkrankung in den genannten Risikogruppen erfordert nach unserer gegenwärtigen Kenntnis das Wirken zusätzlicher Risikofaktoren. Derartige prädisponierende Faktoren sind:

- häufige Infektionen (z.B. Lues, Gonorrhoe, Herpesviren, Hepatitisviren)
- Belastung des Immunsystems durch Zufuhr von Allo-Antigenen
- kalorische Mangelernährung
- UV-Bestrahlung

AIDS wurde in den USA bei insgesamt 18 Hämophilie-Patienten beobachtet. Zwei dieser Patienten gehören jedoch zu anderen Risikogruppen (1 Homophiler, 1 Fixer), so daß 16 Hämophile, die sämtlich Faktor VIII Hochkonzentrate erhalten haben, übrig bleiben. Das Risiko an AIDS zu erkranken, gibt für die USA die Tabelle 1 wieder.

Während in den Hauptrisikogruppen etwa 45 % der Fälle an einem Kaposi-Sarkom mit oder ohne gleichzeitige opportunistische Infektion erkrankten, finden sich weder unter den Hämophilen noch unter den Transfusionsempfängern ein solches Sarkom.

Unter den in der Bundesrepublik Deutschland beobachteten Fällen von AIDS ist bisher kein sicherer Fall eines Hämophiliepatienten oder im Zusammenhang mit Bluttransfusionen beschrieben worden. Bei drei Hämophilie-A-Patienten besteht ein erheblicher Verdacht auf das Vorliegen von AIDS, wobei ein Patient bereits verstorben ist.

Neben den genannten Infektionsrisiken sind auch andere allergisch oder toxisch bedingte Nebenwirkungen bei der Faktor VIII Therapie aufgetreten. In den dem Bundesgesundheitsamt eingereichten Unterlagen wurden die in der Tabelle 2 genannten unerwünschten Nebenwirkungen aufgeführt. Wie leicht erkennbar ist, geben die Zahlen, die auf Spontanmeldungen beruhen, die Realität nur unvollständig wieder.

Weltweit werden seit langem Anstrengungen unternommen, bei der Fraktionierung von Humanplasma mit dem Ziel der Faktor VIII Gewinnung Verfahren zu entwickeln, die es gestatten, eine hohe gerinnungsphysiologische Aktivität zu garantieren und gleichzeitig mögliche Kontaminationen mit Infektionserregern zu beseitigen oder zu minimieren. Neben physikalischen und chemischen Methoden hat insbesondere bei der Faktor VIII Herstellung die Thermoinaktivierung erhebliche Bedeutung erlangt.

Ziel der Anhörung ist es, den gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zusammenzufassen und die Arzneimittelsicherheit in dem genannten Bereich zu erhöhen, und so eine über ein vertretbares Maß hinausgehende Gefährdung der Patienten bei der Behandlung mit Faktor VIII zu vermeiden.

Risiko, an AIDS zu erkranken  
(USA, Sept. 83)

---

Gesamtbevölkerung	1 : 10 <sup>5</sup>
Homosexuelle Männer	1 : 10 <sup>4</sup> - 1,5 : 10 <sup>2</sup>
Hämophiliepatienten (Faktor VIII-Konzentrat- Empfänger)	1 : 10 <sup>3</sup>

---

Tab. 1

Blutgerinnungsfaktor VIII-haltige Humanarzneimittel

Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) nach den  
Angaben der pharmazeutischen Unternehmer (Stand 31.10.1983)

	national	international
Hepatitis (B + NANB)	25	101
Serolog. Reaktionen ohne klin. manif. Hepatitis	3	-
AIDS		3*
CMV		2*
Allergische Reaktionen, Pyrogenitätsreaktionen, Fieber u./o. hämolytische Reaktionen	29	26
Anaphylaktoide Reaktionen	24	4
		*Verdachtsfälle

Diese Zahlen erlauben keine Rückschlüsse auf die reale Häufigkeit  
von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen

Tab. 2

Stand: 18.11.1983

Risiko-Nutzen-Abwägung bei der Behandlung der Hämophilie  
mit Faktor VIII - Präparaten

hier: Zusammenfassende Stellungnahme von Prof. Dr. K. Überla  
in der Sondersitzung am 14.11.1983

Die Risiko-Nutzen-Abwägung bei der Behandlung des angeborenen oder erworbenen Faktor VIII-Mangels durch Faktor VIII-Präparate aus menschlichem Plasma ist bei strenger Indikation sicher positiv. Mit der Ausweitung der Therapie über lebensbedrohliche Zustände hinaus zur Abkürzung flüchtiger Behinderungen verschiebt sich die Risiko-Nutzen-Situation.

