

Qualität und klinische Sicherheit von Immunglobulinen

AUTORIN:
DR. JACQUELINE KERR

Immunglobuline (IgG-Antikörper) werden aus menschlichem Plasma hergestellt. Sie werden in der Behandlung von primären und sekundären Immundefizienzen sowie von bestimmten Autoimmunerkrankungen eingesetzt und können, je nach Produkt, intravenös (IVIG), subkutan (SCIG) oder intramuskulös (IMIG) verabreicht werden.

Die Sicherheit umfasst zum einen die Reduktion von Krankheitserregern durch die Spenderauswahl und den Herstellungsprozess und zum anderen die Risikominimierung der Nebenwirkungen. Aufgrund der früheren Historie der Übertragung von Krankheitserregern durch Blut-/Plasmaprodukte, sind diese Produkte einer rigiden Überwachung und Reglementierung unterworfen. Seit 1994 sind keine Übertragungen von Pathogenen durch Immunglobuline bekannt geworden. Die Risikominimierung der Nebenwirkungen erfolgt sowohl durch einen adäquaten Herstellungsprozess, als auch durch die klinische Überwachung vor und nach Marktzulassung.

Regularien

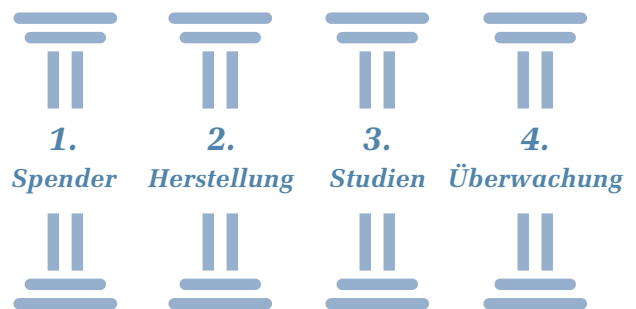
Es würde den Rahmen des Artikels sprengen, alle nationalen und EU (z. T. auch internationalen) Regularien zu erläutern, daher wird hier nur eine vereinfachte Übersicht gegeben. Ziel der Regularien ist es, sichere Blut/Plasmaprodukte zu gewährleisten. Die Sicherheit beruht auf 4 „Säulen“:

Produktsicherheit

1. die Spenderauswahl/Testung
2. den Herstellungsprozess

Klinische Sicherheit

3. klinische Studien und
4. klinische Überwachung.



Die verschiedenen Aspekte bzw. Vorschriften zur Qualität und Sicherheit von Plasmaprodukten sind von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) in einem Leitfaden (Guideline on plasma-derived medicinal products EMA/CHMP/BWP/706271/2010) zusammengefasst. Dieser Leitfaden weist auch auf alle Vorschriften zur Spenderauswahl/Testung sowie zum Herstellungsprozess hin, die zur Gewährleistung der Infektionssicherheit von Plasmaprodukten entscheidend sind.

Die Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates (sogenannte „Blutdirektive“) sowie deren technische Richtlinien legen die Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen fest. Diese Richtlinie befindet sich zurzeit in einem Bewertungsprozess, der Ende 2018 abgeschlossen werden sollte und gegebenenfalls zu Änderungen führen könnte.

Die Qualitätsmerkmale von IVIGs und SCIGs werden jeweils in den Europäischen Pharmakopöe Monographien 0918 und 2788 festgelegt.

Alle Aspekte des Ausgangsmaterials von Plasmaprodukten (Spendeeinrichtungen, Spenderauswahl, Spendeprozess und Rückverfolgbarkeit, Testung, (Quarantäne-)Lagerung und Transport, Liste der resultierenden Produkte) werden in der EU im sogenannten „Plasma Master File“ (PMF) (EMA/CHMP/BWP/3794/03 Rev.1) erfasst. Der PMF, der jährlich aktualisiert werden muss, wird durch die EMA zertifiziert (CPMP/BWP/4663/03); somit erhält ein pharmazeutischer Unternehmer EU-weite Zulassung für sein Ausgangsmaterial. Spendeeinrichtungen und Herstellungsstätten werden regelmäßig von den Behörden inspiziert.

Aus dem Ausgangsmaterial, welches aus mehreren Tausenden von Spendern gepoolt wird, werden spezifische Plasmaprodukte hergestellt, welche vor der Marktzulassung (und bei wesentlichen Änderungen der Herstellung) in klinischen Studien auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht werden. Das Design der klinischen Prüfungen wird für IVIGs in der Richtlinie EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 Rev. 3 und für SCIGs in CHMP/BPWP/410415/2011 Rev. 1 festgehalten. Entsprechende Richtlinien gibt es für die Vorgaben der Fachinformationen (core Summary of Product Characteristics IVIG: EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 5; coreSPC SCIG: CPMP/BPWG/143744/2011 Rev.1).

