

Prof. Dr. Reinhard Burger, 22.05.2002

Stellungnahme zur Anwendung von Plättchen-reichem Plasma (PRP) durch Zahnärzte - Erörterung im Arbeitskreis Blut in der Sitzung vom 16. April 2002

Plättchenreiches Plasma (platelet-rich-plasma) -PRP-

Zusammenfassung:

Es werden die rechtlichen Aspekte für die Gewinnung von Vollblut zur Herstellung von PRP und dessen Anwendung dargestellt. Grundsätzlich ist PRP ein Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG), jedoch ist das Arzneimittelgesetz nur dann anwendbar, wenn eine Abgabe an andere stattfindet.

Die Herstellung von PRP ohne Abgabe an andere ist herkömmlich Teil der ärztlichen Therapie (Heilbehandlung) und als Bestandteil der ärztlichen Verantwortung und Tätigkeit anzusehen (Anlehnung an das Urteil des Bundesverfassungsgerichts -1 BvR 420/97 - vom 16. Februar 2000, "Frischzellenurteil").

PRP ist darüber hinaus eine Blutzubereitung i.S.v. § 4 Abs. 2 AMG und ein Blutprodukt i.S.d. § 2 Transfusionsgesetz (TFG). Das TFG sowie die "Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts sind nach derzeitiger Rechtslage auch dann anwendbar, wenn das PRP nicht an andere abgegeben wird, sondern vom Zahnarzt selbst (ohne Abgabe) hergestellt und angewandt wird. Wenn für PRP hier gesonderte bzw. spezifische Regelungen für angemessen gehalten werden, müßten die derzeit gültigen Vorgaben geändert werden. Dies setzt aber eine qualitätsgesicherte Produktherstellung voraus, die zu einem qualitativ eindeutig zusammengesetzten und sicheren PRP (z.B. bezüglich der mikrobiellen Belastung, Virussicherheit etc.) führt.

1. Begriffe:

Für plättchenreiches Plasma werden derzeit verschiedene Begriffe verwendet:

- PRP, Platelet-rich plasma, Thrombozytenreiches Plasma, Wachstumsfaktorenpräparate aus Thrombozyten -.

2. Allgemeine Herstellung:

PRP wird aus geringen Mengen (ca. 10-80 ml) Patientenblut mittels Zentrifugieren und unter Verwendung eines "Kits" (z.B. der Fa. Curasan, Kleinostheim) gewonnen. Das PRP wird mit einem viskosen Gemisch aus wenigen Tropfen Patientenblut aus der Wunde und einem synthetischen Knochenaufbaumittel vermischt und zum Auffüllen von Knochendefekten verwendet. Die Anwendung erfolgt überwiegend im Zahnkieferbereich, es liegt aber auch eine Anzeige für die Anwendung im Rahmen neurochirurgischer/wirbelsäulenchirurgischer Eingriffe vor. Eine Lagerung des PRP soll nicht erfolgen.

Man verspricht sich davon eine Beschleunigung der Wundheilung und Knochenregeneration. Zur Frage der Wirksamkeit gibt es nur wenige Literaturstellen; weitere belastbare Daten hierzu wären wünschenswert. Bei der Herstellung von PRP unter den Bedingungen einer zahnärztlichen Praxis im offenen System bestehen Infektionsrisiken. Die Infektionssicherheit des Produktes ist daher zu gewährleisten, insbesondere sind die Risiken einer Kontamination oder Kreuzkontamination zu vermeiden.

Nach Vorgaben der Fa. Curasan erfolgt die Herstellung von PRP in vier Phasen: Blutentnahme, Zentrifugation, Abtrennung der "zellfreien Plasmafraktion" und Mischung des PRP mit dem Knochenaufbaumittel. Für die Hautdesinfektion wird ein "nicht fasernder Tupfer" empfohlen, der mit 70%igem Ethanol befeuchtet werden soll. Das Blut soll "nach Möglichkeit" direkt aus der ungestauten Vene ins Blutentnahmeröhrchen (CPDA-Blutentnahme-Monovette) entnommen werden. Die Zentrifuge soll nur mit dem Röhrchen eines Patienten beschickt werden und nach

