

Mitteilung zu Blutegeln in der Humanmedizin

- Leitlinie zur Sicherung von Qualität und Unbedenklichkeit -

Einführung

Rechtsstatus

Blutegel zur Anwendung in der Humanmedizin (im Weiteren Blutegel genannt) sind Arzneimittel gemäß § 2 Absatz 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG). Sie fallen mit Inkrafttreten des Vierzehnten Gesetzes zur Änderung des AMG darüber hinaus auch unter den Begriff des Fertigarzneimittels nach § 4 Absatz 1 AMG und sind daher gemäß § 21 AMG zulassungspflichtig. Soweit sie unter die Übergangsvorschriften des § 141 Absatz 4 AMG fallen, dürfen sie ohne Zulassung weiter in den Verkehr gebracht werden, wenn sie am 5. September 2005 im Verkehr waren und wenn für sie bis zum 1. September 2008 ein Antrag auf Zulassung gestellt wird.

Infektionsrisiken

Blutegel ernähren sich vom Blut, das sie in freier Wildbahn von anderen Tieren bzw. bei Kontaktmöglichkeit auch vom Menschen saugen (Wildegel) oder mit dem sie in Zuchtstationen (Zuchtegel) gefüttert werden. Das aufgenommene Blut wird im Darmtrakt des Egels monatelang gespeichert und verdaut (nach Literaturangaben dauert der Verdauungsvorgang bis zu 1,5 Jahre). Falls es sich um mit Erregern von Zoonosen (z.B. Borrelien, Toxoplasma, Malaria-Erreger), mit Viren oder Bakterien infiziertes Blut handelte, ist der Darminhalt der Blutegel infektiös. Es gibt Hinweise darauf, dass die Infektiosität von Viren, die über das Blut von Egel auf Menschen übertragen werden, mehrere Monate erhalten bleibt.

Aus gepooltem Blutegelblut wurde der Nachweis von 11 verschiedenen pathogenen Bakterien und Hepatitis B-Virus (Nehili M. et al., Parasitol Res 1994; 80: 277-290) erbracht. Blut von Wildegeln, die auf der Haut afrikanischer Fischer gesammelt worden waren, war positiv für HIV und Hepatitis B-Virus. Akute virale Hepatitiden von Menschen in Indien nach Kontakt mit Wildegeln sind beschrieben.

Die Kenntnisse über Viren, die im Blut von Schweinen, welches zur Fütterung der Zuchtegel in Deutschland verwendet wird, vorhanden sein können, sind noch nicht umfassend, so dass insbesondere das Risiko einer Übertragung unbekannter (und beim Schwein asymptomatischer) Erreger auch über Fütterungsblut nicht ausgeschlossen werden kann. Ohne hinreichende experimentelle Daten muss auch für das neu aufgetretene hoch pathogene aviäre Influenzavirus (HPAIV) vom Typ H5N1 derzeit offen bleiben, welches Risiko von Blutegeln, wenn diese mit diesen Erregern infiziertes Blut als Nahrung aufgenommen haben, für eine Übertragung auf den Menschen ausgehen kann.

Nach den vorliegenden Kenntnissen trägt die sachgerechte Durchführung einer Blutegeltherapie wesentlich zu einer Minimierung des therapiebedingten Übertragungsrisikos von Infektionserregern bei. So besteht bereits bei Zuchtegeln ein Infektionsrisiko mit gramnegativen Pseudomonas-(Aeromonas-) Bakterien, wenn diese, z.B. durch mechanische Irritation oder Beträufeln mit Salzsäure-Lösung, in die Bissstelle erbrechen oder die Nachblutung zu früh gestillt wird. Über derartige Infektionen im chirurgischen Bereich wurde seit Mitte der 80-iger Jahre in der Literatur regelmäßig berichtet. Die Infektionsrate betrug bis

zu 20%. *Aeromonas hydrophilia* ist ein Blutegel-Symbiont, der obligat im Darmtrakt der Egel lebt, aber auch auf der Oberfläche oder in Sekreten der Egel nachweisbar ist und für die Verdauung der Erythrozyten im Blutegel notwendig ist. Daneben kommen andere Erreger als Infektionsverursacher in Betracht. Insgesamt kann der Therapieerfolg durch Blutegel-assoziierte Infektionen erheblich beeinträchtigt sein.

