



2 • 2021

RAHMENBEDINGUNGEN FÜR EINE GESICHERTE PLASMAVERSORGUNG



Jenseits von Paragraphen und Verträgen lebt unser Gesundheitssystem vom Gespräch und vom Austausch der Akteure. Vor allem Weiterentwicklungen unseres Gesundheitssystems finden nicht am Reißbrett statt, sondern im Diskurs der Akteure miteinander. Mit iX-Media wird diesem Austausch eine Plattform gegeben. Wir laden „auf allen Kanälen“ zum Dialog ein: Print, Audio und Video stehen Ihnen zur Verfügung, um Ihre Positionen, Ihre Ideen, Ihre Erkenntnisse der gesundheitspolitischen Community mitzuteilen.

Mit Dr. Albrecht Kloepfer, Dr. Jutta Visarius, Dr. Martina Kloepfer und dem übrigen iX-Media-Team stehen langjährige Systemexperten hinter dem Projekt, die wissen wie gesundheitspolitisch der Hase läuft (und zukünftig laufen wird), die der Komplexität des Themas auch mit einfachen Worten gerecht werden können und denen auch die technischen Aspekte medialer Umsetzungen vertraut sind. Wenden Sie sich an uns – wir sind für Sie da!



GESUNDHEITSPOLITISCHER WOCHENRÜCKBLICK

Die iX-Highlights informieren immer montags über aktuelle gesundheitspolitische Entwicklungen und liefern relevante Hintergrundinformationen. In seinem gesundheitspolitischen Editorial bewertet Dr. Albrecht Kloepfer ein herausragendes Wochenthema. In der Rubrik „Mondphasen“ kommen einmal im Monat Vertreter aus Politik oder Selbstverwaltung zu Wort. Aktuelle Dateien der Woche (Bundestagsdrucksachen, Studien etc.) können als Service zusätzlich kostenlos abgerufen werden.



GESUNDHEITSPOLITIK IN DER DISKUSSION

Die Zeitschriften-Reihe iX-Forum greift die großen gesundheitspolitischen Themen des Gesundheitswesens auf und bietet Ihnen die Möglichkeit, mit ausreichend Platz und in ansprechendem Rahmen Ihre Positionen, Ihre Ideen, Ihre Erkenntnisse der gesundheitspolitischen Szene mitzuteilen. Der Clou an der Sache: Die Hefte werden bundesweit an mehr als 2.500 gesundheitspolitische Entscheider und Meinungsführer versandt. – Wir sorgen dafür, dass Ihre Gedanken Beachtung finden!



GESUNDHEITSPOLITIK ZUM HÖREN

In monatlicher Folge widmet sich iX-Radio einem aktuellen gesundheitspolitischen Thema und lässt dazu die wichtigsten Entscheider zu Wort kommen. Erläuternde Moderationen beleuchten die Hintergründe und stellen das jeweilige Thema in den Kontext der unterschiedlichen Interessen. Ziel dabei ist, dass nicht nur die Szene sich selbst bespiegelt, sondern dass unser komplexes Gesundheitssystem auch Außenstehenden nahe gebracht wird.



VISUELLE PRÄSENZ IM GESUNDHEITSWESEN

iX-Spotlight ist die Video-Plattform für Ihre bildstarke Kommentierung des aktuellen Zeitgeschehens im Gesundheitssystem. Denn um überzeugende Statements sichtbar in Szene zu setzen, sind nicht nur eindrucksvolle Bilder ausschlaggebend, sondern vor allem auch fundierte Kenntnisse des Systems. Mit Dr. Martina Kloepfer haben wir eine bühnen- und filmerfahrene Expertin im Team, die auch Sie medienwirksam „in Szene setzen“ kann.

Inhalt

- 4** **Editorial**
Dr. Albrecht Kloepfer
Herausgeber



- 6** **Vom Spender zum Patienten – Wie aus einer Plasmaspende ein Medikament wird**
Sándor Tóth
Director Government Affairs & Health Policy PPTA Europe



- 11** **Produkte aus Blutplasma – bei ärztlicher Therapie unverzichtbar**
Prof. Dr. Volker Wahn
FIND-ID Steering Committee



- 15** **Die nachhaltige Versorgung mit Plasmapräparaten gelingt nur in gemeinschaftlicher Anstrengung**
Michael Hennrich MdB
Mitglied im Gesundheitsausschuss – CDU



- 17** **Spenden generieren – ohne zu diskriminieren**
Prof. Dr. Andrew Ullmann MdB
Mitglied im Gesundheitsausschuss – FDP



- 21** **„Das Austarieren ethischer Belange fordert Zugeständnisse aller Prozessbeteiligten“**
Dr. Janosch Dahmen MdB
Mitglied im Gesundheitsausschuss – B90/Die Grünen



- 24** **Lieferengpass – „Die Apotheke kann mein Immunglobulin nicht liefern“**
Gabi Faust
1. Vorsitzende Deutsche GBS CIDP Selbsthilfe e.V.



- 27** **Wir sind auf Medikamente aus Plasma angewiesen**
Gabriele Gründl
Bundesvorsitzende Patientenorganisation für angeborene Immundefekte (dsai e.V.)



- 29** **Sicherstellung der Versorgung mit Arzneimitteln: Besonderer Regulierungsrahmen für Blutplasmapräparate?**
Dr. Christian Rybak
Rechtsanwalt; Partner Ehlers, Ehlers und Partner



- 32** **Überlegungen zu Wirtschaftlichkeit und Nutzen von aus Plasma gewonnenen Arzneimitteln in Deutschland und Europa**
Dr. Silvia Rohr
Senior Consultant Vintura Consulting



- 37** **Plasma ist global: Eine internationale Plasma-Strategie für die Pandemie und die Zeit danach**
Sören Griebel
Projektmanager iX-Institut

- 40** **Die Bedeutung von Zugang zur Versorgung: Europäische und amerikanische Perspektiven**
Sören Griebel
Projektmanager iX-Institut



- 44** **Vorschläge zur verlässlichen Sicherung der Verfügbarkeit von Plasma und Plasmapräparaten**
Sándor Tóth
Director Government Affairs & Health Policy PPTA Europe

- 48** **Auswirkungen des bestehenden Apotheken-Rahmenvertrages auf die Arzneimittelversorgung mit Immunglobulinen**
Dr. rer. nat H. Buschmann, Dr. rer. nat T. Christoph, Prof. Dr. med. K. Heintze, Prof. Dr. med. K.-U. Petersen, Dr. vet. med. T. Pfaff, Prof. Dr. med. C. Steffen

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

Corona-technisch wird momentan alles von der Impfstoffdebatte überlagert. mRNA, Vektorimpfstoffe – die neuen und alten Technologien zur Entwicklung von Vakzinen sind Gesprächsthema, auch über Fachkreise hinaus. Letztes Frühjahr hatte die Pandemie aber einem anderen, weniger bekannten Bereich der Medizin ungewohnte Aufmerksamkeit beschert: plasmabasierte Arzneimittel und Therapien. Schon kurz nach Beginn der Pandemie waren Behandlungen mit Blutplasma von bereits genesenen Patienten eine der ersten Hoffnungen auf eine COVID-Therapie.

Zu diesem Zeitpunkt waren wir längst in der Planung für das Heft, das nun vor ihnen liegt. Gemeinsam mit unserem Kooperationspartner für dieses Heft, der PPTA Deutschland, hatten wir uns ganz zufällig dafür entschieden, diesem unterschätzten Feld eine Ausgabe zu widmen, um die „Awareness“ in Deutschland bei Politik und Stakeholdern zu erhöhen. Denn nicht nur für Corona gibt es plasmabasierte Therapien. Viele Menschen, gerade mit seltenen Krankheiten, sind von einer soliden Versorgung mit solchen Arzneimitteln abhängig. Für Hämophiliepatienten etwa ist sie wortwörtlich überlebenswichtig.

Die Menge an gewonnenem Plasma ist aber regional sehr unterschiedlich und weltweit erheblich im Ungleichgewicht – wenige Länder kommen für einen Großteil des weltweiten Bedarfs auf. Auch die europäische Union ist von Plasmaspenden aus dem Ausland abhängig, vor allem aus Nordamerika.

Der Plasma Protein Congress in Berlin, ursprünglich für den April 2020 geplant, sollte uns als Aufhänger dienen,

mit diesem Heft politisch und im Gesundheitssystem mehr Aufmerksamkeit für diese unschöne Tatsache und weitere Probleme rund um plasmabasierte Arzneimittel in Deutschland zu schaffen. Dann kam COVID, der Kongress fand schließlich im Oktober digital statt und beschäftigte sich eben auch mit den ganz besonderen Umständen und Herausforderungen für Hersteller und Patienten während der Pandemie. Wir haben ihn begleitet – Berichte über zwei besonders relevante Panels finden sich in dieser Ausgabe. Eines wurde klar: es ist noch einmal gutgegangen. Aber gerade im Frühjahr, als die Menschen nicht gern zum Arzt gingen (und schon gar nicht, um eine freiwillige Spende abzugeben) wurde es durchaus eng in Deutschland und Europa. Dabei sind wir noch eines der Länder, die bei den Plasmaspenden in Europa ganz vorne stehen!

Warum sind wir das, und warum ist Europa dennoch von den Vereinigten Staaten abhängig? Nun, die Bedingungen für die Spende sind eben in den Staaten der EU sehr heterogen. Gerade, was eine Aufwandsentschädigung oder Vergütung betrifft, gehen die Meinungen weit auseinander. Die je nach Land unterschiedlich beantwortete ethische Frage, ob es so etwas überhaupt geben darf (und wenn ja, in welcher Höhe), hat hier bisher eine einheitliche europäische Lösung verhindert. Ob das dauerhaft so bleiben kann? Wenn wir wirklich unabhängiger werden wollen, dann wird mancher da wohl oder übel etwas flexibler werden müssen. Natürlich kann einen der Gedanke stören, dass die Industrie mit gespendetem Material Gewinn macht oder – und das ist noch viel mehr Grauzone – für solche Spenden, wie in den USA, tatsächlich Prämien

zahlt. Das mentale Bild der Mexikaner, die über die Grenze strömen um mit ihrem Blut an den begehrten Greenback zu kommen, verursacht in Europa immer wieder Empörung. Da muss dann aber auch die Frage erlaubt sein, ob es dann wirklich so viel besser ist, das einem nicht genehme, aber aktuell notwendige Geschäft (denn immerhin kommt ja der Großteil des Plasmas von ebendort) „outzusourcen“, nur um sich dann im eigenen Land auf der richtigen Seite zu fühlen. Ja, Industrie darf und muss Geld verdienen und die Zahlen zeigen eben, dass die Spendenbereitschaft mit der Entschädigung steigt.

Ohne Kooperation und Abstimmung auf europäischer Ebene wird es nicht gehen. COVID war da nur Katalysator für Probleme, die es schon viel länger gibt. Was ist zu tun? Wir haben Stimmen aus Politik, Industrie und Patientenvertretern für dieses Heft gewonnen, um möglichst viele Perspektiven zu vereinen und unseren Lesern die Möglichkeit zu geben, sich ein Bild der aktuellen Lage zu machen. Denn auch abseits von COVID-bedingten Schwierigkeiten hat sich in Deutschland auf diesem Gebiet in der aktuellen Legislatur einiges getan. Das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) hat den Vertriebsweg der Hämophiliepräparate in Deutschland grundlegend verändert, was nicht nur von Applaus begleitet wurde. Bei vielen seltenen Krankheiten bauen wir Zentren zur besseren Versorgung auf – haben wir sie an dieser Stelle nun aber geschwächt? Für eine abschließende Betrachtung ist es noch viel zu früh, das Thema wird in diesem Heft nur angerissen. Man muss die Lage aber sicher im Auge behalten und – das ist am wichtigsten – immer vom Wohl der Patienten her denken.

Plasmaversorgung bleibt ein extrem wichtiges Thema, auch wenn der Zufall sie nicht gerade in die öffentliche Wahrnehmung spült. Deswegen ist es gut, gerade jetzt noch einmal auf die Lage aufmerksam zu machen. In diesem Zusammenhang danken wir unserem Kooperationspartner und unseren Autorinnen und Autoren dafür, uns bei diesem Vorhaben mit Rat und Tat und Wort unterstützt zu haben. Die aktuelle Situation ist, verglichen mit anderen Ländern, sicher nicht schlecht – aber es könnte eben auch noch deutlich besser werden. Der nächste Engpass kommt bestimmt! In diesem Sinne, liebe Leserinnen und Leser, wünschen wir eine anregende Lektüre.



Dr. Albrecht Kloepfer

Vom Spender zum Patienten – Wie aus einer Plasmaspende ein Medikament wird



Sándor Tóth

Director Government Affairs & Health Policy PPTA Europe

Menschliches Plasma ist ein einzigartiger Ausgangsstoff für Arzneimittel, die durch die sog. Plasmafraktionierung aus dem gespendeten Plasma isoliert werden.

Plasmaproteinpräparate sind einzigartige biologische Medikamente, die aus menschlichem Plasma gewonnen und zur Behandlung einer Vielzahl von seltenen, lebensbedrohlichen chronischen Erkrankungen verwendet werden, wie z.B. der Hämophilie, primären (angeborenen) Immundefekten, angeborenem Alpha1-Antitrypsinmangel oder dem hereditären (angeborenen) Angioödem. Plasmaproteinpräparate werden aus menschlichem Plasma von freiwilligen, gesunden Spendern hergestellt.

Plasma ist der flüssige Anteil des Blutes, der nach der Abtrennung der Blutzellen, also der roten und weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen, übrigbleibt. Plasma besteht zu ca. 90 % aus Wasser, der Rest sind zahlreiche verschiedene Eiweiße, Elektrolyte, Glukose und andere biochemische Stoffe. Die Aufgabe des Plasmas ist der Nährstofftransport von z.B. Salzen, Fetten, Spurenelementen und Vitaminen. Jedes der im Plasma vorhandenen Proteine hat eine spezifische Aufgabe. So reguliert Albumin die Flüssigkeitsverteilung zwischen Blut und Körpergewebe und hat eine allgemeine Transporterfunktion, da viele im Blut vorhandene Stoffe nur an Albumin gebunden zu den Zellen transportiert werden können. Immunglobuline (Antikörper) sind ein wichtiger Bestandteil der körpereigenen Abwehr und wehren gemeinsam mit den weißen Blutkörperchen Infektionserreger ab. Die Gerinnungsfaktoren sorgen mit den Blutplättchen für eine funktionierende Gerinnung.

Plasma kann grundsätzlich auf 2 Wegen gewonnen werden: Durch eine Vollblutspende oder durch Plasmapherese. Bei einer Vollblutspende bleibt das Plasma nach der Abtrennung der verschiedenen Blutzellen „übrig“ und wird an die Industrie zur Weiterverarbeitung abgegeben, ausser das so gewonnene Plasma wird direkt zu therapeutischen Zwecken eingesetzt. Bei der direkten Plasmaspende, der Plasmapherese, wird dem Spender mit einer Maschine nur das eigentliche Plasma entnommen, die zellulären Blutbestandteile werden wieder in den Körper zurückgeführt.

Eine Blutspende dauert etwa 20 Minuten und darf von Männern 6 mal im Jahr und von Frauen 4 mal im Jahr durchgeführt werden, wobei zwischen 2 Spenden mindestens 8 Wochen liegen müssen.

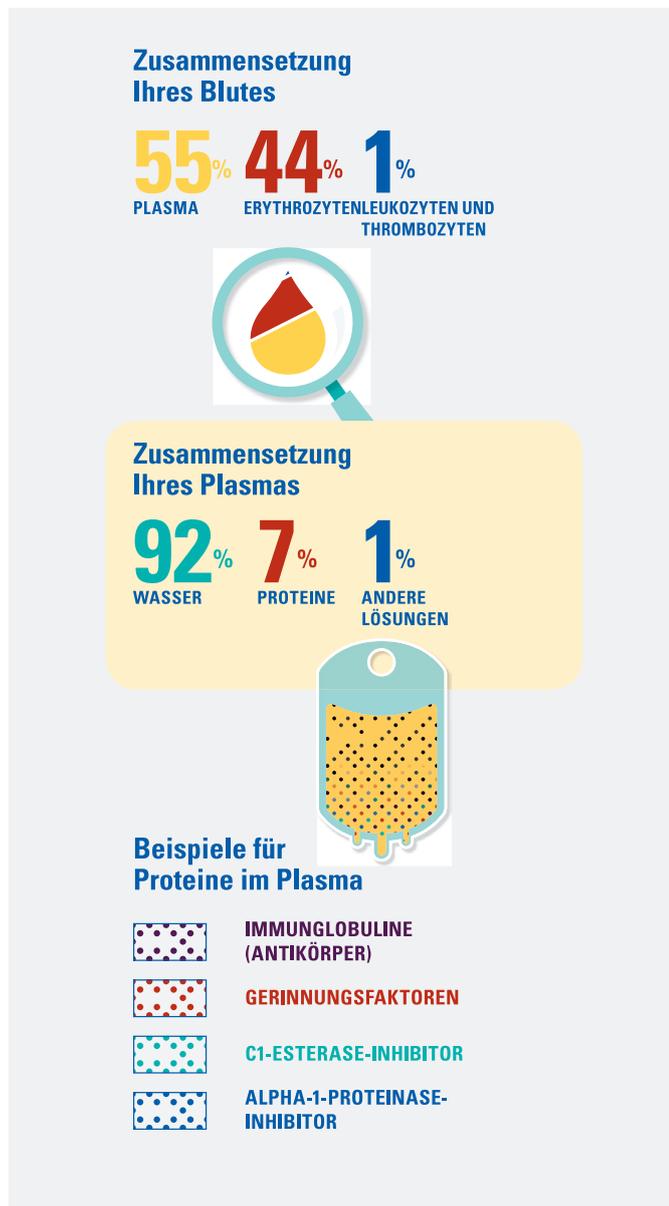


Abb. 1 Zusammensetzung von Blut und Plasma
(Quelle: PPTA)

Die Spendepause dient dazu, dass der Körper das entnommene Blut wieder ersetzen kann. Eine Plasmaspende darf in Deutschland bis zu 60 mal im Jahr und maximal 2 mal pro Woche durchgeführt werden und dauert etwa 1 bis 1,5 Stunden.

Die tatsächliche Häufigkeit der Spende hängt vom allgemeinen Gesundheitszustand des Spenders ab und wird von den Spendezentren regelmässig kontrolliert. Zum Beispiel wird der Eiweiß-, Immunglobulin- und Eisengehalt im Blut des Spenders regelmässig gemessen, weil die Regenerationsfähigkeit dieser wichtigen Blutbestandteile bei jedem Spender anders ist.

Die Liste der aus menschlichem Spenderplasma hergestellten Arzneimittel ist lang und deren Einsatzgebiete sind vielfältig:

- So kommen z.B. die Gerinnungsfaktoren FV, FVII, FVIII, FIX, FX und FXIII und der von Willenbrand-Faktor bei einem angeborenem Mangel der einzelnen Faktoren zum Einsatz; oder auch, wenn diese Faktoren im Blut des Patienten zwar vorhanden sind, ihre Funktion aber nicht erfüllen können.
- Fibrinkleber wird in der Chirurgie verwendet, Alpha1-Antitrypsin bei einem angeborenem Mangel dieses Proteins und C1-Esterase-Inhibitor bei hereditärem (angeborenem) Angioödem. Angioödeme sind schwere Schwellungen am ganzen Körper und können tödlich sein, z. B. wenn die Atemwege durch Ödeme blockiert werden.
- Das wichtigste Plasmaproteinpräparat, bezogen auf seine vielfältige klinische Verwendung und seine allgemeine therapeutische Bedeutung, ist polyvalentes Immunglobulin (IgG). Die Haupteinsatzgebiete von polyvalenten Immunglobulinpräparaten sind primäre (angeborene) und sekundäre (erworbene) Immundefekte, bei welchen die Patienten durch eine mangelnde oder geschwächte körpereigene Abwehr Infektionserreger gar nicht oder nicht ausreichend abwehren können weil ihr Körper keine oder nicht genug Antikörper produziert.
- Hyperimmunglobuline enthalten hohe Titer (Konzentrationen) eines bestimmten Antikörpers und werden zur Therapie einer bestimmten Krankheit meistens im Akutzustand eingesetzt, z.B. gegen Tetanus oder Tollwut.
- Die wichtigsten Präparate aus dieser Gruppe, die leider oft gar nicht als Plasmapräparate wahrgenommen werden, sind die Anti-D-Immunglobuline.



Abb. 2: Anzahl an benötigten Spenden, um einen Patienten ein Jahr lang zu versorgen (Quelle: PPTA)

Diese werden eingesetzt, wenn Mutter und Kind verschiedene Rhesusfaktoren im Blut haben und dadurch das Leben des Kindes gefährdet ist.

- „Last but not least“ wird Albumin z.B. bei Unfallpatienten als Volumenersatz bei hohem Blutverlust oder bei Verbrennungen eingesetzt.



Abb. 3: Beispiele für Plasmaproteinpräparate und wo sie eingesetzt werden (Quelle: PPTA)

Bei der Plasmafraktionierung wird das Plasma mit Hilfe verschiedener physiko-chemischer Methoden wie Fäll-

lung, Filtration, Chromatographie und Adsorption in mehrere Fraktionen (Portionen) aufgetrennt und gereinigt. Der Fraktionierungsprozess beginnt, indem mehrere Tausend Plasmaspenden zusammengeführt und gemischt („gepoolt“) werden. Diese werden in zunächst tiefgefrorenem Zustand in einem großen, sterilen Stahltank langsam von -30° C bis auf +2° C aufgetaut.