Nach Marktzulassung erfolgt die klinische Überwachung der Nebenwirkungssignale durch ein Vigilanzkomitee (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC), welches jährlich einen Bericht vom Nebenwirkungsprofil von allen IVIG/SCIG erstellt. Außerdem muss der pharmazeutische Unternehmer einen Plan erstellen, wie er mit Risiken umgeht und versucht, diese zu minimieren (Risk Management Plan – RMP).

Falls akut schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, kann der PRAC Maßnahmen ergreifen, um einen sofortigen Rückruf der Chargen und/oder ein Ruhen der Zulassung des Produktes einzuleiten. Bei nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen kann eine Änderung der Fach- und Gebrauchsinformation oder eine weitere klinische Studie angeordnet werden.

1. Spenderauswahl und Testung

Eine Spende kann eine Vollblut- oder eine Plasmaspende sein. Bei einer Vollblutspende wird das Plasma abgetrennt und die zellulären Anteile (z. B. rote Blutkörperchen) anderweitig klinisch verwendet. Eine Plasmaspende wird mittels Plasmapherese gewonnen, wobei die zellulären Anteile dem Spender wieder zurückgeführt werden. Auf diese Weise können Plasmaspender öfter spenden (ca. 60 x/Jahr) als Vollblutspender (4-7x/Jahr).

Spenden werden von freiwilligen, gesunden (bezahlten/aufwandsentschädigten oder unbezahlten) Spendern gesammelt. Es wird in vielen Ländern kritisch debattiert, was eine „Aufwandsentschädigung“ beinhalten darf; hierbei wird befürchtet, dass eine finanzielle Kompensation zu einer Spenderpopulation mit einem höheren Risikoprofil führen könnte. Ein Positionspapier der EMA (EMA/CPMP/BWP/1818/02/Final) zeigt jedoch, dass es keine Evidenz für Sicherheitsunterschiede zwischen bezahlten oder unbezahlten Spendern gibt. Eine Forderung, dass Spenden nur von unbezahlten Spendern verwendet werden dürfen, würde zu einer akuten Mangelversorgung führen und die Gesundheit der Patienten unmittelbar gefährden.

Spendenwillige müssen einen Fragebogen zu ihrem Gesundheitszustand, ihrer Medikamenteneinnahme und ihren Risikofaktoren ausfüllen; sie werden medizinisch untersucht und auf Hepatitis-B-Antigen (HBsAG) und Antikörpern (AK) gegen Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienzvirus (HIV 1+2) getestet. Nur bei einem negativen Ergebnis der Virustestung erfolgt die erste Spende, welche 60 Tage in Quarantäne lagert, bis eine zweite Überprüfung der Virusmarker erfolgen kann. Spenden mit positiven Virusmarker führen zum Ausschluss des Spenders und die betreffenden Spenden werden vernichtet.

Allerdings existiert derzeit noch kein Screening-Test für die Prionen-Erkrankung „Creutzfeld-Jakob“ (CJD/variantCJD). Zur Minimierung des Risikos einer Übertragung von CJD durch Blut/Plasmaprodukte gelten bestimmte Spender-Ausschlusskriterien (Richtlinien: CPMP/BWP/5136/03 und EMA/CHMP/BWP/303353/2010):



Plasmapheresegerät

- * (für vCJD) Spender mit einem erhöhten Risiko in der Familiengeschichte; Spender, die ein Transplantat der harten Hirnhaut oder Kornea erhalten haben oder die Medikamente eingenommen haben, die aus humanen Hirnanhangsdrüsen hergestellt werden.
- * (für vCJD) Spender, die kumulativ 1 Jahr im Vereinigten Königreich (UK) in der Zeit von Anfang 1980 bis Ende 1996 gelebt haben.

2. Herstellung

Der Herstellungsprozess für Plasmaprodukte wurde nach seinem Erfinder Erwin J. Cohn (1892-1953) benannt. Hierzu werden zunächst ca. 1.000-10.000 Einzelspenden in einem Produktionspool zusammengefasst, dann werden die physikalischen/chemischen Eigenschaften des Pools wie Temperatur, Säuregehalt (pH), Äthanol- und Salzkonzentration variiert, um die verschiedenen Proteine zu fraktionieren. Immunglobuline werden in der sogenannten Fraktion II angereichert. Andere Plasmaprodukte, wie zum Beispiel Gerinnungsfaktoren oder Albumin, werden in anderen Fraktionen gefällt.