Als infektionsbedingte Nebenwirkung einer Blutegeltherapie ist z.B. Zellulitis, lokaler Abszess, Erysipel, Phlegmone, Muskelnekrose, Sepsis, Osteomyelitis oder Meningitis aus der Literatur bekannt. Dem BfArM wurden bisher insgesamt fünf Verdachtsfälle über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei der Anwendung von Blutegeln gemeldet: 1. erythematöser Hautausschlag, Ödem an der Applikationsstelle; 2. Hauterythem; 3. Ödem an der Applikationsstelle, Paraesthesie; 4. Nachblutung länger als 12 Stunden, Wundrose mit Verdacht auf Streptokokkeninfektion, Schwellung, Rötung und 5. starke Entzündung der Applikationsstelle.

Sollten Menschen durch die Anwendung eines Blutegels mit viralen Erregern infiziert werden, so würde ein Zusammenhang angesichts zeitlicher Latenz, teilweise unspezifischer Symptome oder inapparent verlaufender Erkrankungen sowie wegen anderer möglicher Infektionsquellen vermutlich selten offenbar. Das aktuelle Fehlen von Verdachtsmeldungen der Übertragung von Viruserkrankungen durch Egel beweist daher nicht, dass solche Infektionen nicht stattgefunden haben.

Maßnahmen

Zur Sicherung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Blutegeln hält das BfArM die Einhaltung folgender Maßnahmen für erforderlich.

I. Maßnahmen zur Qualitätssicherung

1. Fütterungsblut

Die Eignung des zur Fütterung der Blutegel verwendeten Blutes ist durch Angaben zur Virussicherheit zu belegen.

Schweineblut zur Fütterung von Blutegeln soll nur von Spendertieren aus Zucht-/Haltungsbetrieben stammen, die einer regelmäßigen tierärztlichen Überwachung unterliegen (schriftliche Bestätigung zur Herkunft des Fütterungsblutes). Anzeige- und meldepflichtige Schweinekrankheiten sind auszuschließen. Außerdem soll durch eine Bestandsbetreuung mittels tierärztlicher Kontrolle bzw. durch Testung der Spendertiere oder des Tierblutes eine mögliche Kontamination mit weiteren relevanten viralen Erregern weitestgehend ausgeschlossen werden. Hierbei werden als relevant erachtet: Hepatitis E-Virus, Influenzaviren, porcine Rotaviren, porcine Coronaviren (Porcine epidemic diarrhoea virus, Porcines Respiratory Coronavirus, Haemagglutiniierendes Enzephalomyelitisvirus), Circoviren (Typ I, Typ II), porcines Parvovirus, Picornaviren (Genus *Cardiovirus* [Enzephalomyokarditisvirus], Genus *Enterovirus* [porcine Entero- und Teschoviren]), porcine Herpesviren (Porcines Lymphotropes Herpesvirus 1,2 und 3, Porcines Cytomegalovirus), Adenoviren und Arterivirus (PRRSV).

Auf Grund ihrer nachgewiesenermaßen humanpathogenen Eigenschaften sind die zur Blutgewinnung verwendeten Schweine bzw. das Fütterungsblut mindestens auf Hepatitis E-Virus, porcine Rotaviren und Enzephalomyokarditisvirus zu testen. Die Untersuchungen auf die weiteren Viren sollen möglichst zeitnah eingeführt werden.

Die Haltung der Schweine in geschlossenen Ställen ist perspektivisch zu gewährleisten. Sofern in der Übergangszeit eine Haltung der Tiere mit Zugang zum Freiland erfolgt, ist sicherzustellen, dass dies nur in tollwutfreien Gebieten erfolgt. Die Tiere sollen aus kontrollierter Aufzucht und Haltung stammen. Ziel sollte es jedoch sein, Schweineblut von SPF (Spezifisch Pathogen Frei) -Tieren, die frei von definierten Erregern sind, zur Fütterung der Blutegel einzusetzen.