Beim langsamen Auftauen bildet sich ein trüber Niederschlag, das Kryopräzipitat, das durch Zentrifugieren vom übrigen, „kryoarmen“ Plasma abgetrennt werden kann. Das Kryopräzipitat enthält die Hauptmenge des im Plasma enthaltenen Gerinnungsfaktors VIII, sowie den von Willebrand-Faktor und Fibrinogen.¹ Der Überstand aus der Zentrifugation, das kryoarme Plasma, enthält noch andere wichtige Plasmaproteine und wird daher zur Gewinnung dieser Proteine weiterverarbeitet. Zunächst werden mit Hilfe verschiedener Adsorptionsverfahren die Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes (FII, FVII, FIX und FX) und der C1-Esterase-Inhibitor isoliert. Danach befinden sich im kryoarmen Plasma noch weitere Proteine, die als Arzneimittel eine große Bedeutung haben. Diese werden in mehreren Schritten mit Hilfe der sog. Cohn-Extraktion gewonnen. Dabei werden durch stufenweise Zugabe von Ethanol nacheinander der Gerinnungsfaktor XIII, Antithrombin III, die Immunglobuline und Albumin ausgefällt.²

Eine wichtige Besonderheit der Herstellung von Plasmapräparaten ist, dass im Laufe des Herstellungsprozesses aus jedem Liter Spenderplasma nicht nur eines, sondern mehrere verschiedene Plasmapräparate isoliert werden. Anders wäre eine Plasmafraktionierung nur sehr schwer wirtschaftlich nachhaltig darstellbar.

Die Produktion wird im Wesentlichen von der Verfügbarkeit der Ressource Spenderplasma und dem Bedarf an Immunglobulinen bestimmt. Der klinische Bedarf an Immunglobulinen bestimmt, wieviel Plasma benötigt wird. Der Weg von der Plasmaspende über die Plasmafraktionierung zum fertigen Plasmaproteinpräparat ist durch zahlreiche Gesetze und Vorschriften streng reglementiert.

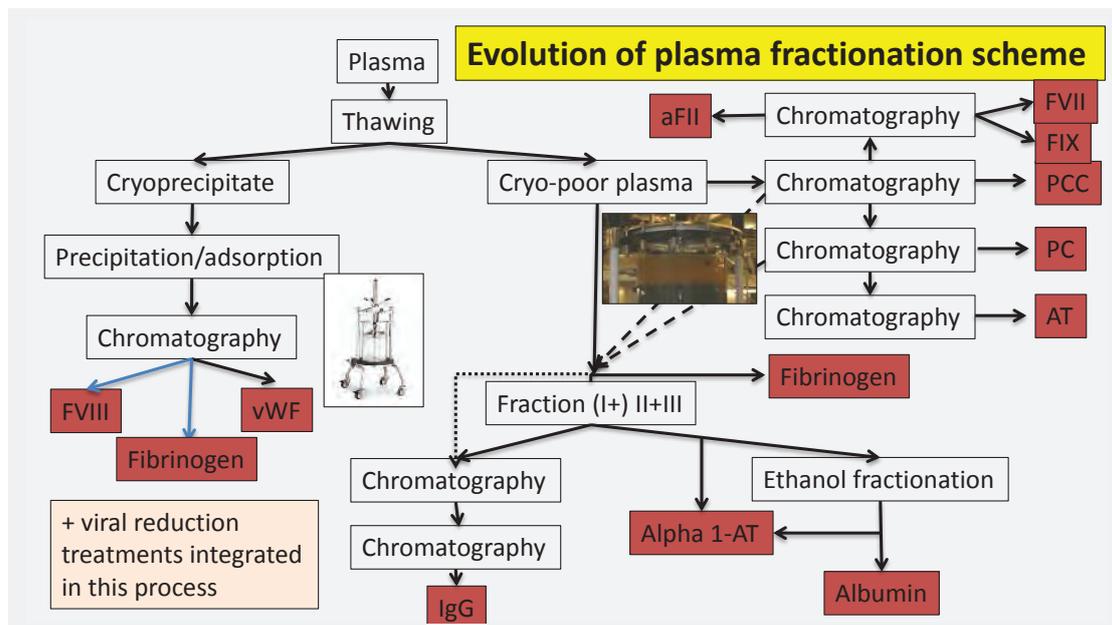


Abb. 4: Schematische Darstellung der Plasmafraktionierung (Quelle: Th. Burnouf, 4th Asia IPFA workshop Hanoi, March 6-7,2019)

Seit 2003 legt die europäische Arzneimittelbehörde EMA im sog. „Plasma Master File“ (PMF) fest, welche Anforderungen an Qualität und Sicherheit erfüllt werden müssen für die Zulassung aller Arzneimittel aus Humanplasma.³

Zusätzlich zu dieser PMF-Zertifizierung ist ein weiteres Zulassungsverfahren für das fertige Plasmaproteinpräparat notwendig.

Das bedeutet, dass Plasmaproteinpräparate einem doppelten Zulassungsverfahren unterliegen – einerseits der Zertifizierung des Ausgangsstoffes und andererseits der Zulassung des fertigen Arzneimittels!

Daneben müssen die Vorschriften der Europäischen Blutrichtlinie eingehalten werden.⁴

Dazu kommen nationale Auflagen, die in den einzelnen EU-Mitgliedsstaaten von den Herstellern der Plasmaproteinpräparate eingehalten werden müssen. In Deutschland ist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) seit 1994 die für Plasmaproteinpräparate zuständige Zulassungs- und Überwachungsbehörde.

Das PEI ist u.a. für die staatliche Chargenprüfung von aus Plasma hergestellten Arzneimitteln verantwortlich.

Darüberhinaus gelten in Deutschland die Vorschriften des Transfusionsgesetzes (TFG)⁵ und die „Richtlinie Hämotherapie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten“ der Bundesärztekammer.⁶

Alle Plasmaspendezentren und alle Herstellungsanlagen werden regelmäßig von den europäischen (EMA, PEI) und den US-amerikanischen (FDA) Zulassungsbehörden auditiert (geprüft).

Dazu kommen die Audits der PPTA nach ihren eigenen, weltweit geltenden freiwilligen Industriestandards, dem sog. „IQPP“⁷ und dem „QSEAL“⁸ Standard und Audits deutscher Landesbehörden (Regierungspräsidien), in deren Zuständigkeitsbereich sich Produktionsanlagen für Plasmaproteinpräparate befinden.

Jeder Plasmaspender muss einen umfangreichen Gesundheitsfragebogen ausfüllen und wird von einem Arzt gründlich medizinisch untersucht. Darüber hinaus wird das gespendete Plasma im Labor umfangreich getestet, z.B. ob bestimmte Virusmarker vorhanden sind oder ob die Gesamteiweißmenge im Plasma bestimmte gesundheitsrelevante Werte nicht unterschreitet. Diese Untersuchungen und Labortests werden bei allen Spendern regelmäßig wiederholt. Es gelten dabei strenge Kriterien, die auch zum Ausschluss eines Spenders führen können.⁷ Es werden nur Plasmaspenden von regelmäßigen Spendern weiterverarbeitet. Das heißt, erst wenn ein Spender mindestens ein zweites Mal Plasma spendet, alle Tests in Ordnung sind und nach Ablauf einer Quarantänelagerung von mindestens 60 Tagen wird die Plasmaspende zur Weiterverarbeitung freigegeben.

Im Prozess der Plasmafraktionierung selbst findet durch die verschiedenen Prozessschritte bereits eine Abreicherung von potenziell vorhandenen Krankheitserregern (Pathogenen) statt. Eine komplette Eliminierung oder Inaktivierung (Abtötung) kann aber nicht zu 100% garantiert werden. Deshalb ist es notwendig und vorgeschrieben, dass während des Herstellungsprozesses mindestens zwei voneinander unabhängige Pathogeninaktivierungs- bzw. Abreicherungs-schritte enthalten sein müssen.

Die beiden wichtigsten Methoden zur Inaktivierung von potenziell vorhandenen Krankheitserregern sind die Pasteurisierung und das Solvent/Detergent (Lösungs-/Reinigungsmittel)-Verfahren. Bei der Pasteurisierung wird das Plasma 10 Stunden bei +60° C erhitzt. Durch die Hitzeinwirkung werden die potenziellen Krankheitserreger in ihrer Struktur zerstört. Im Solvent/Detergent-Verfahren werden dem Plasma bestimmte Lösungs- und Reinigungsmittel (wie z. B. Triton X-100) zugesetzt, die die Lipidhülle von umhüllten Viren zerstören und diese dadurch abtöten. Zusätzlich wird heute bei allen Plasmaproteinpräparaten ein separater Nanofiltrationsschritt eingesetzt,

durch den zuverlässig auch kleinste Krankheitserreger, vor allem aber unbehüllte Viren, entfernt werden.

Grundsätzlich ist der Fraktionierungsprozess bei allen Herstellern gleich. Allerdings unterscheiden sich die Herstellungsverfahren im Detail ganz erheblich und am Ende auch die verschiedenen Plasmaproteinpräparate – z.B. durch die Verwendung unterschiedlicher Stabilisatoren und Hilfsstoffe im fertigen Produkt. Bei klassischen Arzneimitteln „ist der Wirkstoff das Produkt“. Bei biologischen Arzneimitteln wie den Plasmapräparaten „ist der Herstellungsprozess das Produkt“. Deshalb unterscheiden sich Plasmaproteinpräparate auch dann voneinander, wenn sie den gleichen Wirkstoff (z.B. Faktor VIII oder Immunglobuline) enthalten und sind nicht ohne weiteres untereinander austauschbar.

Der Weg von der Plasmaspende zum fertigen Medikament ist ein hochkomplexer, sehr zeitintensiver Prozess, der im Durchschnitt 7 bis 12 Monate dauert und von umfangreichen Sicherheitsmaßnahmen geprägt ist. Am Ende dieses Prozesses stehen hochwirksame, sichere, lebensrettende Arzneimittel für Menschen mit seltenen, chronischen Erkrankungen, die ihr Leben lang auf diese Medikamente angewiesen sind, aber auch für Patienten, deren Leben akut gefährdet ist wie Verbrennungsoffer oder Neugeborene mit einer Rhesusfaktorunverträglichkeit.

1. Pool JG et al., Nature 1964; 18: 203-312
2. Cohn EJ et al., J Amer Chem Soc 1946; 68: 459-75
3. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/non-pharmaceutical-products/plasma-master-file-pmf-certification>
4. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/annex14_rev30-03_2011_en.pdf
5. <http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/BJNR175200998.html>
6. http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie_Haemotherapie_2017.pdf
7. <https://www.pptaglobal.org/safety-quality/standards/iqpp>
8. <https://www.pptaglobal.org/safety-quality/standards/qseal>

Produkte aus Blutplasma – bei ärztlicher Therapie unverzichtbar



Prof. Dr. Volker Wahn
FIND-ID Steering Committee

Insbesondere bei der Behandlung von Immundefekten kommt Blutplasmaprodukten eine herausragende Bedeutung zu

Blut und Plasma

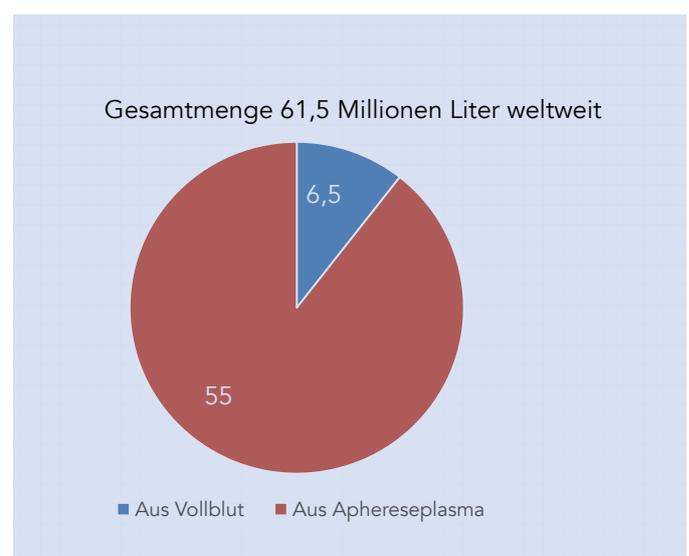
Unser Blut besteht zu etwa 45% aus Zellen, zu 55% aus Plasma. Das Plasma wiederum enthält in erster Linie Wasser, daneben Elektrolyte, Lipide, Zucker und Eiweiße. Diese Eiweiße sind für Ärzte von besonderem Interesse, da wichtige biologische Funktionen davon anhängen. Beispiele sind

- Transport von diversen biochemischen Faktoren
- Hormone
- Botenstoffe
- Gerinnungsfaktoren
- Entzündungseiweiße
- Antikörper
- u.a.m.

Einige dieser Eiweiße sind von der Plasma-verarbeitenden Industrie mit proteinchemischen Verfahren gereinigt/konzentriert worden und stehen zum Einsatz bei Patienten zur Verfügung.

Woher kommt das Plasma?

Die folgende Grafik verdeutlicht: Der größte Teil des Plasmas stammt aus der Apherese, bei der dem Spender nur Plasma entnommen wird, während er die zellulären Anteile wieder zurück bekommt.



Der größte Anteil des Plasmas wird in den USA gewonnen, ein kleiner Teil aus einheimischen Blut/Plasmaspenden.

Plasmamengen und Bedarf

Während sich z.B. der Bedarf an Gerinnungsfaktoren gut abschätzen lässt und keine Mangelsituation zu erwarten ist, muss man mit Sorge auf die Immunglobuline schauen. Hier ist in den nächsten Jahren eine weitere Steigerung des Bedarfs zu erwarten. Grund dafür sind zum einen neu entdeckte Patienten mit Antikörpermangelkrankungen, aber auch der steigende Verbrauch im Bereich der Neurologie.

Mit diesem zunehmenden Bedarf hält die Plasmaspende nicht Schritt. Hochrechnungen zeigen, dass bereits in wenigen Jahren ein Defizit von bis zu 11 Mio. Litern an Plasma bestehen wird. Verantwortlich dafür ist besonders die mangelnde Verfügbarkeit von einheimischem Plasma. Die Defizitsituation wurde durch die Coronapandemie verschärft, da die Apheresezentren mit zusätzlichen Hygieneregeln umzugehen hatten. Falls sich die Situation nicht bessert, ist eine Mangelsituation insbesondere bei der Therapie mit Immunglobulinen absehbar.

Ein zusätzlicher Zukauf von Plasma aus den USA ist nicht anzustreben, da im US-Plasma Antikörper enthalten sind, die das US-amerikanische Erregerspektrum abbilden. Natürlich entspricht dieses Spektrum weitgehend dem europäischen Erregerspektrum, dennoch kann man spekulieren, dass insbesondere einheimische Patienten mit Antikörpermangelkrankungen mehr Benefit von einheimischen Produkten haben würden. In der anderen Richtung ist es in den USA verboten, europäisches Plasma für die Immunglobulinproduktion einzusetzen.

Was nun sind gesicherte Indikationen für Plasmaprodukte

Die folgende Tabelle liefert ein paar Beispiele:

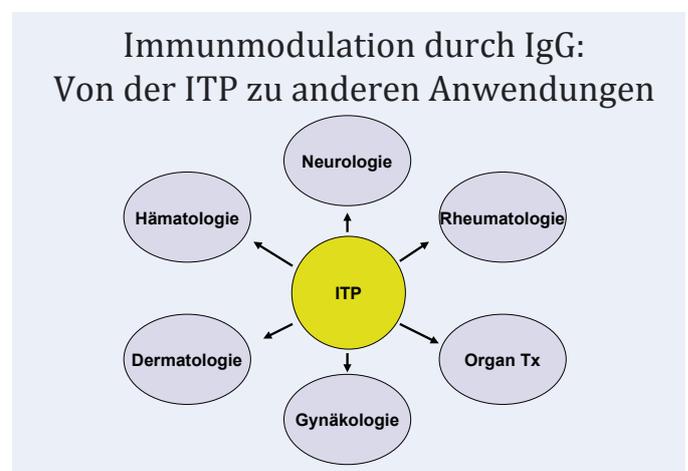
Produkt	Einsatzgebiete (Beispiele)
Albumin	Hypovolämie, Hypalbuminämie
Gerinnungsfaktoren	Hämophilie
Polyvalentes IgG	Agammaglobulinämie, COVID u.a.
	ITP, CIDP u.a.
C1 Inhibitor (C1 INH)	Hereditäres Angioödem
α1-Antitrypsin	AAT-Mangel

Beispiel: Einsatz von IgG

Die Bedeutung der Therapie mit Immunglobulin G, das ja spezifische Antikörper enthält, wird besonders deutlich bei den Patienten, die keine oder nur wenige spezifische Antikörper bilden können. Wir sprechen von Erkrankungen, die dominierend durch Antikörpermangel gekennzeichnet sind. Es besteht eine pathologische Infektionsanfälligkeit, meist mit rezidivierenden Infektionen der Atemwege.

Die ständigen Infektionen bleiben nicht ohne Folgen: In vielen Fällen bilden sich Bronchiektasen aus, somit irreversible Schäden der Lunge. Das Ärztenetzwerk FIND-ID setzt sich dafür ein, dass Patienten mit angeborenen Immundefekten, auch solche mit Antikörpermangel, frühzeitig identifiziert und behandelt werden. Im Zentrum der Therapie steht dabei der Ersatz der fehlenden Antikörper auf intravenösem oder subkutanem Wege. Damit können rezidivierende Pneumonien und Bronchiektasen in den meisten Fällen verhindert werden.

1981 wurde erstmals bei der kindlichen ITP gezeigt, dass IgG-Präparate nicht nur zur Substitution fehlender Antikörper therapeutisch eingesetzt werden können, sondern auch zur Modulation bestimmter überschießender Immunreaktionen. Ausgehend von dieser Schlüsselpublikation wurde weltweit versucht, auch andere immunpathologische Reaktionen mit Hilfe von IgG-Präparaten zu dämpfen. Die folgende Abb. verdeutlicht, in welchen Bereichen der Medizin nach weiteren Indikationen gesucht wurde.



Anwendungen von IgG-Präparaten zur Immunmodulation

Viele dieser Anwendungen wurden bei Patienten versucht, die an z.T. extrem seltenen Erkrankungen litten. Daher war es nicht möglich, für Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien ausreichen Probanden zu rekrutieren. Bei einer Reihe von Erkrankungen sind aber überzeugende Studien durchgeführt worden, so dass für diese Erkrankungen eine Zulassung erteilt wurde.

Risiken

Wenn man als Arzt Plasmaprodukte therapeutisch einsetzt, muss man die möglichen Risiken kennen. Die folgende Tabelle gibt ein paar Beispiele:

Risiken	
Produkt	Risiko (Beispiele)
Faktor VIII	HIV-Übertragung (historisch)
Polyvalentes IgG, anti-D	HCV-Übertragung (historisch)
Polyvalentes IgG (i.v.)	Unverträglichkeitsreaktionen
	Akutes Nierenversagen
	Thrombembolien
	Aseptische Meningitis
	Hämolyse

Erfreulicherweise gehören Übertragungen von Viren der Vergangenheit an. Seit mehr als 30 Jahren sind solche Übertragungen nicht mehr beschrieben worden. Daher kann man die heutigen Produkte in dieser Hinsicht als sicher betrachten. Dies gilt auch für die Übertragung von Prionen.

Sind Plasmaprodukte durch andere Biotherapeutika ersetzbar?

In erster Linie ist hier an rekombinante Proteine und monoklonale Antikörper zu denken. Zwischen diesen und den Produkten aus Plasma bestehen ein paar prinzipielle Unterschiede:

Prinzipielle Unterschiede

Kriterium	Plasmaprodukt	Monoklonaler Antikörper	Rekombinantes Protein
Verfügbarkeit	Limitiert	Unbegrenzt	Unbegrenzt
Immer identisch	Nein	Ja	Ja
Herstellung	Aufreinigung	Biotechnisch	Biotechnisch
Zulassungsverfahren	Ja	Ja	Ja

Manche Eiweiße sind sowohl als Plasmaprodukt als auch als anderes Biotherapeutikum verfügbar. Damit werden die Möglichkeiten bei der ärztlichen Behandlung betroffener Patienten erweitert. Die folgende Tabelle zeigt Beispiele:

Entwicklungen: Beispiele

Produkt	Zulassung
Rekombinante Gerinnungsfaktoren VII, VIII, IX, XIII, vWF	Zugelassen
Rekombinantes α 1-Antitrypsin	Nicht zugelassen
Rekombinantes Albumin	Nicht zugelassen
Rekombinanter C1-Inhibitor	Zugelassen
Monoklonaler Antikörper gegen RSV	Zugelassen
Mischung zweier monoklonaler Ak gegen SARS-CoV-2	(noch) nicht zugelassen
Monoklonale Antikörper zur Therapie bei Krebs-/Autoimmunerkrankungen	> 100 zugelassen
Polyvalente IgG Präparate (bis 10^{16} Antikörper)	Vermutlich <u>nur</u> aus Plasma

Einige Plasmaprodukte können also durch andere Biotherapeutika ersetzt werden. Man muss aber im Auge behalten, dass gentechnisch hergestellte Proteine nicht zu 100% identisch mit dem Plasmaprotein sind. Dafür ist insbesondere die abweichende Glykosylierung verantwortlich, die sowohl die biologische Halbwertszeit wie auch die Immunogenität eines Produktes mit bestimmt.

Daher können Plasmaprodukte nur zum Teil durch andere Biotherapeutika ersetzt werden.