Hinsichtlich der Hepatitis ist bekannt - dies wurde in der Anhörung bestätigt -, daß nahezu jeder Bluter unter Dauertherapie eine Hepatitisinfektion durchmacht. Das Infektionsrisiko hängt ab von der applizierten Menge an Faktor VIII, vom Herstellungsverfahren; ob von der Chargengröße ist strittig. Nach heutigem Stand ist immer mit einem Risiko an Hepatitis zu rechnen. Die Hepatitis und ihre Folgen sind eine wichtige Todesursache Hämophiler. Das Risiko der Hämophiler an AIDS zu erkranken, liegt nach den Daten aus den USA bei etwa 1 : 1000 und damit in der gleichen Größenordnung wie bei homosexuellen Männern und wesentlich über dem der Durchschnittbevölkerung. Ein Rückzug von Chargen, die Spenden von AIDS-Kranken enthalten, ist nach Meinung der Experten angesichts der Folgen einer denkbaren Infektion angezeigt.

Allergische Reaktionen treten nach Faktor VIII-Gabe in seltenen Fällen auf. Die Faktor VIII-Aktivität kann nur ungenau bestimmt werden. Die Faktor VIII-Konzentration variiert um + 20 % je nach der Situation in den Ringversuchen. Solange die therapeutisch wirksame Faktor VIII-Aktivität nicht genauer bestimmt werden kann, hat wohl auch die Therapie gewisse Spielräume in der Dosierung. Etwa 95 % der in der Bundesrepublik applizierten Faktor VIII-

...

Präparate sind unter Verwendung ausländischer Spender, vor allem aus den USA hergestellt. Weniger als 5 % kommen von den deutschen Spendern, deren Überwachung einfacher sein könnte. Andere hochentwickelte Länder sind zu wesentlichen Teilen ihres Faktor VIII-Bedarfs autark.

Die befragten Firmen haben nach ihren Aussagen keine Anhaltspunkte dafür, daß Plasma, das den US-Standard nicht erfüllt, auf unbekanntem Kanälen in die Bundesrepublik kommt. In der Bundesrepublik gibt es etwa 2000 bis 2500 behandlungsbedürftiger Hämophile, etwa 50 bis 100 pro Jahr kommen hinzu. Insgesamt gibt es in der Bundesrepublik etwa 5000 bis 6000 Menschen mit Faktor VIII-Mangel.

Nicht behandlungsbedürftig sind nach Meinung der Experten Patienten mit einer Spontanaktivität von über 5 %. Über den Umfang der ärztlich nicht zwingend gebotenen, also möglicherweise nicht unbedingt erforderlichen Medikation waren die Expertenmeinungen geteilt. Die Einstellung des Behandlungszentrums spielt dabei eine Rolle.

Angesichts des Risikos der Hepatitis ist eine strenge ärztliche Indikation angezeigt. Der durchschnittliche Verbrauch in der Bundesrepublik in den letzten Jahren von etwa 50 000 internationalen Einheiten pro Jahr und Patient, ist zwar eine der höchsten in der Welt, aber es sterben auch weniger Fälle an Blutungen im Vergleich zu anderen Ländern.

Als Alternative, partielle Alternative zur Behandlung mit Faktor VIII, kommt z. Zt. in geeigneten Fällen DDVAP\*) in Frage. Dies sind einige der Fakten, die in der Anhörung zur Sprache gekommen sind. Das Bundesgesundheitsamt wird die Ergebnisse der Anhörung sorgfältig auswerten. Es wird bei seiner Risiko-Nutzen-Abwägung das gesamte Risiko in Betracht ziehen müssen. Auch dort, wo es heute noch nicht exakt bekannt ist.

\*) 1-Desamino-8-D-Argininvasopressin (in Deutschland als Arzneimittel: "Minirin" im Handel)

Es wird dieses Risiko des Patienten abzuwägen haben gegen den Nutzen, auch in den Randbereichen der Indikation.