Bei Anwendung eines validierten Virusinaktivierungsverfahrens beim Fütterungsblut kann in Abhängigkeit von der Spezifität und Kapazität des jeweiligen Verfahrens und in Abstimmung mit dem BfArM von den o.g. Anforderungen an die Testung des Fütterungsblutes abgewichen werden.

Bei der Verwendung von Rinderblut als Fütterungsblut ist festzustellen, dass ausgehend von den bestehenden Regelungen vorzugsweise Ausgangsstoffe von nicht-TSE-relevanten Tierarten zur Arzneimittelherstellung verwendet werden sollen. Sofern eine Verwendung von Materialien TSE-relevanter Tierarten notwendig ist, soll im Falle von Rinderblut dieses vorsichtshalber aus Ländern mit dem geografischen BSE Risiko der Kategorie I (z.B. Argentinien, Australien oder Neuseeland) oder Kategorie II (z.B. Norwegen) (Klassifizierung der EFSA bzw. des Wissenschaftlichen Lenkungsausschusses der Europäischen Kommission) verwendet werden (vgl. Punkt 3.1 der Allgemeinen Erwägungen i.V. mit Punkt 6.3 ii der Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der Spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel (EMEA/410/01 Rev. 2 – Oktober 2003); http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/de/oj/2004/c_024/c_02420040128de00060019.pdf). Ist dies nicht möglich und erscheint es deshalb notwendig, auf Rinderblut von Spendertieren aus Deutschland zurückgreifen zu müssen, so soll das Blut nur von Spendertieren stammen, die einer geschlossenen Rinderherde angehören. Die Einstufung als ein „Rinderbestand mit vernachlässigbarem BSE-Risiko (geschlossener Rinderbestand)“ erfolgt gemäß Punkt 3.2.2 der o.g. Leitlinie. Durch das BfArM wurden in der Vergangenheit einzelne geschlossene Rinderbestände in Deutschland - die hier in Betracht zu ziehen wären - auch anerkannt. Die Anforderungen, die darüber hinaus an den Nachweis der Virussicherheit des von solchen Tieren gewonnenen Rinderblutes als Fütterungsblut für Blutegel zu stellen sind, bedürfen einer gesonderten Festlegung.

Ebenso sind die virologischen Anforderungen für Blut anderer Tierspezies (z.B. Pferd) gesondert festzulegen, wenn dieses als Fütterungsblut verwendet werden soll.

Die Verfütterung von Blut an die Egel sollte mit Hilfe von Leinentüchern o.ä. Materialien anstelle von z.B. Blasen oder Därmen vom Tier erfolgen. Ist dies nicht möglich, sollen die Spendertiere der tierischen Materialien vergleichbare Anforderungen erfüllen wie die des Fütterungsblutes.

2. Verbot der Wiederverwendung

Ein Blutegel darf nur einmal medizinisch angewendet werden. Auch eine Wiederverwendung am selben Patienten ist wegen einer nicht auszuschließenden Verwechslungsgefahr unzulässig.

3. Packungsbeilage und Hinweis auf mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Im Vorgriff auf die Zulassung nach dem AMG sollen die Blutegel mit einer Packungsbeilage entsprechend den Anforderungen gemäß § 11 AMG in den Verkehr gebracht werden. In dieser ist u.a. auf die mit der Anwendung von Blutegeln verbundenen medizinischen Risiken hinzuweisen. Es soll auch ein Hinweis darauf enthalten sein, dass im Rahmen einer Behandlung mit Blutegeln, insbesondere mit Wildegeln, eine Übertragung von Erregern einer Infektionskrankheit auch unbekannter Natur nicht auszuschließen ist.

4. Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit ist eine Einhaltung der Meldepflichten analog den Anforderungen des § 63 b AMG erforderlich.

5. Hinweis auf eine sachgerechte Anwendung der Blutegel

In der Packungsbeilage sind die Anwender darüber zu informieren,

- wie durch eine sachgerechte Anwendung der Blutegel Infektionsrisiken, insbesondere bedingt durch *Aeromonas hydrophilia*, minimiert werden können und
- dass eine Fixation der Egel erforderlich ist, sofern die Gefahr besteht, dass Egel in Körperöffnungen abwandern können.

6. Antibiotikaprophylaxe

In der Packungsbeilage ist darauf hinzuweisen, dass durch den Anwender über das Erfordernis einer antibiotischen Begleittherapie individuell zu entscheiden ist. Dabei sind die Antibiotika anzugeben, die sich für eine Behandlung von Wundinfektionen mit *Aeromonas hydrophilia* eignen (Cefalosporine der 3. Generation oder Gyrasehemmer). Heilpraktiker gewährleisten die Durchführung einer Antibiotika-Prophylaxe in Kooperation mit einem Arzt.

Sollte eine Anwendung von Blutegeln bei immunsupprimierten Patienten als notwendig angesehen werden, ist ein speziell im Umgang mit diesen Patienten erfahrener Arzt in die Behandlung einzubeziehen.

7. Haltung der Blutegel in Apotheken oder bei den medizinischen Anwendern

Es wird zur Vermeidung von Infektionen, insbesondere mit *Aeromonas hydrophilia*, ein regelmäßiger Wasserwechsel und ggf. die Desinfektion der Haltungsgefäße der Blutegel empfohlen.

8. Quarantänelagerung

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist die Einhaltung einer Quarantänedauer von mindestens 6 Monaten, gerechnet vom Zeitpunkt der letzten Blutfütterung der Egel erforderlich (s. auch Punkt 18). Kann dies aus Gründen einer unzureichenden Versorgung mit Blutegeln anfänglich noch nicht durchgesetzt werden, darf die Dauer der Quarantäne übergangsweise um höchstens 3 Monate verkürzt werden.

In jedem Fall sind Importegel vor ihrer medizinischen Anwendung für mindestens 6 Monate, gerechnet vom Datum des Importes, in Quarantäne zu halten.

9. Rückverfolgbarkeit

Die Rückverfolgbarkeit der Blutegel ist chargenbezogen sowohl von Seiten des Herstellers als auch von Seiten des Anwenders (Dokumentation der Chargennummer durch die Anwender) zu gewährleisten.

Ebenso ist die Rückverfolgbarkeit des an jede Blutegelcharge verfütterten Blutes sicher zu stellen.

10. Maßnahmen bei Personen mit direkter Kontaktmöglichkeit zu Blutegeln im Rahmen der Produktion

Jährliche betriebsärztliche Kontrollen sowie infektionsserologische Untersuchungen auf Erkrankungen wie AIDS und Hepatitis in regelmäßigen Abständen sollen erfolgen. Insbesondere die Fänger von Wildegeln sollen Schutzkleidung tragen, die einen direkten Kontakt mit Blutegeln verhindert.

11* . Mikrobiologische Untersuchungen der Blutegel

- Häufigkeit:
 - bei jeder Importegel-Lieferung
 - für eine Fangfreigabe vor Versand
 - anlassbezogen bei Verdacht auf mikrobiologische Wasserverunreinigungen in den Teichen bzw. Haltungsanlagen
 - regelmäßig alle 6 Monate (bei gleicher Teichbesetzung)

* Die Vorgaben basieren auf den bisherigen Erfahrungen eines Herstellers von Blutegeln, welche unter naturnahen Bedingungen gezüchtet/gehalten werden. Andere Spezifikationen sind festzulegen, z.B. im Falle einer Zucht/Haltung der Blutegel in Wasserbehältern.

- Probenumfang:
 - Es werden sowohl die inneren Organe als auch die Haut eines Blutegels (z.B. Ausstrich- oder Abklatschpräparate) an einer repräsentativen Stichprobe von Blutegeln pro Teich bzw. Halteanlage untersucht.
- Untersuchungen:
 - Bestimmung der Gesamtkeimzahl
 - Keimdifferenzierung nach humanpathogenen Keimen, z.B. Erreger der Gattungen Clostridium, Staphylococcus, Streptococcus, Listeria, Pseudomonas und Aeromonas sowie Enterobacteriaceae wie E. coli, Klebsiella sp.
- Geforderte Spezifikation:
 - Es sollen nur Keime der Gattung Aeromonas, nicht jedoch Keime der o.g. humanpathogenen Gattungen an den inneren Organen nachweisbar sein.
 - Die Gesamtkeimzahl soll einen jeweils in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren festzulegenden Grenzwert nicht überschreiten.
- Maßnahmen bei Nichteinhaltung der geforderten Spezifikation:
 - Vorläufiger Fangstop für 3 Monate im betroffenen Teich/in der Halteanlage
 - Der Fangstop soll erst aufgehoben werden, wenn nach Durchführung spezieller Maßnahmen (z.B. Wasserwechsel) die geforderte Spezifikation an neuen Proben nachgewiesen worden ist.

12*. Mikrobiologische Untersuchungen des Wassers in den Teichen zur Aufzucht und zur Haltung der Blutegel

- Häufigkeit:
 - vor jeder Neubesetzung mit Egel
 - für eine Fangfreigabe vor dem Versand
 - anlassbezogen bei Verdacht auf mikrobiologische Wasserverunreinigung
 - regelmäßig alle 6 Monate (bei gleicher Teichbesetzung)
- Wasserprobe:
 - repräsentative Probenahme
- Die geforderte Spezifikation soll sich an der Trinkwasserverordnung orientieren, wobei folgende Keime den Grenzwert von 0 KBE (Keimbildende Einheiten) pro ml nicht überschreiten sollen: Escherichia coli, Enterokokken, coliforme Keime (exklusive Aeromonas, Citrobacter), Legionella spezie, Pseudomonas aeruginosa und Salmonellen.
- Maßnahmen bei Nichteinhaltung der geforderten Spezifikation:
 - vorläufiger Fangstop für 3 Monate im betroffenen Teich/Halteanlage
 - der Fangstop soll erst aufgehoben werden, wenn nach Durchführung spezieller Maßnahmen (z.B. Wasserwechsel) die geforderte Spezifikation an neuen Proben nachgewiesen worden ist.

13. Schutz der Zucht- oder Haltesteiche vor Schädlingen, anderen Tieren bzw. deren Exkremente o.ä.

Die Teiche sind durch geeignete Maßnahmen (z.B. Schädlingsbekämpfung und Abdeckung der Teiche in nicht überdachten Außenbereichen) vor einem Kontakt mit Schädlingen oder anderen Tieren und rein vorsorglich auch gegen Tierexkremente und anderes vom Tier stammendes Gewebe (z.B. Federn) zu schützen.

14. Befall von Zucht- oder Haltesteichen mit Schädlingen oder anderen Tieren

Für den Fall, dass trotz Gegenmaßnahmen Kleinnager, z.B. Ratten oder Mäuse oder andere Tiere wie Katzen oder Geflügel die Zucht-/Haltesteiche befallen haben oder Zugang hierzu hatten, ist die Auslieferung der Egel aus den betroffenen Teichen für mindestens 6 Monate zu stoppen.

15. Optische Begutachtung vor Versand

Die Blutegel sind für die Freigabe zum Versand einer optischen Bewertung durch geschultes Personal zu unterziehen. Die Egel sollen eine geeignete Körperspan-

nung, Oberflächenbeschaffenheit und Vitalität aufweisen. Blutegel mit atypischem Verhalten sowie Einschnürungen sind auszusortieren.

16. Rücknahme

Beim Umgang mit Blutegeln in Krankenhäusern o.ä. Gesundheitseinrichtungen ist die Biostoffverordnung i.V. mit den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) zu beachten.

Bei einer Rücksendung medizinisch angewandeter Blutegel an den Blutegelzüchter/-vertreiber über öffentliche Verkehrsmittel gilt das Gefahrgutrecht.

Die Anwender sind durch die Blutegelzüchter/-vertreiber darauf hinzuweisen, dass es nicht erlaubt ist, Blutegel nach ihrer medizinischen Anwendung in der freien Natur auszusetzen. Die Betreibung von so genannten Rentnerteichen durch die Blutegelzüchter /-vertreiber ist nicht statthaft.

17. Entsorgung

Es gelten die Regelungen des Bundes und der Länder bei der Abfallentsorgung, insbesondere die Richtlinie über die ordnungsgemäße Entsorgung von Abfällen aus Einrichtungen des Gesundheitswesens.

In der Packungsbeilage sind die Anwender darüber zu informieren, wie eine sachgerechte Entsorgung der Blutegel nach medizinischer Anwendung zu erfolgen hat.

18. Virologische Studie

Möglichst zeitnah sind von den Blutegelherstellern/-vertreibern produktbezogene Studien durchzuführen bzw. zu veranlassen mit dem Ziel, den Einfluss der Quarantänedauer auf den Verlust der Infektiosität ausgewählter Modellviren im Nahrungsblut an Blutegeln experimentell zu untersuchen. Das Studiendesign soll jeweils mit dem BfArM abgestimmt sein.

Ausgehend von den Ergebnissen dieser virologischen Studie werden die Quarantänezeiten überprüft und in Abstimmung mit dem BfArM ggf. neu festgelegt werden.

19. Untersuchungen zur Verminderung der Keimzahl

Um das mit der Anwendung von Blutegeln verbundene Infektionsrisiko, insbesondere mit *Aeromonas hydrophilia* zu minimieren, wird eine Prüfung seitens der Blutegelzüchter/-vertreiber empfohlen, ob z.B. die in der Literatur beschriebene Methode einer Behandlung der Blutegel mittels Hypochlorsäurelösung** für die Anwendung in der Praxis geeignet ist und ihr Einsatz routinemäßig empfohlen werden kann.

II. Maßnahmen bei der medizinischen Anwendung

1. Primäres Ziel in Deutschland ist es, Blutegeltherapien unter ausschließlicher Verwendung von Zuchtegeln durchzusetzen. Bis dahin sollen Importegel dann angewendet werden, wenn Zuchtegel nicht verfügbar sind.
2. Bis zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Rahmen der Zulassungsverfahren nach dem AMG sind die Anwendungen der Blutegel schon jetzt auf das medizinisch notwendige Maß einzuschränken. Gegenwärtig sollen Blutegel nur in Indikationen eingesetzt werden, in denen entweder therapeutische

** Aydin A. et al. BMJ Infectious Disease 2004; <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/4/28>; External decontamination of wild leeches with hypochloric acid

Alternativen nicht zur Verfügung stehen (z.Z. Behandlung venöser Obstruktionen im chirurgischen und rekonstruktiven Bereich) oder in denen nach sorgfältiger Abwägung der bestehenden therapeutischen Alternativen ihre Anwendung durch den Behandler für erforderlich gehalten wird (z.B. Behandlung von Arthrosen oder chronisch regionalen Schmerzsyndromen).

3. Bis zum Nachweis darüber, dass die angewendete Quarantänezeit geeignet ist, das Risiko einer Übertragung von Krankheitserregern hinreichend sicher auszuschließen (s. Punkt 18), ist der Behandler in der Packungsbeilage ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass die Abwägung der therapeutischen Alternativen gezielt vor dem Hintergrund einer nicht auszuschließenden Übertragung von Erregern einer Infektionskrankheit auch unbekannter Natur durch Blutegel, insbesondere Wildegel, vorzunehmen ist.

Diese Leitlinie richtet sich an alle Blutegelzüchter/-vertreiber sowie Anwender von Blutegeln im Bereich des AMG. Die Blutegelzüchter/-vertreiber sind gebeten, dem BfArM Erfahrungsberichte zur Umsetzung der Leitlinie vorzulegen.

Die zuständigen Behörden legen diese Leitlinie bei der Überwachung des Arzneimittelverkehrs zu Grunde.

Definitionen:

Blutegelcharge

Eine Blutegelcharge umfasst alle in einem Teich/Behälter gezüchteten und/oder gehaltenen Blutegel, die mit derselben Charge/denselben Chargen Blut gefüttert worden sind.

Zuchtegel

Zuchtegel sind Blutegel, die nach dem Schlüpfen aus Eiern in den Kokons unter kontrollierten Bedingungen gezüchtet und gehalten worden sind.

Importegel

Entsprechend der gegenwärtigen Praxis sind dies Blutegel, die in ihren natürlichen Lebensräumen wild aufgewachsen sind.