Das Hauptproblem besteht bei den polyvalenten Immunglobulinen. Je nach Publikation ist davon auszugehen, dass wir in der Lage sind, zwischen 10^{11} und 10^{16} verschiedene Antikörper zu bilden. Es ist bisher keine Technologie in Sicht, die in der Lage wäre, diese Vielfalt von Antikörpern im Plasma durch biotechnologische Verfahren zu ersetzen. Damit bleiben Patienten mit Antikörpermangelkrankungen langfristig auf IgG-Produkte aus Plasma angewiesen.

Kann man Immundefekte nicht anders behandeln?

Bei einigen Immundefekten sind andere Therapieverfahren zu erwägen, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind:

- Somatische Gentherapie
 - ADA-Mangel zugelassen, Therapiepriorität 2
 - Andere auf dem Wege der Zulassung
- Stammzell Tx
 - Diverse SCID
 - Diverse CID
 - CGD
 - SCN
 - XLA?
 - CVID?

Die Erkrankungen, die derzeit durch IgG-Ersatz therapiert werden, sind unterstrichen. Stammzelltransplantationen sind in wenigen Einzelfällen von Agammaglobulinämie und CVID versucht worden. Sie gelten in Anbetracht des Risikos nach wie vor als experimentell.

Was ist zu tun?

Derzeit ist die Behandlung von Patienten mit Antikörpermangelkrankungen mit IgG-Konzentraten gesichert. Realistische Hochrechnungen für die nächsten Jahre lassen aber erwarten, dass in den nächsten Jahren die Verfügbarkeit von IgG nicht mehr dem zunehmenden Bedarf entsprechen wird. Diese Schere zwischen Bedarf und Verfügbarkeit ist durch die Coronapandemie verschärft wor-

den. Es droht eine Unterversorgung unserer Patienten, die uns behandelnde Ärzte mit großer Sorge erfüllt.

Weitere Plasmakäufe aus den USA sind ungeeignet, das europäische Problem zu lösen, zumal die Plasmaspenden in den USA durch Corona drastisch zurückgegangen sind. So bleiben nur 3 Faktoren, die den Plasmabedarf für die Zukunft absichern können:

1. Es bedarf einer breit angelegten Aufklärungskampagne, um die Bereitschaft zur Plasmaspende zu verbessern
2. Wir brauchen neue Apheresezentren, um mehr Plasmaspender wohnortnah erreichen zu können
3. Plasmaspender sollten eine angemessene Aufwandsentschädigung erhalten, da gerade junge Menschen in der Zeit der Spende ihren Arbeitsplatz für mehrere Stunden verlassen müssen

Wir sollten nicht warten, bis der Zeitpunkt einer Unterversorgung erreicht ist, sondern proaktiv handeln, um eine angemessene Behandlung unserer Patienten in Zukunft bereits jetzt abzusichern.

Die nachhaltige Versorgung mit Plasmapräparaten gelingt nur in gemeinschaftlicher Anstrengung



Michael Hennrich MdB
Mitglied im Gesundheits-
ausschuss – CDU

Blutplasmaspender und Plasmapräparate sind für viele Bürgerinnen und Bürger überlebenswichtig.

Eine geordnete, zuverlässige Versorgung der Bevölkerung genießt eine hohe Priorität im deutschen Gesundheitssystem.

Das GSAV hat den Markt neu geordnet

Wie steht es um die Plasmaversorgung in Deutschland? Das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) war diesbezüglich der große Aufreger des Jahres 2019. Der Gesetzgeber kippte den bisher bestehenden Sondervertriebsweg für Hämophilie-Medikamente und öffnete den Markt in der Form, dass diese nun wie andere Medikamente regulär nur über Apotheken bezogen werden können. Diese Änderung hat zu Beginn große Verunsicherung unter Patienten und Behandlern hervorgerufen. Befürchtet wurde eine Schwächung der wichtigen Zentrenstruktur in Deutschland. Wir haben diese Änderung dennoch für richtig gehalten. Die CDU steht Sondervertriebswegen in der Arzneimittelversorgung prinzipiell eher kritisch gegenüber. Der Bundestag hatte versprochen, auf eventuell auftretende Brüche im System schnellstmöglich zu reagieren. Der Gesundheitsausschuss entschloss sich schließlich nach langer Beratung und umfassender Anhörung aller Beteiligten zu einer Abschaffung des Sondervertriebsweges nach §47. Nun, fast zwei Jahre später, lässt sich feststellen: Die Neuorganisation des Vertriebsweges hat die Versorgung nicht gefährdet.

Tatsächlich hat es auch positive Effekte gegeben: Die gestiegene Transparenz im Vertrieb hat sich entlastend auf die Preisentwicklung ausgewirkt. Dies ist, in Zeiten steigender Beiträge, immer positiv zu betrachten. Klar ist aber auch: Wir haben versprochen, ein Auge auf die zukünftige Entwicklung zu haben. Dazu gehört auch, dass wir Warnungen vor einem Kellertreppeneffekt der Preise durch Kostendruck der gesetzlichen Krankenkassen ernst nehmen. Die Kostenstrukturen der Hersteller müssen berücksichtigt werden, wenn wir eine gesicherte Versorgung mit Plasmaprodukten in Deutschland sicherstellen wollen. Nachhaltige Rahmenbedingungen in der Produktion gibt es nicht zum Nulltarif.

Es hakt bei der Spende

Der „Knackpunkt“ der Sicherstellung der Versorgung ist allerdings immer wieder die Plasmaspende – in Zeiten von Corona gilt dies sogar verstärkt, da viele Bürgerinnen und Bürger den Spendezentren tendenziell eher fernbleiben. Probleme bestanden aber auch schon vor der Pandemie. Wir erkennen an, dass dieses Thema dringend angegangen werden muss. Das Bewusstsein der Bürgerinnen und Bürger dafür, welche wichtige Funktion die Plasmaspende hat, muss gestärkt werden. Dies kann und sollte nicht allein der Industrie zufallen. Auch der Staat ist hier gefragt. Denkbar sind etwa Neuauflagen der Kampagnen der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), die auch schon in der Vergangenheit zu einem deutlich erhöhten Spendeaufkommen geführt haben. Wichtig wäre es aus meiner Sicht, diese Kampagnen längerfristiger und nachhaltiger zu planen, damit sie nicht ausschließlich zu einem Kurzzeit-Effekt führen, der schnell wieder verpufft. Eine Bewusstseinsänderung der Bevölkerung lässt sich nicht innerhalb weniger Monate erreichen, wie wir auch schon bei der Organspende, bei Impfkampagnen, bei der HIV-Prävention und in vielen anderen Bereichen der gesundheitlichen Vorsorge gesehen haben.

Klar ist aber auch: Die Plasmaversorgung ist kein rein deutsches Problem. Insgesamt ist die Spendenbereitschaft in der europäischen Union nicht auf einem Niveau, das eine ausreichende Versorgung der Industrie mit diesem wichtigen medizinischen Rohstoff sicherstellen würde. Noch immer sind wir zu einem hohen Grad abhängig von Blutplasma, das (vor allem) in Nordamerika, vorrangig den USA, gewonnen wird. Die letzten Monate haben uns gezeigt, dass eine solche Abhängigkeit von medizinischen Rohstoffen aus Übersee hochproblematisch sein kann. Wären wir über einen längeren Zeitraum vom Import aus den Vereinigten Staaten abgeschnitten, hätten hiesige Patienten z.B. mit Immundefekten, die auf die aus

dem Plasma gewonnenen Immunglobuline angewiesen sind, schnell ein Problem. Eine Überwindung dieses Zustands muss mittelfristig ein Ziel europäischer Gesundheitspolitik sein.

Unterschiedliche Standards und der Weg nach vorn

Wie kann man dies gewährleisten? Es lohnt tatsächlich den Blick in das Land, das durch seine erheblich höhere Anzahl an Spenden auch unsere Versorgung sicherstellt: die USA. Dort ist eine kleine Aufwandsentschädigung für die Plasmaspende, anders als in Europa, gut etabliert und wird nicht in Frage gestellt. Zwar darf auch in Deutschland, Ungarn, Tschechien und Österreich der zeitliche Aufwand der Spender finanziell kompensiert werden, die anderen EU-Mitgliedsländer sperren sich jedoch überwiegend gegen eine solche Regelung. Teil einer europäischen Anstrengung müsste es also auch sein, hier endlich für eine einigermaßen einheitliche Regelung in den Mitgliedsländern zu sorgen. Es ist schlicht scheinheilig, sich über die vermeintliche Ausbeutung von Mexikanern an Spendezentren direkt hinter der Grenze in den Vereinigten Staaten zu beklagen, sich aber andererseits aus Gründen der Moral gegen eine klare Regelung zur Aufwandsentschädigung in Europa zu verwehren. Europa kann die Abhängigkeit von Plasmaimporten aus Drittstaaten nur verringern, wenn alle europäischen Länder gemeinsam ihren angemessenen Beitrag zur Versorgung der Patienten leisten.

Denn wichtigstes und übergeordnetes Ziel muss es sein, die Herstellung von Plasmaprodukten in Deutschland und Europa nachhaltig zu gestalten – sowohl wirtschaftlich als auch in der Grundstoffversorgung. Wir nehmen die Sorgen der Patienten, der Behandler und der Industrie ernst und werden als CDU/CSU-Fraktion auch weiterhin die Entwicklung genau beobachten, proaktiv gestalten und, falls nötig, gesetzgeberisch einschreiten.

Spenden generieren – ohne zu diskriminieren



Prof. Dr. Andrew Ullmann MdB
Mitglied im Gesundheits-
ausschuss – FDP

—
*Europa muss bei der
Blutplasmagewinnung
endlich unabhängiger werden*
—

Zu lange haben wir in Deutschland, ja, auch in Europa, das Thema Blutplasma vernachlässigt. Das hat dazu geführt, dass wir jetzt dringend handeln müssen. Im politischen Bereich sehe ich drei Handlungsfelder:

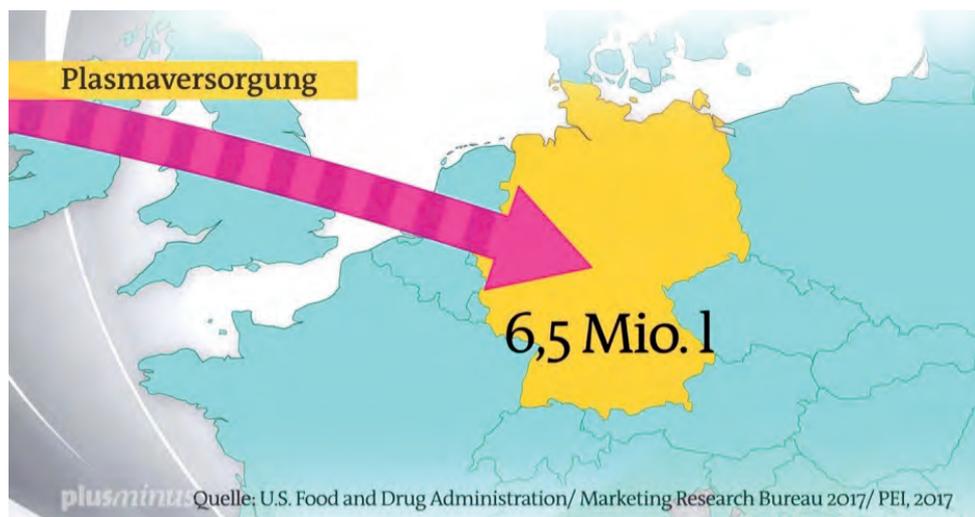
1. Wir müssen die Abhängigkeit von Drittländern verringern und die Sicherheit von Spendern gewährleisten.
2. Wir müssen veraltete und widersprüchliche Entschädigungsregelungen reformieren. Wenn möglich, dann sogar auf europäischer Ebene.
3. Wir müssen den technischen Fortschritt nutzen, um die Diskriminierung von Spendern zu beenden.

Das Ende der Abhängigkeit

In einer Kleinen Anfrage der FDP-Bundestagsfraktion vom 26. März 2020 wurde die Bundesregierung u.a. nach der Strategie zur Deckung des Bedarfs an Blutprodukten gefragt. Zwar sinke, so die Bundesregierung in ihrer Antwort, die Zahl der Vollblut-Spender, aber die Zahl der Plasmaspherespenden liege jährlich „relativ konstant im Bereich von rund 2,55 Millionen Spenden pro Jahr“ (Drucksache 19/18381). Was sich nach einer Menge anhört, wird recht schnell kleiner, wenn man sich vor Augen führt, wie viele Plasmaspenden zur Behandlung einzelner Krankheiten benötigt werden. Die medikamentöse Behandlung eines einzigen Hämophilie-Patienten benötigt jährlich 1.200 Plasmaspenden. Für einen Patienten mit einem primären Immundefekt sind es 130 Plasmaspenden. 900 Spenden werden gebraucht, wenn ein Mensch einen Alpha-1-Antitrypsinmangel hat. Zugegeben: all das sind seltene Erkrankungen. Aber der Begriff darf uns nicht in die Irre führen. Allein in Deutschland leben derzeit etwa 6.000 Hämophilie-Patienten. Es braucht also kein Genie, um zu sehen, dass die 2,55 Millionen Plasmaspenden eher mickrig sind und nicht mal ausreichen, um die Medikamente für alle Hämophilie-Patienten in Deutschland herzustellen. Sie würden nur für ein Drittel der Hämophilie-Patienten reichen.

So nimmt es denn auch nicht wunder, dass die Zahlen eine andere Sprache sprechen, wenn man den Horizont jenseits der Bundesregierung erweitert. Deutschland importiert jährlich (Stand 2017) 6,5 Millionen Liter Blutplasma. Denn wir brauchen die Plasmaprodukte nicht nur zur Behandlung seltener Krankheiten, wir brauchen sie auch in

Auch für ganz Europa lässt sich feststellen, dass eine immense Abhängigkeit von Plasmaimporten aus den USA besteht. 18,8 Millionen Liter jährlich werden importiert. An sich ist zwar am internationalen Austausch nichts auszusetzen, aber die Abhängigkeit ist fatal, wenn das Konstrukt fragil ist.



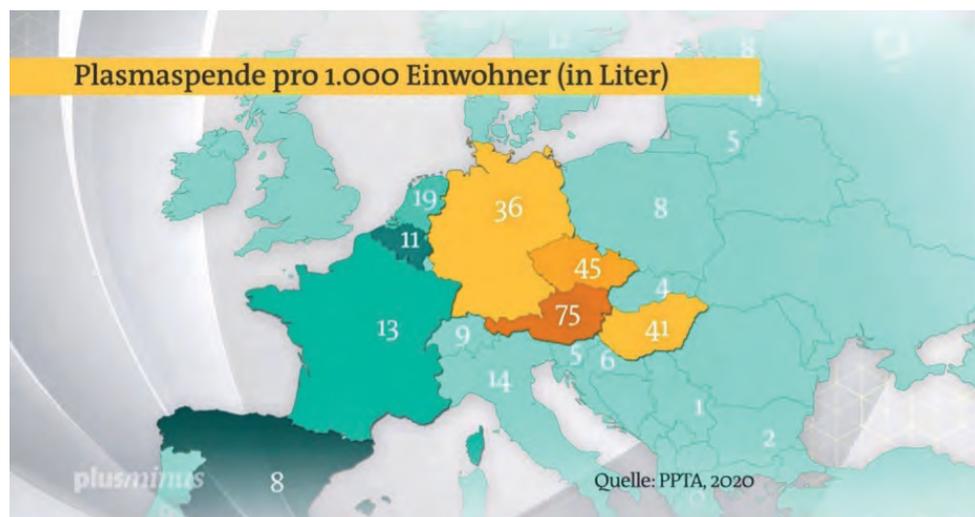
den Krankenhäusern bei Notfällen wie Verbrennungen, größeren Operationen, Organtransplantationen etc. Dabei ist ein großer Vorteil des Blutplasmas, das es sich im Gegensatz zum Vollblut sehr gut tiefgefroren lagern und verarbeiten lässt.

In den USA liegen viele Spendezentren an der Grenze zu Mexiko. Viele Mexikaner kommen über die Grenze, um mit der Plasmaspende Geld zu verdienen. Werbung dafür ist erlaubt. Bis zu 400 Dollar im Monat lässt sich auf diese Weise verdienen. Die bezahlte Spende ist in Mexiko selbst



nicht möglich. Es besteht aufgrund einer drohenden finanziellen Abhängigkeitssituation die Gefahr, dass dortige Dauerspender bestehende Beschwerden oder Erkrankungen verheimlichen, um die Möglichkeit zur Spende und damit ihre primäre Einkommensquelle nicht zu gefährden.

in Ordnung. Auch wir als Freie Demokraten stehen zum Altruismus in der Medizin und weigern uns, die körperliche Gesundheit zu kapitalisieren oder die Not von Menschen auszunutzen. Allerdings zeigen die Zahlen im europäischen Vergleich, dass die rein altruistische Spende viel zu selten ist.



Zudem ist keine ärztliche Überwachung wie hierzulande gegeben. Dennoch gelangt das dort gespendete Plasma über Exporte in die hiesige Versorgung.

Während der Corona-Pandemie wurde die Grenze zu Mexiko allerdings geschlossen, was zu einem Einbruch der Spenden führte. Hier zeigt sich, dass es dringend notwendig ist, dass Deutschland und die EU autark werden, wenn es um die Bereitstellung von qualitativ hochwertigen Plasmaspenden geht. Allerdings ist keine Lösung in Sicht.

Entschädigung als Motivation

Die in Deutschland bestehende Empfehlung des 'Arbeitskreises Blut' des Robert Koch-Instituts zur Entschädigung von Spendern ist nahezu 30 Jahre alt und führt entsprechend 50 Deutsche Mark als maximale Entschädigung an. Grob umgerechnet sind das 25 Euro. Der Zeitaufwand für eine Blutplasmaspende muss mit bis zu 90 Minuten gewertet werden. Das ist weder zeitgemäß noch moralisch

In der oben abgebildeten Darstellung sind die grünen Länder diejenigen, in denen es gar keine Entschädigung für die Spende gibt. In den gelben Ländern gibt es eine Entschädigung. Die Zahlen sprechen eine deutliche Sprache. Eine entschädigungsfreie Plasmaspende im ausreichenden Maß, um den Spendenbedarf in Europa zu sichern, wird es nicht geben.

Dabei ist die moralische Sichtweise aus meiner Sicht oft nicht so eindeutig, wie es scheint.

Denn die Schlussfolgerung, dass eine altruistische Spende nicht entschädigt werden darf, ist keine notwendige. Sie setzt beim Spender die Mentalität des Warenhändlers voraus. Dieser verkauft am Markt (Spendezentrum) eine Ware (sein Plasma). Aber so einfach sollten wir es uns nicht machen. Denn was spricht dagegen, Gutes zu tun und dafür zusätzlich eine Entschädigung zu bekommen? Ja, die Intention des Spenders sollte nie die finanzielle Not sein. Aber diesen Faktor können und dürfen wir bei

der Spende nicht überprüfen. In Deutschland sind wir gesellschaftlich so aufgestellt, dass eine Grundsicherung für jeden Bürger und jede Bürgerin gewährleistet ist. Rein um zu überleben, braucht also kein Mensch in Deutschland Plasma spenden. Aber wäre es auch richtig zu sagen, dass Spendenwillige in der Grundsicherung kein zusätzliches Geld erhalten sollen? Ich finde diesen Gedanken absurd. Gerade vor dem Hintergrund, dass das Plasma nach der Spende ja so oder so zur Ware gemacht wird und mit Gewinn veräußert und verarbeitet wird. Solange medizinisch keine Gründe dafür sprechen, dass Spender gesundheitlich geschädigt werden, sollten wir die Frage nach dem Altruismus dem Spender selbst überlassen. Ein finanzielles Anreizsystem im Sinne eines Nudgings (Stupsens) erscheint mir jedenfalls notwendig. Dabei muss sich der Gesetzgeber ja nicht auf Bargeld beschränken. Von Steuererleichterungen bis zu Gutscheinen gibt es viele Möglichkeiten.

Das Ende der Diskriminierung

Eine grundsätzliche Wartefrist bei homo- und bisexuellen Männern von 12 Monaten zwischen dem letzten Sexualverkehr mit einem Mann kommt einem Spendeverbot sehr nahe. Das ist menschlich, rechtlich und medizinisch nicht zu vertreten. Hier zeigt sich ein antiquiertes Bild von homo- und bisexuellen Menschen.

Zudem sehen ich und wir als Fraktion der Freien Demokraten die separate Aufführung von heterosexuellen Menschen mit Risikoverhalten und transsexuellen Menschen mit Risikoverhalten als nicht begründbar an. Diese formelle Unterscheidung muss gestrichen werden. Für die Eignung als Vollblut- oder Blutplasmaspender ist nicht die sexuelle Orientierung an sich maßgeblich, sondern der Gesundheitszustand und das individuelle Risikoverhalten im Einzelfall. Die von der Bundesärztekammer und dem Paul-Ehrlich-Institut erarbeitete Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten muss dringend

entsprechend überarbeitet werden. Dabei sollten auch andere Auswahlkriterien einer Prüfung auf ihre medizinische Notwendigkeit hin unterzogen werden.

Das alles sollte auch unter dem Aspekt geschehen, dass wir die Möglichkeiten des medizintechnologischen Fortschritts zur Aufbereitung von Blutprodukten voranbringen und nutzen müssen, um die Zahl an Plasmaspenden zu erhöhen. Dazu gehört die Weiterentwicklung und konsequente Anwendung von Technologien für das Screening und diagnostische Tests. Ein besonderes Augenmerk muss dabei auf das Potenzial pathogen-inaktivierender Verfahren gelegt werden. Gerade auch vor dem Hintergrund neu auftretender Erreger (SARS-CoV-2, West-Nil-Virus) kommt dem eine immer größere Rolle zu.