*Nicht Stoffgeplän in Frage, sondern nur Qualität der Produkte!*

Eine Rücknahme vom Markt oder eine Importbeschränkung kommt als Maßnahme nicht in Frage. Nach dem Ergebnis der Anhörung sind z. B. zu diskutieren, eine Spezifizierung der Indikation, eine Objektivierung der Bestimmungsmethodik für Faktor VIII-Gehalt, ein Anti-HBc-Test für potentielle Spender, eine Chargenprüfung, die kleine Plasmapools nicht benachteiligt verbunden mit einer Dokumentation der Spenderbetreuung zur Sicherung der Nichtinfektiosität, ggf. die Erarbeitung von Richtlinien für die Spenderbetreuung im Inland, eine Verbesserung der Überwachung der Plasmapheresezentren im In- und Ausland. Welche dieser und anderer Ansätze für Maßnahmen zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit in Frage kommt, wird das Amt abzuwägen haben. Für die Packungsbeilagen sind entsprechende Warnhinweise, Gegenanzeigen und Änderungen in Erwägung zu ziehen. Das Bundesgesundheitsamt wird seine Entscheidung bis Ende März 1984 treffen.

Ich bedanke mich für die faire Diskussion und schließe den offiziellen Teil der Sitzung und möchte außerhalb der Sitzung nunmehr Herrn Köster, Geschäftsführer der Bluterberatung, Verein für Bluterkranke e.V., das Wort erteilen.

## STELLUNGNAHME DES VEREINS FÜR BLUTERKRANKE

Herr Köster bedankt sich für die Möglichkeit, eine kurze Erklärung abgeben zu dürfen. Er teilt mit, daß die Bluterberatung 316 zumeist schwere Hämophile betreue und stellt dann fest, daß der Nutzen der Faktor VIII-Konzentrate unbestritten sei. Alternativen gäbe es nicht. Lebenswertes Leben und Arbeitsfähigkeit seien ohne Therapie nicht möglich. Das Hepatitisrisiko sei durch die modernen HS- und HT-Präparate reduziert worden. Für AIDS sei eine Übertragung durch Faktor VIII nicht bewiesen. Die Mitglieder seines Vereins seien bereit, das AIDS-Risiko zu tragen. Ohne Faktor VIII-Präparate aus den USA sei eine ausreichende Versorgung der Bluter nicht gewährleistet.

ZUSAMMENFASSENDE DARSTELLUNG DURCH DEN PRÄSIDENTEN DES BUNDES-  
GESUNDHEITSAMTES PROF. DR. K. ÜBERLA

Die Risiko-Nutzen-Abwägung bei der Behandlung des angeborenen oder erworbenen Faktor VIII-Mangels durch Faktor VIII-Präparate aus menschlichem Plasma ist bei strenger Indikation sicher positiv. Mit der Ausweitung der Therapie über lebensbedrohliche Zustände hinaus zur Behandlung flüchtiger Behinderungen verschiebt sich die Risiko-Nutzen-Situation.

Hinsichtlich der Hepatitis ist bekannt - dies wurde in der Anhörung bestätigt - daß nahezu jeder Bluter unter Dauertherapie eine Hepatitisinfektion durchmacht. Das Infektionsrisiko hängt ab von der applizierten Menge an Faktor VIII und vom Herstellungsverfahren; ob von der Chargengröße ist strittig. Nach heutigem Stand ist immer mit einem Risiko an Hepatitis zu rechnen. Die Hepatitis und ihre Folgen sind eine wichtige Todesursache Hämophiler.

Das Risiko der Hämophilen an AIDS zu erkranken, liegt nach den Daten aus den USA bei etwa 1 : 1000 und damit in der gleichen Größenordnung wie bei homosexuellen Männern und wesentlich über dem der Durchschnittsbevölkerung. Ein Rückzug von Chargen, die Spenden von AIDS-Kranken enthalten, ist nach Meinung der Experten angesichts der Folgen einer denkbaren Infektion angezeigt.

Allergische Reaktionen treten nach Faktor VIII-Gabe in seltenen Fällen auf. Die Faktor VIII-Aktivität kann nur ungenau bestimmt werden.

Die Faktor VIII-Konzentration variiert um  $\pm 20\%$  je nach der Situation in den Ringversuchen. Solange die therapeutisch wirksame Faktor VIII-Aktivität nicht genauer bestimmt werden kann, hat wohl auch die Therapie gewisse Spielräume in der Dosierung.

Etwa 95 % der in der Bundesrepublik applizierten Faktor VIII-Präparate sind unter Verwendung ausländischer Spender, vor allem aus den USA, hergestellt. Weniger als 5 % kommen von deutschen Spendern, deren Überwachung einfacher sein könnte. Andere hochentwickelte Länder sind zu wesentlichen Teilen ihres Faktor VIII-Bedarfs autark.