Gebrauch mit einem nicht weiter differenzierten Desinfektionsmittel gereinigt werden. Die Zentrifugationsbedingungen sind mit 10 Min. und 2.400 rpm angegeben. Die Abtrennung von Plasma/Thrombozyten erfolgt durch Einstechen durch das "desinfizierte" Septum des Blutentnahmeröhrchens und Überführen in eine zweite Monovette. Schließlich erfolgt die Abtrennung der "zellfreien" Plasmafraktion in gleicher Weise nach einer zweiten Zentrifugation (15 Min., 3.600 rpm), womit das Volumen des "zellfreien" Plasmas auf ca. 0,3 ml reduziert wird und ein "Thrombozytenpellet" zurückbleibt. Das "Thrombozytenpellet" wird mit den verbliebenen 0,3 ml Plasma aufgeschüttelt und mit einer Entnahmespritze entnommen. Das PRP wird in einem offenen Gefäß zu einer vorbereiteten Mischung aus Knochenaufbaumittel und Patientenblut gegeben und "gut vermengt". Als Patienten-ausschlußkriterien werden Thrombozytopenie und "pathologische Blutungsneigung" angegeben.

3. Anwendbarkeit des AMG / Abgrenzung zur ärztlichen Tätigkeit

a.) Grundsatz der Anwendbarkeit des AMG

Die Anwendbarkeit des AMG ist nur dann gegeben, wenn Arzneimittel **in den Verkehr** gebracht werden. Eine **Abgabe an andere** ist ein **Inverkehrbringen** im Sinne des AMG (§ 4 Abs. 17).

Eine Abgabe an andere liegt gemäß der Definition des AMG (§ 13 Abs. 1) dann vor, wenn die Person, die das Arzneimittel hergestellt hat, eine andere ist, als die es anwendet (§ 13 AMG).

Dies ist z.B. der Fall, wenn unterschiedliche Zahnärzte in einer Gemeinschaftspraxis PRP herstellen und anwenden. Dies entspricht auch der Festlegung im "Frischzellenurteil" des Bundesverfassungsgerichts vom 16. 02.2000, wonach bei **Weitergabe** der hergestellten Arzneimittel **an andere Ärzte** die Verfügungsgewalt über das Arzneimittel wechselt und damit eine Abgabe vorliegt.

b.) PRP: Definition Arzneimittel und Blutzubereitung / Blutprodukt

Bei PRP handelt es sich grundsätzlich um ein Arzneimittel i.S.d. § 2 Abs. 1 AMG.

PRP ist darüber hinaus eine Blutzubereitung i.S.v. § 4 Abs. 2 AMG bzw. ein Blutprodukt i.S.v. § 2 TFG.

c.) Anzeigepflicht und Herstellungserlaubnis

Vor einer Herstellung von PRP für die Abgabe an andere ist eine **Anzeige i.S.v. § 67 AMG** erforderlich.

In den Regierungspräsidien / Bezirksregierungen Deutschlands liegen bereits verschiedene Mitteilungen von Zahnärzten vor, die damit die Herstellung von PRP anzeigen. Hierfür wird vermehrt ein "Standardtext" genommen, der den Zahnärzten offensichtlich von zentraler Stelle zur Verfügung gestellt wurde. In den überwiegenden Fällen handelt es sich dabei um eine Herstellung im Rahmen der Therapie, da keine Abgabe an andere erfolgt.

Darüber hinaus ist für die Herstellung von PRP eine **Herstellungserlaubnis i.S.v. § 13 AMG** erforderlich, wenn die Arzneimittel zum Zwecke der Abgabe an andere hergestellt werden.

Im Hinblick auf eine Herstellungserlaubnis ist u.a. ein Herstellungsleiter / Kontrolleur mit spezieller Sachkenntnis nach dem AMG zu fordern. Dieser muß nach derzeitiger Rechtslage eine ausreichende Sachkenntnis i.S.d. AMG nachweisen können (mind. 6- monatige transfusionsmedizinische Erfahrungen oder Erfahrungen von mind. 1 Jahr in der Herstellung autologer Blutzubereitungen).

d.) Grundsatz der ärztlichen Tätigkeit / Heilbehandlung

In Anlehnung an das "Frischzellenurteil" des Bundesverfassungsgerichts liegt dann **keine Abgabe** an andere vor, wenn der Arzt das von ihm hergestellte Arzneimittel selbst am Patienten anwendet oder durch in seinem unmittelbaren Einwirkungsbereich befindliche weisungsgebundene Hilfskräfte anwenden läßt.

Dies wird so interpretiert, daß der Zahnarzt auch Herstellungsschritte durch sein Personal (nicht aber durch ärztliche Kollegen) durchführen lassen kann, ohne einer Herstellungserlaubnis zu bedürfen. Vielmehr erfolgt dies im Rahmen einer Heilbehandlung und ist grundsätzlich Bestandteil der ärztlichen Berufsausübungsfreiheit.

Ist dies der Fall, unterliegt die Herstellung und das Produkt somit nicht den Regularien des AMG, da kein Verkehr mit Arzneimitteln stattfindet ("Frischzellenurteil").

Hiervon unabhängig ist die Anwendbarkeit des TFG und der Richtlinien der Bundesärztekammer (s.u.) zu sehen.

4. Arzneimittelrechtliche Überwachung

Aus den Ausführungen unter Pkt. 3 folgt, daß die zuständigen Überwachungsbehörden bei Vorliegen einer Anzeige i.S.v. § 67 AMG klären müssen, ob eine Abgabe von PRP i.S.d. AMG erfolgt bzw. erfolgen soll.

Sofern kein Inverkehrbringen erfolgt und damit keine Herstellungserlaubnis notwendig ist, unterliegt die PRP-Herstellung nicht der Überwachung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG).

Ist eine Herstellungserlaubnis notwendig, erfolgt die Überwachung nach § 64 AMG unter Zugrundelegen der Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrv).

5. Anwendung des Transfusionsgesetzes (TFG) für die Herstellung von PRP

a.) PRP: Begriffe Spende / Spendeinrichtung

Das TFG ist gemäß § 1 TFG auf die Gewinnung und Anwendung von PRP anzuwenden, da es sich hier um die Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen vom Menschen handelt.

Die Entnahme von Blut zur Arzneimittelherstellung in der Zahnarztpraxis fällt derzeit unter den Begriff einer **Spende** i.S.v. § 2 TFG, womit die Zahnarztpraxis auch zur "**Spendeinrichtung**" i.S.v. § 2 TFG wird.

b.) Sachkenntnis des "ärztlichen Leiters" der Spendeinrichtung

Eine Spendeinrichtung darf gemäß § 4 TFG nur dann betrieben werden, wenn eine "leitende ärztliche Person" vorhanden ist. Für diese fordert das TFG **ausreichende Sachkenntnis**, d.h., es muß ein approbierter Arzt / approbierte Ärztin vorhanden sein, der / die über eine mind. 6-monatige transfusionsmedizinische Erfahrung verfügt oder eine 1-jährige Tätigkeit in der Herstellung autologer Blutprodukte nachweisen kann [§ 4 Nr.2 TFG i.V. mit den Richtlinien der Bundesärztekammer (s.u.) Nr. 1.5.1.5 und 2.7.5].

Es bietet sich hier die Kooperation mit einer anerkannten Blutspendeinrichtung an.

c.) Anforderungen an den Spender / Patienten

Für die **Auswahl der Patienten** ("spendenden Person" i.S.v. § 5 Abs. 2 TFG) ist die Besonderheit autologer Blutprodukte zu beachten. Die o.g. Richtlinien unterscheiden derzeit zwischen präoperativen Eigenblut- oder Eigenblut-komponentenherstellung und präoperativer normovolämischer Hämodilution sowie Retransfusion von intra- und / oder postoperativ gewonnenen Wund- / Drainageblut. Die Gewinnung von PRP ist unter dem Begriff präoperativer Eigenblutkomponentenherstellung zu subsumieren.

Daraus folgt, daß die Spender (Patienten) auf ihre **Eignung** (Ausschlußkriterien s. 2.7.1.3. der o.g. Richtlinie) zu prüfen sind. Dies bedeutet, daß auch bei autologen Blutprodukten grundsätzlich eine Spendertestung auf Anti-HIV 1/2, Anti-HCV und HBsAg zu fordern ist, da eine Verwechslung bzw. Kreuzkontamination nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

d.) Dokumentation über die PRP Gewinnung

Über Aufklärung und Einwilligung des Spenders sind entsprechende Unterlagen zu führen (§ 6 TFG).

Über jede einzelne Herstellung (und Prüfung) sind Nachweise zu führen (§ 11 TFG) und diese Aufzeichnungen derzeit 15 Jahre aufzubewahren (§ 11 TFG).

e.) Überwachung durch eine Behörde

Da das TFG selbst keine Angaben zur Überwachung der Einhaltung der Regularien für den Bereich der Herstellung von Blutprodukten enthält, ist die Regelüberwachung durch eine Behörde nur im Rahmen der Überwachung nach dem AMG möglich. Dies bedeutet, daß eine solche Überwachung im Falle einer erlaubnisfreien Herstellung entfällt, weil hier das AMG keine Anwendung findet.

7. Anwendbarkeit des Transfusionsgesetzes (TFG) für die Anwendung des PRP

Die vom Zahnarzt durchgeführte Behandlung mit PRP ist Anwendung eines Blutprodukts, wofür grundsätzlich die Bestimmungen des TFG gelten. Dies sind insbesondere die Anforderungen an die Durchführung (§ 13 TFG), die Dokumentation (§ 14 TFG) und die Qualitätssicherung (§ 15 TFG).

Eine Regelüberwachung über die Einhaltung der Regularien des TFG durch die Behörden ist für den Bereich der Anwendung von Blutprodukten nicht vorgesehen.

8. Anwendbarkeit der "Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)" der Bundesärztekammer und des PEI

Die genannten Richtlinien geben gemäß § 12 und 18 TFG den Stand der medizinischen Wissenschaft wieder.

Die Richtlinien gelten gemäß Pkt. 1.1. für **alle Ärzte**, die Blut, Blutbestandteile oder Blutprodukte herstellen oder Blutprodukte anwenden.

Wenn **Zahnärzte** diese Tätigkeiten ausüben, müssen diese Vorgaben konsequenterweise auch für diese gelten (zur Frage, in wie weit Zahnärzte überhaupt dazu berechtigt sind, Blut zu entnehmen, s. unter Pkt. 9.).

Hiervon unabhängig wird unter Pkt. 1.1. der o.g. Richtlinien außerdem festgelegt, daß diese Richtlinien auch **für andere Personen** gelten, wenn diese verantwortlich für die Durchführung "bestimmter Leistungen" im Zusammenhang mit der Gewinnung und Anwendung der Blutprodukte sind. Auch hieraus geht hervor, daß die o.g. Richtlinien anwendbar auf Zahnärzte sind, wenn diese (selbständig und eigenverantwortlich) PRP gewinnen und anwenden.

9. Rechtmäßigkeit einer Blutentnahme für die Herstellung und Anwendung von PRP

Die Befugnis zur Ausübung der Zahnheilkunde bezieht sich gemäß § 1 Abs. 3 **Zahnheilkundengesetz** im wesentlichen auf die Feststellung und Behandlung von Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten. Die **zahnärztliche Tätigkeit** ist damit auf den Körperbereich "Zähne, Mund, Kiefer" beschränkt.

Zahnärzte sind deshalb grundsätzlich nicht berechtigt, in den Bereich der **allgemeinen Heilkunde** überzugreifen. Es ist allerdings offen, ob eine Blutentnahme im weiteren Sinne auch den o.g. Körperbereich betrifft, wenn z.B. die Blutentnahme in direktem Zusammenhang mit einer Behandlung in diesem Bereich steht. Dies muß daher nach dem **Berufsrecht** entschieden werden, wofür die Länder zuständig sind.

Diese Stellungnahme wurde von einer Untergruppe des Arbeitskreis Blut erarbeitet und in der Sitzung des Arbeitskreis Blut am 16.04.02 verabschiedet.

Prof. Dr. Reinhard Burger

Vorsitzender des Arbeitskreis Blut