Zusammenfassung

Wir in Europa und Deutschland sind gefordert, wenn es darum geht, mehr Blutplasma für den medizinischen Gebrauch zur Verfügung zu stellen. Dabei geht es sowohl um lebenswichtige Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen als auch um den klinischen Bedarf in akuten Fällen. Dazu müssen wir unabhängiger werden. Dies geht nur durch die Generierung von mehr Spenderinnen und Spendern. Dazu muss eine Anreizstruktur geschaffen werden, die dem Menschen nutzt, aber keine sozialen Schief-lagen ausnutzt. Der Qualitätsstandard muss höchsten medizinischen Anforderungen entsprechen. Deshalb darf aber keine sinnlose Diskriminierung aus antiquierten medizinischen und moralischen Ansichten stattfinden.

„Das Austarieren ethischer Belange fordert Zugeständnisse aller Prozessbeteiligten“



© Stefan Kaminski

Dr. Janosch Dahmen MdB Mitglied im Gesundheits- ausschuss – B90/Die Grünen

Dr. Albrecht Klopfer sprach mit Dr. Janosch Dahmen MdB, seit letztem Jahr Mitglied im Gesundheitsausschuss des deutschen Bundestags.

Dabei waren sowohl Dr. Dahmens praktische ärztliche Erfahrungen im Umgang mit Blutplasma das Thema, als auch die Position der grünen Bundestagsfraktion zur Spendensituation von Blutplasma und Blutprodukten.

Dr. Albrecht Klopfer: Herr Dr. Dahmen, Sie sind aufgrund Ihrer Tätigkeit als Arzt im Not- und Rettungsdienst außerordentlich bewandert. Inwieweit begegnet Ihnen da die Thematik Blutplasmaversorgung?

Dr. Janosch Dahmen: Tatsächlich wird das Thema präklinischer Einsatz von Blutprodukten aktuell sehr heiß diskutiert. Aus der klassischen Logik der Notfallmedizin heraus gilt die Regel, dass es nur eine Möglichkeit gibt, wenn einem draußen etwas zustößt: auf dem schnellsten Wege ab ins Krankenhaus. Im besten Fall ist es ein gutes Krankenhaus, das alle Möglichkeiten vorhält, mit denen einem geholfen werden kann. Das schließt natürlich auch Blutprodukte ein, die lebensrettend sein können.

Auch aus Ihrer ärztlichen Perspektive: Haben wir genug Blutplasma?

Grundsätzlich ist es ja so, dass es sich bei Blutplasma immer um ein wertvolles, da begrenztes Gut handelt, das mit Bedacht eingesetzt werden muss. Aber faktisch ist es tatsächlich – das habe ich selbst sehr deutlich erlebt – eine Frage der Verfügbarkeit von Ressourcen. Es gibt wohl keinen Ort in Deutschland, an dem es nicht zumindest punktuell zu Engpässen kommt.

Haben Sie in dem Zusammenhang einen Überblick, inwieweit Deutschland in der Lage ist, seinen eigenen Bedarf zu decken?

Deutschland deckt den eigenen Bedarf tatsächlich auch über internationale Blutprodukte – seit vielen Jahren und auch ganz systematisch. Grundsätzlich wäre es natürlich wünschenswert, wenn in Deutschland als großem, medizinisch-logistisch fortschrittlichem Land mehr gespendet würde, auch um hier unabhängiger zu sein. Das Ressourcenproblem ist hier aber mehr ein europäisches als ein deutsches.

Wie stehen Sie in diesem Zusammenhang zum Thema der Aufwandsentschädigung bei der Plasmaspende?

Ich bin da durchaus zwiespaltig, auch weil ich erlebt habe, dass es neben dem großen Teil der Menschen, der vor allem aus karitativen Motiven spendet, durchaus auch

Personen und Personenkreise gibt, die aus ökonomischen Anreizen und ganz persönlicher Not zu Spendern werden. Ich halte solcherlei Vermischung immer für sehr problematisch. Das heißt nicht, dass ich Aufwandsentschädigungen grundsätzlich ablehne. Aber ich glaube, wir sollten, um in Deutschland das Spendenaufkommen relevant zu steigern, mit anderen Instrumenten ansetzen und uns das nicht „erkaufen“.

Andere Instrumente – was meinen Sie damit konkret?

Da kommen wir auf eines meiner Herzensanliegen, das ich während meines Mandats gerne umsetzen würde. Ich glaube, wir haben bisher in der Art und Weise, sprachlich und bildlich, mit der wir für Spendenbereitschaft geworben haben, immer noch sehr klassisch angesetzt. Man spricht Leute an, die Zeit haben, die auf klassischen Kanälen erreicht werden können. Wenn man sich insgesamt die Hilfsbereitschaft der Bevölkerung anschaut, dann ist diese ja nicht schlechter geworden als in der Vergangenheit. Gerade bei jungen Leuten hat es da auch eine Zunahme gegeben. Aber eben nicht in Form einer langfristigen Verbindlichkeit. Wenn Menschen sich für etwas einsetzen, helfen wollen, ist das häufig sehr anlassbezogen. Man möchte sich nicht so gern regelmäßig zu einem Termin irgendwo hinbegeben. Wir müssen Menschen also mit modernen Mitteln flexibel erreichen. Ich glaube, wir können Menschen vor allem dann zum Spenden bewegen, wenn wir auf konkrete Problemsituationen hinweisen („jetzt, hier ganz konkret besteht ein Mangel“) und wegkommen von abstrakten Aufrufen.

Ich hätte gerne eine Applikation mit genau einem ganz konkreten Zweck: dass Menschen sich dort registrieren können, die generell zu einer Spende bereit sind, aber vielleicht einfach nicht die Zeit haben, regelmäßig zur Spende zu erscheinen. Diese Menschen kann man erreichen, wenn man einen konkreten Anlass gibt, etwa einen absehbaren Engpass. In der Situation könnte man dann einen Alarm absetzen und, vielleicht auch mit konkreten Mengenbedürfnissen verbunden, versuchen

Spender*innen zu gewinnen. Wenn wir weg gehen würden von klassischen Depots und hin zu einer „walking bloodbank“, könnten wir aus meiner Sichte eine ganz andere Zielgruppe von potentiellen Spender*innen erreichen.

In der Industrie gibt es erhebliche Vorlaufzeiten bei der Produktion von plasmabasierten Arzneimitteln. Meinen Sie, der Unterschied zwischen einer Blut- und Plasmaspende in der Bevölkerung hinreichend bekannt? Von der Plasmaspende bis hin zum fertigen Produkt dauert es 7 bis 12 Monate. Glauben Sie, dass man das in so einem Verfahren abbilden könnte? Da könnte es ja schon zu spät sein.

Das stimmt, man darf da nicht die Vorstellung haben, dass man loslaufen und spenden kann und eine Stunde später ist es „im Menschen“. Aber auch der Mangel fällt nicht innerhalb von fünf Minuten vom Himmel. Wenn man die Verknappung im Prozess antizipiert, kann das genutzt werden, um die Spendenbereitschaft signifikant zu erhöhen. SARS-Cov-2 ist so ein Beispiel: Wir haben früh gewusst, dass dies zu Problemen im Bereich der Plasmaspende führen wird. Es war aber schwierig, dies den Menschen zu vermitteln. Man darf auch nicht unterschätzen, dass es überall dort, wo es um einen auf die Spende folgenden kommerziellen Prozess in der Medizin geht, auch bei den Spender*innen die Frage auftaucht, wie sehr der pharmazeutischen Industrie und wie sehr dem einzelnen Menschen selbst geholfen wird. Es muss ganz transparent kommuniziert werden, dass mit dem Ergebnis von Blut- bzw. Blutplasmaspenden auch Geld verdient wird, dass dadurch erzeugte Medizinprodukte aber eben gleichzeitig wichtig sind für die Gesundheitsversorgung vieler Menschen. Wenn wir den Menschen zeigen, was mit ihrer Spende passiert, warum sie benötigt wird, kann man solchen Fragen sicher eher die Schärfe nehmen.

Haben Sie aus ihrer ärztlichen Perspektive einen Blick, wie die Corona-Pandemie die Lage bei den Spenden konkret beeinflusst hat?

Ganz abstrakt ist es natürlich so, dass die Menschen sich im Moment sehr genau überlegen, welche Begegnungen sie überhaupt noch machen. Jeder Termin ist ja nicht nur mit den Begegnungen vor Ort verbunden, sondern auch mit der Frage, wie man dorthin gelangt und wem man auf dem Weg begegnet. Auch besteht insgesamt eine Skepsis beim Kontakt mit Gesundheitseinrichtungen – egal ob Hausarzt oder Krankenhaus. Das beeinflusst natürlich die Bereitschaft vieler Spender*innen und macht die Lage schwieriger.

Schauen wir doch einmal kurz auf Europa: Die Gesetzeslage ist in Bezug auf die Aufwandsentschädigung bei der Plasmaspende ja doch sehr uneinheitlich. Glauben Sie, dass es da mehr Harmonisierung braucht und dass eine Aufwandsentschädigung die Plasmaspendebereitschaft fördern würde? Man hat ja beispielsweise in Tschechien gesehen, dass die Plasmaspendebereitschaft mit der Einführung einer Aufwandsentschädigung sprunghaft angestiegen ist.

Ich fände es gut, wenn wir mehr harmonisieren würden, weil es deutlich machen würde, dass wir uns gegenseitig helfen – und zwar ohne dass man sich immer gegenseitig Vorwürfe machen oder Ansprüche geltend machen muss auf Basis der landesspezifischen Spendenlage. Ich glaube, dass wir uns beim Thema Entschädigung mehr an dem orientieren sollten, was bei anderen Formen des freiwilligen Engagements Usus ist: Auch bei der Freiwilligen Feuerwehr oder Sanitätsdiensten wird anerkannt, dass den Menschen Nachteile entstehen, die kompensiert werden müssen, ohne gleich finanzielle Anreize zu setzen. Niemand löscht bei der Freiwilligen Feuerwehr Brände, weil er Geld verdienen will. Diese Rechnung geht für niemanden auf. Das ist auch gut und richtig so. Gleichzeitig ist es auch völlig unstrittig, dass jemand, der dadurch einen Aufwand hatte, dafür eine Teilkompensation bekommen muss.

Wir sind hier in einem Bereich, der nicht rein altruistisch bewirtschaftet wird, sondern auch von Herstellerinteressen durchzogen ist. Eben weil das Blut nicht nur „in die Tüte“ kommt, sondern weil eben Prozesse damit verbunden sind. Haben Sie ein Bild davon, ob dieser Markt Rabattstrategien von Krankenkassen zugänglich sein sollte? Ist es sinnvoll, dass Kassen hier versuchen, Rabatte durchzusetzen?

Nein ich halte das nicht für sinnvoll. Wenn wir auf der einen Seite verhindern wollen, dass Menschen aus ökonomischer Not etwas tun, das sie sonst vielleicht nicht getan hätten, dann dürfen wir nicht auf der anderen Seite entlang der tatsächlichen Bedarfe in einen ökonomischen Wettbewerb gehen. Im Kern verstehe ich, dass jemand, der einen so aufwendigen Prozess wie die Plasmaverarbeitung durchführt, auch Geld damit verdienen möchte. Aber natürlich ist das ein schmaler Grat: Die Frage, ob man an dieser Stelle überhaupt Geld verdienen sollte, wird immer mitschwingen. Das Austarieren ethischer Belange fordert Zugeständnisse aller Beteiligten des Prozesses. Es muss mehr Verständnis in der Bevölkerung dafür geben, dass es nicht sein kann, dass wir einerseits importieren und davon profitieren, dass in anderen Ländern Dinge möglich sind, die bei uns eben nicht möglich sind.

Den Kostenträgern muss klar sein, dass es problematisch ist, wenn man die Hersteller in einen harten Kostenwettbewerb drängt, der am Ende einen ethischen Umgang mit dem Gut des Blutplasmas zuwiderläuft. Es ist aber auch erforderlich, dass alle verstehen, dass Plasma keine Goldgrube sein sollte: Es ist in Ordnung, wenn Aufwände vergütet werden. Aber ich glaube nicht, dass es im Sinne der Patienten ist, wenn ein System wirtschaftlich über das hinausgeht, was für den Erhalt des Systems und die Versorgung notwendig ist.

Lieferengpass – „Die Apotheke kann mein Immunglobulin nicht liefern“



Gabi Faust

1. Vorsitzende

Deutsche GBS CIDP Selbsthilfe e.V.

Im März 2021 zeigt der deutliche Rückgang an Plasmaspenden die Wirkung, vor der wir schon lange warnen: Das einzige zugelassene Medikament für die subkutane Gabe von Immunglobulinen ist nur noch stark eingeschränkt verfügbar.

Menschen, die an seltenen autoimmun-entzündlichen Neuropathien, wie der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (der sogenannten CIDP) erkranken, sind lebenslang auf Immunglobuline angewiesen. Nur mit Hilfe dieser Arzneimittel können sie den Alltag mit der Erkrankung meistern. Ein CIDP-Patient, der keine Infusionen mit Immunglobulinen mehr erhält, kann bereits nach wenigen Wochen nicht mehr richtig laufen, Greifen wird schwierig bis unmöglich und Gegenstände können nicht mehr festgehalten werden. Schon eine Verzögerung von wenigen Tagen spürt der Patient deutlich.

Die Erfahrungen eines unserer Mitglieder machen klar, wie akut die Lage bereits ist. Aufgrund seiner CIDP-Erkrankung infundiert er sich regelmäßig selbst subkutan Immunglobuline. Er verabreicht sich im Abstand von einigen Tagen mit einer medizinischen Pumpe eine Dosis von 50 ml. Diese Flaschen erhält er, wie jedes andere Medikament auch, gegen Vorlage eines Rezepts in der Apotheke. Im März 21 aber ist das verschriebene Medikament nicht mehr in 50 ml Flaschen verfügbar. Dieser Lieferengpass sei nicht kurzfristig. Nur 20 ml Flaschen seien zurzeit noch eingeschränkt lieferbar. Das bedeutet eine Änderung der Dosierung. Zum Ausgleich muss häufiger infundiert werden und neue Rezepte sind erforderlich. Es ist leicht abzusehen, dass auch für 20 ml Flaschen Engpässe entstehen, wenn für zahlreiche Patienten eine Umstellung notwendig wird. Die einzige andere Alternative für den Betroffenen ist, sich die Immunglobuline ambulant als Infusionen verabreichen zu lassen. Aber Wartezeiten für Infusionstermine sind lang – meistens mehrere Wochen oder sogar Monate. Ihm bleibt nichts anderes übrig als eine Einweisung als Notfall und eine stationäre Behandlung.

Die Standardtherapie bei CIDP

Bei CIDP-Patienten werden Immunglobuline in einem Abstand von drei bis fünf Wochen in einer medizinischen Einrichtung intravenös infundiert. Hierfür muss der Patient ambulant oder stationär über zwei bis drei Tage be-

handelt werden. 2018 kam endlich die Zulassung eines Immunglobulins, das subkutan infundiert werden kann. Mit einer kleinen Pumpe ausgestattet, kann der CIDP-Patient seine Dosis jetzt in den Alltag integriert selbst verabreichen. Für viele Menschen eine enorme Erleichterung. Der lange Aufenthalt in medizinischen Einrichtungen fällt weg. Für die Patienten ist noch wichtiger, dass bei subkutaner Infusion das Auf und Ab im Entzündungsprozess wegfällt. Sie sind stabil und selbständig. Ein Fortschritt in der Therapie von CIDP, auf den die Betroffenen lange gewartet haben. Bis die Apotheken, im Frühjahr 2021, „plötzlich“ kaum noch Nachschub bekommen. Ein Verzicht auf die Gabe von Immunglobulinen führt schon nach wenigen Wochen dazu, dass die Kraft nachlässt. Will der Patient deshalb auf intravenöse Gabe umstellen, hat er eine Wartedauer von erfahrungsgemäß 12 Wochen bis zum nächsten freien Termin in einer Ambulanz. Folglich werden in der nahen Zukunft zahlreiche Betroffene als „Notfall“ eingewiesen werden müssen. Dadurch wird dann ein System zusätzlich belastet, das schon seit Monaten über der Belastungsgrenze arbeitet.

In anderen Fällen wird der Rückgang der subkutanen Infusion zu längeren Behandlungspausen führen. Eine Therapieunterbrechung aber schädigt die Nerven und hat also fatale Folgen. Diese ziehen kostenintensive Rehabilitationen und lange Arbeitsunfähigkeit oder sogar Erwerbsunfähigkeit, verbunden mit dauerhaften Einschränkungen, nach sich. Da sich auch Rückgänge bei der Produktion von intravenösem Immunglobulin abzeichnen, besteht bei vielen Erkrankten die Gefahr der irreversiblen Schädigung.

Um die Therapie eines CIDP-Erkrankten sicherzustellen, werden im Jahr durchschnittlich 400 Plasmaspenden benötigt. Aufgrund des Rückgangs an Plasmaspenden werden auch weitere Immunglobuline nur eingeschränkt lieferbar sein. Heute erleben wir die Auswirkungen des Spendenrückgangs, der vor einem Jahr stattfand. Zu Beginn der Pandemie brach die Spendemenge in den USA stark ein. Auch jetzt ist die Anzahl der Plasmaspenden

noch nicht auf dem gleichen Niveau, wie vor dem Ausbruch von COVID-19.

In Europa spenden nur wenige Menschen Blutplasma. Hinzu kommt, dass es keine europäische Regelung für die Plasmaspende gibt. Wir leisten uns den Luxus, von anderen Ländern abhängig zu sein. Es zeigt sich, dass dies in Krisenzeiten, wie beispielsweise im Falle einer weltweiten Pandemie, zu Problemen führt.

Daten des Paul-Ehrlich-Instituts belegen: 2011 wurden in Deutschland pro 1.000 Einwohner noch 95 Spenden registriert, 2019 waren es lediglich 79 – ein Rückgang um 16,8 Prozent. Dieser negative Trend hält an und hat sich durch die Corona-Pandemie sogar noch verstärkt. Die Krankenhäuser bekommen derzeit bis zu 60 Prozent weniger Blut, als sie bestellt haben.

Pandemiebedingt sind die Besuche in Plasmaspendezentren zurückgegangen, unter anderem auch in den USA. Zu dieser Misere kommt hinzu, dass in den nächsten Jahren aufgrund der Bevölkerungsentwicklung viele bisherige Spenderinnen und Spender, die sich auf diese Weise teilweise über Jahrzehnte hinweg für andere Menschen engagiert haben, altersbedingt nicht mehr spenden können.

Immer mehr Menschen benötigen Blutplasma

Neben einer weitreichenden Plasmaspendekampagne fordern wir weitere Initiativen zur Steigerung der Spendemengen in Deutschland und in Europa. Die Deutsche GBS CIDP Selbsthilfe e.V. informiert seit 2019 aktiv über Plasmaspende. Wir verteilen Postkarten, Flyer und Informationen zur Plasmaspende und versuchen an vielen Stellen zu sensibilisieren. Leider werden unsere Warnungen nun Realität. Zum Leben mit CIDP gehört immer auch die Angst vor zunehmenden Einschränkungen. Wenn dies aber aus einer Versorgungssituation resultiert, vor der wiederholt gewarnt wurde, ist das ein Skandal. Heute liegen dem PEI die Informationen zu Lieferengpässen vor. Noch im November 2020 teilte uns das Bundesgesundheitsministe-

rium mit: „Dem zuständigen PEI liegen aktuell keine Erkenntnisse darüber vor, dass es auf Grund der COVID-19 Situation zu einem Versorgungsengpass mit Blut- und Plasmaspenden kommen könnte.“

Wir sind auf Plasmaproducte angewiesen und wissen, wie diese produziert werden. Für uns ist der heutige Lieferengpass keine Überraschung!

Wir wissen auch, dass der Bedarf an Blutplasma noch weiter steigen wird. Blutplasma ist vielfältig einsetzbar und bildet deshalb die Basis für viele unterschiedliche Arzneimittel. Dies ist in erster Linie eine Folge des medizinischen Fortschritts und als solche zu begrüßen, da wir alle uns genau den doch wünschen. Das heißt aber, ohne genügend Blutplasma ist auch der medizinische Fortschritt nicht mehr gewährleistet. Blut gehört zum Wertvollsten, das Menschen zu geben in der Lage sind. Es ist bis heute noch nicht gelungen, einen dem Blut ebenbürtigen Ersatz, eine Art künstliches Blut, herzustellen. Auch das beste medizinische Versorgungssystem ist im Falle von schweren Verletzungen und lebensbedrohlichen Krankheiten ohne verfügbares Blut nicht funktionsfähig. Gleichzeitig ist der Bedarf aber noch weiter gestiegen. Das Plasma von COVID-19-Genesenen ist derzeit besonders gefragt. Es enthält Anti-SARS-CoV-2-Antikörper, die gegen das SARS-CoV-2-Antigen wirken. Bedingt durch die Pandemie gibt es also aktuell noch mehr Menschen, die auf eine Plasmaspende angewiesen sind.

Wenn Europa zukünftig nicht zunehmend auf Blutplasma aus den USA angewiesen sein will, muss so schnell wie möglich gehandelt werden. Die Nachfrage nach bezahlter Plasmaspende ist dort hoch, ganz im Gegensatz zu Europa. Denn in Europa bekommen Spender von Blutplasma nur in vier Ländern eine finanzielle Entschädigung: Deutschland, Österreich, Ungarn und Tschechien. Würden sich die anderen EU-Länder anschließen, hätten wir aller Wahrscheinlichkeit nach eine gesteigerte Spendenbereit-

schaft. Viel wichtiger ist es aber, meiner Meinung nach, über die Wichtigkeit von Blutplasma aufzuklären. Jeder von uns oder unseren liebsten Menschen kann in eine Notlage geraten, in der Blutplasma gebraucht wird. Das kann eine Operation, ein lebensbedrohlicher Unfall oder eine schwere Erkrankung sein. Das dankbare Gefühl zu wissen, dass die medizinische Versorgung dann gesichert ist, ist nicht mit Geld aufzuwiegen.

Zur Deutschen GBS CIDP Selbsthilfe e.V.:

Die Deutsche GBS CIDP Selbsthilfe e. V. ist seit über 30 Jahren die Anlaufstelle für Menschen mit den seltenen autoimmun-entzündlichen Neuropathien CIDP, Guillain-Barré-Syndrom (AIDP oder GBS) und deren Varianten. Unsere Erfahrungen machen uns zu Experten in eigener Sache. Jeder von uns hat seinen individuellen Weg gefunden, mit der Erkrankung umzugehen. Diesen reichen Schatz an Erfahrungen teilen wir und vergrößern ihn dadurch. Unsere Organisation fördert den Austausch und die gegenseitige Hilfe von Betroffenen.

Wir sind auf Plasmaspenden angewiesen. Die Betroffenen sind für jede einzelne Spende dankbar! Daher setzen wir uns dafür ein, die Bedeutung von Blutplasmaspenden für die Herstellung von plasmabasierten Medikamenten und die Versorgung von Patienten mit schweren Erkrankungen stärker in das Bewusstsein der Bevölkerung zu rücken.

www.gbs-selbsthilfe.org

Wir sind auf Medikamente aus Plasma angewiesen



Gabriele Gründl
Bundesvorsitzende
Patientenorganisation für
angeborene Immundefekte
(dsai e.V.)

*Die dsai warnt vor Versorgungsengpass
an Plasmapräparaten*

Die Patientenorganisation für angeborene Immundefekte dsai e. V. ist seit 30 Jahren eine Anlaufstelle für Menschen, die an einem primären Immundefekt (PID) leiden, sowie für deren Angehörige. Sie setzt sich dafür ein, dass diese seltene Erkrankung frühzeitig bei den Betroffenen diagnostiziert wird und sie dadurch eine angemessene Therapie erhalten. Zudem engagiert sich die dsai für eine flächendeckende Versorgung von PID-Patientinnen und -Patienten und leistet wichtige Aufklärung bei Ärztinnen und Ärzten sowie in der Öffentlichkeit.

Menschen, die an einem angeborenen Immundefekt leiden, sind auf Medikamente angewiesen, die aus menschlichen Plasmaproteinen hergestellt werden. Das notwendige Plasma stammt aus freiwilligen Spenden gesunder Menschen – weswegen es für PID-Patientinnen und -Patienten überlebenswichtig ist, dass eine ausreichend große Zahl gesunder Menschen bereit ist, ihr Plasma zu spenden. Diese „ausreichend große Zahl“ konnte in der Vergangenheit leider nicht stabil erreicht werden, vor allem Demographie-bedingt ist das Spendenaufkommen rückläufig. Dem gegenüber steht eine ständig wachsende Nachfrage durch bessere Diagnostik und neue Indikationen. Hinzu kommt, dass wegen der herrschenden Pandemie noch einmal weniger Menschen Plasma spenden.

Ein Ende dieser prekären Situation ist mit Blick auf die derzeitige Pandemie-Entwicklung und deren Folgen nicht absehbar. „Mangelnde Spendebereitschaft ist eine Zeitbombe für alle, die wie ich auf Plasmapräparate angewiesen sind“, erklärt Mario Gründl, der seit frühester Kindheit an einer Agammaglobulinämie leidet und somit keine Antikörper im Blut hat. „Ein Versorgungsengpass ist für Menschen wie mich lebensbedrohlich!“ Immunglobulin-Präparate schützen Mario und alle Betroffenen vor Infekten, die für sie im schlimmsten Fall tödlich sein können – und erlauben ihnen damit eine weitgehend normale Teilhabe am sozialen, gesellschaftlichen Leben.

Auch rückt momentan ein weiteres Einsatzgebiet für Plasma in den Fokus der Medizin: Die im Plasma von COVID-

19-Genesenen enthaltenen Antikörper könnten anderen mit SARS-CoV-II infizierten Menschen und damit im Kampf gegen COVID-19 helfen. Dieser Ansatz ist natürlich sinnvoll; Patientinnen und Patienten mit einem angeborenen Immundefekt fürchten jetzt aber nicht nur eine drohende Unterversorgung mit Immunglobulinen, sondern haben auch Sorge, dass vorhandenes Plasma für die Behandlung von COVID-19-Erkrankten „abgezweigt“ wird.

Erkrankte haben Recht auf gesicherte Arzneimittelversorgung

Laut Weltgesundheitsorganisation gehören Immunglobuline zu den „Essential Medicines“: Arzneimittel, die dringlichste Bedürfnisse der Bevölkerung zur medizinischen Versorgung befriedigen. Diese sollen in einem Gesundheitssystem in adäquater Menge, richtiger Dosierungsform und guter Qualität zur Verfügung stehen. Das Recht auf angemessene Arzneimittelversorgung ist ein elementares Patientenrecht.

Die angespannte Situation auf dem Plasmamarkt kann auch nicht durch sogenannte Biosimilars, biotechnologisch hergestellte Nachahmerpräparate, entzerrt werden. Jedes Plasmaproteintherapeutikum ist ein hochkomplexes biologische Arzneimittel, das aufgrund seiner Art der Zusammensetzung und des Herstellungsprozess einzigartig ist. Immunglobulinpräparate können, auch auf längere Sicht, nicht synthetisch hergestellt werden. Aktuell dürfen Apotheker Immunglobulinpräparate allerdings gegen Biosimilars austauschen – was für Patientinnen und Patienten fatal sein kann, denn ein Austauschprodukt kann Auswirkungen auf den Therapieerfolg und mögliche Nebenwirkungen haben. Patientinnen und Patienten sind auf den Zugang zu allen verfügbaren Präparaten angewiesen, die ihren klinischen Bedürfnissen am besten entsprechen. Sie sollten daher aus medizinisch-therapeutischer Sicht nicht ausgetauscht werden. Das derzeitige Vertragssystem kann die Therapie- und Versorgungssicherheit durch eingeschränkte Marktzugänge gefährden und muss überprüft werden.

Da der Rohstoff Plasma knapp ist, herrscht eine weltweite Konkurrenz um Lieferungen. In Europa gibt es nur vier Länder, in denen eine freie Plasmaspende möglich ist; neben Deutschland sind dies Österreich, Tschechien und Ungarn. Europaweit fehlen zurzeit rechnerisch etwa 35 Prozent des für die Herstellung von Plasmaproteintherapeutika notwendigen Bedarfs (Quelle: PPTA, 2019), die Versorgungslücke wird – noch – durch Plasma aus den USA geschlossen. Doch das System ist fragil. Kommt es in den USA zu einem Engpass, sind stark protektive Handlungen sehr wahrscheinlich. In den USA werden zudem wesentlich höhere Preise als in Europa gezahlt, was den europäischen Engpass verstärkt.

Um den in Deutschland und Europa weiter steigenden Bedarf zu decken, muss es künftig mehr Plasma aus europäischen Ländern geben: zum einen durch ein höheres Spendenaufkommen in den vier oben genannten Ländern, zum anderen aus insgesamt mehr Ländern als diesen vier. Um größtmögliche Unabhängigkeit von den USA zu erlangen, muss die Produktion von Plasmaprodukten auf EU-Ebene gedacht werden und nicht aus nationaler Sicht einzelner Staaten.

Die Patientenorganisation für angeborene Immundefekte dsai e. V. wurde vor 30 Jahren als Anlaufstelle für Betroffene mit angeborenen Immundefekten und deren Angehörigen gegründet und setzt sich seitdem für die frühzeitige Diagnose, eine angemessene Therapie, flächendeckende Versorgung sowie die Aufklärung in der Öffentlichkeit ein. www.dsai.de

Sicherstellung der Versorgung mit Arzneimitteln: Besonderer Regulierungsrahmen für Blutplasma-präparate?



Dr. Christian Rybak
Rechtsanwalt; Partner
Ehlers, Ehlers und Partner

Patienten haben einen Anspruch auf ausreichenden und krisensicheren Zugang zu Blutplasma-präparaten

Die Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln ist eine vordringliche Aufgabe, die zwar durch die aktuelle Pandemiesituation noch einmal deutlich in das Bewusstsein gerückt ist, zugleich aber seit jeher Gegenstand kontroverser Diskussionen ist. Schon aus verfassungsrechtlichen Erwägungen heraus ergibt sich eine umfassende Fürsorgepflicht des Staates einerseits, zugleich resultieren hieraus andererseits die Prinzipien von Umverteilung, Ausgleich und des gleichberechtigten Zugangs der Bevölkerung zu allen Wohlfahrtseinrichtungen. Dies ist nicht zuletzt Folge des Grundrechts auf Leben und körperliche Unversehrtheit, aber auch des Sozialstaats- und Rechtsstaatsprinzips sowie des allgemeinen Gleichheitssatzes gemäß Art. 3 Absatz GG.

Gerade das Sozialstaatsgebot als Staatsziel ist hier ein wesentliches Prinzip, weshalb das Bundesverfassungsgericht den Schutz in Fällen von Krankheit als eine der Grundaufgaben des Staates sieht. Hieraus resultiert, dass Einschränkungen in der medizinisch notwendigen Versorgung letztendlich schon rechtlich nicht hinnehmbar sind, da dies mit dem Recht des Patienten auf körperliche Unversehrtheit kollidieren würde, wobei die Frage der Knappheit von Ressourcen und Verteilung der zur Verfügung stehenden Mittel nicht unberücksichtigt bleiben kann.

Deshalb hat der Patient Anspruch auf eine ausreichende, zweckmäßige sowie den medizinischen Fortschritt und den Grundsatz der Humanität berücksichtigende Therapie, die das Maß des Notwendigen nicht überschreitet. Hieraus folgen umfassende Sicherstellungspflichten, die auch eine einfachgesetzliche Umsetzung erfahren haben. So bestimmt etwa § 54a AMG, dass (u.a.) der Inhaber einer Arzneimittelzulassung eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung des Arzneimittels sicherzustellen hat, damit der Bedarf der Patienten im Inland gedeckt ist. Eingeschränkt ist dieser Grundsatz aber dahingehend, dass die Sicherstellungspflicht nur im Rahmen der jeweiligen Verantwortung gilt. Damit ist in erster Linie die Frage des arbeitsteiligen Zusammenwirkens beim Vertrieb von Arzneimitteln angesprochen (pharmazeutischer Unternehmer, Großhandel, Apotheke).

Diese Einschränkung zeigt aber zugleich auch Limitationen in einer anderen Richtung auf: Lässt der bestehende Regulierungsrahmen nämlich eine angemessene, notwendige und effektive Versorgung nicht mehr zu bzw. schränkt er diese zu stark ein, so findet der Sicherstellungsauftrag, der den einzelnen Verantwortlichen im System übertragen wurde, schnell seine Grenzen. Der Gesetzgeber ist verpflichtet, einen angemessenen und effektiven Rechtsrahmen zu schaffen, der die Ausübung dieses Sicherstellungsauftrags überhaupt erst ermöglicht und dabei den vorstehend erwähnten verfassungsrechtlichen Prinzipien gerecht wird. Vor diesem Hintergrund hat der Gesetzgeber in der Vergangenheit wiederholt in bestehende Marktmechanismen und etablierte Regulierungsinstrumente eingegriffen, was sich etwa an den Beispielen der Impfstoffe, aber auch der Antibiotika aufzeigen lässt.

Die Situation im Rahmen der aktuellen Pandemie hat aber nur allzu deutlich aufgezeigt, dass die Überprüfung des bestehenden Rechtsrahmens kontinuierlich erfolgen muss. Besteht die begründete Gefahr von Versorgungsengpässen, müssen adäquate Regelungen getroffen werden, um diese Gefahr bereits im Vorfeld oder bereits eingetretene Versorgungsengpässe zu beseitigen. Dies gilt in ganz besonderer Weise für Blutplasmapräparate.

Produkte aus Blutplasma werden u.a. für die Behandlung von seltenen Erkrankungen (wie Immundefekten) eingesetzt. In Europa ist eine Erkrankung als selten definiert, wenn weniger als 5 von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind. Hierzu zählen in vielen Fällen auch solche Erkrankungen, die mit Biotherapeutika behandelt werden, wie etwa Defekte des Immunsystems. Bei deren Behandlung kommt sog. Immunglobulinen (IG), die aus menschlichem Plasma gewonnen werden, eine herausragende Rolle zu. Solche Immunglobuline sind hochkomplexe biologische Arzneimittel, die nicht synthetisch hergestellt werden können. Ihr Ausgangsstoff ist Blutplasma, das ausschließlich aus freiwilligen Blut-/ Plasmaspenden gewonnen werden muss. Jedes IG-Präparat ist ein einzig-

artiges biologisches Arzneimittel. Die hierzulande von nur wenigen spezialisierten Herstellern angebotenen Präparate weisen deshalb jeweils ein einzigartiges biochemisches Profil auf und haben unterschiedliche therapeutische Wirkungen – korrelierend mit den individuellen Charakteristika eines jeden Patienten. Die Zulassung von Generika oder Biosimilars ist daher zumindest in diesem Bereich per Definition ausgeschlossen.

Die aktuelle COVID-19-Pandemie unterstreicht die Bedeutung dieser Präparate noch einmal deutlich, da durch die pandemische Situation die Bedeutung einer stabilen Verfügbarkeit von Blutplasma noch klarer geworden ist. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO), das “European Center for Disease Prevention and Control” (ECDC) und die Generaldirektion Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (DG Santé) der Europäischen Kommission haben Plasma zur Transfusion und Plasma zur Herstellung von Arzneimitteln als versorgungsrelevant eingestuft. Gerade Immunglobuline als Vertreter der Gruppe der Blutplasmapräparate gehören nach Auffassung der WHO zu jenen Arzneimitteln, die notwendig sind, um die dringlichsten Bedürfnisse der Bevölkerung zur medizinischen Versorgung zu befriedigen. Diese „Essential Medicines“ sollen daher in einem Gesundheitssystem in adäquater Menge, richtiger Dosierungsform und guter Qualität zur Verfügung stehen. Bezogen auf die hier einschlägigen verfassungsrechtlichen Grundsätze sind daher neben qualitativen Aspekten vor allem die Versorgungssicherheit selbst und der ungehinderte und diskriminierungsfreie Zugang von Patienten zu Arzneimitteln und Wirkstoffen von grundsätzlicher Bedeutung.

Der Bedarf an Blutplasmapräparaten nimmt seit Jahren konstant zu, was nicht zuletzt in der Entwicklung neuer Therapieoptionen und -verfahren begründet liegt. Es wird erwartet, dass dieser in den nächsten Jahren weiterhin ansteigt. Problematisch ist dabei, dass einem steigenden Bedarf einerseits eine eingeschränkte Verfügbarkeit des Grundstoffs Blutplasma andererseits gegenübersteht.

Als Engpass erweist sich dabei insbesondere der Umstand, dass die Gewinnung des benötigten Plasmas sowohl quantitativ als auch qualitativ sehr begrenzt ist. Die ohnehin seit Jahren abnehmende Spendebereitschaft hat sich im Zuge der COVID-19-Pandemie noch einmal deutlich verschärft. Social distancing und die Angst vor Ansteckung haben den ohnehin bestehenden Trend zu einer abnehmenden Spendebereitschaft noch beschleunigt und so ist im Zuge der Ausbreitung des SARS-CoV-2-Virus das Spendeaufkommen deutlich rückläufig.

Dies führt dazu, dass sich schon aktuell eine Knappheit dieser Präparate abzeichnet. Die zusätzlichen durch die COVID-19-Pandemie hervorgerufenen Herausforderungen wirken dabei wie ein Katalysator im Hinblick auf die ohnehin schon bestehenden Schwierigkeiten in der Versorgung mit Blutplasmapräparaten. Sie zeigen nur allzu deutlich, dass eine Überprüfung des bestehenden Handlungsrahmens nötig ist, um die Versorgung der Bevölkerung mit diesen Präparaten auch künftig sicherzustellen. Preisregulatorische Maßnahmen in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union und eine generell hohe Regulierungsdichte verstärken die Gefahr von Lieferengpässen. Die Ausgangslage ist dabei vergleichbar mit der Situation bei den Impfstoffen und der auch dort notwendigen Gewährleistung der Versorgung der Bevölkerung.

Im Sinne einer bedarfsgerechten, zuverlässigen und dem medizinischen Fortschritt angepassten Versorgung ist es jedenfalls notwendig, adäquate Rahmenbedingungen zu schaffen und ungeeignete Strukturen zu beseitigen. Es stellt sich dabei schon die Frage, ob und inwieweit es angemessen ist, in diesem speziellen Versorgungsbereich Rabattverträge abzuschließen, da die Anbietervielfalt ohnehin bereits sehr beschränkt ist. Rabattverträge, aber auch andere preisregulatorische Mechanismen können zu Unsicherheiten bei der Versorgung und zu zeitweiligen Lieferproblemen führen. So hat etwa die vorrangige Berücksichtigung des Preises bei Impfstoffen dazu geführt, dass auch solche Anbieter den Zuschlag erhalten haben,

die lediglich über eine geringe Leistungsfähigkeit verfügten und nicht lieferfähig waren. Vor diesem Hintergrund wurde durch das Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG) die Möglichkeit der Vereinbarung von Rabattverträgen für Impfstoffe wieder abgeschafft. Zur Begründung wurde auf die bekannten Besonderheiten des Impfstoffmarkts hingewiesen – auf die Unwägbarkeiten, die mit der Herstellung einhergehen und Auswirkungen auf die Sicherheit und Sicherstellung der Versorgung haben können. Gerade im Falle von exklusiven Rabattverträgen könne es zu (zumindest zeitweiligen) Lieferproblemen kommen. Planbarkeit ist aber gerade im Bereich von Plasmapräparaten essenziell, da die Produktion extrem komplex ist und die Produktionsvorlaufzeiten auch aufgrund der Beschaffung und Verfügbarkeit des Rohstoffes Plasma wesentlich länger dauern (7-12 Monate) als dies bei anderen Arzneimitteln der Fall ist. Dies gilt auch für die Förderung von Arzneimittelimporten. Die Erfahrungen aus der aktuellen Situation haben gezeigt, dass gerade in Krisensituationen internationale Versorgungsketten nicht zwingend Grundlage für eine verlässliche Planung sein können. Die Gefahr des kurzfristigen Wegfalls von Bezugsquellen aus dem Ausland einerseits, aber auch die Verzahnung internationaler Warenströme andererseits erschweren die Planbarkeit der Produktion – noch dazu vor dem Hintergrund der sehr langen Produktionsvorlaufzeiten etwa bei Immunglobulinen. Durch eine Importförderung wird die ohnehin bestehende Problematik noch verschärft, weshalb auch in diesem Bereich der bestehende Regelungsrahmen zumindest kritisch zu hinterfragen ist. Die verfassungsrechtlich normierte Verpflichtung, die Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln im Allgemeinen bzw. mit versorgungsrelevanten Arzneimitteln im Speziellen sicherzustellen, führt vor dem Hintergrund der aktuellen Entwicklungen aber dazu, dass bestehende Strukturen einer kritischen Prüfung zu unterziehen sind. Dies gilt sowohl für die Sicherstellung des ausreichenden Bezugs von Blutplasma, als auch der Sicherstellung der Versorgung mit Blutplasmapräparaten.

Überlegungen zu Wirtschaftlichkeit und Nutzen von aus Plasma gewonnenen Arzneimitteln in Deutschland und Europa



Dr. Silvia Rohr
Senior Consultant
Vintura Consulting

Um das fragile Gleichgewicht der Versorgung von Patienten mit Plasmapräparaten auch in Zukunft zu sichern, braucht es nachhaltige Lösungen, die möglichst viele Beteiligte des Gesundheitswesens einbinden.

Plasmapräparate sind 2020 in aller Munde. Im Verlauf der Covid-19-Pandemie wurden als mögliche Behandlungsoption auch immer wieder Produkte aus humanem Blutplasma diskutiert. Die Idee dahinter ist eigentlich einfach: In unserem Blut befinden sich Antikörper, die Infektionen abwehren. Menschen, die bereits erfolgreich eine Covid-19-Infektion überstanden haben, haben die notwendigen Antikörper gebildet und diese befinden sich in ihrem Blut. Wird aus dem rekonvaleszenten Blut ein Produkt hergestellt, das auch anderen Menschen verabreicht werden kann, können diese Antikörper den Menschen helfen, die Infektion zu bekämpfen, die diese die notwendigen Antikörper noch nicht haben und passiv von außen zugeführt bekommen.

Das gleiche Prinzip wird tagtäglich angewendet bei Patienten, die mit Plasmapräparaten behandelt werden: Spezifische Proteine, die im Blut des Patienten fehlen oder ihre Funktion nicht richtig erfüllen – zum Beispiel genetisch bedingt oder als Folge einer Behandlung einer anderen Krankheit – werden durch Plasmapräparate ersetzt.

Mit Plasmapräparaten behandelt werden seltene, chronische, schwere und potenziell lebensbedrohliche Krankheiten. Darunter primäre Immundefekte (PID) und bestimmte sekundäre Immundefekte (SID), Blutungsstörungen wie Hämophilie A und Hämophilie B, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM), hereditäres Angioödem (HAE), neurologische Erkrankungen (z. B. chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie [CIDP], multifokale motorische Neuropathie [MMN], Guillain-Barré-Syndrom [GBS]) und andere seltene Krankheiten („Orphan Diseases“), verursacht durch das Fehlen oder die Fehlfunktion spezifischer Proteine. In Deutschland leben allein etwa 24.000 Menschen mit primären Immundefekten und Hämophilie A und B*. Dazu kommen noch mal knapp 20.000 Patienten mit AATM,¹ Patienten mit sekundären Immundefekten und weiteren Erkrankungen. Die Patienten benötigen oft eine lebenslange Therapie. Jede Krank-

Plasmaspende 60–90 Minuten. Zum einen ist die Methode, um Plasma zu spenden, komplexer, zum anderen gibt es strenge Voraussetzungen, um Plasma spenden zu dürfen. Das dient dazu, um Spender und Patienten zu schützen. Zum Beispiel darf ein Spender in Deutschland maximal 60 Mal innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten spenden und es müssen mindestens zwei Tage zwischen den Spenden liegen.² Darüber hinaus wird das Plasma eines Spenders stets erst bei der zweiten Spende überhaupt zur Herstellung von Plasmapräparaten verwendet.

Spender in Deutschland erhalten eine pauschale Aufwandsentschädigung als Ausgleich für ihre Spende (max. 25€). Die Höhe ist durch §10 des Transfusionsgesetzes geregelt. In den meisten europäischen Ländern dürfen nur bestimmte öffentliche Einrichtungen Blutplasma spenden sammeln. In Deutschland, Tschechien, Österreich und Ungarn jedoch dürfen auch private Träger Plasmaspendezentren betreiben. Interessanterweise ist in diesen vier Ländern das Spendevolumen pro Einwohner erheblich höher als in den anderen europäischen Ländern (siehe Abb. 1).²

Es ist wichtig, dass unterschiedliche Plasmaspendeaufkommen im Blick zu behalten, da die Herstellung und Versorgung mit Plasmapräparaten ein überwiegend globales, vernetztes System darstellt, indem die verschiedenen Länder voneinander abhängen. Betrachtet man zum Beispiel das europäische Plasmaspendevolumen im Vergleich zum benötigten Volumen, um alle europäischen Patienten adäquat mit polyvalenten Immunglobulinen zu versorgen, sieht man, dass das momentane Volumen bei weitem nicht ausreicht (siehe Abb. 2). Im Jahr 2017 reichte das europäische Plasmaspendeaufkommen nur für 63% des Bedarfs.² Europaweit wächst der Bedarf an polyvalenten Immunglobulinen und anderen Plasmapräparaten. Daher wird selbst unter der Annahme eines leicht steigenden europäischem Plasmaspendeaufkommens im Jahr 2025 der Bedarf für polyvalente Immunglobuline zur Versorgung europäischer Patienten nur noch

zu 56% vom Volumen des in Europa gespendeten Plasmas gedeckt sein.²

Während Patienten in anderen Ländern Europas in der Vergangenheit teilweise mit Schwierigkeiten in der Verfügbarkeit von Plasmapräparaten zu tun hatten, ist Deutschland davon bisher weitestgehend verschont geblieben. Wie jedoch oben erläutert, ist davon auszugehen, dass der Bedarf an Plasmapräparaten weiterwächst und daher dringend mehr Plasmaspenden gebraucht werden, um mögliche Spannungen in der Versorgung mit Plasmapräparaten zu vermeiden.

Im Zuge von Covid-19 sind die Plasma- (und Vollblut-) spenden auch in Deutschland momentan rückläufig. Verstärkte Hygieneregeln in den Zentren und Verlagerung des Fokus der Spender auf andere Probleme belasten das Spendeaufkommen.³ Dies verstärkt die Notwendigkeit für ein höheres Spendeaufkommen noch weiter.

Plasmapräparate sind oft die einzige und/oder die wirksamste Therapie für die oben aufgeführten Erkrankungen, mit der ein vorzeitiger Tod verhindert, Behinderungen vermindert und die Lebensqualität der Patienten verbessert werden kann. Den Zugang zu Plasmapräparaten zu beschränken, ist häufig gleichbedeutend damit, dem Patienten den Zugang zur einzig wirksamen Therapie zu verweigern.

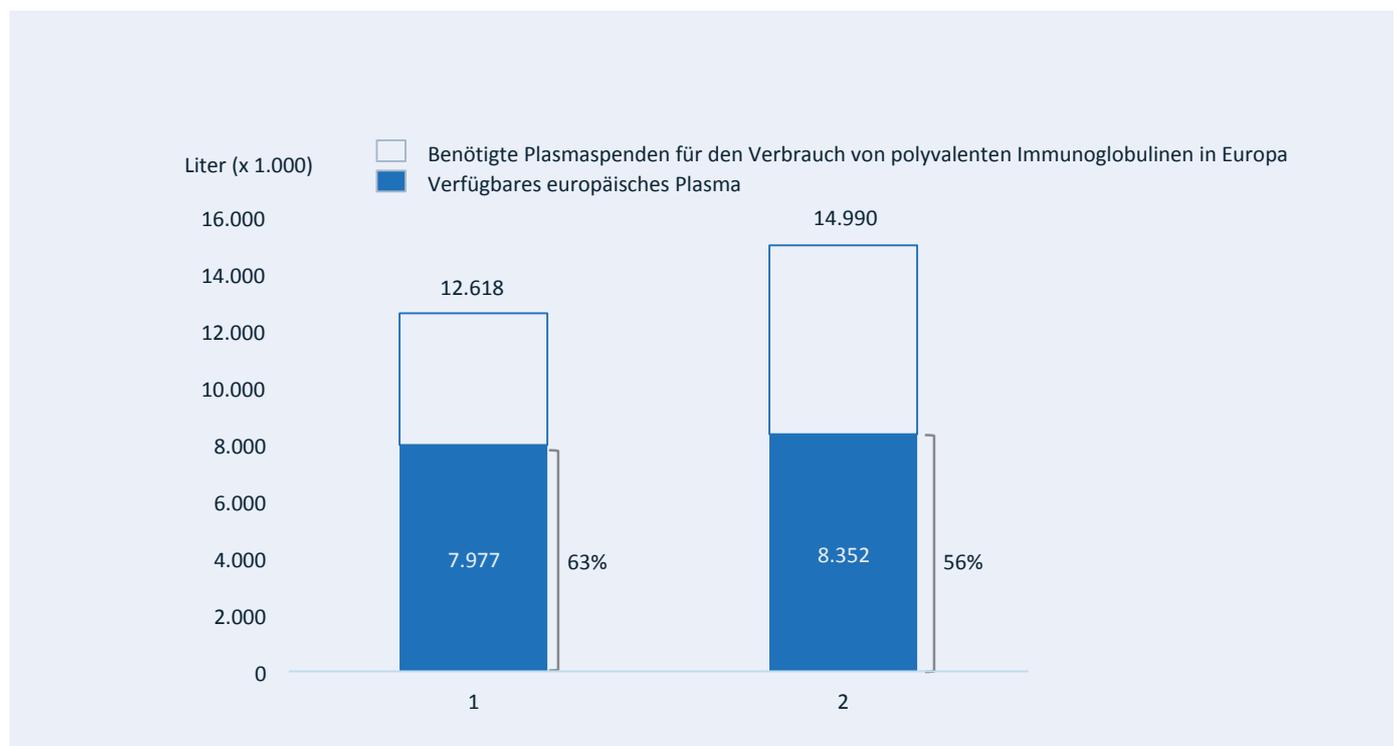
Gleichzeitig bedroht eine Beschränkung des Zugangs zu Plasmapräparaten ihren begleitenden Nutzen: Seit der Einführung von IgGs sind die Überlebensraten von Patienten mit einem variablen Immundefektsyndrom (CVID) ohne krankheitsbedingte Komplikationen von 30 % im Jahr 1979 auf eine fast normale Lebenserwartung gestiegen.⁴ Mit Gerinnungsfaktoren wiederum hat sich die Lebenserwartung von Patienten mit schwerer Hämophilie A von 19 Jahren vor 1955 auf 71 Jahre im Jahr 2001 erhöht.³ IgGs und Gerinnungsfaktoren haben in Studien stets signifikante klinische Ergebnisse bei den primären

Endpunkten gezeigt (z. B. 80 % weniger Blutungen bei Hämophilie-Patienten und über 65 % weniger Infektionen bei Patienten mit Immundefekten).^{5,6}

Die genannten Arzneimittel haben positive Auswirkungen auf die sozioökonomische Aktivität und das psychische Wohlbefinden der Patienten. Wenn man die Zeit vor und nach der Einführung von Plasmapräparaten zur Behand-

Jahr. Bei PID beträgt dieser ca. 1 Milliarde EUR/Jahr (ausgehend von einer PID-Patientenpopulation von 44.000). Bei schwerer Hämophilie liegt die Zahl bei mindestens 1 Milliarde EUR/Jahr (ausgehend von 47.000 Patienten mit schwerer Hämophilie)**. Zusätzlich zum Gesundheitswertzuwachs lassen sich mit diesen Arzneimitteln auch indirekte Gesundheitskosten im Bereich von 1,1 bis 1,6 Milliarden EUR/Jahr vermeiden.**

Abb. 2: **Benötigte Plasmaspenden für den Verbrauch von polyvalenten Immunglobulinen in Europa und verfügbares europäisches Plasma (in Litern)**



Anmerkung: Immunglobulinverbrauch als Stellvertreter für den klinischen Bedarf an Plasmapräparaten verwendet, da die Herstellung Großteils auf Immunglobuline optimiert ist. Annahmen für 2025: 9% Zuwachs für Source-Plasmaspenden in Europa für 2017 bis 2025, Zuwachs der Ausbeute für Immunglobuline von 4g/l in 2017 zu 4,5g/l in 2025. Abbildung nach [2]

lung von PID und Hämophilie in Europa betrachtet, so ergibt sich durch diese ein kombinierter Gesundheitswertzuwachs (Ausmaß der sozioökonomischen Effekte der Behandlung mit Plasmapräparaten) von 2 Milliarden EUR/

Um das fragile Gleichgewicht der Versorgung von Patienten mit Plasmapräparaten auch in Zukunft zu sichern, braucht es nachhaltige Lösungen, die möglichst viele Beteiligten des Gesundheitswesens einbinden.

Die Realisierung dieser Lösungen lässt sich am besten aus einer vertrauensvollen Partnerschaft von Industrie, politischen Entscheidungsträgern, Patienten und weiteren Beteiligten angehen. Die Maßnahmen sollten dabei vor allem die folgenden drei Punkte zielen: einerseits die Förderung der Plasmaspenden in Deutschland (und ganz Europa), um dem aktuellen und in Zukunft wachsenden Bedarf an Plasmapräparaten gerecht zu werden, zweitens eine breite Kostenübernahme für alle in Frage kommenden Patienten und drittens eine Optimierung der Kostenersatzungsrichtlinien, die auch eine Nutzen-orientierte Preisbildung berücksichtigt, sowie das Überdenken von Kostendämpfungsmaßnahmen. So kann der Zugang zur Therapie, sowie die Ausschöpfung der damit verbundenen klinischen und sozioökonomischen Vorteile auch in Zukunft gewährleistet werden.

* berechnet mithilfe der Prävalenzen in [2] und unter Annahme einer Bevölkerung in Deutschland von 83,1 M

** Analyse von Vintura aus [2]

1. Lungeninformationsdienst: Alpha-1-Antitrypsin-Mangel in Deutschland (<https://www.lungeninformationsdienst.de/aktuelles/news/alle-news-im-ueberblick/aktuelles/article/alpha-1-antitrypsin-mangel-in-deutschland/index.html>), aufgerufen am 30. Oktober 2020). Artikel basiert auf Daten von Greulich T et al: The prevalence of diagnosed α 1-antitrypsin deficiency and its comorbidities: results from a large population-based database. *Eur Respir J.* 2017 Jan 4;49(1).

2. Kluszczynski et al: Key Economic and Value Considerations for Plasma-Derived Medicinal Products (PDMPs) in Europe; White Paper (<https://www.vintura.com/news/white-paper-key-economic-value-considerations-plasma-derived-medicinal-products-pdmps-europe/>), aufgerufen am 30. Oktober, 2020.

3. Blutplasma - Engpass wegen Corona? Beitrag des BR vom 20. Oktober 2020 (<https://www.br.de/br-fernsehen/sendungen/gesundheit/blutplasma-mangel-spender-blutspende100.html>), aufgerufen am 30. Oktober, 2020.

4. Mejia-Carvajal C et al: Life expectancy in hemophilia outcome. *J Thromb Haemost.* 2006 Mar;4(3):507-9.

5. Manco-Johnson MJ et al: Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med.* 2007 Aug 9;357(6):535-44.

6. Routes J et al: Health-related quality of life and health resource utilization in patients with primary immunodeficiency disease prior to and following 12 months of immunoglobulin G treatment. *J Clin Immunol.* 2016 Jul;36(5):450-61.

Plasma ist global: Eine internationale Plasma-Strategie für die Pandemie und die Zeit danach

Wie ist die aktuelle Lage der Plasmaversorgung weltweit – und welchen Einfluss hat die COVID-19-Pandemie? Dieser Frage widmete sich ein Panel des diesjährigen Global Plasma Summit: „Plasma Is Global: Contributions To An International Plasma Strategy For And After The Pandemic“.



Sören Griebel,
Projektmanager, iX-Institut

Teilnehmer:

Dr. Matthew Hotchko,
President Marketing Research Bureau

Peter O'Donnell,
Brüssel-Korrespondent APM Health Europe

Stefaan van der Spiegel, European Commission,
Head of Sector Health Innovation and SoHO

Dr. Martin Reinecke, Senior Vice President
Global Plasma Alliances – Biotest

Johan Prevot, Executive Director International
Patient Organization for Primary Immunodeficiencies

Die Situation der weltweiten Plasmagewinnung

Dr. Matthew Hotchko begann das Panel mit einem Vortrag über „Plasma Flows on a Global Level“. Erneut wurde eine Tatsache deutlich, die die Debatte über die europäische Plasmaversorgung seit Jahren bestimmt: Die Vereinigten Staaten dominieren den globalen Plasmamarkt. Gut zwei Drittel der weltweit gesammelten Plasmaspenden stammen von dort. Europa erreicht nicht einmal ein Fünftel der Gesamtversorgung und befindet sich somit ungefähr auf dem Niveau der Volksrepublik China. Bei der Verarbeitung des gewonnenen Plasmas zu Arzneimitteln, der sog. Fraktionierung, hat Europa hingegen eine wichtige Rolle: Etwa 20 Millionen Liter Plasma werden jährlich aus den USA nach Europa verschifft, das über ca. ein Drittel der Fraktionierungsanlagen der westlichen Welt verfügt.

In Europa selbst stammt das Plasma zur Fraktionierung überwiegend aus dem öffentlichen Bereich, die Privatwirtschaft trägt zu etwa einem Drittel zum Gesamtvolumen bei. Im öffentlichen Sektor wird das Plasma zum größten Teil aus der Vollblutspende gewonnen (das sog. Recovered Plasma), direkte Plasmapherese (Source Plasma) spielt eine untergeordnete Rolle. Im privaten Bereich wird Plasma praktisch ausschließlich durch Plasmapherese gewonnen. Das Ungleichgewicht zwischen privaten und öffentlichen Institutionen lässt sich leicht erklären: Nur in 4 europäischen Staaten (Deutschland, Österreich, Tschechien und Ungarn) ist es Firmen erlaubt, privatwirtschaftlich Plasmaspenden zu sammeln, durch Plasmapherese und mit einer pauschalen Aufwandsentschädigung. Der privatwirtschaftliche Sektor ist allerdings eindeutig effizienter: Das Pro-Kopf Spendenvolumen, relativ zur Bevölkerungszahl der Staaten, in denen operiert werden darf, liegt um den Faktor drei über dem der öffentlichen Institutionen. Das Wachstum an Plasmaspenden in Europa während der letzten 10 Jahre ist außerdem fast ausschließlich auf den privaten Sektor zurückzuführen.

In der Versorgung Europas mit Immunglobulinen gibt es also eine Lücke, da Europa nur etwa 15% des weltweiten Plasmas aufbringt, aber knapp 25% des weltweiten Immunglobulins verbraucht. Die Vereinigten Staaten sind global bei weitem der größte Verbraucher von Immunglobulinen und können die europäische Versorgungslücke trotzdem durch Export von Immunglobulinen schließen. Denn Nordamerika ist die einzige Weltregion, die einen Überschuss an Blutplasma aufweist und somit unverzichtbar für die weltweite Versorgung mit Plasmapräparaten ist. Alle anderen Regionen der Welt verbrauchen mehr Plasma und Plasmapräparate, als sie selbst aufbringen, und hängen somit mehr oder weniger stark von den USA ab. Für die Versorgung Europas müssen knapp 40% der Immunglobuline aus den USA importiert werden.

Spezielle Herausforderungen der plasmaverarbeitenden Industrie

Dr. Martin Reinhardt spezifizierte in seinem Vortrag die besonderen Bedingungen, denen sich die plasmaverarbeitende Industrie stellen muss.

Der Herstellungsprozess von Plasmapräparaten ist sehr zeitaufwendig und unflexibel, die Vorlaufzeit bis zum fertigen Produkt kann bis zu 12 Monate betragen. Das erfordert lange Planungszeiten und bedeutet auch, dass kurzfristige Schwankungen der Produktnachfrage oder in der Verfügbarkeit des Rohstoffs Plasma nicht aufgefangen werden können. Aufgrund des hohen technologischen Aufwands erfordert Blutplasma große Produktionseinheiten, um kostendeckend arbeiten zu können – eine Produktion nur für ein Land oder einen Abnehmer ist normalerweise nicht wirtschaftlich, zumal die Fixkosten erheblich sind – etwa 57 % bei der Plasmafraktionierung gegenüber 14 % in der üblichen Pharmaproduktion. Die Herausforderung, sowohl eine ausreichende Anzahl an Plasmaspenden zu generieren als auch die Versorgung der Patienten mit Plasmapräparaten zu sichern, lässt sich

nur global bzw. zumindest auf europäischer Ebene meistern. Nur ein weltweiter Markt ohne Handelsbeschränkungen kann gewährleisten, dass alle Patienten, die auf Plasmapräparate angewiesen sind, diese auch bekommen.

Die Patientenperspektive

Johan Prevot von der Patient Organization for Primary Immunodeficiencies stellte im Anschluss die Patientenperspektive auf die Versorgungslage dar. Aus Sicht seiner Organisation ist für die Betroffenen vor allem wichtig, dass die Gewinnung von Blutplasma weltweit verbessert wird, nicht nur in Europa. Nur so ist eine stabile globale Versorgung basierend auf einem freien Wechselspiel der Weltregionen und -Märkte gewährleistet. Wichtig hierfür wäre eine weltweite Stärkung der Plasmapherese, aber auch ein weniger ideologischer als vielmehr fakten- und wissenschaftsbasierter Blick auf das Thema Plasmaspende und Aufwandsentschädigung. Aus Patientensicht ist eine Ko-Existenz von öffentlicher und privater Plasmaspende mit Fokus auf die direkte Plasmagewinnung durch Plasmapherese der erfolgversprechendste Weg zur Sicherung der Versorgung mit Plasmapräparaten. Überhaupt, so Prevot, sei eine stärker patientenzentrierte Politik das beste Mittel, um die weltweite Lage zu verbessern. Insgesamt fordert Prevot die Politik auf, bei ihren Entscheidungen die Patienten und die Sicherung ihrer Arzneimittelversorgung mehr in den Fokus zu rücken, als das bisher der Fall war.

Eine europäische Plasmastrategie?

Dr. Stefaan van der Spiegel war als Vertreter der europäischen Kommission eingeladen, die letzte Präsentation des Panels zu halten. Seit 2002 existiert ein europäischer Gesetzesrahmen, der alle Schritte von der Spende über die Verarbeitung bis zur Anwendung am Menschen von Blut, Plasma und anderen Substanzen menschlichen Ursprungs bis ins Detail regelt. Die umfangreichen Vorschrif-

ten umfassen u.a. Regelungen für die Spenderauswahl und Spendersicherheit, Testregime und Qualitätskriterien, denen im Falle der Blut- und Plasmaspende sowohl das gewonnene Material, die daraus hergestellten Arzneimittel als auch die Spende- und Herstellungsprozesse entsprechen müssen. Nicht zuletzt werden auch die Anforderungen an das Personal in der Spende und der Weiterverarbeitung festgelegt.

Ende 2019 veröffentlichte die Europäische Kommission ihre Evaluation des bestehenden Rechtsrahmens für die Bereiche Blut, Gewebe und Zellen, in dessen Bereich auch die Plasmaspende und die Verarbeitung von Plasma zu Arzneimitteln fällt. Die Evaluation identifizierte einige Lücken und Anpassungsbedarf an den Fortschritt in der Medizin seit 2002 (Blut) bzw. 2004 (Gewebe und Zellen) und kam ebenfalls zu dem Schluss, dass die europäische Union im Hinblick auf die Produktion von Plasmapräparaten stark von den USA abhängt. Aus Sicht der EU-Kommission gibt es auch Verbesserungsbedarf im Bereich des Spenderschutzes.

Im Januar 2019 fand ein mehrtägiges Symposium zu Thema Sicherung der Plasmaversorgung in Europa statt, gemeinsam veranstaltet vom Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) und der EU-Kommission. In der Folge wurde ein Katalog von Empfehlungen an die Europäische Kommission, das Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln, die Mitgliedsstaaten und weitere Beteiligte aus Wirtschaft und öffentlichem Sektor erarbeitet. Diese Empfehlungen umfassen vorrangig Strategien zur Verbesserung der Spendensituation in der EU, der Förderung eines öffentlichen Bewusstseins für die Notwendigkeit zur Spende und des Schutzes der Blut- und Plasmaspender selbst. Die speziellen Lehren aus der Corona-Krise werden, gerade im Hinblick auf die Vermeidung zukünftiger pandemiebedingter Engpässe, Teil der kommenden Pharmaceutical Strategy für Europa sein, die aktuell in der Ausarbeitung ist.

Anmerkung der Redaktion:

Konkret unterstützt die Kommission 150 Projekte von öffentlichen und gemeinnützigen Blutspendediensten in 14 Staaten der EU und UK mit Geldmitteln, die im Rahmen des „Emergency Support Instrument (ESI)“ zur Verfügung gestellt werden, um den Auf- bzw. Ausbau von Programmen zu unterstützen, Rekonvaleszentenplasma von genesenen COVID-19-Patienten zu sammeln, einmal für den direkten Einsatz an COVID19-Patienten, zum anderen für die industrielle Herstellung von Anti-COVID19 – Immunglobulin – Präparaten.

Disruptionen durch COVID-19

Alle Diskutanten betonten, dass COVID-19 eine bedeutende zusätzliche Herausforderung für die Versorgung mit Plasma und Plasmapräparaten in Europa und weltweit darstellt. Besonders im Frühjahr 2020 sank das Plasmaspendenaufkommen erheblich, auch wenn es sich während des Sommers wieder größtenteils erholte. Dennoch bleibt eine gewisse Unsicherheit bestehen. Die Krise durch die COVID-19 Pandemie kann als Katalysator betrachtet werden, der unterschwellige Schwächen der europäischen Plasma-Strategie zu Tage gebracht hat. Die aktuell erhöhte politische und mediale Aufmerksamkeit für das Thema Plasmaspende und Therapie mit Plasmapräparaten ist aber auch eine Chance, die Situation in Europa nachhaltig zu verbessern.



Empfehlungen des EDQM & EU
Commission Plasma Supply
Management Symposium

Die Bedeutung von Zugang zur Versorgung: Europäische und amerikanische Perspektiven

Plasmaversorgung ist ein politisches Thema – und sie hängt ab von Entscheidungen der Politik. In einem weiteren Panel wurden die Auswirkungen speziell amerikanischer und europäischer politischer Strategien und Entscheidungen beleuchtet.



Sören Griebel,
Projektmanager, iX-Institut

Teilnehmer:

George Olsen, JD
President, Williams & Jensen

Dr. Richard Manning
Partner, Bates White

Tomasz Kluszczynski
Partner, Vintura Consulting

Andrzej Rys
Director Health Systems, Medical Products
& Innovation, Europäische Kommission

Plasmapräparate sind einzigartige biologische Arzneimittel, die vor allem Patienten mit seltenen Krankheiten zugutekommen. Auf der einen Seite steigt die Zahl dieser Patienten stetig an: Bessere medizinische Forschung, verbesserte Diagnostik und ein weltweit steigender Bedarf führen zu einer immer stärkeren Nachfrage. Auf der anderen Seite bleibt Spenderplasma als „Rohstoff“ für diese Arzneimittel ein knappes und unsicheres Gut. Die Besonderheiten der Plasmasektors sowohl in der Plasmaspende als auch in der Plasmaverarbeitung (Fraktionierung) erfordern auch regulatorisch besondere Aufmerksamkeit. Trotz aller Fortschritte stehen Patienten in Europa und den USA noch heute verschiedensten Herausforderungen und Hürden beim Zugang zu angemessener Versorgung gegenüber. Die COVID-19-Pandemie hat für den ohnehin fragilen Plasmasektor zusätzliche Herausforderung gebracht.

Die Ökonomie der Plasmapräparate

Dr. Richard Manning trug in seinem Beitrag die – vorrangig amerikanische – Perspektive eines Ökonomen auf ebendiese Herausforderungen vor. Plasmapräparate sind Marktlogiken unterworfen, die die Besonderheiten des Plasmasektors nicht ausreichend abbilden. Der Fokus der Gesundheitspolitik und der Öffentlichkeit liegt auf beiden Seiten des Atlantiks vorrangig auf den Ausgaben und wird dominiert von dem Gedanken, dass die Ausgaben für Medikamente zu hoch sind – selbst, wenn es klare Beweise für das Gegenteil gibt, wie etwa bei den Plasmapräparaten.

Der Zugang zu optimaler Versorgung auf individueller Ebene ist in der Regel zweitrangig in der Gesetzgebung: Es wird schwierig sein, Plasmapräparate aus den auf Kostensenkung fokussierten Reformen der kommenden Jahre herauszulösen und eine Differenzierung zu erreichen. Die prinzipiell eher negative Meinung der Öffentlichkeit über die Pharmaindustrie auch in den USA ist hier ein weiteres Hindernis, auch wenn die COVID-19-Pandemie dies zumindest kurzfristig verbessern könnte.

In den USA ist der Plasmasektor schlicht zu klein, um ausreichende Aufmerksamkeit zu erreichen: Nur 3% der jährlichen Ausgaben für verschreibungspflichtige Medikamente entfallen auf Plasmapräparate. Klar ist auch, dass das weitverbreitete Vorurteil, es mit einer außergewöhnlich profitablen Sparte zu tun zu haben, in dieser Form nicht zu halten ist: BioPharma rangiert im Vergleich der wichtigsten Industriesektoren, wenn man sie nach Profitabilität sortiert, gerade einmal im unteren Mittelfeld. Trotzdem wird der Preisdruck in den Vereinigten Staaten in Zukunft eher zunehmen, unabhängig davon, welche der beiden großen Parteien dominiert. Dies hat auch mögliche Auswirkungen auf die Versorgungssituation in Europa.

Weltweit gibt es ein breites Spektrum an Motivationsanreizen für die Blut- und Plasmaspende, die sich in monetäre und nicht-monetäre Anreize einteilen lassen. Wenn man sich anschaut, welchen Einfluss diese auf die Spendebereitschaft haben, zeigt sich, dass direkte monetäre Anreize deutlich stärker wirken als andere, indirekte Formen der Vergütung, etwa Arbeitszeitprogramme.

Aus ökonomischer Sicht ist vor allem letzteres, also z.B. ein arbeitsfreier Tag, auch noch mit deutlich höheren Kosten für die Gesamtkonomie verbunden.

Es existieren unterschiedliche Auslegungen des WHO-Prinzips der “voluntary unpaid donation”, wobei eine strenge Umsetzung dieses Prinzips, die jegliche direkte monetäre Vergütung „for time and inconvenience“ – eben eine finanzielle Aufwandsentschädigung – unmöglich machen würde, potentiell zu globalen Versorgungsproblemen führen könnte, da der größte Teil des Plasmas weltweit aus Ländern stammt, in denen eine solche Aufwandsentschädigung möglich ist.

Patient Access in Europa

Thomasz Kluszczynski sprach im Anschluss über die europäischen Versorgungsprobleme und ihre Ursachen. Auch in diesem Vortrag wurde eine der wichtigsten Tatsachen in der europäischen Plasmaversorgung deutlich: nur vier europäische Staaten steuern 55% des in Europa gespendeten Blutplasmas bei, und das Gesamtaufkom-

Plasma donation incentives by country

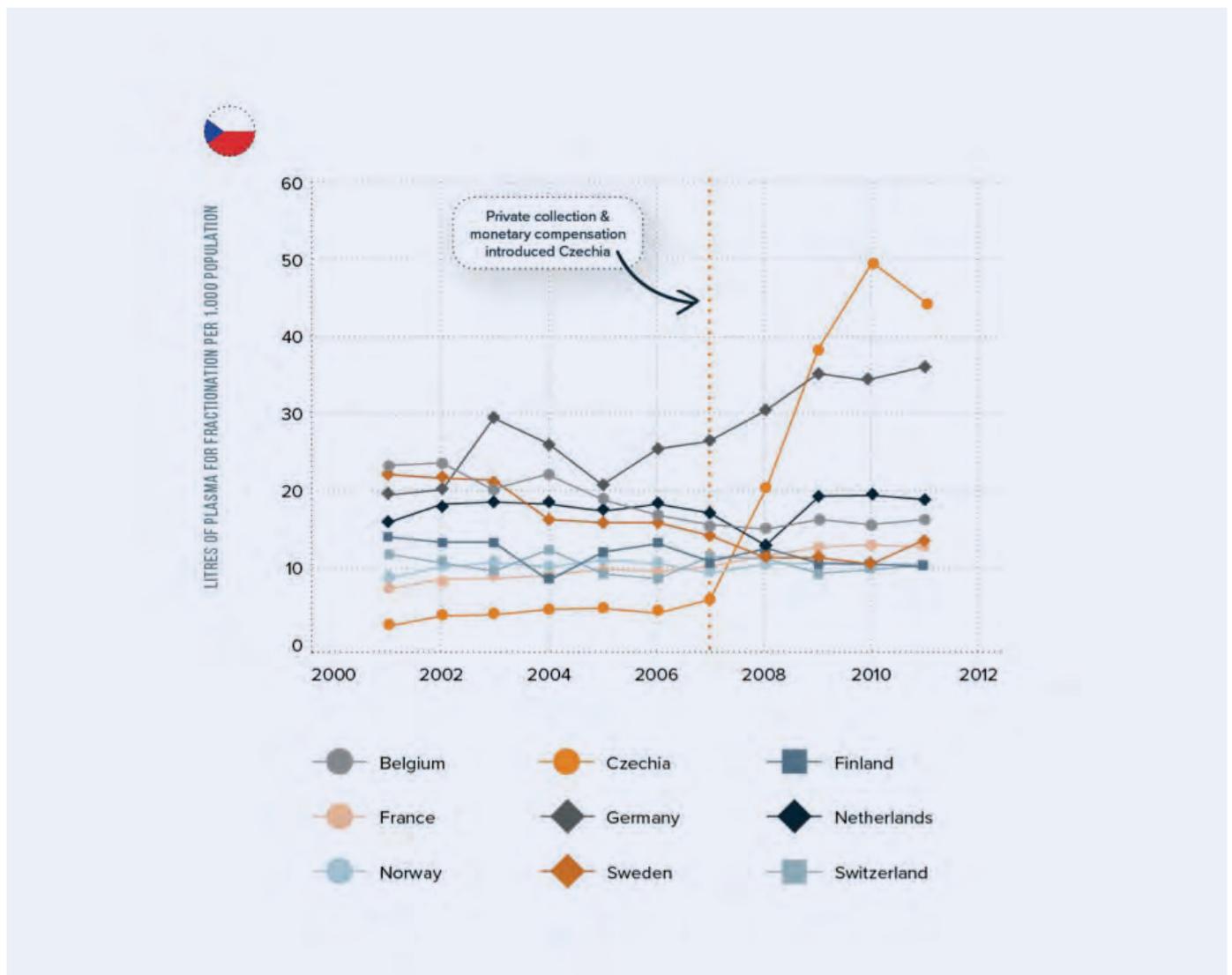
Country	Refreshment	Food voucher	Small token	Free or reimbursed medical costs	Reimbursement of travel costs	Time off work (public sector)	Time off work (private sector)	Compensation linked to loss of earnings	Compensation for inconvenience	Fixed sum established nationally	Fixed sum established by blood establishment	PfO amount
Austria	X		X			X						0.5
Belgium	X		X			X			X		25 Euro	0.5
Brazil			X			X						
Bulgaria	X		X		X	X	X					2
Canada			X							X		
China										X		
Croatia	X		X			X						1
Czech Republic	X		X		X	X	X	X	X		16-30 Euro	0.5
Denmark	X		X									
Estonia	X		X		X	X	X					0.5
Finland	X		X		X							
France	X					X						0.5
Germany	X	X	X		X				X		27 Euro	
Hungary	X	X										
Italy	X					X	X					1
Japan			X									
Latvia		X				X	X			28 Euro		1
Lithuania	X		X		X	X	X			12 Euro		1
Luxembourg						X	X					0.5
Moldova												
Netherlands	X		X	X	X	X	X					0.5
Norway	X		X									
Poland	X		X	X	X	X	X	X				1
Russia									X			
Serbia												
Slovak Republic	X	X	X	X	X	X	X	X				1
Spain	X		X			X						
Sweden	X		X		X				X			
Switzerland												
United States												\$35

[insert date]



men deckt nur etwa zwei Drittel des europäischen Bedarfs. Die Patienten selbst stehen Herausforderungen an zwei Fronten gegenüber: einerseits ist die Erstattung von Plasmapräparaten in vielen europäischen Staaten unzureichend, andererseits ist die Erstattung oft auf wenige Indikationen begrenzt. Strikte Maßnahmen zur Kostendämpfung in einzelnen Staaten können ebenfalls die Verfügbarkeit einschränken, da die Erstattungsbeträge die Kosten der Industrie dann möglicherweise nicht mehr abbilden. Unangemessene Maßnahmen zur Kostensenkung können auch negativen therapeutischen Einfluss haben, etwa wenn aus rein ökonomischen Gründen zwischen verschiedenen Plasmapräparaten gewechselt wird.

Eine detaillierte Aufschlüsselung der Arzneimittelvergütung in Europa zeigt einige unerwartete Auffälligkeiten im Bezug auf Plasmapräparate. Zum Beispiel ist der sonst oft deutliche Ost-West-Gegensatz nicht zu erkennen. Es gibt sowohl einige traditionell reiche, westeuropäische Staaten mit schlechter Verfügbarkeit von Plasmapräparaten als auch weniger wohlhabende Staaten, die sehr umfangreiche Erstattungsprogramme haben. Die meisten europäischen Staaten behandeln Plasmapräparate steuerlich und bei der Rabattierung ebenso wie alle anderen Arzneimittel, nur in wenigen Staaten gibt es Ausnahmen.



Die Spendebereitschaft in Europa wird klar von den Staaten mit monetärer Aufwandsentschädigung für Spender getragen. Ein Beispiel für den positiven Effekt auf die Spendebereitschaft ist die Einführung einer pauschalen monetären Aufwandsentschädigung in der Tschechischen Republik.

Utilitaristisch betrachtet kann man schlussfolgern, dass eine monetäre Vergütung nicht unethisch sein kann, da eine hohe Bereitschaft zur Blut- und Plasmaspende eindeutig der Gesamtgesellschaft nutzt. Das gilt auch für eine ausreichende und umfassende Arzneimittelersatzung. Eine Harmonisierung des europäischen Marktes wäre eindeutig wünschenswert, um die Unterschiede im Zugang zu Plasmapräparaten auszugleichen.

Der relativ zu den Gesamtarzneimittelkosten geringe jährliche finanzielle Aufwand für Plasmapräparate für Immundefekt- und Hämophiliepatienten in Europa hat seit 1970 zu einer deutlich höheren Lebenserwartung dieser Patienten und somit zu einem klaren sozio-ökonomischen Benefit geführt, der die finanziellen Aufwendungen weit übertrifft. Eine umfassende Erstattung müsste demnach eigentlich im Interesse der Einzelstaaten liegen. Dieser sozioökonomischen Benefit ist allerdings noch immer zu selten Teil der Gesamtbetrachtung bei Kosten-Nutzen-Rechnungen in Legislative und Verwaltung. Eine solche Gesamtbetrachtung wird in Zukunft aber noch wichtiger werden, da eine immer älter werdende Bevölkerung die bereits bestehende Probleme verschärfen und zu neuen Problemen führen wird.

Blutplasma – weltweit vernetzt und politisch abhängig

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Versorgung von Patienten mit Plasma und Plasmapräparaten zu einem hohen Grad abhängig sind von politischen Entscheidungen im jeweiligen In- und Ausland. Es besteht ein Mangel an Synergie, auf nationaler, kontinentaler und globaler Ebene, zwischen Politik, Kostenträgern und Industrie, der dem übergeordneten Ziel – einer ausreichenden

Versorgung von Patienten mit Plasmapräparaten – entgegenwirkt. Gesetzgeber weltweit sollten mehr und besser zusammenarbeiten, um einen funktionierenden, verlässlichen Rahmen für Plasmaspenden und Plasmapräparate zu entwickeln. Wichtig ist eine jedem Schritt vorausgehende Kosten-Nutzen-Analyse im Sinne der Patienten, die von einer ausreichenden Versorgung abhängig sind. Die Erfahrungen der COVID-Pandemie, die das vernetzte globale System der Plasmaspende und Plasmafraktionierung einem „Stresstest“ unterzogen hat, müssen ebenfalls essentieller Bestandteil aller zukünftigen legislativen Überlegungen in diesem Bereich sein.

Vorschläge zur verlässlichen Sicherung der Verfügbarkeit von Plasma und Plasmapräparaten



Sándor Tóth
Director Government Affairs &
Health Policy PPTA Europe

Das Ausgangsmaterial für Plasmapräparate ist menschliches Plasma von gesunden, freiwilligen Spendern. In Deutschland sind ungefähr 40.000 Menschen auf die regelmäßige Versorgung mit Plasmapräparaten angewiesen. Die Verfügbarkeit von Plasmapräparaten und letztendlich das Überleben dieser Patienten hängt wesentlich davon ab, dass genügend Plasmaspenden gesammelt werden.

Während der Pandemie ist im letzten Jahr die Zahl der Plasmaspenden weltweit deutlich zurückgegangen. So wurden in den USA etwa 20% weniger Plasma gesammelt als im Jahr davor.¹ Dies ist zurückzuführen auf die Schließung von Spendezentren zu Beginn der Pandemie im Frühjahr, auf die nach der Wiedereröffnung eingeführten notwendigen Sicherheitsmaßnahmen wie Hygiene- und Abstandsregeln, die die Kapazitäten der Spendezentren verringern, und auf eine verminderte Spendebereitschaft, die sich sowohl auf die Blut- als auch auf die Plasmaspendezahlen auswirkt.

In Deutschland beträgt der Rückgang des Aufkommens von Plasma zur Fraktionierung, also für die Weiterverarbeitung zu Plasmapräparaten, von 2019 auf 2020 ungefähr 12%.²

Dieser Rückgang kann zu einem Problem beim Zugang der Patienten zu Plasma und Plasmapräparaten führen, denn Europa hing bereits vor der Pandemie zu etwa 40% von Plasma-Importen aus den USA ab.³ Über die letzten mindestens 10 Jahre ist der Bedarf an Immunglobulinen kontinuierlich um ca. 8–10% gestiegen. Dieser Trend dürfte sich weiter fortsetzen, denn durch verbesserte Diagnosemethoden werden immer mehr Patienten erkannt und behandelt, und es kommen neue Indikationen hinzu. Die Situation wird sich also weiter verschärfen.

Dies ist auch für Deutschland relevant und real: Die ersten Immunglobulin-Präparate von mehreren Herstellern wurden auf der BfArM-Liste mit Lieferengpässen für Humanarzneimittel als bis Ende des Jahres 2021 nur eingeschränkt verfügbar gemeldet.⁴ Das heißt die Knappheit kommt bereits bei den ersten Patienten an.

Das Problem: Europa kann seinen Bedarf an Spenderplasma nicht aus dem eigenen Spendevolumen decken und ist für die Versorgung seiner Patienten auf Plasmaimporte aus den USA angewiesen.

Das Plasmaspendevolumen pro Kopf der Bevölkerung ist in den USA ungefähr um den Faktor 10 höher als in Europa.⁵ Aus den USA mit 5% der Weltbevölkerung kommen 2/3 des weltweit gesammelten Spenderplasmas. Solange in den USA mehr Plasma gespendet als verbraucht wird, muss das nicht unbedingt ein Problem sein. Die Corona-Pandemie hat allerdings gezeigt, wie leicht die Abhängigkeit von einigen wenigen oder gar nur einem Land zu Problemen in Europa führen kann.

Es ist also dringend geboten, dass Ungleichgewicht bei der Plasmaspende zwischen den USA und Europa durch mehr Plasmaspenden in Europa zumindest zu verringern. Europa muss seinen fairen Anteil an der Versorgung seiner Bevölkerung mit Plasmapräparaten leisten und die Plasmaspende unbedingt weiter ausbauen!

Deutschland steht im internationalen Vergleich recht gut da. Wir haben ein gut funktionierendes System der Blut- und Plasmaspende, in dem öffentliche, staatlich-kommunale und privatwirtschaftlich organisierte Plasmapheresenzentren nebeneinander existieren. Dazu ist Deutschland eines von 4 Ländern in Europa (die anderen Länder sind Österreich, Ungarn und Tschechien), in denen eine pauschale, gedeckelte finanzielle Aufwandsentschädigung für die Plasmaspende gewährt wird. Beides zusammen führt dazu, dass etwa 1/3 des in Europa gespendeten Plasmas aus Deutschland stammt.

Dennoch kann und muss auch in Deutschland mehr getan werden, um die Verfügbarkeit von Plasmapräparaten langfristig zu sichern! Deutschland ist keine Insel, und nur im Verbund mit allen Ländern in Europa kann die Situation nachhaltig verbessert werden.

Auf Basis der geltenden Rahmenbedingungen ist die Verfügbarkeit von Plasmaprodukten aktuell gefährdet. Aufgrund der pandemiebedingt rückläufigen Blut- und Plasmaspenden und der langen Vorlaufzeit durch eine hochkomplexe Produktion ist davon auszugehen, dass in den

nächsten 12–18 Monaten die Verfügbarkeit insbesondere von Immunglobulinen zunehmend gefährdet sein und ein kritisches Niveau erreichen wird.

Aber auch nach der Corona-Pandemie wird es eine große Herausforderung bleiben, den stetig steigenden Bedarf an Plasmapräparaten zu decken. Um die Verfügbarkeit von Plasmapräparaten langfristig sicherzustellen, sind die Rahmenbedingungen für die Plasmaspende einerseits, aber zugleich auch für die Distribution und die Bereitstellung der Arzneimittel andererseits zu verbessern.

Gerade im europäischen Kontext wäre es sehr wichtig, dass Deutschland anderen Ländern mit Maßnahmen zur Deckung des Bedarfs an Plasmapräparaten auf Basis eines bereits gut funktionierenden Systems vorangeht. Nur im Zusammenspiel aller im Folgenden beschriebenen Maßnahmen kann die Verfügbarkeit von Plasmapräparaten in Deutschland langfristig gesichert werden:

1. Eine Anpassung der Spenderauswahlkriterien an den aktuellen Stand der Wissenschaft würde einerseits helfen, die Zahl der Plasmaspender zu erhöhen, andererseits wäre eine Anpassung hilfreich im Sinne einer Angleichung der Regelungen zwischen den USA und Europa. Hier wären z.B. die Rückstellfristen für Menschen mit Tattoos und Piercings (zZ. 4 Monate) zu nennen, oder die lebenslange Sperre für Spender, deren Immunglobulin-Spiegel dreimal im Verlauf der „Spenderkarriere“ den Level von 6g/l IgG unterschritten hat.
2. Hinsichtlich der Revision der Europäischen Blutdirektive wäre eine Unterstützung von PEI und BMG hilfreich, um als Minimalziel sicherzustellen, dass es bei der Neugestaltung der Richtlinien wenigstens keinen Rückfall hinter die aktuellen Standards in Deutschland geben darf. Der neue Europäische Rechtsrahmen muss einen Ausbau der Plasmaspende in ganz Europa ermöglichen. Hier kann Deutschland mit gutem Beispiel vorangehen.

3. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Anwesenheitspflicht für Ärzte in Spendezentren. Der Mangel besonders an ärztlichem Personal ist ein limitierender Faktor für den Ausbau der Plasmaspendekapazitäten, denn das Transfusionsgesetz schreibt die Anwesenheit eines Arztes bei der Plasmaspende zwingend vor. Es ist einerseits schwierig, neue Zentren zu eröffnen, da es schwierig ist, dafür Ärzte zu finden, andererseits kann man bei vorhandenen Zentren nicht beliebig die Öffnungszeiten ausweiten, um vorhandene Kapazitäten bestmöglich zu nutzen, denn dafür wird ebenfalls mehr ärztliches Personal benötigt. Um trotz Ärztemangel die Kapazitäten vorhandener Plasmaspendezentren zu erhöhen, könnte zu Randöffnungszeiten am frühen Morgen und am späten Abend die Anwesenheitspflicht der Ärzte gelockert werden unter der Voraussetzung, dass in diesen Zeiten dem Zentrum bestens bekannte, voruntersuchte, intensiv überwachte gesunde Dauerspender einen Spendetermin bekommen.
4. Um in der Bevölkerung das Bewusstsein für die Plasmaspende zu erhöhen, wäre eine Ausweitung der existierenden Informationskampagne der BZgA notwendig über die bereits erfolgte Aktualisierung der Webseite „Einfach Leben retten“ hinaus. Insbesondere erfolgversprechend sind die vielen Möglichkeiten, „niedrigschwellig“ in den sozialen Medien über die Plasmaspende zu informieren. „Einmal-Aktionen“ wie der gemeinsame Aufruf der BZgA, des RKI und des PEI zum Weltblutspendetag im letzten Jahr reichen für einen nachhaltigen Effekt nicht aus, auch wenn sie erfolgreich sind. Eine bundesweite Kampagne der BZgA hätte sicher einen hohen Stellenwert mit entsprechend positiver Auswirkung: so hat eine bundesweite Plakataktion der BZgA vor etwa 20 Jahren wesentlich dazu beigetragen, dass die Plasmaspende in Deutschland überhaupt das heutige Niveau erreichen konnte.

Die Erhöhung der Plasmaspendezahlen und deren langfristige Sicherung ist aber nur die eine Seite der Medaille. Mindestens ebenso wichtig ist die Frage, wie sich die Rahmenbedingungen für die aus Plasma gewonnenen Fertig- arzneimittel, die Plasmapräparate, darstellen.

Sowohl der G-BA, als auch der Deutsche Apothekerverband und der GKV Spitzenverband schränken in ihren derzeit gültigen Regelungen den Austausch (unter ärztlicher Kontrolle) bzw. die Substitution (auf Apothekenebene) von komplexen biologischen Präparaten mit dem Ziel der Kostenreduktion stark ein. Wenn überhaupt, kommt aktuell ein (ärztlich kontrollierter) Austausch von biologischen Präparaten nur in Frage, wenn es sich um ein mit Bezug auf ein Referenzarzneimittel zugelassenes biotechnologisch hergestelltes Biosimilar handelt.⁶ Eine Substitution (auf Apothekenebene) aus wirtschaftlichen Gründen ist nur zulässig, wenn das biologische Arzneimittel auf einer Liste steht, die Bestandteil des Rahmenvertrages über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband ist.⁷ Auf dieser Liste finden sich ausschließlich Bioidenticals.

Vor diesem Hintergrund ist es nicht nachvollziehbar, dass in eben diesem Rahmenvertrag Immunglobuline, also hochkomplexe biologische Arzneimittel, jeweils zugelassen als Originalpräparat, als wirkstoffgleich und somit substituierbar eingestuft werden!

Die Komplexität der Herstellungsprozesse und der Endprodukte sowie die besonderen Transport- und Lagerungsanforderungen von Plasmapräparaten erfordern eine noch strengere Anwendung der Überlegungen, aufgrund derer der Gesetzgeber biotechnologisch hergestellte Arzneimittel zur parenteralen Anwendung sowohl von der Substitution als auch von der Verpflichtung zur Abgabe preisgünstiger importierter Arzneimittel ausgenommen hat.

So sind seit Inkrafttreten des GSAV „im Wesentlichen gleiche, biotechnologisch hergestellte biologische Präparate“ nicht mehr Gegenstand des importrelevanten Marktes, d.h. Arzneimittel aus dieser Gruppe können nicht aus Kostengründen gegen ein preiswerteres Importpräparat ausgetauscht werden. Diese Regelung führt dazu, dass im Falle rekombinant (biotechnologisch) hergestellter Gerinnungsfaktorpräparate ein Austausch durch ein Importpräparat ausgeschlossen ist, wohingegen die analogen aus Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktoren durch Parallelimport ersetzt werden können. Dies stellt eine durch nichts zu rechtfertigende Ungleichbehandlung von Plasmapräparaten zum Nachteil der betroffenen Patienten dar und ist wissenschaftlich und sachlogisch nicht nachvollziehbar.

Neben den Risiken, die eine solchermaßen erzwungene Präparate-Umstellung für die Patienten birgt, erschwert ein nicht vorhersehbarer und variabler Parallelimport die notwendige langfristige Herstellungsplanung von Plasmapräparaten und gefährdet dadurch indirekt die verlässliche Versorgung von Patienten, die auf eine dauerhafte und regelmäßige Verfügbarkeit ihrer Medikamente angewiesen sind.

Das Standard-Kostendämpfungsmaßnahmen im Falle besonderer Arzneimittelgruppen indirekt zu Problemen führen können, zeigt auch das Beispiel der Impfstoffe. Dort hat der Gesetzgeber 2017 im AMVSG die Möglichkeit zum Abschluss von Rabattverträgen für Impfstoffe wieder abgeschafft, nachdem es zeitweise zu erheblichen Lieferproblemen gekommen war. Gründe für die Korrektur waren u.a. Unwägbarkeiten der komplexen Impfstoffproduktion und die ohnehin eingeschränkte Zahl der Anbieter, die, noch verschärft durch weitere Begrenzung der Anbietervielfalt durch die Rabattverträge, letztlich zu den Schwierigkeiten geführt hatten. Nun ist die Komplexität der Herstellung von Plasmapräparaten noch einmal ungleich größer und wird, wie bei den Impfstoffen, von nur wenigen Herstellern umfassend und verlässlich be-

herrscht. Gute Gründe also, auch Plasmapräparate von Ausschreibungen in Zukunft auszunehmen!

Die PPTA erhofft sich eine gesetzliche Klarstellung bzw. Regelung dahingehend:

5. dass Blutplasma-Medikamente als Originalpräparate behandelt werden und ein Austausch von Plasmapräparaten auf Apothekenebene untersagt ist.
6. dass künftig keine Incentivierung von Parallelimporten für Plasmapräparate mehr erfolgt, für eine höhere Planungssicherheit und damit zuverlässige Verfügbarkeit von Plasmapräparaten.
7. dass im Hinblick auf die komplexe Produktion durch wenige Hersteller, kombiniert mit der begrenzten Verfügbarkeit des Rohstoffes Blutplasma, Ausschreibungen für Plasmapräparate unterbunden werden, um eine langfristige Bedarfsdeckung sicherzustellen.

1. https://www.pptaglobal.org/images/Data/Plasma_Collection/2011-2020_TC.pdf
2. Vortrag Dr. A. Hilger, PEI, 3. Forum Seltene Erkrankungen - Infusion, 29. April 2021
3. MRB (Marketing Research Bureau) Report 2019
4. <https://lieferengpass.bfarm.de/>
5. <https://www.vintura.com/news/white-paper-key-economic-value-considerations-plasma-derived-medicinal-products-pdmps-europe/>
6. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4430/2020-08-20_AM-RL_Austausch-bio-Arzneimittel_BAnz.pdf
7. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/Rahmenvertrag_nach_129_Abs.2_SGB_V_vom_01.04.2020_.pdf

Auswirkungen des bestehenden Apotheken-Rahmenvertrages auf die Arzneimittelversorgung mit Immunglobulinen

Zusammenfassung des Gutachtens von
Dr. rer. nat H. Buschmann, Dr. rer. nat T. Christoph, Prof. Dr. med. K. Heintze,
Prof. Dr. med. K.-U. Petersen, Dr. vet. med. T. Pfaff, Prof. Dr. med. C. Steffen

Vorbemerkung

Produkte mit polyvalenten humanen Immunglobulinen (Ig) wurden erstmals 1952 verwendet, um primäre Immundefekte zu behandeln (Hooper, 2008). Mittlerweile nehmen sie einen wichtigen Platz in der Therapie einer wachsenden Zahl von Erkrankungen ein (Lipp, 2018).

Die zunehmende Bedeutung von Intravenösem Immunglobulin (IVIg) spiegelt sich auch in der Vielzahl der existierenden Präparate wider. Der gemeinsame Klassename - Immunglobuline - mag dazu beitragen, dass sie als identisch aufgefasst oder zumindest so behandelt werden. Diese Sichtweise wird hauptsächlich von Kostenträgern vertreten, während Ärzte und Apotheker Immunglobuline überwiegend als nicht austauschbar ansehen, eine Kontroverse, die nun durch den Apotheken-Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung (Fassung vom 1 Januar 2019) verschärft wird. Der Apotheken-Rahmenvertrag regelt die Abgabereihenfolge wie auch die Substitution von Arzneimitteln in der Apotheke. Dies wird dann über die Apothekensoftware praktisch umgesetzt. Immunglobuline werden hierbei in den „generikafähigen Markt“ eingruppiert und somit in der Apotheke als untereinander austauschbar angezeigt.

Die Lauer-Taxe als zentrale Apotheken-Datenbank für Fertigarzneimittel listet die polyvalenten Immunglobulinpräparate und zeigt deren Substitution gemäß Apotheken-Rahmenvertrag an. In der Apothekensoftware dient als einziges Unterscheidungsmerkmal die Reinheit der Immunglobuline und sie werden anhand dieses Parameters

in verschiedene Klassen mit jeweils freier Austauschbarkeit innerhalb der Klasse eingeteilt.

Darüber hinaus gibt es jedoch eine Reihe von weiteren klinisch relevanten Faktoren für die ärztliche Produktwahl. Insbesondere hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit werden der IgA-Gehalt, der Gehalt an Isoagglutininen, die Reduktion aktivierter Gerinnungsfaktoren sowie die Wahl des Stabilisators und das Infusionsvolumen als relevant angesehen.

Austauschbarkeit von IVIg-Produkten

Arzneimittel können bei Erfüllung bestimmter Anforderungen frei austauschbar sein. Eine essentielle Bedingung dafür ist, dass die Wirkstoffe identisch sind. Dies ist bei IVIg offenkundig nicht gegeben, wie im Folgenden erläutert wird.

IVIg-Präparate sind keine generischen Produkte (AAAI, 2001; Sorensen, 2007; Ness, 2019) und jedes Produkt zeigt einzigartige Merkmale, die die individuelle Verträglichkeit beeinflussen und im Einzelfall gravierende Auswirkungen haben können. So besitzt jedes der betrachteten IVIg sein eigenes Profil, an dem sich der Arzt bei der Auswahl für einen individuellen Patienten orientieren muss. Hat er sich etwa zur Vermeidung einer übermäßigen Volumenbelastung für ein höher konzentriertes Produkt entschieden, so ist das ein patientenbezogener Aspekt, den die Apothekensoftware nicht berücksichtigt.

Somit kann ein computergesteuerter Ersatz durch ein anderes Produkt den Patienten einem zusätzlichen Risiko aussetzen. Dasselbe gilt für den Austausch gegen ein Präparat mit speziellen Kontraindikationen. Auch behördlicherseits wird eingeräumt, dass die im Markt befindlichen IVIg-Produkte zwar als wirksam und sicher angesehen werden, die Verträglichkeit im einzelnen Patienten jedoch durchaus unterschiedlich sein kann (EMA 2019b).

Der 8. Grundsatz der Amerikanischen Akademie für allergisches Asthma und Immunologie besagt, dass IVIg keine generischen Produkte sind und nicht ausgetauscht werden können. Vielmehr muss ein spezifisches IVIg individuell für den Patienten gewählt werden, um dessen Sicherheit zu gewährleisten. Daher soll ein Wechsel eines IVIg-Produktes ausschließlich nach Rücksprache mit dem behandelten Arzt erfolgen (AAAAI, 2001; Ness, 2018). Ameratunga et al. (2004) raten, bei Produktwechsel das neue Präparat bei der ersten Anwendung langsamer als das bisherige IVIg zu infundieren, und gehen so weit, bei Erstanwendung die Verabreichung der ersten Infusionen im Krankenhaus anzuraten.

Somit sprechen gewichtige Gründe gegen eine freie Austauschbarkeit von IVIg:

- Unterschiede in der Zusammensetzung (z.B. bei den Subklassen), die im Einzelfall Unterschiede in der Wirksamkeit zur Folge haben können
- Unterschiede in der Verträglichkeit
- Mögliche unerwünschte Ereignisse beim Wechsel zu einem anderen Produkt
- Unterschiede in den Kontraindikationen und Vorsichtsregeln

Regulatorische Aspekte

Analogien zwischen IVIg-Präparaten und wirkstoffgleichen Produkten mit kleinen Molekülen (Generika) sind irreführend. IVIg-Produkte sind nicht wirkstoffgleich, können sich in bestimmten Unverträglichkeitsreaktionen unterscheiden und können sich beim Wirksamkeitsnachweis

gemäß einer speziellen Leitlinie der EMA (2019a) nicht auf ein (nicht-existentes) Originalpräparat beziehen; vielmehr muss die klinische Wirksamkeit jeweils in spezifischen Studien der Phase 2/3 nachgewiesen werden. Alle diese Aspekte lassen erkennen, dass polyvalente Immunglobulinpräparate nicht als wirkstoffgleich und damit untereinander austauschbar anzusehen sind.

Schlussfolgerung

Aus der Umsetzung des Apotheken-Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung in der Fassung vom 1. Januar 2019 ergibt sich auf Apothekenebene eine freie Austauschbarkeit von IVIg-Produkten der jeweiligen Reinheitsklassen. Dabei bleiben die oben dargestellten Besonderheiten der Therapie mit IVIg unberücksichtigt. Im Gegensatz dazu schließen die Gutachter, gestützt auf die eigene Analyse und im Einklang mit der Bewertung durch die Amerikanische Akademie für allergisches Asthma und Immunologie, dass die Diversität der IVIg-Präparate bei einem unkontrollierten, vom Arzt nicht gesteuerten und überwachten Austausch zu ernststen Nebenwirkungen führen kann. Damit verbietet sich ein nicht ärztlich kontrollierter Austausch von IVIg-Produkten.

Differierende Parameter	Bedeutung
Spenderpool	Offiziell festgelegte Eingrenzungen der Pools sind nicht bekannt; anzunehmende Präferenzen bei den Bezugsquellen lassen jedoch Unterschiede im Spezifitätsmuster der Antikörper denkbar erscheinen
Isotypen-Profil	Das Subklassenprofil beeinflusst die Immunreaktion; hier gibt es teils deutliche Unterschiede.
IgA-Gehalt	Bei vollständigem IgA-Mangel können Produkte mit niedrigem IgA-Gehalt eher toleriert werden, während solche mit höherer IgA-Belastung mit größerer Wahrscheinlichkeit die Bildung von Anti-IgA-Antikörpern und in der Folge Überempfindlichkeitsreaktionen provozieren.
Isoagglutinine	Gefahr hämolytischer Reaktionen besonders bei Patienten mit Blutgruppe A und AB, für die Präparate mit niedrigem Isoagglutinin-Gehalt empfohlen werden.
Heterogene Eigenschaften trotz Erfüllung der Vorgaben der Ph. Eur. Monographie	Keinen Vorschriften unterworfen sind Antikörper-Spezifität, Molekulargewichtsverteilung, IgG-Sequenzvarianten, IgG-Isoformen, Glykosylierungsmuster und die Konzentration von höhermolekularen Aggregaten. Differenzen bei diesen Parametern sind nachgewiesen und legen die Existenz von Unterschieden in Wirksamkeit und Verträglichkeit nahe, die zwangsläufig komplex und daher schwer zu erfassen sind.
Fertigprodukte vs. Produkte zur Rekonstitution (Lyophilisate)	Lyophilisate zeigen möglicherweise häufiger Nebenwirkungen, evtl. durch den Rekonstitutionsvorgang selbst (Proteindenaturierung durch Schütteln) oder die Rekonstitutionsmittel (erhöhte Natriumbelastung)
Stabilisatoren	Stabilisatorspezifische Effekte. Saccharose: Nephropathie (besonderes Risiko bei Diabetes mellitus), Sorbit: Kontraindikation bei hereditärer Fruktoseintoleranz; Unterschiede im Stabilisator können unterschiedliche Kontraindikationen bedingen. z. B. Prolin bei Hyperprolinämie
Osmolalität	Die Osmolalität sollte nahe beim physiologischen Bereich liegen. Für Überschreitungen wird ein Thromboserisiko diskutiert.
Azidität	Einzelfälle legen nahe, dass ein niedrigerer pH-Wert ein Risiko für lokale Gefäßentzündungen darstellt.
Applikationsvolumen	geringe Applikationsvolumina können für manche Patienten vorteilhaft sein (etwa bei Myokardinsuffizienz), aufgrund erhöhter Osmolalität aber auch nachteilig.
Infusionsgeschwindigkeit	Bei den empfohlenen Infusionsgeschwindigkeiten existieren deutliche Differenzen. Da die Häufigkeit von Infusionsreaktionen mit der Infusionsrate steigt, ist es essentiell, bei einem Produktwechsel gegebenenfalls auch die Infusionsrate zu ändern.
Infusionsreaktionen	häufiger bei Patienten, die IVIg erstmalig erhalten; seltener, wenn ein Wechsel des IVIg-Präparates stattgefunden hat; Vorsicht bei Wechsel zu Produkt mit niedrigerer Infusionsrate
Kontraindikationen	unterschiedliche Kontraindikationen, z. B. bei Sorbit und Prolin, und Vorsichtsregeln, etwa Maltose bei Patienten mit Diabetes mellitus

**Herausgeber:**

Dr. Albrecht Kloepfer
Wartburgstraße 11 | 10823 Berlin

post@ix-institut.de | www.ix-media.de

Redaktion:

Dr. Albrecht Kloepfer, Sören Griebel
In Zusammenarbeit mit

**Druck:**

PrintingHouse,
Union Sozialer Einrichtungen gGmbH,
Genter Str. 8 in 13353 Berlin

Satz und Layout:

Mediengestaltung der
Union Sozialer Einrichtungen gGmbH,
Koloniestr. 133–136 in 13359 Berlin

www.u-s-e.org

Sämtliche Nutzungsrechte am iX-Forum liegen bei der iX-Media. Jegliche Nutzung, insbesondere die Vervielfältigung, Verbreitung, öffentliche Wiedergabe oder öffentliche Zugänglichmachung ist ohne die vorherige schriftliche Einwilligung der iX-Media unzulässig.

Die Fotorechte liegen bei der jeweiligen Institution.

ISSN 2569-6289, 27. Jahrgang 2021, Ausgabe 2 · 2021,
Erscheinungsdatum: 18. Juni 2021

Folgende Themen bewegen das iX-Media Team und sollen in der iX-Forum Reihe näher betrachtet werden:

- **Versorgungspotentiale der Gesundheitsberufe**
- **Finanzierung von Innovationen**
- **Integrierte Versorgung – Potentiale und Herausforderungen**
- **Digitalisierung in der Pflege**
- **Aufbruch in eine neue Zeit - Bilanz und Ausblick zum Ende des Kabinetts Merkel IV**

Die Aufzählung unterliegt keiner zeitlichen Reihenfolge. Selbstverständlich reagieren wir auch auf aktuelle politische Entwicklungen

Die iX-Forum Reihe wird bundesweit mit über 2.500 Exemplaren personalisiert an Parlamente, Ministerien, Verbände, wissenschaftliche Fachgesellschaften und andere wichtige Akteure im Gesundheitswesen versandt.

Sie haben Interesse, einmal einen Diskussionsbeitrag in der iX-Forum Reihe zu veröffentlichen? Kommen Sie mit uns ins Gespräch.

**Besuchen Sie
unsere Website:**

www.ix-media.de