Die befragten Firmen haben nach ihren Aussagen keine Anhaltspunkte dafür, daß Plasma, das den US-Standard nicht erfüllt, auf unbekanntem Kanälen in die Bundesrepublik kommt. In der Bundesrepublik gibt es etwa 2 000 bis 2 500 behandlungsbedürftige Hämophile, etwa 50 bis 100 pro Jahr kommen hinzu. Insgesamt gibt es in der Bundesrepublik etwa 5 000 bis 6 000 Menschen mit Faktor VIII-Mangel.

Nicht behandlungsbedürftig sind nach Meinung der Experten Patienten mit einer Spontanaktivität von über 5 %. Über den Umfang der ärztlich nicht zwingend gebotenen, also möglicherweise nicht unbedingt erforderlichen Medikation waren die Expertenmeinungen geteilt. Die Einstellung des Behandlungszentrums spielt dabei eine Rolle.

Angesichts des Risikos der Hepatitis ist eine strenge ärztliche Indikation angezeigt. Der durchschnittliche Verbrauch in der Bundesrepublik in den letzten Jahren von etwa 50 000 IE pro Jahr und Patient ist zwar einer der höchsten in der Welt, aber es sterben auch weniger Fälle an Blutungen im Vergleich zu anderen Ländern.

Als partielle Alternative zur Behandlung mit Faktor VIII kommt z.Z. in geeigneten Fällen DDAVP in Frage.

Dies sind einige der Fakten, die in der Anhörung zur Sprache gekommen sind. Das Bundesgesundheitsamt wird die Ergebnisse der Anhörung sorgfältig auswerten. Es wird bei seiner Risiko-Nutzen-Abwägung das gesamte Risiko in Betracht ziehen müssen, auch dort, wo es heute noch nicht exakt bekannt ist. Es wird dieses Risiko des Patienten abzuwägen haben gegen den Nutzen, auch in den Randbereichen der Indikation.

Eine Rücknahme vom Markt oder eine Importbeschränkung kommt als Maßnahme nicht in Frage. Nach dem Ergebnis der Anhörung sind z.B. zu diskutieren: eine Spezifizierung der Indikation, eine Objektivierung der Bestimmungsmethodik für Faktor VIII-Gehalt, ein Anti-HBc-Test für potentielle Spender, eine Chargenprüfung, die kleine Plasmapools nicht benachteiligt, verbunden mit einer Dokumentation der Spenderbetreuung zur Sicherung der Nichtinfektiosität, ggf. die Erarbeitung von Richtlinien für die Spenderbetreuung im Inland sowie eine Verbesserung der Überwachung der Plasmaphoresezentren im In- und Ausland. Welche dieser und anderer Ansätze für Maßnahmen zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit in Frage kommen, wird das Amt abzuwägen haben. Für die Packungsbeilagen sind entsprechende Warnhinweise, Gegenanzeigen und Änderungen in Erwägung zu ziehen.

Das Bundesgesundheitsamt wird seine Entscheidung bis Ende März 1984 treffen.

Ich bedanke mich für die faire Diskussion und schließe den offiziellen Teil der Sitzung und möchte außerhalb der Sitzung nunmehr Herrn Köster, Geschäftsführer der Bluterberatung, Verein für Bluterkranke e.V., das Wort erteilen.

Schlußworte von Herrn Prof. Oberla,

gesprochen auf der Stufenplan-Sondersitzung Faktor VIII am 14.11.1983

---

Dann käme ich zur zusammenfassenden Darstellung. Lassen Sie mich zunächst aber den pharmazeutischen Herstellern und den Zentren danken für die gute und nicht einfache Vorbereitung, die Koordination die sicher die Verhandlungen erleichtert hat und die auch der Entscheidung zugute kommen wird. Eine weitere Vorbemerkung: In meiner Formulierung HS-Präparate war nicht ein konkretes Produkt gemeint, sondern die Thermo-Inaktivierung als Verfahren. Nach diesen beiden Vorbemerkungen die Zusammenfassung.

Die Risiko/Nutzen-Abwägung bei der Behandlung des angeborenen oder erworbenen Faktor-VIII-Mangels durch Faktor VIII Präparate aus menschlichem Plasma ist bei strenger Indikation sicher positiv. Mit der Ausweitung der Therapie über lebensbedrohliche Zustände hinaus zur Abkürzung flüchtiger Behinderung verschiebt sich die Risiko/Nutzen-Situation. Hinsichtlich der Hepatitis ist bekannt und dies wurde in der Anhörung bestätigt, daß nahezu jeder Bluter unter Dauertherapie eine Hepatitisinfektion durchmacht. Das Infektionsrisiko hängt ab von der applizierten Menge an Faktor VIII, vom Herstellungsverfahren; ob von der Chargengröße ist strittig. Nach heutigem Stand ist immer mit einem Risiko an Hepatitis zu rechnen. Die Hepatitis und ihre Folgen sind eine wichtige Todesursache Hämophiler.

Das Risiko der Hämophilen an AIDS zu erkranken liegt nach den Daten aus den USA bei etwa 1 zu 1000 und damit in der gleichen Größenordnung wie bei homosexuellen Männern und wesentlich über dem der Durchschnittsbevölkerung. Ein Rückzug von Chargen die AIDS-Kranke als Spender enthalten ist nach Meinung der Experten angesichts der Folgen einer denkbaren Infektion angezeigt. Allergische Reaktionen treten nach Faktor-VIII-Gabe in seltenen Fällen auf, die Faktor-VIII-Aktivität kann nur

ungenau bestimmt werden. Die Faktor-VIII-Konzentration variiert um +/- 20 % je nach der Situation in den Ringversuchen. Solange der therapeutisch wirksame Faktor VIII nicht genauer bestimmt werden kann, hat wohl auch die Therapie gewisse Spielräume in der Dosierung. Etwa 95 % der in der Bundesrepublik applizierten Faktor-VIII-Präparate sind unter Verwendung ausländischer Spender vor allem aus den USA hergestellt. Weniger als 5 % kommen von deutschen Spendern, deren Überwachung einfacher sein könnte. Andere hochentwickelte Länder sind zu wesentlichen Teilen ihres Faktor-VIII-Bedarfs autark. Die befragten Firmen haben nach ihren Aussagen keine Anhaltspunkte dafür, daß Plasma, das den US-Standard nicht erfüllt auf unbekanntem Kanälen in die Bundesrepublik kommt. In der Bundesrepublik gibt es etwa 2000 - 2500 behandlungsbedürftige Hämophile, etwa 50 - 100 pro Jahr kommen hinzu. Insgesamt gibt es in der Bundesrepublik etwa 5000 - 6000 Menschen mit Faktor-VIII-Mangel. Nicht behandlungsbedürftig sind nach Meinung der Experten Patienten mit einer Spontanaktivität von über 5 %. Über den Umfang der ärztlich nicht zwingend gebotenen, also möglicherweise nicht unbedingt erforderliche Medikation waren die Expertenmeinungen geteilt. Die Einstellung des Behandlungszentrum spielt dabei eine Rolle. Angesichts des Risiko der Hepatitis ist eine strenge ärztliche Indikation angezeigt. Der durchschnittliche Verbrauch in der Bundesrepublik in den letzten Jahren von etwa 50.000 internationalen Einheiten pro Jahr und Patient, ist zwar einer der höchsten in der Welt, aber es sterben auch weniger Fälle an Blutungen im Vergleich zu anderen Ländern. Als partielle Alternative zur Behandlung mit Faktor VIII kommt zur Zeit DDAVP in Frage, in geeigneten Fällen. Dies sind einige der Fakten, die in der Anhörung zur Sprache gekommen sind.

Das Bundesgesundheitsamt wird die Ergebnisse der Anhörung sorgfältig auswerten, es wird bei seiner Risiko/Nutzen-Abwägung das gesamte Risiko in Betracht ziehen müssen. Auch dort, wo es heute noch nicht exakt bekannt ist. Es wird dieses Risiko des Patienten abzuwägen haben gegen den Nutzen, auch in den Randbereichen der Indikation. Eine Rücknahme vom Markt oder eine Importbeschränkung kommen als Maßnahmen nicht in Frage. Nach den Ergebnissen der Anhörung sind z.B. zu diskutieren, eine Spezifizierung der Indikation,

eine Objektivierung der Bestimmungsmethodik für Faktor-VIII-Gehalt, ein Anti-Hbc-Test für potenzielle Spender, eine Chargenprüfung, die kleine Plasma - Pools nicht benachteiligt, verbunden mit einer Dokumentation der Spenderbetreuung zur Sicherung der Nichtinfektiosität gegebenenfalls die Erarbeitung von Richtlinien für die Spenderbetreuung im Inland, eine Verbesserung der Überwachung der Plasmapheresezentren im In- und Ausland. Welche dieser und anderer Ansätze für Maßnahmen zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit in Frage kommen, wird das Amt abzuwägen haben. Für die Packungsbeilagen sind entsprechende Warnhinweise, Gegenanzeigen und Änderungen in Erwägung zu ziehen. Das Bundesgesundheitsamt wird seine Entscheidung bis Ende März 1984 treffen. Ich bedanke mich für die faire Diskussion und schließe den offiziellen Teil der Sitzung.

Verteiler:

Herrn Prof. Schwick  
Herrn Dr. Bösel  
Herrn Dr. Schütze  
Herrn Dr. Weimar  
Herrn R. Bink  
Herrn Prof. Bernhardt  
Herrn Dr. Geiger  
Herrn Prof. Heimbürger  
Herrn Dr. Hilfenhaus  
Herrn Dr. Lehmann  
Frau Dr. Quast ✓  
Herrn Dr. Weidmann  
Herrn Dr. Weiler  
Herrn RA Cromme, Hoechst AG, Rechtsabt.  
Herrn Kriewitz, Hoechst AG VPA

# BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V.

## S t e l l u n g n a h m e

der im Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie vertretenen Hersteller von Faktor VIII-Präparaten zum Thema AIDS-Übertragung durch Faktor VIII-Präparate auf Hämophile und Importverbot für Plasma und Faktor VIII-Präparate aus den USA

In einer Presseerklärung haben die Experten des Europarates angeregt, Plasmaimporte aus den USA zu verbieten. Begründet wird dies damit, daß zu befürchten ist, daß durch Faktor VIII-Gabe AIDS übertragen werden kann. Hierzu ist aus Sicht der Hersteller von Faktor VIII-Präparaten im Hinblick auf die Hämophilen, die durch ein Plasmaimportverbot aus den USA existenziell bedroht würden, folgendes anzumerken:

1. Der Eindruck, daß Hämophile, die Gerinnungspräparate nehmen, ein erhebliches AIDS-Risiko eingehen, ist falsch und durch Tatsachen nicht belegbar.

In der Bundesrepublik Deutschland gibt es keinen gesicherten AIDS-Fall bei Hämophilen. In den USA gibt es bisher 16 gemeldete AIDS-Fälle bei Hämophilen - von insgesamt über 1.600 AIDS-Fällen - bei denen jedoch offen ist, ob es sich um AIDS-Fälle handelt, die auf einer Faktor VIII-Gabe basieren. Es gibt somit keinen Beweis dafür, daß die Gabe von Blutzubereitungen, hier Faktor VIII-Präparaten, AIDS hervorrufen kann, sondern nur vage Vermutungen, da 1 % der AIDS-Kranken Hämophile sind (alle in den USA). Darüber hinaus wurden vorsorglich Verfahren entwickelt bzw. sind in Vorbereitung, um durch zusätzliche virusinaktivierende Schritte bei der Herstellung von Faktor VIII-Konzentraten die Sicherheit dieser Präparate zu erhöhen.

2. Unabhängig davon ist jedoch, selbst wenn man unterstellt, daß durch die Gabe von Faktor VIII bei Hämophilen AIDS hervorgerufen werden kann, aus der Nutzen-Risiko-Relation eindeutig abzuleiten, daß auch bei Vorliegen eines solchen Risikos die Hämophilen auf die Einnahme von Faktor VIII nicht verzichten können.

In den USA sind ca. 0,1 % der Hämophilen von AIDS betroffen. Würden jedoch die Hämophilen in den USA keine Gerinnungspräparate nehmen, wäre das Risiko von schwersten, vielfach tödlichen Blutungen um ein Vielfaches höher als das evtl. AIDS-Risiko. Sogar zur Zeit sind Blutungen, trotz des Vorhandensein von Faktor VIII-Präparaten, mit 37 % mit weitem Abstand Todesursache Nummer 1 bei Hämophilen in den USA.

Das gleiche gilt für die Bundesrepublik Deutschland. Erst durch die Einführung von Faktor VIII-Präparaten ist es möglich geworden, den Hämophilen ein annähernd normales Leben zu ermöglichen. Ohne die Gerinnungspräparate würde ein Großteil der Hämophilen schwere gesundheitliche Schäden davontragen und von Blutungen bedroht sein, die oft tödlich sind. Dieses Risiko wird durch die Faktor VIII-Präparate ausgeschlossen bzw. minimiert. Demgegenüber ist das Risiko einer möglichen AIDS-Infektion, für die es bisher noch keinerlei Beweis gibt, daß sie tatsächlich existent ist, zu vernachlässigen. Diese Aussage hat auch Frau Dr. Dietrich, anerkannte Hämophiliexpertin aus Los Angeles, auf dem Internationalen Hämophilie-Kongress im Juni 1983 in Stockholm gemacht.

Darüber hinaus ist es fraglich, ob Plasma aus dem eigenen Lande eine höhere Sicherheit bringt. Studien in Australien und Irland, bei denen ausschließlich Faktor VIII-Präparate aus dem Plasma unbezahlter Spender von Blutbanken verwendet wurden, haben die gleichen Immunverschiebungen bei den Empfängern gezeigt, wie bei Empfängern von industriell hergestellten Faktor VIII-Präparaten in anderen Ländern.

Im übrigen haben die Hersteller unverzüglich, in Abstimmung mit der FDA, die zur Zeit möglichen Sicherheitsvorkehrungen vorgenommen, nämlich Aufklärung der Spender über AIDS sowie Plasma aus den Hochburgen der AIDS-Erkrankungen, New York, San Francisco und Los Angeles bei der Herstellung von Faktor VIII-Präparaten auszuschließen.

In diesem Zusammenhang wird der Entschließungsantrag der sozialistischen Fraktion zu einem Sofort-Programm der Gemeinschaft zur Erforschung und Bekämpfung von AIDS begrüßt. Dies ist im Interesse aller Beteiligten und auch im Interesse der Hämophilen, da zum gegenwärtigen Zeitpunkt zwar keineswegs erwiesen ist, daß durch die Gabe von Faktor VIII und Vollblut AIDS übertragen wird, dies jedoch auch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Das europäische Parlament und seine Ausschüsse werden jedoch dringend gebeten, den Entschließungsantrag der sozialistischen Fraktion nicht auf der Grundlage der Empfehlungen des Europarates zu beraten. Vielmehr sollte in der angestrebten Entschließung des europäischen Parlamentes ausdrücklich darauf verwiesen werden, daß die Empfehlung des Europarates, Plasmaimporte aus den USA zu verbieten, mit dem Gesundheitsschutz der Bürger der Gemeinschaft nicht zu vereinbaren ist.

3. Der in die Diskussion geworfene Importstop von Plasma bzw. Faktor VIII-Präparaten aus den USA hätte zur Folge, daß die Versorgung mit Faktor VIII-Präparaten in der Bundesrepublik Deutschland zusammenbrechen würde. Damit würden schwerste Gefahren für die Hämophilen heraufbeschworen, die in keiner Relation zu dem - wenn es denn überhaupt existieren sollte - Risiko einer AIDS-Infektion durch Faktor VIII-Präparate steht, wie oben dargelegt. Das zeigen die folgenden Zahlen:

Der Gesamtverbrauch an Faktor VIII-Präparaten in der Bundesrepublik Deutschland belief sich 1982 auf ca. 200 Mill. Einheiten. Um 200 Mill. Einheiten Faktor VIII zu gewinnen, benötigt man ca. 1 Mill. Liter Plasma. Hierfür sind 2 Mill. Plasmapherese-Spenden oder 4 Mill. Vollblutspenden erforderlich. Die Herkunft dieser 200 Mill. Einheiten Faktor VIII setzte sich 1982 wie folgt zusammen (die Zahlen dürften auch für 1983 zutreffen):

- a) Ca. 5 % = 10 Mill. Einheiten sind sogenannte Kryopräzipitate, die von den staatlich-kommunalen und den DRK-Blutspendediensten hergestellt werden.
- b) Ca. 5 % sind von Industrieunternehmen hergestellte Faktor VIII-Präparate aus Plasma, das in Deutschland oder Europa gewonnen wird.

- c) Ca. 90 % = 180 Mill. Einheiten stammen entweder direkt aus den USA oder werden aus US-Plasma hergestellt.

Ein Importstopp aus den USA würde daher auf einen Schlag 90 % der vorhandenen Gerinnungspräparate eliminieren. Ein solcher Ausfall kann auch nicht mittelfristig durch die Steigerung der Blutabnahmen in Deutschland ausgeglichen werden. Dies belegen die nachfolgenden Zahlen:

In der Bundesrepublik Deutschland werden im Jahr ca. 3 Mill. Blutspenden abgenommen, wovon ca. 2/3 auf die DRK-Blutspendedienste entfallen, 1/3 auf die staatlich-kommunalen Blutspendedienste (letztere entschädigen die Spender ebenso wie die Industrie). Hieraus könnten ca. 750 tausend Liter Plasma gewonnen werden. Aus diesen Vollblutspenden werden die obenerwähnten ca. 10 Mill. Einheiten Gerinnungspräparate hergestellt, wofür ca. 40 tausend Liter Plasma aufgewendet werden. Selbst wenn die übrigen Spenden zu Gerinnungsprodukten verarbeitet würden, was nicht möglich ist, da dieses Vollblut und Plasma für die Herstellung von anderen Blutprodukten benötigt wird, die für die Behandlung anderer Krankheiten unentbehrlich sind, würde dies gerade zur Herstellung von 3/4 der benötigten Gerinnungspräparate ausreichen. Auch dann wäre also immer noch eine erhebliche Unterversorgung des bundesrepublikanischen Marktes gegeben.

Diese Zahlen belegen zugleich, daß es auch völlig illusorisch ist, durch die Erhöhung des Aufbringens von Plasma in der Bundesrepublik Deutschland die Einfuhren aus den USA überflüssig zu machen. Wenn es den Blutspendediensten bisher trotz erheblicher Werbung nur gelungen ist, ca. 3 Mill. Spenden im Jahr zu erhalten, von denen gerade 160 tausend Spenden zur Herstellung von Gerinnungspräparaten zur Verfügung stehen, ist nicht zu erwarten, daß es in absehbarer Zeit gelingen wird, diese Spendenzahl um ca. 133 % zu steigern und zusätzlich 3,8 Mill. Vollblutspenden bzw. 1,9 Mill. Plasmapheresespenden zu den bisherigen 3 Mill. Vollblutspenden zu gewinnen.

#### 4. Fazit

Die Hämophilen in der Bundesrepublik Deutschland sind existentiell auf Faktor VIII-Präparate angewiesen. Ein Importstopp für solche Präparate oder

Plasma zu ihrer Herstellung aus den USA darf angesichts der Abhängigkeit des deutschen Marktes von diesen Importen keinesfalls erfolgen, da die daraus folgende sichere Gefährdung der Hämophilen das eventuelle Risiko einer AIDS-Übertragung weit übersteigt. Die tatsächlichen Blutspendezahlen in der Bundesrepublik Deutschland und Europa zeigen auch, daß auch längerfristig eine Selbstversorgung mit Faktor VIII-Präparaten in der Bundesrepublik nicht erreichbar ist.

Frankfurt a.M., den 02. September 1983

My/He

Schlußwort für die Industrie von Dierk Meyer-Lüerßen,  
gesprochen auf der Stufenplan-Sondersitzung Faktor VIII am 14.11.83  
(Nachträgliche Niederschrift der Ausführungen an Hand der Stichworte)

---

1. Wir begrüßen, daß diese Anhörung am heutigen Tage die Möglichkeit gegeben hat, das Problem AIDS zu diskutieren. Wir sind sicher, daß die heutige Diskussion zu einer Aufklärung der Zusammenhänge beigetragen hat und hoffentlich dazu führen wird, die Verunsicherung der Anwender durch die ausführliche Berichterstattung in der Presse abzubauen.
2. In der Diskussion des heutigen Tages ist der Gedanke angeklungen, daß die Größe des Plasma-Pools einen Effekt auf die Sicherheit haben könnte. Nach unserer Ansicht haben die Fakten, die heute zur Frage der Hepatitis-Übertragbarkeit vorgetragen wurden, gezeigt, daß Infektionen unabhängig von der Poolgröße oder dem Ursprung des Ausgangsmaterials auftauchen. Hepatitiden sind ebenso nach der Gabe von Einzelpräparaten aufgetreten wie auch nach der Gabe von Großpoolprodukten. Eine Verkleinerung der Poolgröße erhöht daher nicht die Sicherheit und wird eher zu einer Kosten-erhöhung führen.
3. Die Industrie unterstützt die in der heutigen Diskussion mehrfach angesprochene Deklaration der genauen Aktivitätsangaben auf den Faktor-VIII-Präparaten. Wir würden es begrüßen, wenn die Prüfungen im BGA ergeben würden, daß eine solche Vorschrift erlassen werden kann.
4. Die heutige Anhörung hat darüber hinaus gezeigt, daß weltweit alle Maßnahmen ergriffen werden, die dazu beitragen, das potentielle Infektionsrisiko durch Faktor-VIII-Präparate und Blutprodukte zu reduzieren. Insbesondere hat sich auch gezeigt, daß die Industrie kurzfristig koordinierte Maßnahmen ergreifen kann.
5. Schließlich verweisen wir auf die fünf bereits weitgehend ergriffenen Maßnahmen zur Erhöhung der Sicherheit, die wir in unserer Eingangsstellungnahme vorgestellt haben.