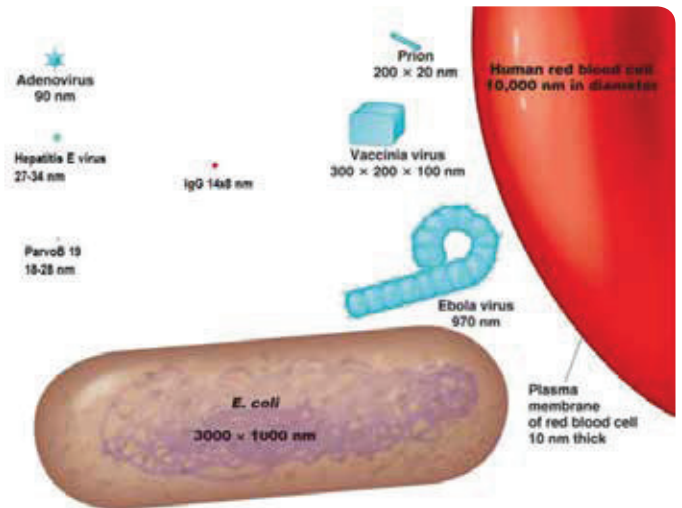
Edwin Joseph Cohn (1892-1953)

Aufgrund der hohen Anzahl an Spenden im Produktionspool enthält die Fraktion II ein reichhaltiges Repertoire an IgG Antikörpern, welches den Empfänger entweder vor verschiedenen Erregern schützt und/oder regulierend im Immunsystem eingreifen kann.

In der Verarbeitung der Fraktion II folgen weitere Schritte, um die Sicherheit und Reinheit des Produkts zu gewährleisten.

Zusätzlich zur Testung der individuellen Spender wird noch eine Testung auf bestimmte Infektionsmarker am eigentlichen Produktionspool durchgeführt. Für die Herstellung von Plasmaprodukten dürfen nur Plasmapools verwendet werden, bei denen HIV, Hepatitis B und C „nicht nachweisbar“ sind. Bei Immunglobulinen (anti-D), die an

Schwangere verabreicht werden, findet zusätzlich eine Testung auf Parvovirus B19 (ein Krankheitserreger, der verschiedene Krankheitsbilder von unterschiedlichem Schweregrad hervorrufen und sich insbesondere in der Schwangerschaft negativ auswirken kann) statt.



Größenvergleich: rote Blutkörperchen, E.coli Bakterium, Prione, umhüllte und nicht-umhüllte Viren und ein Ig-Molekül

Zusätzlich zur Testung müssen alle Produkte mindestens zwei unabhängige Schritte zur Virusinaktivierung und/oder Entfernung haben. Viele kommerziellen Produkte haben derzeit 3-4 Schritte, dazu gehören Solvens-Detergenz-Behandlung (S/D), Hitzeverfahren, Behandlung mit Caprylsäure, Ionenaustauschchromatographie (IEC), Inkubation bei niedrigen pH (pH~4) sowie spezielle Virusfilter (20-35nm). Eine gezielte Kombination dieser Verfahren sorgt für eine hohe Sicherheit gegen umhüllte und nicht-umhüllte Viren. Im weiteren Verlauf des Herstellungsprozesses werden die, für die Erregerreduktion eingesetzten Chemikalien durch Aufreinigungsschritte (z. B. Chromatographie) weitestgehend entfernt. Pilze und Bakterien werden durch Sterilfiltration während der Herstellung entfernt.

Einen weiteren Sicherheitsfaktor im finalen Immunglobulinprodukt bietet oft auch die breite Palette an Antikörpern, die gegen bestimmte Erreger gerichtet sind (z. B. Parvo-virus B19).

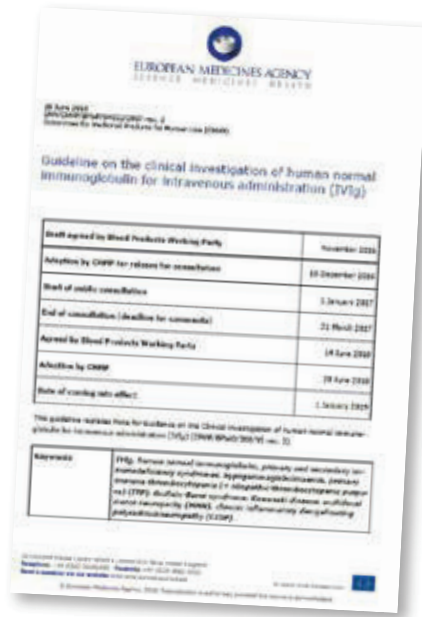
Immunglobuline werden aus dem Blutplasma über viele Reinigungsschritte aufgereinigt. Die Hersteller müssen nachweisen, dass dabei auch Prionen (Erreger von vCJD und CJD) entfernt werden. Bis dato gibt es keinen Fall einer Übertragung von Prionen durch Immunglobuline. Schließlich müssen die Antikörper durch den Zusatz z. B. von verschiedenen Zuckermolekülen oder Aminosäuren „stabilisiert“ werden, damit sie genügend lange gelagert werden können (2–3 Jahre).

Nach Abschluss des Herstellungsprozesses werden Chargen abgefüllt, durch den Hersteller selbst getestet sowie einem behördlichen Kontrolllabor (Official Medicines Control Laboratory, OMCL) zur Prüfung und Freigabe zugeführt. In Deutschland ist das Paul-Ehrlich-Institut für die Chargenfreigabe zuständig

3. Klinische Studien

Vor Marktzulassung sollten pharmazeutische Unternehmer zwei separate Studien mit ihrem IVIG Produkt durchführen: eine 12-monatige „Immunersatz“-Studie an ca. 40 Patienten (davon 20 Kinder) mit primären Immundefizienzen (PID) und eine ca. 2-monatige „Immunmodulation“-Studie an ca. 30 erwachsenen Patienten mit chronischer, primärer Immunthrombozytopenie (ITP). Diese beiden Erkrankungen stehen jeweils stellvertretend für bestimmte Formen der sekundären Immundefizienzen (SID) und anderen Autoimmunerkrankungen. Bei adäquater Durchführung und guten Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit erhält der pharmazeutische Unternehmer die Marktzulassung für die Erkrankungen, die in der EMA Fachinformation stehen. (Für SCIGs muss nur eine „Immunersatz“-Studie durchgeführt werden – die Marktzulassung ist dann auf diese Indikation beschränkt).

Durch die unterschiedlichen Herstellungsprozesse entstehen Produkte, die zum Beispiel bzgl. des Salzgehalts, IgA-Anteils, der Hilfsstoffe und Fließeigenschaften variieren können. Die Unterschiede wirken sich nicht auf die Wirksamkeit des intakten IgG-Moleküls aus, können sich aber unter Umständen auf die Verträglichkeit auswirken. Da jedoch das Immunsystem eines jeden Patienten individuell ist, kann die Verträglichkeit ebenso durch den Immunstatus, zusätzliche Erkrankungen und Zusatzmedikamente des Empfängers beeinflusst werden.

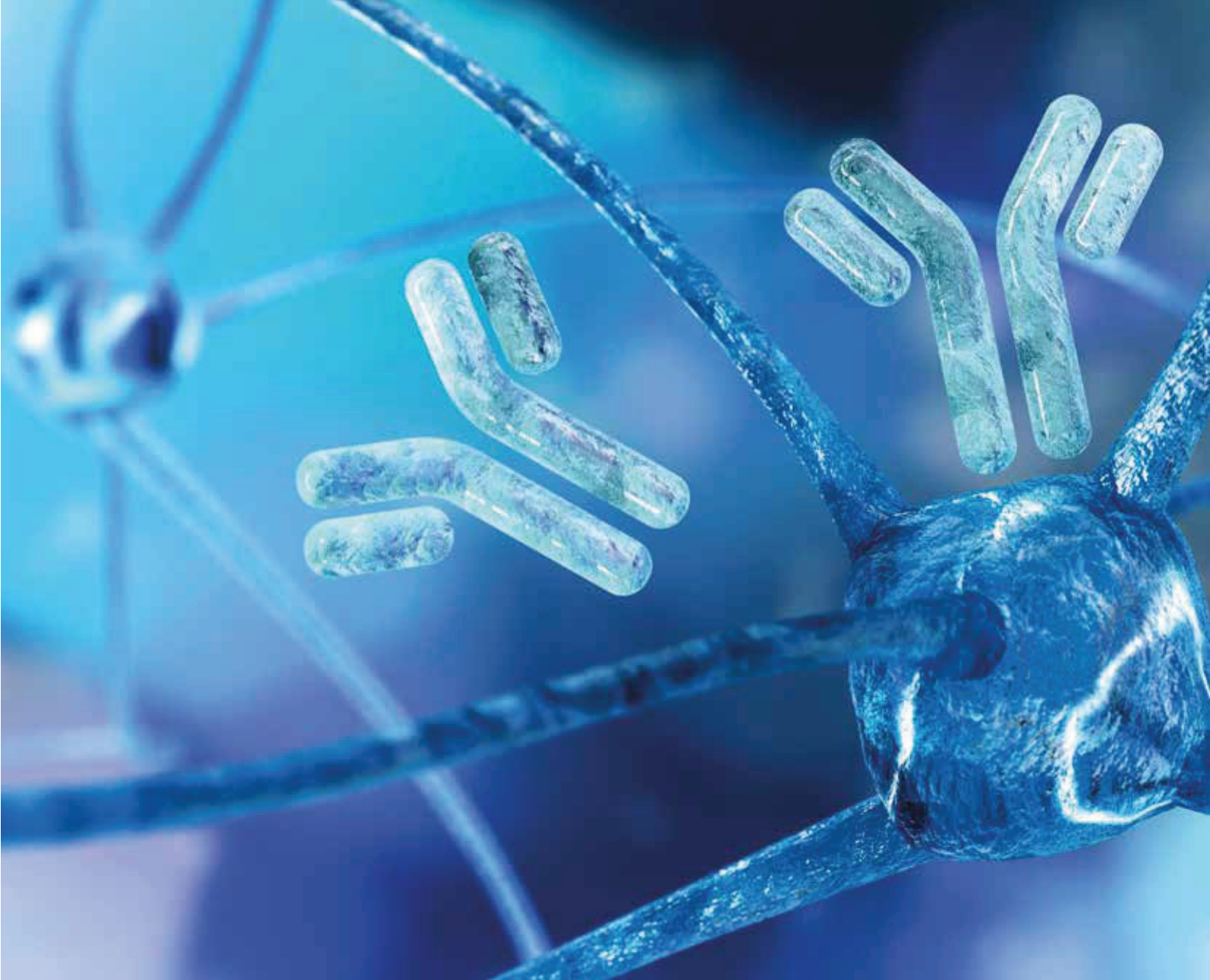


EMA Richtlinie zur Durchführung von klinischen Studien mit IVIGs

4. Klinische Überwachung (Beispiele)

Generell ist das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von IVIGs/SCIGs sehr gut. Jedoch traten in den letzten Jahren bei manchen zugelassenen Produkten Nebenwirkungen auf, die von der Häufigkeit und vom Schweregrad das übliche Profil dieser Produktklasse überschritten; zu nennen sind hierbei Blutgerinnsel in den Gliedmaßen, in der Lunge oder im Gehirn, sowie die Zerstörung der roten Blutkörperchen. Die Signale wurden vom PRAC erfasst.

Im Falle der TEEs wurden die betroffenen Chargen sofort vom Markt genommen und es erfolgte das Ruhen der Zulassung des Produktes. Aktivierter Faktor XI (ein Gerinnungsfaktor) wurde als Ursache der TEEs identifiziert und die europäischen Monographien für IVIGs und SCIGs wurden dahingehend geändert, dass alle Produkte den Nachweis einer Reduktion der Gerinnungsaktivität erbringen müssen. Hämolysen sind eine bekannte Nebenwirkung der Immunglobulintherapie und erfolgen durch den passiven Transfer von anti-A/anti-B IgG-Antikörper, die natürlicherweise in allen IVIGs/SCIGs vorkommen. Manche Produkte wiesen jedoch vermehrte Hämolysen auf. Die betroffenen Hersteller, die aufgefordert wurden, Schritte zur Reduktion der Hämolysen einzuführen, haben entsprechende Maßnahmen ergriffen und konnten einen Rückgang der Hämolysen belegen. Wissenschaftlich fundierte und praktikable Maßnahmen für alle Produkte werden noch untersucht.



FAZIT

Durch die Einhaltung der Regularien in den 4 „Säulen“ sind Immunglobuline heutzutage sehr sichere Präparate. Doch bedarf es der konstanten Überwachung und Aufmerksamkeit von allen Beteiligten (Spender/Spendeeinrichtungen, Hersteller, Regulatoren, Therapeuten und Patienten), um diesen Standard aufrecht zu erhalten und gegebenenfalls die Regularien den neusten Erkenntnissen der Wissenschaft anzupassen.



Dr. Jacqueline Kerr

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel,
Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen