



**Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel**

**Bekanntmachung
Richtlinie
zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen
Erste Fortschreibung
gemäß den §§ 12a und 18 des Transfusionsgesetzes
und § 16b des Transplantationsgesetzes**

Vom 3. April 2019

Die vom Vorstand der Bundesärztekammer in seiner Sitzung vom 19. Oktober 2018 auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats beschlossene Richtlinie wird nachstehend bekannt gegeben (Anlage).

Das Einvernehmen der zuständigen Bundesoberbehörde erklärte der Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts mit Schreiben vom 20. Februar 2019.

Langen, den 3. April 2019
N0.05.02.06/0007#0005

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Prof. Dr. K. Cichutek



Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen Erste Fortschreibung

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat in seiner Sitzung vom 19. Oktober 2018 auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats die folgende Richtlinie gemäß den §§ 12a und 18 des Transfusionsgesetzes und § 16b des Transplantationsgesetzes beraten und beschlossen.

Das Paul-Ehrlich-Institut hat am 20. Februar 2019 sein Einvernehmen erklärt.

1 Gegenstand und rechtliche Grundlagen

1.1 Gegenstand der Richtlinie

Diese im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut erstellte Richtlinie stellt gemäß den §§ 12a und 18 des Transfusionsgesetzes (TFG) und § 16b des Transplantationsgesetzes (TPG) den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und Technik für die Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen (HSZZ) fest. Somit gilt die im begründeten Einzelfall widerlegbare Vermutung, dass bei Beachtung der Richtlinie der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse eingehalten worden ist.

Hämatopoetische Stammzellen halten durch asymmetrische Zellteilung ihre eigene Zahl konstant und liefern darüber hinaus Vorläuferzellen, die in die verschiedenen Blutzellen einschließlich des Immunsystems differenzieren. Sie besitzen die Fähigkeit, ein z. B. durch Strahlung oder Hochdosis-Chemotherapie zerstörtes Knochenmark und Immunsystem neu zu besiedeln und eine permanente Rekonstitution bzw. Etablierung der Hämato- und Lymphopoese herbeizuführen. Hämatopoetische Stammzellen können derzeit aus drei Quellen gewonnen werden:

1. aus dem Knochenmark durch multiple Punktion (KMSZ);
2. aus dem peripheren Blut durch Leukapherese nach Mobilisation mit einer geeigneten Vorbehandlung (PBSZ);
3. aus dem Plazentarestblut durch Punktion der Nabelschnur nach abgeschlossenem Geburtsvorgang (NSBZ).

In Abhängigkeit von der Indikation und dem Therapiekonzept kann es notwendig sein, die hämatopoetischen Stammzellen vom Patienten selbst (autolog) oder von einem Spender (allogen) zu gewinnen.

Diese umschriebene Fortschreibung der Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen entspricht dem allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft und Technik auf dem Gebiet der Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Progenitorzellen (oder „Stammzellen“; HSZZ) zu therapeutischen Zwecken vom 20. Februar 2018 und basiert auf den zum 20. Februar 2018 geltenden rechtlichen Regelungen.

Die einschlägigen Gesetze und Verordnungen sind zu beachten.

Auf Leitlinien sowie folgende Regelwerke der Bundesärztekammer zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Wissenschaft, die u. a. allgemeine Regelungen auch für die Herstellung und Anwendung von HSZZ enthalten, wird hingewiesen:

- Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie),
- Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen.

1.2 Rechtliche Grundlagen

HSZZ sind Arzneimittel, die aus peripherem Blut, Nabelschnurblut oder Knochenmark gewonnene Stammzellen zur hämatopoetischen Konstitution bzw. Rekonstitution und zur Immunrekonstitution enthalten oder aus solchen hergestellt worden sind. Die Gewinnung dieser Zellen kann aus Knochenmark oder Blut (peripherem Blut oder Nabelschnurblut) erfolgen. Die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Anwendung von HSZZ unterliegen insbesondere den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (AMG) sowie des TFG oder des TPG sowie der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) und der TPG-Gewebeverordnung (TPG-GewV). HSZZ können als Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) im Sinne von § 4 Absatz 9 AMG der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 bzw. § 4b AMG unterliegen. Ab dem 25. Mai 2018 sind insbesondere die datenschutzrechtlichen Anforderungen der Verordnung (EU) 2016/679 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG vom 27. April 2016 (ABl. L 119 vom 4.5.2016, S. 1) unmittelbar zu beachten.

Hinweise in dieser Richtlinie zu den rechtlichen Grundlagen zur Herstellung und Übertragung von HSZZ erfolgen auszugswise und dienen der ergänzenden Erläuterung. Die Beachtung dieser Richtlinie entbindet nicht von der Pflicht zur Einhaltung der gesetzlichen und verordnungsrechtlichen Vorgaben. Die rechtlichen Grundlagen sind bindend und unterliegen nicht der Vermutungsregelung des § 12a Absatz 2 TFG und des § 18 Absatz 2 TFG sowie des § 16b Absatz 2 TPG.

1.3 Geltungsbereich der Richtlinie

Diese Richtlinie gilt für alle Ärzte¹, die mit

¹ Arzt heißt in dieser Richtlinie immer auch Ärztin. Entsprechendes gilt für alle in dieser Richtlinie verwendeten Bezeichnungen, die aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich in der maskulinen Form ausgeführt werden.



- der Gewinnung, Herstellung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Lagerung, Prüfung und Freigabe von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark oder aus Blut oder jeweils Zubereitungen hieraus oder
- der Anwendung von HSZZ in Form von Zubereitungen aus peripherem Blut (PBSZZ), Zubereitungen aus Nabelschnurblut (NSBZZ) und Zubereitungen aus Knochenmark (KMSZZ)

befasst sind. Soweit für die Durchführung bestimmter Leistungen andere Personen verantwortlich sind, wendet sich die Richtlinie auch an diese Personen, ebenso wie an Einrichtungen der Krankenversorgung, Spendeeinrichtungen und pharmazeutische Unternehmer.

1.4 Verantwortung und Zuständigkeit

Die allgemeinen Anforderungen an das Personal nach § 4 AMWHV sind zu beachten. Alle beteiligten Personen müssen über die einschlägigen Rechtsvorschriften und deren Änderungen zeitnah informiert sein.

Die Herstellung hat im Rahmen eines Qualitätsmanagement-Systems (QM-System) zu erfolgen (§ 3 AMWHV). Das QM-System muss die aktive Beteiligung der Leitung und des Personals vorsehen. Der Inhaber der jeweiligen Erlaubnis ist für die ordnungsgemäße Durchführung der jeweiligen Tätigkeiten im Rahmen der Gewinnung und Herstellung verantwortlich.

Für die Durchführung der erforderlichen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen, die Gewinnung, die Be- oder Verarbeitung, die Prüfung und die Freigabe der HSZZ sind Personen mit der erforderlichen Sachkenntnis und Erfahrung zu benennen. Die Aufgaben dieser Personen müssen in Arbeitsplatzbeschreibungen festgelegt werden. Zwischen ihren Verantwortungsbereichen dürfen keine Lücken oder unbegründete Überlappungen bestehen. Die hierarchischen Beziehungen sind in einem Organisationsschema zu beschreiben. Organisationsschemata sowie Arbeitsplatzbeschreibungen sind nach betriebsinternen Verfahren zu genehmigen. Weiterhin sind diesen Personen ausreichende Befugnisse einzuräumen, damit sie ihrer Verantwortung nachkommen können.

Die Anwendung von HSZZ hat im Rahmen eines QM-Systems zu erfolgen, in dem die Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten festgelegt sind (wie z. B. Joint Accreditation Committee ISCT/EBMT: JACIE). Die Systeme der Qualitätssicherung gemäß dieser Richtlinie sind in das bestehende QM-System der Einrichtung der Krankenversorgung zu integrieren.

2 Gewinnung und Herstellung hämatopoetischer Stammzellzubereitungen (HSZZ)

2.1 Anforderung an eine Entnahmeeinrichtung

Einrichtungen zur Gewinnung und Herstellung von HSZZ (KMSZ, KMSZZ, NSBZ, NSBZZ, PBSZ, PBSZZ) unterliegen den Vorschriften des AMG sowie des TFG oder TPG und den entsprechenden Verordnungen.

Die Träger der Einrichtungen sind für eine angemessene personelle, räumliche und technische Ausstattung verantwortlich (§§ 4 und 5 AMWHV).

Die für die Entnahme verantwortliche ärztliche Person (im Sinne von § 4 Nummer 2 TFG und § 8d Absatz 1 Satz 1 TPG) der Entnahmeeinrichtung muss neben der Facharztanerkennung (entweder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Facharzt für Transfusionsmedizin oder Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinder-Hämatologie und -Onkologie) ausreichende Kenntnisse sowie eine mindestens zweijährige Erfahrung in der Gewinnung, Aufarbeitung, Prüfung, Kryokonservierung und Qualitätssicherung der jeweiligen spezifischen HSZZ nachweisen. In Ergänzung zu den Ausführungen in der Richtlinie Hämotherapie nach den §§ 12a und 18 TFG ist die Facharztanerkennung für Transfusionsmedizin somit nicht die einzig mögliche Qualifikationsvoraussetzung zur Leitung einer Spendeeinrichtung.

Wird eine Entnahme von Nabelschnurblut im Auftrag des Inhabers der Herstellungserlaubnis vorgenommen, so ist die Anerkennung als Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe ausreichend.

Alle erforderlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen einschließlich der Bestimmung der Prüfparameter, wie z. B. Zellzahl, CD34-Bestimmung, Infektionsparameter, mikrobiologische Kontrolle und Vitalitätsnachweis, müssen durch die personellen sowie gerätetechnischen Voraussetzungen ermöglicht werden. Dies kann auch durch entsprechende Vereinbarungen mit externen Laboren sichergestellt werden.

Die Entnahmeeinrichtung ist nach § 8d Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 TPG bei der Spende von KMSZ verpflichtet, eine Qualitätssicherung für die Entnahme, die Spenderuntersuchung und für die Voraussetzung für die Freigabe sicherzustellen.

Für die Stammzellentnahme (KMSZ und PBSZ) muss der Entnahmearzt unter fachärztlicher Aufsicht stehen und ausreichende klinische Kenntnisse besitzen, um krankheitsbezogene Risikofaktoren zu erkennen und zu berücksichtigen. Die personelle und gerätetechnische Ausstattung muss neben der Routinebetreuung eine Notfallversorgung der Spender² gewährleisten.

Die Einrichtung hat sicherzustellen, dass im Rahmen der Aufklärung des Spenders die in dieser Richtlinie aufgeführten Aufklärungsinhalte berücksichtigt werden und eine schriftliche Einwilligung des Spenders vorliegt (siehe Nummer 2.3 ff.).

Unbeschadet ärztlicher Dokumentationspflichten hat die Entnahmeeinrichtung die Herstellung von HSZZ sowie alle Maßnahmen in diesem Zusammenhang nach Maßgabe der AMWHV und der TPG-GewV zu dokumentieren. Die Unterlagen sind 30 Jahre aufzubewahren.

² Bei einer autologen Transplantation ist der Spender auch Patient bzw. Empfänger.



Die Entnahmeeinrichtung hat ein QM-System zu betreiben (siehe Nummer 4).

2.2 Spenderauswahl und -vorbereitung

2.2.1 Spendersuche

Wenn eine allogene Transplantation indiziert ist, wird eine Suche nach einem geeigneten Stammzellspender vom transplantierenden Arzt selbst oder vom behandelnden Arzt in Absprache mit einer Transplantationseinrichtung veranlasst. Steht in der Kernfamilie kein geeigneter Spender zur Verfügung, so wird die Suche auch auf nichtverwandte Spender bzw. auf HSZZ aus Nabelschnurblut ausgedehnt. Dabei ist sicherzustellen, dass die Auswahl des bestmöglichen Präparates sowohl im Interesse der Versorgung der Patienten als auch im Interesse der Sicherheit der Spender auf der Basis umfassender Informationen getroffen wird. Um dies zu gewährleisten, ist die Suche nach nichtverwandten Spendern nach einem transparenten Verfahren, auf wissenschaftlich anerkannten Kriterien basierend, durchzuführen. Dies sollte die Suche auf nationaler Ebene nach allen in Deutschland bei Spenderdateien registrierten potenziellen Spendern und gegebenenfalls auf internationaler Ebene Abfragen bei internationalen Spenderregistern beinhalten.

Die ausreichende Übereinstimmung der Gewebemerkmale sowie die Identität des Spenders wird durch Bestätigungsuntersuchungen in der Transplantationseinrichtung oder einer beauftragten Einrichtung verifiziert.

Auf die Besonderheiten der Spenderauswahl bei nur partieller Histokompatibilität und dem Algorithmus zur NSBZ-Auswahl wird in diesen Richtlinien nicht näher eingegangen.

2.2.2 Eignungsuntersuchung (KMSZ, PBSZ)

Die Feststellung der Eignung allogener Spender muss vor Beginn der Konditionierung des Patienten innerhalb von 30 Tagen vor der Stammzellentnahme erfolgen. Die Verantwortung zur Feststellung der Eignung liegt beim zuständigen Arzt der entnehmenden Einrichtung; dieser darf nicht direkt in die Betreuung des zu transplantierenden Patienten eingebunden sein.

Zur Eignungsuntersuchung sind eine Anamnese entsprechend der Kriterien der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) und eine ausführliche körperliche Untersuchung durchzuführen. Bei der Spende von Knochenmark sind die Vorgaben der TPG-GewV, insbesondere die Anforderungen an die ärztliche Beurteilung der medizinischen Eignung des lebenden Spenders nach § 3 Absatz 2 TPG-GewV in Verbindung mit Anlage 2 TPG-GewV und die Anforderungen an Laboruntersuchungen und Untersuchungsverfahren nach § 4 TPG-GewV in Verbindung mit Anlage 3 TPG-GewV zu berücksichtigen.

Bei der Eignungsuntersuchung ist zu klären, ob die Voraussetzungen für eine Knochenmarkspende und/oder periphere Blutstammzellentnahme bestehen. Hierbei sind u. a. die Narkoseeignung, der periphere Venenstatus, Kontraindikationen für die Gabe von Wachstumsfaktoren sowie Autoimmunerkrankungen zu berücksichtigen.

Zusätzlich sind bei den laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen Infektions- und Blutgruppenparameter gemäß der Tabelle 1 zu bestimmen.

Eine Einwilligungserklärung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung des Spenders ist durch den zuständigen Arzt der Entnahmeeinrichtung einzuholen und zu dokumentieren.

Die Narkoseeignung für die KMSZ-Entnahme ist durch einen Anästhesisten festzustellen.

Zusätzlich ist bei Frauen vor der Mobilisationsbehandlung bzw. vor der Stammzellentnahme das Vorliegen einer Schwangerschaft durch eine β -HCG-Bestimmung auszuschließen. Auf die Notwendigkeit einer adäquaten sicheren Verhütung im Zeitraum zwischen Eignungsuntersuchung und Entnahme ist hinzuweisen.

Nach ärztlicher Entscheidung kann unter Beachtung der Spender- und der Empfängersicherheit von einzelnen Voraussetzungen der Spendereignung gemäß der aktuell gültigen Richtlinie Hämotherapie und bei KMSZ nach Maßgabe des § 3 Absatz 1 Satz 3 TPG-GewV in Verbindung mit § 3 Absatz 2 TPG-GewV im Einzelfall abgewichen werden.

Im Gegensatz zur Blutspende, bei der in der Regel auf einen großen Pool an potenziellen Spendern zurückgegriffen werden kann, ist bei der Entscheidung über die Eignung eines Stammzellspenders für eine Transplantation von HSZZ eine individuelle Risikoabwägung geboten. Ein höheres Risiko z. B. der Übertragung einer CMV-Infektionskrankheit kann in Kauf genommen werden, falls alternativ kein anderer immunologisch geeigneter Stammzellspender zur Verfügung steht.

Die Abweichungen sind schriftlich zu begründen und zu dokumentieren. Abweichende Risiken in Bezug auf die Empfängersicherheit müssen rechtzeitig vor Beginn der Konditionierung des Patienten dem verantwortlichen Arzt der Transplantationseinrichtung mitgeteilt werden.

Tabelle 1: Laboruntersuchungen am Spenderblut vor Freigabe zur Spende allogener KMSZ, PBSZ

Prüfparameter	Spezifikation
ABO und Rh-Formel, Kell	bestimmt und deklariert
Irreguläre Anti-erythrozytäre Antikörper	bestimmt und deklariert
HBs-Antigen ¹	negativ
Anti-HBc-Antikörper ¹	negativ ²
HBV-Genom (NAT, Mindestsensitivität 50 IU/ml) ¹	negativ



Prüfparameter	Spezifikation
Anti-HCV-Antikörper ¹	negativ
HCV-Genom (NAT, Mindestsensitivität 5 000 IU/ml) ¹	negativ
HEV-Genom ³	
Anti-HIV-1/2-Antikörper ¹	negativ
HIV-1-Genom (NAT, Mindestsensitivität 10 000 IU/ml) ¹	negativ
Anti-Treponema pallidum-Antikörper ¹	negativ
Anti-CMV-IgG und -IgM ¹	bestimmt und deklariert
Anti-HTLV-I/II-Antikörper	kein Hinweis auf Exposition (Herkunft, Angehöriger Hauptbetroffenengruppe) bzw. Testergebnis negativ bei Verdacht auf Exposition

¹ Bei erneuter Testung anlässlich der Spende werden Ergebnisse bei nicht kryokonservierten Präparaten, die erst nach Freigabe des Präparates vorliegen, dem Anwender unverzüglich nachgereicht.

² Das Transplantat kann trotz wiederholt reaktiven spezifischen Anti-HBc-Ergebnisses freigegeben werden, wenn folgende virologische Kriterien erfüllt werden: Anti-HBc spezifisch reaktiv, negatives Ergebnis einer Testung auf HBV-Genome mittels NAT (Mindestsensitivität ≤ 12 IU/ml) und Anti-HBs-Titer von ≥ 100 IU/l.

³ Auf das laufende Stufenplan-Verfahren des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) zur Einführung Risiko-minimierender Maßnahmen zur Prävention von HEV-Übertragungen wird hingewiesen.

Unmittelbar vor der Stammzellentnahme ist das Fortbestehen der Spendereignung erneut zu überprüfen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass zu diesem Zeitpunkt die Konditionierung des Empfängers bereits stattgefunden hat. Zwischenzeitlich nach der Eignungsuntersuchung aufgetretene zusätzliche Aspekte oder Erkrankungen des Spenders sind sorgfältig mit der Transplantationseinrichtung unter Berücksichtigung von Spender- und Empfängerinteressen abzustimmen. Spender und gegebenenfalls Patient sind darüber in geeigneter Weise aufzuklären. Eine entsprechend erweiterte Einwilligungserklärung ist einzuholen und zu dokumentieren.

2.2.3 Besonderheiten der autologen Spende/Entnahme (KMSZ, PBSZ)

Bei der autologen Transplantation kann die Spendereignung durch den zuständigen Arzt der transplantierenden Einheit festgestellt werden, der darüber die Entnahmeeinrichtung unterrichtet und die entsprechenden Unterlagen zur Verfügung stellt. Die Verantwortung für den Patienten bei der Stammzellentnahme und das hergestellte Präparat trägt der für die Entnahme zuständige Arzt.

Im Vergleich zur allogenen Entnahme sind die folgenden Prüfparameter erforderlich (siehe Tabelle 2):

Tabelle 2: Laboruntersuchungen am Spenderblut vor Freigabe zur Spende/Entnahme autologer KMSZ, PBSZ

Prüfparameter	Spezifikation
AB0 und Rh-(D)Faktor	bestimmt und deklariert
HBs-Antigen	bestimmt und deklariert
Anti-HBc-Antikörper*	bestimmt und deklariert
HBV-Genom (NAT, Mindestsensitivität 50 IU/ml)	bestimmt und deklariert
Anti-HCV-Antikörper	bestimmt und deklariert
HCV-Genom (NAT, Mindestsensitivität 5 000 IU/ml)	bestimmt und deklariert
Anti-HIV-1/2-Antikörper	bestimmt und deklariert
HIV-1-Genom (NAT, Mindestsensitivität 10 000 IU/ml)	bestimmt und deklariert
Anti-Treponema pallidum-Antikörper	bestimmt und deklariert

* Bei wiederholt reaktivem spezifischem Anti-HBc-Ergebnis ist gegebenenfalls der Infektionsstatus (Anti-HBs-Titer) abzuklären.

4.2.4 Spender von NSBZ

4.2.4.1 Allogene Spende von NSBZ

Die Entnahme von NSBZ wird nach Einwilligung der Personensorgeberechtigten des Kindes im Auftrag der Nabelschnurblutbank (NSB-Bank) durchgeführt. Entsprechend der anamnestischen Angaben der Mutter und gegebenenfalls zusätzlich des biologischen Vaters trifft die NSB-Bank die Entscheidung über die Verwendbarkeit der Stammzellen.



Probennahmen zur Bestimmung der Infektionsparameter (siehe Tabelle 3) erfolgen direkt aus dem Nabelschnurblut oder aus dem mütterlichen Blut innerhalb von sieben Tagen vor bzw. nach der Gewinnung des NSB.

Grundsätzlich gelten auch für NSBZ die Angaben zur allgemeinen Spenderauswahl der Richtlinie Hämotherapie.

Für die Spende von allogenen Stammzellen aus NSB gelten die folgenden zusätzlichen Ausschlussgründe:

- Anamnestische Hinweise für genetische Erkrankungen in der Familie der Mutter oder des biologischen Vaters des Neugeborenen, die das lymphohämatopoetische System beeinflussen können;
- anamnestische oder klinische Hinweise für erworbene akute oder chronische Erkrankungen der Schwangeren, die das lymphohämatopoetische System beeinflussen können;
- Infektionskrankheiten der Schwangeren, die zu perinataler Infektion des Neugeborenen führen können, z. B. Toxoplasmose, Röteln;
- schwere Komplikationen in der Spätschwangerschaft;
- schwere perinatale Asphyxie des Neugeborenen;
- relevante Fehlbildungen des Neugeborenen;
- Hinweise für schwere hämatologische, lymphatische, immunologische, infektiologische Erkrankungen des Neugeborenen;
- Geburtsgewicht unter 1 500 g.

Abweichend von der Richtlinie Hämotherapie gelten folgende Ausschlussgründe nicht:

- Schwangerschaft;
- Kontakt mit und Verdacht auf transmissible spongiforme Enzephalopathie (TSE), da die Erreger nach heutiger Erkenntnis nicht transplazentar übertragen werden;
- Gabe von Anti-D.

Die Entscheidung zur gerichteten NSBZ-Auswahl bei abweichenden Befunden ist gemeinsam mit der Transplantations-einrichtung zu treffen. Die Entscheidung ist hinreichend zu begründen und zu dokumentieren.

Bei einer Antibiose der Mutter ist ein entsprechender Vermerk im Entnahmeprotokoll erforderlich.

Tabelle 3: Laboruntersuchungen zur Freigabe von allogenen NSBZ

Prüfparameter	Spezifikation
AB0 und Rh-Formel, Kell	bestimmt und deklariert
HBs-Antigen	negativ
Anti-HBc-Antikörper ¹	negativ ¹
HBV-Genom (NAT, Mindestsensitivität 50 IU/ml)	negativ
Anti-HCV-Antikörper	negativ
HCV-Genom (NAT, Mindestsensitivität 5 000 IU/ml)	negativ
HEV-Genom ²	
Anti-HIV-1/2-Antikörper	negativ
HIV-1-Genom (NAT, Mindestsensitivität 10 000 IU/ml)	negativ
Anti-Treponema pallidum-Antikörper	negativ
Anti-HTLV-I/II-Antikörper	kein Hinweis auf Exposition (Herkunft, Angehöriger Hauptbetroffenengruppe) bzw. Testergebnis negativ bei Verdacht auf Exposition
HLA-Klasse I und II mindestens molekularbiologische Bestimmung der Genorte HLA-A, -B und -DRB1 mit niedriger Auflösung (erstes Feld)	bestimmt und deklariert
HLA-Klasse I und II mindestens molekularbiologische Bestimmung der Genorte HLA-A, -B, -C, und -DRB1 und -DQB1 mit hoher Auflösung (erste beiden Felder)	vor Abgabe zur klinischen Anwendung
Gegebenenfalls Anti-CMV-IgG und -IgM	bestimmt und deklariert ³



Prüfparameter	Spezifikation
CMV-Genom ³ aus Nabelschnurvollblut (NAT, Mindestsensitivität 500 IU/ml)	negativ ⁴
Parvovirus B19-Genom aus Nabelschnurplasma (NAT, Mindestsensitivität 500 IU/ml)	bestimmt und deklariert ⁴

Blutgruppenbestimmung und HLA-Typisierung:

– aus Nabelschnurvollblut

Infektionsserologie:

– immer aus mütterlichem Blut

Bei Testung aus mütterlichem Blut erfolgt die Probenentnahme bei Entbindung $\pm$ 7 Tage.

NAT:

- Bei Testung aus Nabelschnurplasma bzw. Nabelschnurvollblut ist die Nachweisgrenze der Prüfparameter durch die zusätzliche Verdünnung mit Antikoagulanzen im Vergleich zu mütterlichem Plasma zu gewährleisten.
- HBV-, HCV- und HIV-1-Genom-Testung aus Nabelschnurplasma oder auch aus mütterlichem Blut möglich.

¹ Das Transplantat kann trotz wiederholt reaktiven spezifischen Anti-HBc-Ergebnisses freigegeben werden, wenn folgende virologische Kriterien erfüllt werden:

Anti-HBc spezifisch reaktiv, negatives Ergebnis einer Testung auf HBV-Genome mittels NAT (Mindestsensitivität $\leq$ 12 IU/ml) und Anti-HBs-Titer von $\geq$ 100 IU/l.

² Auf das laufende Stufenplan-Verfahren des PEI zur Einführung Risiko-minimierender Maßnahmen zur Prävention von HEV-Übertragungen wird hingewiesen.

³ Freigabe trotz reaktiver Serologie im mütterlichen Blut möglich, sofern Testung auf CMV-Genom aus Nabelschnurvollblut negativ.

⁴ Nicht freigaberelevant für gerichtete NSBZ.

2.2.4.2 Autologe Spende/Entnahme von NSBZ

Aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht wird aus den in Nummer 2.3.1.5 genannten Gründen eine Einlagerung von NSBZ für eine eventuelle spätere autologe Verwendung nicht empfohlen. Der aktuelle Stand des anerkannten Wissens über die spätere Nutzungsmöglichkeit dieser Zellen muss den Eltern mitgeteilt und dokumentiert werden.

Es gelten grundsätzlich die Auswahlkriterien nach der Richtlinie Hämotherapie.

Probennahmen zur Bestimmung der Infektionsparameter (siehe Tabelle 4) erfolgen direkt aus dem Nabelschnurblut oder aus dem mütterlichen Blut innerhalb von 7 Tagen vor bzw. nach der Gewinnung des NSB; weitere sind gegebenenfalls indikationsbezogen durchzuführen.

Bei einer Antibiose der Mutter ist ein entsprechender Vermerk im Entnahmeprotokoll erforderlich.

Tabelle 4: Laboruntersuchungen zur Freigabe von autologen NSBZ

Prüfparameter	Spezifikation
AB0 und Rh-(D)Faktor	bestimmt und deklariert
HBs-Antigen	bestimmt und deklariert
Anti-HBc-Antikörper	bestimmt und deklariert ¹
HBV-Genom ² (NAT, Mindestsensitivität 50 IU/ml)	bestimmt und deklariert
Anti-HCV-Antikörper	bestimmt und deklariert
HCV-Genom ² (NAT, Mindestsensitivität 5 000 IU/ml)	bestimmt und deklariert
HEV-Genom ³	
Anti-HIV-1-Antikörper	bestimmt und deklariert
HIV-1-Genom ² (NAT, Mindestsensitivität 10 000 IU/ml)	bestimmt und deklariert
Anti-Treponema pallidum-Antikörper	bestimmt und deklariert
Anti-HTLV-I/II-Antikörper	kein Hinweis auf Exposition (Herkunft, Angehöriger Hauptbetroffenengruppe) bzw. Testergebnis negativ bei Verdacht auf Exposition

Blutgruppenbestimmung:

– aus Nabelschnurvollblut



Prüfparameter	Spezifikation
Infektionsserologie: – immer aus mütterlichem Blut	
Bei Testung aus mütterlichem Blut erfolgt die Probenentnahme bei Entbindung $\pm$ 7 Tage.	
NAT: – HBV-, HCV- und HIV-1-Genom-Tests aus Nabelschnurplasma oder aus mütterlichem Blut möglich; bei Testung aus Nabelschnurplasma ist die Nachweisgrenze der Prüfparameter durch die zusätzliche Verdünnung mit Antikoagulantien im Vergleich zu mütterlichem Plasma zu gewährleisten	
¹ Bei wiederholt reaktivem spezifischem Anti-HBc-Ergebnis ist der Infektionsstatus der Mutter (Anti-HBs-Titer) abzuklären.	
² Die Testung kann entfallen, wenn 180 Tage nach der Geburt eine erneute serologische Testung der Mutter ein negatives Resultat ergibt.	
³ Auf das laufende Stufenplan-Verfahren des PEI zur Einführung Risiko-minimierender Maßnahmen zur Prävention von HEV-Übertragungen wird hingewiesen.	

2.3 Aufklärung und Einwilligung des Spenders

Bei der Aufklärung und Einwilligung des Spenders sind insbesondere § 6 TFG (NSBZ, PBSZ) und die §§ 8, 8a TPG (KMSZ) zu beachten. Die grundlegenden rechtlichen Anforderungen an die Aufklärung, Einwilligung und Dokumentation regelt das Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten vom 20. Februar 2013 in den §§ 630c bis 630f des Bürgerlichen Gesetzbuchs (BGB).

2.3.1 Allgemeine Aufklärungsinhalte

Die Aufklärung über die hämatopoetische Stammzellspende, deren Risiken und Nebenwirkungen, wird durch einen Arzt nach Vorgaben der entnehmenden Einrichtung im Rahmen der Untersuchung zur Eignung des Spenders durchgeführt und dokumentiert.

Der Spender muss insbesondere aufgeklärt werden über

- das Recht, die Einwilligung schriftlich und mündlich widerrufen zu können;
- die Erhebung, Verwendung und Nutzung personenbezogener Daten;
- den therapeutischen Zweck der Transplantation und möglichen Nutzen des Stammzelltransplantats;
- die Methoden der Stammzellspende (Knochenmark und periphere Blutstammzellen) und die unterschiedlichen, damit verbundenen Risiken;
- die Präferenz der Transplantationseinrichtung, welches Präparat bevorzugt wird (Knochenmark/periphere Blutstammzellen);
- die Notwendigkeit der Abnahme von Blutproben vor der Stammzellentnahme anlässlich der Eignungsuntersuchung und am Tag der Entnahme;
- die Notwendigkeit einer erneuten Probengewinnung bei unklaren Testergebnissen;
- die Art der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen vor und nach der Spende sowie die Pflicht der Einrichtung, den Spender über positive Infektionsbefunde und von der Norm abweichende Befunde zu informieren;
- den zu erwartenden Zeitaufwand für die Stammzellentnahme bzw. Vorbehandlung und Entnahme;
- die Möglichkeit, dass eine HSZZ unter Umständen nicht verwendet werden kann und vernichtet werden muss;
- die ärztliche Schweigepflicht sowie die mögliche Offenlegung der Spenderdaten und entsprechender Unterlagen gegenüber den Überwachungsbehörden im Fall schwerwiegender unerwünschter Reaktionen und schwerwiegender Zwischenfälle;
- die Risiken der Übertragung von Infektionen und genetischen Erkrankungen auf den Patienten durch eine Stammzelltransplantation;
- die Gabe von Fremdblut bei einem unerwartet hohen Blutverlust;
- die möglichen, auch mittelbaren Folgen und Spätfolgen sowie die Maßnahmen, die dem Schutz des Spenders dienen;
- allgemeine therapeutische/medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung von Zwischenfällen.

2.3.1.1 Spezifische Aufklärungsinhalte vor der Spende von PBSZ

Die Aufklärung vor der Spende von PBSZ umfasst insbesondere

- das Verhalten während der Mobilisationsbehandlung und die Information über die Erreichbarkeit der diensthabenden Ärzte;
- den Ablauf der Vorbereitung und die Durchführung der Blutstammzellspende;
- die damit verbundenen Risiken bzw. Nebenwirkungen bei der Voruntersuchung und der Entnahme von PBSZ bzw. anderen Blutbestandteilen sowie der Mobilisationsbehandlung;
- die evtl. Notwendigkeit eines zentralvenösen Zugangs (ZVK) und die damit verbundenen Risiken, wenn der Zugang oder die Entnahme über die Armvenen nicht möglich ist;



- den Umstand, dass eine Stammzellentnahme aus Knochenmark erforderlich werden könnte, falls die Mobilisierungsbehandlung oder die PBSZ-Entnahme nicht effektiv verläuft. In diesem Fall ist eine weitere erneute Aufklärung über die KMSZ-Entnahme mit erneuter Einwilligungserklärung durchzuführen.

2.3.1.2 Spezifische Aufklärungsinhalte vor der Spende von KMSZ

Die Aufklärung vor der Spende von KMSZ umfasst insbesondere die Risiken bzw. Nebenwirkungen

- der Narkose;
- der Knochenmark-Entnahme;
- des Blutverlusts;
- gegebenenfalls der erforderlichen Analgesie.

2.3.1.3 Aufklärungsinhalte bei allogener Spende

Der allogene Spender muss darüber hinaus aufgeklärt werden über die

- Anonymität bei unverwandten Spendern, die nur bei Zustimmung beider Seiten aufgehoben werden kann (vgl. bei KMSZ § 14 Absatz 3 TPG);
- Freiwilligkeit und Unentgeltlichkeit der Spende;
- Maßnahmen, die zum Schutz des Spenders getroffen werden;
- Risiken für den Empfänger, wenn der Spender seine Einwilligung zur Spende (nach Beginn der Konditionierung des Empfängers = Patienten) zurückziehen sollte;
- Möglichkeit, dass nach der ersten Entnahme weitere Stammzellen oder Blutpräparate (z. B. Lymphozyten, sogenannte DLI [Donor Lymphocyte Infusion]) für denselben Patienten angefordert werden könnten, z. B. bei Rezidiv oder bei Transplantatabstoßung oder wenn das Behandlungsprotokoll dies vorsieht;
- Relevanz von Erkrankungen des Spenders, die zwischen Eignungsuntersuchung und geplanter Entnahme auftreten und die Notwendigkeit der Mitteilung an die entsprechenden Stellen (siehe Nummer 8);
- Wichtigkeit der Meldung von nachträglich eintretenden unerwünschten Reaktionen oder späteren Erkrankungen des Spenders, da diese auch für die Sicherheit des Stammzellempfängers relevant sein können;
- Aufwandsentschädigung der Spender;
- Absicherung über die gesetzliche Unfallversicherung sowie sonstige versicherungsrechtliche Absicherungen der gesundheitlichen Risiken.

2.3.1.4 Aufklärungsinhalte bei autologer Spende/Entnahme

Der Patient muss über die zeitlich begrenzte Lagerfähigkeit der Stammzellen, insbesondere bei Kryokonservierung, und den geplanten Zeitpunkt der Vernichtung oder evtl. Weiterverwendung der Präparate aufgeklärt werden und hierzu seine Einwilligung schriftlich erklären.

2.3.1.5 Besonderheiten bei der Spende von NSBZ

Wünschenswert ist eine frühzeitige Aufklärung der Personensorgeberechtigten des Kindes (in der Regel der werdenden Mutter und des Vaters des Kindes) bereits in der Schwangerenvorsorge. Vor der Entnahme und Weitergabe des NSB an das Verarbeitungszentrum muss die schriftliche Einwilligung der Personensorgeberechtigten des Kindes vorliegen.

Bei autologen oder gerichteten allogenen Spenden von NSBZ werden die Personensorgeberechtigten aufgeklärt über die

- zeitlich begrenzte bzw. noch unbekannte Lagerfähigkeit von NSBZ und gegebenenfalls den geplanten Zeitpunkt der Vernichtung;
- Dokumentation der Entnahmedaten/Krankengeschichte der Entbindenden und der qualitätsbestimmenden Untersuchungen des NSBZ-Präparates unter Beachtung des Datenschutzes;
- Risiken der Übertragung von Infektionen und genetischen Erkrankungen auf den Patienten durch eine NSBZ-Transplantation, insbesondere wenn Präparate mit von den Prüfparametern abweichender Qualität eingelagert werden;
- Tatsache, dass die im NSBZ-Präparat enthaltene Menge an Stammzellen relativ gering sein kann und somit das Risiko besteht, dass es zur Anwendung ungeeignet sein kann;
- Risiken und den Nutzen einer allogenen gerichteten Spende und Übertragung. Bei der autologen Spende ist neben den Risiken auch der noch nicht wissenschaftlich etablierte Nutzen zu besprechen.

Bei ungerichteten allogenen Nabelschnurblut-Spenden werden die Personensorgeberechtigten aufgeklärt über die

- Tatsache, dass seitens des Kindes oder dessen gesetzlichen Vertretern nach dem Übergang des Eigentums am gesammelten NSB auf die NSB-Bank keine eigenen Ansprüche darauf erhoben werden können;
- anonymisierte Dokumentation der Entnahmedaten/Krankengeschichte der Entbindenden (siehe unten) und der qualitätsbestimmenden Untersuchungen des NSB-Präparates unter Beachtung des Datenschutzes sowie über die Entnahme von Blut der Entbindenden (innerhalb von sieben Tagen vor oder nach der Geburt) zur Bestimmung der Gewebemerkmale (HLA-Testung) sowie der notwendigen Infektionsmarker einschließlich der HIV-Testung;
- Verwerfung des Präparates bei nicht ausreichender Qualität oder Verwendung mit Einwilligung für andere Zwecke;



- Risiken der Übertragung von Infektionen und genetischen Erkrankungen auf den Patienten durch eine NSBZ-Transplantation;
- Weitergabe der anonymisierten transplantationsrelevanten Daten an nationale und internationale Register und Transplantationszentren;
- Notwendigkeit späterer Rückfragen der NSB-Bank, z. B. vor Abgabe des Präparates, bei den Sorgeberechtigten über den Gesundheitszustand des Kindes.

2.3.2 Einwilligung des Spenders

Gegenstand der Einwilligung sind die Durchführung der Spendeentnahme und die Untersuchungen sowie die Verwendung der Spende und mit der Spendeentnahme verbundene Verarbeitung, z. B. Erhebung oder Übermittlung der personenbezogenen Daten. Der Spender willigt gleichzeitig ein, dass die entnehmende Einrichtung über die Spende verfügen kann.

Die Einwilligung erfolgt nach der Aufklärung und muss vor jeder Spendeentnahme erteilt werden. Die Einwilligung muss vom Spender schriftlich bestätigt werden.

Als Ausdruck der Freiwilligkeit der Spende kann der Spender jederzeit von der Spendeentnahme zurücktreten, d. h. die Einwilligung widerrufen, auch wenn der Vorgang der Entnahme schon eingeleitet ist.

Der Spender allogener Stammzellen sollte sich in Abhängigkeit von besonderen Situationen (hohe Wahrscheinlichkeit einer Retransplantation oder Abstoßung) mit der Kryokonservierung und weiteren Aufarbeitung des Präparates (z. B. Selektionsverfahren) schriftlich einverstanden erklären.

Die Einwilligung in die mit der Spendeentnahme verbundene Verarbeitung, z. B. Erhebung oder Übermittlung der personenbezogenen Daten, ist nur wirksam, wenn sie unter Beachtung der einschlägigen datenschutzrechtlichen Bestimmungen erfolgt.

2.3.3 Spende von Minderjährigen

Rechtliche Regelungen zur Entnahme von Knochenmark enthalten die §§ 8a TPG und 8c TPG. Diese Vorschriften gelten nicht für Blut und Blutstammzellen, für die die Regelungen des TFG gelten. Die allgemeinen Vorschriften des BGB für die Personensorge minderjähriger Kinder sind zu beachten.

Die autologe Entnahme von Knochenmark sowie von autologen peripheren Blutstammzellen nach Mobilisationsbehandlung im Rahmen des Therapieverfahrens bei Minderjährigen ist eine anerkannte Behandlungsmethode.

Die allogene Spende von PBSZ kann beispielsweise medizinisch indiziert sein bei einer Abstoßung nach einer Geschwister-KMT mit Knochenmark. In diesem Fall ist in der Regel eine zweite Knochenmarkentnahme schwierig bis unmöglich. In begründeten und dokumentierten Einzelfällen kann die Notwendigkeit bestehen, mobilisierte PBSZ von dem minderjährigen Geschwisterkind zu sammeln.

2.4 Aspekte bei der Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen

Hämatopoetische Stammzellen können ohne Spendervorbehandlung durch eine direkte Aspiration aus dem Knochenmarkraum entnommen, nach Anstieg der Stammzellzahl im peripheren Blut durch die Vorbehandlung mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF) oder anderen mobilisierenden Medikamenten mit Hilfe von Apheresegeräten abgesammelt oder ohne Mobilisierungsmaßnahmen aus dem Nabelschnurblut gewonnen werden.

2.4.1 Knochenmark (KMSZ)

Das Entnahmevolumen bei Erwachsenen sollte maximal 20 ml/kg Körpergewicht des Spenders, bei Kindern maximal 25 % des Körperblutvolumens betragen.

Art und Menge der zugegebenen Antikoagulanzen (ACD, Heparin) können mit der Transplantationseinrichtung unter Beachtung der in der Genehmigung nach § 21a AMG hinterlegten Spezifikation abgestimmt werden.

2.4.2 Periphere Blutstammzellen (PBSZ)

Es werden ausschließlich Zellseparatoren (Apheresegeräte) verwendet, die dem Medizinproduktegesetz (MPG) entsprechen.

Als Antikoagulans wird ACD im geeigneten Mischungsverhältnis empfohlen. Gegebenenfalls kann zusätzlich Heparin verwendet werden. Für eine autologe Stammzellseparation sollte in der Regel im peripheren Blut die Leukozytenzahl > 1 000/µl, die Anzahl der CD34-positiven Zellen > 10/µl und die Thrombozytenzahl > 30 000/µl betragen.

Das bei der Stammzellapherese prozessierte Blutvolumen sollte das Vierfache des Körperblutvolumens nicht überschreiten. Die Separationsdauer für ein Verfahren sollte nicht mehr als fünf Stunden betragen. Pro Tag sollte das Entnahmevolumen 15 % des Körperblutvolumens nicht übersteigen. Das insgesamt entnommene Volumen sollte auch bei mehrfachen Apheresen maximal 30 % des Körperblutvolumens betragen. Innerhalb eines Entnahmezyklus sollten zur Erreichung der geforderten Zellzahl nicht mehr als zwei Apheresen bei allogenen Spenden und vier Apheresen bei autologen Spenden durchgeführt werden.

Bei Entlassung nach Apherese sollte bei allogenen Spendern die Thrombozytenzahl des Spenders nicht unter 80 000/µl liegen. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten nach einer Stammzellapherese ist nach Möglichkeit zu vermeiden.



Es ist auf eine ausreichende, gegebenenfalls nachträglich zugeführte Antikoagulation des Stammzellpräparates zu achten. Für eine allogene Transplantation sollte eine Mindestdosis von 4×10^6 CD34-positiven Zellen pro kg Körpergewicht des Empfängers und bei autologen Transplantationen von 2×10^6 pro kg Körpergewicht angestrebt werden. Ist eine allogene Stammzellapherese bei Minderjährigen (siehe Nummer 2.3.3) notwendig, so ist grundsätzlich darauf zu achten, dass deren Körperblutvolumen ausreichend ist, um ein Vorfüllen des Apheresesets mit Fremdblut zu vermeiden.

Die Vorbehandlung, die Durchführung der Stammzellapherese und die Nachbetreuung nach der Spende haben nach dem anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zu erfolgen. Für Qualitätssicherungsmaßnahmen und zur Spendersicherheit wird die Dokumentation der Spende und die Nachsorge in einem Spenderregister (z. B. Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation – EBMT) empfohlen.

2.4.3 Nabelschnurblut (NSBZ)

Der Geburtsverlauf darf durch eine Entnahme von NSBZ nicht beeinträchtigt werden.

Die Verantwortlichkeiten und Zuständigkeiten der Entnahmeeinheit („Kreißaal“) und des Genehmigungs- bzw. Zulassungsinhabers müssen in einem schriftlichen Vertrag geregelt sein.

Die Gewinnung des Nabelschnurblutes durch geschulte Ärzte oder Hebammen/Entbindungspfleger unter Verantwortung eines Arztes (§ 7 Absatz 2 TFG) erfolgt gemäß der schriftlichen Arbeitsanweisung des Verarbeitungszentrums im Kreißaal oder nach Entwicklung der Plazenta in einem eigens hierzu bestimmten Raum unter Beachtung aseptischer Kautelen.

2.5 Be- oder Verarbeitung von HSZZ

2.5.1 Allgemeines

Eine Weiterverarbeitung der gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen kann medizinisch indiziert sein. Häufig angewendete Verarbeitungsschritte sind zum Beispiel die Kryokonservierung sowie die Anreicherung der Stammzellen oder Abreicherung der T- und B-Lymphozyten mittels Selektionsverfahren. Bei substantieller Bearbeitung sind die Vorschriften für ATMP zu beachten.

Die Verfahren zur Be- oder Verarbeitung sind zu validieren und sollten nach Möglichkeit in geschlossenen Systemen erfolgen. Eine Weiterverarbeitung in offenen Systemen ist unter Reinraumbedingungen gemäß AMWHV durchzuführen. Die Verfahren müssen geeignet sein, die Funktionalität der Stammzellen zu erhalten und eine Kontamination und Kreuzkontamination zu vermeiden. Bei der Be- oder Verarbeitung ist die Haltbarkeitsdauer der Zellen ab dem Entnahmezeitpunkt zu beachten. Das Verfahren, die Art, die Menge und die Chargenbezeichnung der verwendeten Materialien, die Ergebnisse der Qualitätskontrollen sowie die verantwortlichen Personen sind zu dokumentieren.

Stammzellpräparate dürfen nicht bestrahlt werden und die Lagerbedingungen sind strikt einzuhalten.

Neben der Herstellungserlaubnis für die HSZZ und die zellulären Therapieprodukte sollte zudem eine Einfuhrerlaubnis für diese Präparate zur unmittelbaren, gerichteten, für eine bestimmte Person vorgesehenen Anwendung vorliegen.

2.5.2 Konzentrieren und Zentrifugieren

Mit sogenannten „nicht substantiellen Bearbeitungsverfahren“ (siehe Nummer 9.3) können die Anwendungsfähigkeit und Verträglichkeit der HSZZ verbessert werden. Zur Reduktion von Volumen, Plasma, Erythrozyten oder anderer unerwünschter kontaminierender Zellen und zur Anreicherung der kernhaltigen Zellen ist ein Konzentrieren/Zentrifugieren der Stammzellpräparate geeignet.

Nach Erythrozyten-Abreicherung major-inkompatibler Knochenmarkpräparate kann u. U. die Anzahl an kernhaltigen Zellen nicht mehr den Standardanforderungen ($\geq 2 \times 10^8$ kernhaltige Zellen/kg KG) für eine KMSZ-Zubereitung entsprechen. Es wird empfohlen, in diesen Fällen die Wiederfindung („recovery“) von CD34+-Zellen als Ersatzmindestdosis zu verwenden ($\geq 1,5 \times 10^6$ CD34+-Zellen/kg KG).

2.5.3 Separieren und Reinigen

Mit Separieren und Reinigen werden Verfahren zur Selektion und Depletion spezifischer Zellpopulationen oder Subpopulationen bezeichnet. So werden Selektionsverfahren mit monoklonalen Antikörpern eingesetzt, um eine positive Anreicherung mit hoher Reinheit von Stammzellpopulationen oder Lymphozytensubpopulationen für die zelluläre Begleittherapie (z. B. virusspezifische T-Lymphozyten, natürliche Killerzellen [NK-Zellen]) zu erhalten, die in bestimmten Situationen den Transplantationserfolg steigern können.

2.5.4 Kryokonservieren

HSZZ können unter validierten Bedingungen z. B. bei +2 bis +6 °C maximal 72 Stunden bzw. bei Raumtemperatur maximal 48 Stunden nach Abschluss der Entnahme gelagert oder nach Zugabe einer geeigneten Gefrierschutzlösung kryokonserviert werden. Sowohl bei der Flüssiglagerung als auch bei der Kryokonservierung ist auf eine geeignete Zellkonzentration zu achten. Die Lagerbedingungen und die Einfrierbedingungen sind für die einzelnen HSZZ zu validieren. Das für die Kryokonservierung vorbereitete Präparat enthält üblicherweise 5 bis 10 Vol.-% Dimethylsulfoxid (DMSO), autologes Plasma, gegebenenfalls Humanalbumin. Der Einfriervorgang sollte mit einem kontrollierten Einfrierprogramm durchgeführt werden, wobei die optimale Einfrierate bei einer Temperatursenkung von 1 bis 2 °C/min liegt. Die Lagerung erfolgt bei Temperaturen ≤ -140 °C (Ph. Eur. in der jeweils aktuell gültigen Fassung). Es sind geeignete Maßnahmen zu treffen, um eine Kreuzkontamination zu vermeiden. Dies gilt insbesondere für infektiöse Präparate, die entsprechend zu kennzeichnen und getrennt zu lagern sind.



Im Rahmen der Validierung der Gewinnung und Herstellung (z. B. Kryokonservierung) ist sicherzustellen, dass kein signifikanter Verlust des klonogenen Potenzials der HSZZ entsteht (Ph. Eur. in der jeweils aktuell gültigen Fassung). Die Einrichtungen haben die Haltbarkeitsdauer der kryokonservierten Präparate im Rahmen der Validierung z. B. an Präparateproben zu überprüfen, wobei die Vergleichbarkeit der Präparateprobe mit dem Originalpräparat belegt sein muss. Die Proliferationsfähigkeit der Zellen sollte stichprobenartig aus unter vergleichbaren Bedingungen eingefrorenen und gelagerten Präparateproben kontrolliert werden.

Bei NSBZ sollte der Zeitraum zwischen der Entnahme des Nabelschnurblutes und der kompletten Aufarbeitung 48 Stunden nicht überschreiten.

2.5.5 Sonstige Bearbeitungsverfahren

Die in den Nummern 2.5.2 bis 2.5.4 beschriebenen Standardverfahren wie Zentrifugieren, Separieren, Filtern, Konzentrieren, Reinigen oder Kryokonservieren von HSZZ ohne Veränderung der Zellfunktion gelten als sogenannte „nicht substanzielle Bearbeitungsverfahren“ nach Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 (siehe Nummer 9.3). Für weiterführende Manipulationen wie die ex vivo Expansion oder Kultivierung sowie für die Herstellung von ATMP sind spezielle Vorschriften zu beachten (siehe Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 in Verbindung mit Anhang Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG sowie § 4b AMG).

2.5.6 Material und Substanzen

Die Eignung der zur Herstellung von HSZZ verwendeten Materialien und Substanzen ist zu belegen (§§ 14 Absatz 1 und 36 Absatz 9 AMWHV).

2.6 Prüfung der Präparatequalität

2.6.1 Prüfparameter und Spezifikation

Zur Feststellung der Qualität sind HSZZ anhand einer Spenderprobe vom Tag der Spende auf Infektionsparameter gemäß den Tabellen 1 bis 4 zu testen. Sofern Ergebnisse der infektiologischen Untersuchungen (Tag der Spende) von den Vor-Ergebnissen abweichen, ist dies dem transplantierenden Zentrum mitzuteilen.

Abhängig vom Verfahren werden HSZZ zumindest auf die in Tabelle 5 aufgeführten Parameter untersucht. Bei kryokonservierten Präparaten wird die Vitalität kernhaltiger bzw. CD45+-Zellen und gegebenenfalls die Vitalität CD34+/CD45+-Zellen aus aufgetauten Präparateproben getestet, die parallel mit dem Transplantat eingefroren und mindestens 24 Stunden unter vergleichbaren Bedingungen wie die Transplantate gelagert wurden. Die Ergebnisse sollten vor der Empfängerconditionierung vorliegen.

Ziel ist, die in der Tabelle 5 angegebenen Spezifikationen mit dem angewandten Herstellungsverfahren zu erreichen. Diese Spezifikationen stellen jedoch keine absoluten Voraussetzungen für die Freigabe der HSZZ dar, sodass bei Abweichungen eine Anwendung möglich ist. Abweichungen von der Spezifikation sind dem Anwender vor Abgabe mitzuteilen. Die abschließenden Ergebnisse der mikrobiologischen Kontrolle und gegebenenfalls weitere Parameter wie z. B. der Nachweis koloniebildender Zellen können nachgereicht werden, sofern diese aufgrund der Produkthaltbarkeit oder medizinischen Notwendigkeit zum Zeitpunkt der Freigabe nicht vorliegen.

Tabelle 5: Prüfung der Präparatequalität

Prüfparameter	Spezifikation	Bemerkungen
Volumen pro Endproduktbeutel, Anzahl der Endproduktbeutel/Transplantat	bestimmt und deklariert	mehrere Beutel möglich
Erythrozytenanteil in ml bei AB0-major-Inkompatibilität	bestimmt und deklariert ¹	Angabe des angestrebten Ziels obligat bei AB0-major-Inkompatibilität
Dosis vitaler CD34+/CD45+-Zellen pro kg KG Empfänger	Angestrebte Zellzahl ¹ : PBSZ allogene $\geq 4 \times 10^6$ PBSZ autolog $\geq 2 \times 10^6$ Für Erythrozyten-depletierte Transplantate: KMSZ $\geq 1,5 \times 10^6$ NSBZ $\geq 2,0 \times 10^5$	für alle selektionierten PBSZ: gegebenenfalls höhere Mindestdosis
gegebenenfalls Vitalität CD34+/CD45+-Zellen	Angestrebte Vitalität ¹ : PBSZ $\geq 95 \%$	
Dosis vitaler kernhaltiger bzw. CD45+-Zellen pro kg KG Empfänger	Angestrebte Zellzahl ¹ : KMSZ allogene $\geq 2 \times 10^8$ KMSZ autolog $\geq 2 \times 10^8$ NSBZ allogene $\geq 3 \times 10^7$ NSBZ autolog $\geq 1,5 \times 10^7$	
Vitalität kernhaltiger bzw. CD45+-Zellen	Angestrebte Vitalität ¹ : PBSZ und NSBZ $\geq 90 \%$ KMSZ $\geq 80 \%$	bei kryokonservierten Präparaten zusätzliche Bestimmung der Vitalitäten einer Präparateprobe nach Auftauen



Prüfparameter	Spezifikation	Bemerkungen
Kernhaltige Zellen pro ml	$\leq 3 \times 10^8$	nur für frische PBSZ, die länger als 24 Stunden gelagert werden
Erythroblastenanteil an kernhaltigen Zellen	NSBZ ¹ : bestimmt und deklariert	nur für NSBZ, sofern keine Angaben zu CD34+/CD45+-Zellen
Anzahl CD3+-Zellen pro kg KG Empfänger	bestimmt und deklariert ¹	allogene PBSZ ohne Selektionsverfahren
Reinheit CD34+-Zellen in % bezogen auf CD45+-Zellen Anzahl CD3+-Zellen pro kg KG Empfänger	bestimmt und deklariert ¹ Angestrebte Reinheit für allogene Transplantate: $\leq 1 \times 10^5$ CD3+-Zellen	für autologe und allogene Präparate mit CD34+-Selektion sowie für allogene Präparate mit T-Zell-Depletion
Anzahl CD19+/CD20+-Zellen pro kg KG Empfänger	bestimmt und deklariert ¹ Angestrebte Reinheit: $\leq 1 \times 10^5$ CD19+/CD20+-Zellen	für allogene Präparate mit B-Zell-Depletion
Mikrobiologische Kontrolle ²	Angestrebtes Ziel ¹ : anaerobe und aerobe Kultur negativ ³ ; bei positiver Kultur: Befund und Antibiogramm Ausnahme: allogene ungerichtete NSBZ: Anaerobe und aerobe Kultur negativ	für alle Präparate
Visuelle Kontrolle	Keine Aggregate, Unversehrtheit	für frische Präparate zusätzlich vor Abgabe
gegebenenfalls koloniebildende Zellen als CFU pro 10^3 CD34+-Zellen oder pro kg KG Empfänger	bestimmt und deklariert ¹	obligat bei Prozessvalidierung und Revalidierung

¹ Nach Herstellung bzw. bei kryokonservierten Präparaten vor DMSO-Zugabe und Kryokonservierung.

² NSBZ: Hat die Mutter prophylaktisch Antibiotika erhalten, muss zur mikrobiologischen Kontrolle ein dafür validiertes System verwendet werden (z. B. Kulturflaschen mit Adsorbentien).

³ Ausnahme: In medizinisch begründeten Einzelfällen kann das Produkt auch bei positiven Befunden freigegeben werden.

2.6.2 Nachuntersuchungsproben zur Testung auf Infektionsparameter

Die Abklärung des Infektionsstatus ist für alle HSZZ analog der in den aktuellen Voten des „Arbeitskreises Blut nach § 24 TFG“ dargestellten Verfahren zur Rückverfolgung (Look Back) durchzuführen.

Für die Nachuntersuchung auf Infektionsparameter sind bei allogenen Zubereitungen geeignete Nachuntersuchungsproben des Spenderblutes mindestens ein Jahr nach Transplantation aufzubewahren, um zu einem späteren Zeitpunkt die Nachuntersuchung auf Infektionsparameter und den Nachweis auch bisher unbekannter Erreger zu ermöglichen (Look-Back Verfahren). Für Nabelschnurblut-Präparate können bestimmte Proben auch aus mütterlichem Blut entnommen werden (siehe die Tabellen 3 und 4). Die Lagerbedingungen und die Probenvolumina müssen Wiederholungen von Testverfahren und weiterführende Tests erlauben.

2.6.3 Präparateproben

Präparateproben sind Proben des Präparates zur Kontrolle des Herstellungsprozesses (auch Kryokonservierung) und der Qualität des Endproduktes. Die Proben müssen unter vergleichbaren Bedingungen wie die Transplantate gelagert werden und dienen stellvertretend dem Nachweis der Qualität und Funktionalität des Präparates, wie z. B. der mikrobiologischen Kontrolle, der Reinheit und der Vitalität.

Es sind ausreichend Präparateproben zur Überprüfung ihrer biologischen Aktivität für ein Jahr (§ 18 Absatz 1 AMWHV) oder mindestens so lange kryokonserviert aufzubewahren, bis nach Anwendung die klinische Wirksamkeit beurteilt werden kann. Es wird empfohlen, auch von allen nicht kryokonservierten Präparaten zelluläre Präparateproben in ausreichender Menge vorzuhalten.

Für allogene NSBZZ sollten Präparateproben aus dem identischen Herstellungsgang wie das NSB-Präparat hergestellt und gelagert werden. Zusätzlich müssen für allogene NSBZZ Proben mit mononukleären Zellen oder DNA des Kindes für die erneute HLA-Bestimmung („confirmatory typing“) vor endgültiger Anforderung eines Transplantates aufbewahrt werden.



2.7 Kennzeichnung und Begleitdokumente der HSZZ

Bezüglich der Kennzeichnung der HSZZ gemäß § 10 AMG sowie der Angaben in den Begleitdokumenten und der Gebrauchs- und Fachinformation gemäß den §§ 11 und 11a AMG wird auf die aktuellen Vorgaben der Bundesoberbehörde (PEI, <http://www.pei.de>) verwiesen.

3 Lagerung, Freigabe, Inverkehrbringen und Transport von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen (HSZZ)

3.1 Lagerung

HSZZ werden in CE-zertifizierten, sterilen, pyrogenfreien und geschlossenen Behältnissen nach § 7 AMWHV bis zur Abgabe und Anwendung gelagert und transportiert. Bei der Lagerung und dem Transport sind die vom Hersteller der HSZZ vorgegebenen Temperaturen zu beachten. Die Lagerung erfolgt in geeigneten Lagereinrichtungen, die mit validierten Mess-, Registrierungs- und Alarmsystemen für die Temperatur- und Funktionsüberwachung ausgerüstet sind. Die Lagerungsbedingungen sind zu dokumentieren. Es sind Warngrenzen für die Lagerungsbedingungen festzulegen, die eine ausreichende Reaktionszeit gewährleisten. Für den Ausfall einer Lagereinheit ist ein Reservesystem vorzuzulassen. Infektiöse Präparate müssen gekennzeichnet (siehe Nummer 2.7) und so gelagert werden, dass eine Kreuzkontamination verhindert wird. Während der Lagerung und des Transportes ist dafür Sorge zu tragen, dass kein Unbefugter Zugriff zu den HSZZ hat und deren Qualität nicht beeinträchtigt wird. Proben zur Nachuntersuchung sind in ausreichender Menge und unter geeigneten Bedingungen aufzubewahren, sodass beidseitige Rückverfolgungsverfahren, d. h. sowohl für Spender als auch für Empfänger von Stammzellen, gewährleistet sind.

3.2 Freigabe und Inverkehrbringen

Für KMSZZ hat die verantwortliche Person nach § 20c AMG zu gewährleisten, dass die Herstellung, Be- oder Verarbeitung sowie die Prüfung und Freigabe für das Inverkehrbringen den geltenden Rechtsvorschriften einschließlich der §§ 36 bis 39 AMWHV entsprechen. Es ist gemäß § 36 Absatz 9 AMWHV ein Be- oder Verarbeitungsprotokoll und gemäß § 37 Absatz 3 AMWHV ein Prüfprotokoll zu erstellen. Es wird empfohlen, die ordnungsgemäße Herstellung, Prüfung und Freigabe der KMSZZ in Analogie zu den Vorgaben für PBSZZ und NSBZZ und somit einheitlich zu dokumentieren.

Zu PBSZZ oder NSBZZ ist ein Herstellungsprotokoll gemäß § 13 Absatz 8 AMWHV und ein Prüfprotokoll gemäß § 14 Absatz 4 AMWHV zu erstellen. Die sachkundige Person hat sich vor Freigabe zum Inverkehrbringen von der ordnungsgemäßen Herstellung, die von der Leitung der Herstellung zu dokumentieren ist, sowie von der ordnungsgemäßen Prüfung, die durch die Leitung der Qualitätskontrolle zu belegen ist, zu überzeugen (§§ 16, 36 Absatz 9 und 10 AMWHV). Die Qualitätskontrollen zum Gehalt und zur Zusammensetzung der Präparate sollten zeitnah nach Herstellung erfolgen, sodass die Prüfergebnisse für die Kennzeichnung und die Produktinformation zur Abgabe vorliegen (siehe Nummer 2.7).

Die Prüfergebnisse der Infektionsparameter können nachgereicht werden, sofern die Eignungsuntersuchung beim allogenen Spender nicht länger als 30 Tage zurückliegt. Ebenso müssen die von der Spezifikation abweichenden Ergebnisse der infektiologischen Kontrollen unverzüglich nachgereicht werden, gemäß dem in Nummer 2.6.1 dargestellten Verfahren.

Für das Inverkehrbringen von ungerichteten allogenen NSBZZ und PBSZZ ist eine Zulassung nach § 21 AMG, für alle anderen HSZZ ist eine Genehmigung des PEI nach § 21a AMG erforderlich. Für die Freigabe und das Inverkehrbringen von ungerichteten allogenen NSBZZ und PBSZZ muss die sachkundige Person nach § 14 AMG gemäß § 19 Satz 2 AMG ein Register freigegebener Zubereitungen gemäß § 17 Absatz 5 AMWHV anfertigen. Es wird empfohlen, entsprechend den Vorgaben für NSBZZ und PBSZZ, alle anderen HSZZ ebenfalls in dem Register zu erfassen.

3.3 Transport

Der Transport von nicht kryokonservierten HSZZ ist in einer dichten Umverpackung und in einem geeigneten und entsprechend beschrifteten Behälter durchzuführen, das den deutlichen Hinweis „Menschliche Zellen zur Transplantation. Nicht bestrahlen!“ trägt. HSZZ sind gemäß den arzneimittelrechtlichen Vorgaben der jeweiligen Genehmigung bzw. Zulassung zu kennzeichnen und mit Begleitdokumenten, die auch die Gebrauchs- und Fachinformation enthalten, zu versehen. Der Transport hat unter kontrollierten und validierten Bedingungen zu erfolgen und ist durch eine schriftliche Anweisung zu regeln. Er wird durch einen entsprechend instruierten Kurier gemäß den Herstellerangaben durchgeführt. Die Identität des Kuriers und dessen Legitimation sind bei Übergabe zu prüfen und zu dokumentieren. Für den Transport von kryokonservierten Präparaten sind geeignete Transportbehälter mit Temperaturkontrolle zu verwenden, die den tiefgefrorenen Zustand der Präparate während der gesamten Transportzeit gewährleisten. Die Transportzeit, die Einhaltung der Transportbedingungen und der Empfang der HSZZ sind zu dokumentieren. Als Eingangskontrolle können Begleitproben oder sog. Beutelsegmente zur Qualitätskontrolle dienen. Die Anwendung der Präparate nach Prüfung der Unversehrtheit, der Präparatebeschriftung und der Identität sowie der Begleitdokumente liegt im Verantwortungsbereich des behandelnden Arztes.

Bei Veranlassung des Transportes durch den Hersteller endet die Verantwortung für das Produkt erst in der Transplantationseinrichtung mit dem ordnungsgemäß abgeschlossenen Transport und der Übergabe des Präparates. Bei Veranlassung des Transportes durch die Einrichtung der Krankenversorgung liegt die Verantwortung für den Transport bei dieser Einrichtung. Das entsprechende Vorgehen ist im jeweiligen Qualitätssicherungssystem schriftlich festzulegen.



3.4 Auftauen der Präparate

Das Auftauen von kryokonservierten HSZZ wird in der Transplantationseinrichtung gemäß den Vorgaben der Gebrauchs- und Fachinformation durchgeführt.

4 Qualitätssicherung bei der Herstellung und Lagerung

Einrichtungen, die HSZZ herstellen, prüfen, be- oder verarbeiten, lagern oder in Verkehr bringen, müssen die Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben gewährleisten, ein Qualitätsmanagementsystem entsprechend § 3 AMWHV unterhalten und die Grundsätze der „Guten Herstellungspraxis“ (EU-GMP-Leitfaden) bzw. für Knochenmark die Sondervorschriften nach Abschnitt 5a AMWHV beachten. Das Qualitätsmanagement ist kontinuierlich weiterzuentwickeln und umfasst insbesondere ein Qualitätsmanagementhandbuch, ein Organigramm mit den verantwortlichen Personen, Verfahrensanweisungen, standardisierte Arbeitsanweisungen und Arbeitsplatzbeschreibungen sowie regelmäßige interne Audits und Produktqualitätsberichte. Externe Audits werden empfohlen. Es sind Pläne für Personalschulung, Verfahrensänderungen und Hygienemaßnahmen sowie für das Fehler-, Risiko- und Notfallmanagement zu erstellen. Die Personen sind zu schulen, räumliche und technische Ausstattungen sind zu qualifizieren und die Verfahren zu validieren, um die Produktqualität sicherzustellen.

Zu den Meldeverpflichtungen siehe Nummer 8.

5 Verbringen von HSZZ aus anderen Staaten nach Deutschland und Ausfuhr von HSZZ

Beim Verbringen von HSZZ aus EU-Mitgliedstaaten und EWR-Vertragsstaaten, bei der Einfuhr aus Drittstaaten nach Deutschland und bei der Ausfuhr von HSZZ sind die Vorschriften des AMG zu beachten.

6 Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen (HSZZ)

6.1 Allgemeine Anforderungen

Die Transplantation von HSZZ muss aufgrund der erheblichen Komplexität des Verfahrens, der notwendigen fachspezifischen Expertise sowie der gegebenenfalls notwendigen therapeutischen Interventionen in entsprechend qualifizierten klinischen Einheiten erfolgen. Eine klinische Einheit besteht aus geeigneten speziellen Räumlichkeiten und einem in der Transplantation von HSZZ erfahrenen Team, welches regelmäßig und nach festgelegten Standards und Programmen Stammzelltransplantationen durchführt. Im Team des klinischen Bereichs arbeiten verschiedene Berufsgruppen und Fachdisziplinen eng zusammen. Die fachspezifische Qualifikation des Teams muss durch eine hochwertige Fort- und Weiterbildung des Personals fortlaufend gewährleistet sein.

Die hohen Anforderungen an die Struktur- und Prozessqualität bei der Anwendung von HSZZ erfordern spezifische Qualitätssicherungsmaßnahmen, die in der Regel durch eine wissenschaftlich anerkannte Zertifizierung bzw. Akkreditierung (z. B. Joint Accreditation Committee ISCT/EBMT [JACIE]) nachgewiesen werden können. Die hohen Anforderungen an die Struktur- und Prozessqualität werden auch durch Mindestzahlen von behandelten Patienten pro Jahr unterstützt.

In der Einheit soll eine regelmäßige und kontinuierliche Durchführung von Stammzelltransplantationen sowie eine lückenlose Betreuung der transplantierten Patienten gewährleistet sein.

Für die stationäre und ambulante Weiterbehandlung der stammzelltransplantierten Patienten soll ein Konzept erstellt werden. Die Weiterbehandlung inklusive des Komplikationsmanagements erfolgt durch ein erfahrenes Team aus Fachärzten, Pflegenden, Psychologen und Sozialarbeitern. In Anbetracht möglicher Organ- und Infektionskomplikationen bei transplantierten Patienten soll der transplantierenden Einheit ein niederschwelliger Zugriff auf die entsprechenden Fachdisziplinen (siehe Nummer 6.3) möglich sein.

Die Aufgaben aller Mitarbeiter müssen in Arbeitsplatzbeschreibungen festgelegt werden. Zwischen den Verantwortungsbereichen des Personals dürfen keine Lücken oder unbegründete Überlappungen bestehen. Die hierarchischen Beziehungen sind in einem Organisationsschema zu beschreiben. Die Arbeitsplatzbeschreibungen und Organisations-schemata sind nach betriebsinternen Verfahren zu genehmigen. Den Mitarbeitern in leitender oder verantwortlicher Stellung sind ausreichende Befugnisse einzuräumen, damit sie ihrer Verantwortung nachkommen können.

Da die Verfahren der Stammzelltransplantation einer ständigen Weiterentwicklung unterliegen, ist es aus wissenschaftlicher Sicht erforderlich, die Behandlungsergebnisse in nationalen bzw. internationalen Registern (z. B. Deutsches und Europäisches Register für Stammzelltransplantationen: DRST bzw. EBMT) zu erfassen.

6.2 Räumliche Bedingungen

Der stationäre Bereich muss räumlich umschrieben sein und Maßnahmen zur Reduktion von Infektionen durch Luft- und Wasserkeime müssen im Rahmen des aktuellen Wissensstandes umgesetzt sein. Ziel ist die Verhinderung von Infektionen.

In diesem Zusammenhang wird insbesondere auf die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“ hingewiesen.

Für die ambulante Betreuung, Nachbetreuung oder Nachsorge von Patienten ist ein separater Bereich mit der Möglichkeit zur Isolation von entsprechenden Patienten zur Vermeidung von Infektionen vorzuhalten.



Auf eine ausreichende Bettenkapazität für die Wiederaufnahme von Patienten mit transplantationspezifischen Problemen ist zu achten.

Die Ausstattung muss diagnostische und therapeutische Interventionen wie intravenöse Therapie und Bluttransfusionen ermöglichen und der Zugang zu einer stationären oder intensivmedizinischen Behandlungseinheit muss jederzeit gewährleistet sein.

6.3 Personelle Bedingungen

Der ärztliche Leiter und die Stellvertreter sind im Besonderen für die Behandlungspläne, die Einhaltung der rechtlichen Vorgaben und das Qualitätsmanagementsystem sowie für die Schulung der Mitarbeiter verantwortlich. In den Verantwortungsbereich gehören u. a. Indikationsstellung, Qualitätsmanagement, Auswertung der Hygienebefunde mit jährlichem Monitoring, Koordination von Vor- und Nachbehandlung, Konditionierungstherapie, Abstimmung mit anderen Arbeitsbereichen wie HLA-Labor, Blutstammzellgewinnung, Stammzelllabor, Transfusionsmedizin und mit allen weiteren bei der Therapie und Diagnostik beteiligten Disziplinen.

Der Leiter der Einrichtung und seine Stellvertreter müssen Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder in pädiatrischen Einrichtungen Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinder-Hämatologie und -Onkologie sein.

Der Leiter der Einrichtung und seine Stellvertreter müssen über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Einheit verfügen, in der allogene und autologe Transplantationen durchgeführt werden. Er muss persönliche Erfahrungen mit mindestens 50 allogenen Transplantationen haben.

Der Leiter oder einer seiner Stellvertreter muss immer (24 Stunden, 365 Tage im Jahr) verfügbar sein für die Behandlung stationärer transplantierten Patienten und für medizinische Probleme in der ambulanten Nachsorge der Patienten.

Eine ärztliche Betreuung durch in der Transplantation hämatopoetischer Stammzellzubereitungen erfahrene Ärzte mit einer 24-Stunden-/7-Tage-Verfügbarkeit mit entsprechendem Transfusions-, Labor- und Apothekenhintergrunddienst muss gesichert sein.

Für die Pflege entspricht die personelle Ausstattung mindestens der einer Intermediate-Care-Station. Ein Intensivbetenschlüssel ist erforderlich, wenn invasive Beatmungstherapien durchgeführt werden.

Im Team muss eine ausreichende Zahl von in der internistischen bzw. pädiatrischen Hämatologie und Onkologie ausgebildeten Pflegekräften vorhanden sein mit Erfahrung insbesondere in der Gabe von Zytostatika und der Pflege von stammzelltransplantierten Patienten.

Für das klinische Transplantationsprogramm muss für folgende Bereiche mindestens eine Person regelmäßig vorhanden sein:

- Transplantationskoordination für die Vorbereitung, Planung und Durchführung;
- Dokumentar für Dokumentation und Datenmeldung;
- Physiotherapie;
- Ernährungsberatung;
- Psychosoziale Betreuung;
- Sozialdienst;
- Hygieneüberwachung.

Die Einrichtungen müssen über Konsiliardienste und, falls erforderlich, über Möglichkeiten zur Diagnostik und therapeutischen Intervention in folgenden Bereichen verfügen:

- Apotheke;
 - Chirurgie*;
 - Gastroenterologie inkl. Endoskopie*;
 - Intensivmedizin mit Beatmungsmöglichkeit und Nierenersatztherapie in (direkter) räumlicher Nähe*;
 - Kardiologie*;
 - Mikrobiologie;
 - Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie;
 - Nephrologie und Dialyse;
 - Neurochirurgie;
 - Neurologie;
 - Ophthalmologie;
 - Otolaryngologie;
 - Pathologie;
 - Psychiatrischer Konsiliardienst*;
 - Pulmonologie mit Bronchoskopie*;
 - Radiologie*;
-



- Strahlentherapie (mit Erfahrung in Ganzkörperbestrahlung) in räumlicher Nähe;
- Transfusionsmedizin mit 24-Stunden Bereitschaft zur Bestrahlungsmöglichkeit von Blutprodukten;
- Urologie;
- Zahnheilkunde.

Für die mit * versehenen Disziplinen sollte in Kinderzentren (Zentren, die Kinder transplantieren) eine pädiatrische Expertise vorhanden sein.

Die Nachbetreuung allogenen transplantierter Patienten erfordert spezielle Kenntnisse und Erfahrungen und muss in der Transplantationseinrichtung durch Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder in pädiatrischen Einrichtungen durch Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinder-Hämatologie und -Onkologie mit mindestens zweijähriger Erfahrung im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation erfolgen.

Der Nachsorge in einer Transplantationseinrichtung kommt aufgrund der speziellen Probleme, die für diese Patienten u. a. durch die Immunsuppression und deren medikamentöse Steuerung, durch die Immundefizienz mit dem Risiko opportunistischer Infektionen, durch die Kontrolle minimaler Resterkrankung und des Chimärismus sowie gegebenenfalls die Vorbeugung oder präemptive Behandlung eines Rezidives bestehen, besondere Bedeutung zu. Eine enge Zusammenarbeit bei der Nachsorge transplantierter Patienten zwischen Transplantationseinrichtung und vor Ort betreuenden Ärzten, z. B. Hausärzten, Internisten und Pädiatern, ist erforderlich.

6.4 Indikationsstellung

Die autologe und allogene Transplantation von HSZZ ist eine etablierte Behandlungsmethode für eine Vielzahl von Erkrankungen der Blutbildung und des Immunsystems, des Stoffwechsels sowie von verschiedenen malignen Tumoren und anderen Erkrankungen, wie u. a. Autoimmunerkrankungen oder der Amyloidose. Die Indikationsstellung erfolgt nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft in der Medizin in Nutzen-Risiko-Abwägung von Behandlungsalternativen.

Die Wirkung der autologen Transplantation beruht auf dem Prinzip der Dosis-Wirkung-Relation einer Hochdosis-Chemo- oder Strahlentherapie.

Bei der allogenen Transplantation kann durch die gleichzeitige Übertragung des Spenderimmunsystems eine Reaktivität gegen maligne Zellen („Graft-versus-Leukämie“ Reaktion) induziert werden.

Für die allogene Transplantation sind die verschiedenen Stammzellquellen, KMSZ, PBSZ oder NSBZ, prinzipiell für die gleichen Indikationen austauschbar verwendbar, wobei spezifische Aspekte jeweils zu beachten sind. Bei NSBZ ist insbesondere auf eine ausreichende Zellzahl, bezogen auf das Körpergewicht des Empfängers, zu achten.

Indikationen für eine gerichtete familiäre NSBZ-Spende sind nach anerkanntem Stand der medizinischen Wissenschaft gegeben für Patienten mit hereditären Immundefekten, metabolischen Erkrankungen sowie mit malignen und nicht-malignen hämatologischen Systemerkrankungen.

Über die spätere Verwendung von autolog gespendeten NSBZ liegen nur wenige Daten vor. Für die autologe Spende von NSBZ ist ein späterer Nutzen nicht wissenschaftlich belegt.

Für HSZZ, die zu anderen Zwecken als zur hämatopoetischen Konstitution bzw. Rekonstitution und zur Immunrekonstitution bestimmt sind, sind die Wirkungen und Nebenwirkungen nicht aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich.

6.5 Dokumentation

Die Einrichtungen der Krankenversorgung haben dafür zu sorgen, dass für Zwecke der Rückverfolgung und für Zwecke der Risikoerfassung jede Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen dokumentiert wird.

Es gelten die allgemeinen Anforderungen an die Dokumentation gemäß § 14 TFG und § 13a TPG.

Einrichtungen der Krankenversorgung müssen ein Dokumentationssystem entsprechend der jeweils durchgeführten Tätigkeiten unterhalten. Für eine zeitnahe, klare, deutliche und fehlerfreie Dokumentation des Behandlungsverlaufes ist Sorge zu tragen. Die Rückverfolgung des Werdegangs und des Inverkehrbringens jeder Charge sowie der im Verlauf der Entwicklung eines Prüfpräparates vorgenommenen Änderungen müssen nachvollziehbar sein. Die Unterlagen dürfen nur dafür autorisierten Personen zugänglich sein.

7 Qualitätsmanagement bei der Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen (HSZZ)

7.1 Allgemeines

Ebenso wie für Einrichtungen, die HSZZ herstellen und lagern, ist auch für Einrichtungen der Krankenversorgung, die HSZZ anwenden, ein einrichtungsinternes, funktionierendes QM-System unerlässlich.

Die Maßnahmen müssen schriftlich festgelegt und umgesetzt sein, um die Risiken der Übertragung von Krankheitserregern zwischen Patienten, Mitarbeitern und Besuchern zu reduzieren.

Ein einrichtungsinternes QM-System muss vorliegen und kontinuierlich weiterentwickelt werden. Grundlage für das einrichtungsinterne QM-System ist ein Qualitätsmanagementhandbuch. Darin sind Organisationsstrukturen und Verantwortlichkeiten der jeweils verantwortlichen Personen und beteiligten Einrichtungen, Anforderungen an die Qualifikation und Fortbildung aller am Team beteiligten Berufsgruppen, Berichtspflichten und die Entwicklung, Verabschiedung, Implementierung, Aktualisierung und Archivierung der durchgeführten Therapien, kritischer Prozesse und Prozeduren und deren Überprüfung zu beschreiben.



7.2 Regelungen und Prozeduren

Regelungen für alle zentralen und kritischen Aspekte der Transplantation sind im erforderlichen Umfang mit allen Beteiligten und mitwirkenden Einrichtungen abzustimmen und die Verantwortlichkeiten festzulegen für mindestens:

- Koordination der Spenderauswahl, Voruntersuchung und Behandlung;
- Patientenaufklärung und -einwilligung;
- Konditionierungsprogramme und Bestrahlungskonzept;
- Verabreichung der HSZZ;
- prophylaktische oder interventionelle Spenderlymphozytengabe;
- Prophylaxen von häufigen Komplikationen;
- Erkennung und Therapie von häufigen Komplikationen;
- Aplasiemanagement;
- Hygienevorschriften, Infektionsprophylaxe und -therapie;
- Transfusionskonzept.

7.3 Überwachung der Qualitätssicherung der Anwendung von HSZZ

Der Ärzteschaft obliegt gemäß § 18 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 TFG die Überwachung der Qualitätssicherung der Anwendung von Blutprodukten in den Einrichtungen der Krankenversorgung³.

Entsprechend den Vorgaben der Nummer 6.4.2.1 der Richtlinie Hämotherapie nach den §§ 12a und 18 TFG ist von der Leitung der Einrichtung im Benehmen mit der zuständigen Ärztekammer ein Qualitätsbeauftragter Hämotherapie (QBH) zu benennen.

Der QBH, der die Qualifikationsvoraussetzungen nach Nummer 6.4.2.2.3 der Richtlinie Hämotherapie nach den §§ 12a und 18 TFG erfüllt, sendet jährlich bis zum 1. März einen Bericht über die Ergebnisse seiner Überprüfung für den Zeitraum des jeweils vorausgegangenen Kalenderjahres zeitgleich an die zuständige Ärztekammer und den Träger der Einrichtung.

Die Inhalte der Überprüfung haben der Nummer 6.4.2.2.2 der Richtlinie Hämotherapie nach den §§ 12a und 18 TFG zu entsprechen.

Für die betreffenden medizinischen Einrichtungen sind im Bericht folgende zusätzliche Angaben des QBH erforderlich:

- Überprüfung, ob Transplantationen regelmäßig und kontinuierlich durchgeführt werden bzw. oder ob eine fachliche Begründung für längere zeitliche Unterbrechungen vorliegt;
- Überprüfung, ob eine ausreichende räumliche und personelle Ausstattung entsprechend dieser Richtlinie besteht;
- Überprüfung, ob der Leiter der Transplantationseinrichtung über eine zweijährige Berufserfahrung nach Abschluss der Facharzt- bzw. Schwerpunkt-Weiterbildung verfügt;
- Überprüfung, ob ein Hygienemonitoring im vorausgegangenen Kalenderjahr durchgeführt wurde;
- Überprüfung, ob die Meldung aller durchgeführten Transplantationen an ein Register (z. B. an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen) erfolgt ist.

Die Gesamtzahl der Transplantationen des vorangegangenen Kalenderjahres (aufgeschlüsselt nach allogenen und autologen Transplantationen) sollte jährlich bis zum 1. März der zuständigen Ärztekammer übermittelt werden.

8 Meldeverpflichtungen

Meldepflichten sind u. a. im AMG, TFG, TPG und den entsprechenden Verordnungen sowie im ärztlichen Berufsrecht geregelt.

Darüber hinaus wird auf die Möglichkeit der freiwilligen Meldung spender- und patientenseitiger Zwischenfälle bei allogenen Transplantationen an das Register der World Marrow Donor Association (WMDA) für „Serious Events and Adverse Effects Registry (SEAR)“ und „Serious Product Events and Adverse Effects Registry (SPEAR)“ hingewiesen.

9 Anhang

9.1 Glossar

Im Folgenden werden die in dieser Richtlinie verwendeten Begriffe definiert. Sofern eine Legaldefinition vorliegt, wird diese wiedergegeben.

Arzneimittel für neuartige Therapien (gemäß § 4 Absatz 9 AMG)

Arzneimittel für neuartige Therapien sind Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika oder biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte nach Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007.

³ Vom Begriff „Blutprodukte“ werden ausschließlich aus dem peripheren und aus dem Nabelschnurblut gewonnene HSZZ erfasst. Aus Praktikabilitätsgründen soll die Überwachung der Anwendung von KMSZZ in das Überwachungssystem nach § 18 Absatz 1 TFG integriert werden.



Blutprodukte (gemäß § 2 Nummer 3 TFG)

Blutprodukte sind Blutzubereitungen im Sinne des § 4 Absatz 2 AMG, Sera aus menschlichem Blut im Sinne des § 4 Absatz 3 AMG und Blutbestandteile, die zur Herstellung von Wirkstoffen oder Arzneimitteln bestimmt sind.

Blutzubereitungen (gemäß § 4 Absatz 2 AMG)

Blutzubereitungen sind Arzneimittel, die aus Blut gewonnene Blut-, Plasma- oder Serumkonserven, Blutbestandteile oder Zubereitungen aus Blutbestandteilen sind oder als Wirkstoffe enthalten.

Einrichtung der Krankenversorgung

Einrichtungen der Krankenversorgung im Sinne dieser Richtlinie sind Krankenhäuser und andere ärztliche Einrichtungen, die Personen behandeln (z. B. Arztpraxis oder Medizinisches Versorgungszentrum) gemäß § 14 Absatz 2 Satz 3 TFG sowie Einrichtungen der medizinischen Versorgung gemäß § 1a Nummer 9 TPG.

Entnahmeeinrichtung

Eine Entnahmeeinrichtung ist eine Einrichtung, die die zur Verwendung bei Menschen bestimmten Gewebe oder Blut bzw. Blutbestandteile gewinnt. Der in dieser Richtlinie verwendete Begriff „Entnahmeeinrichtung“ umfasst sowohl den Begriff „Entnahmeeinrichtung“ (§ 2 Nummer 11 AMWHV) als auch den Begriff „(Blut-)Spendeeinrichtung“ (§ 2 Nummer 2 TFG und § 2 Nummer 9 AMWHV).

Gewebezubereitungen (gemäß § 4 Absatz 30 AMG)

Gewebezubereitungen sind Arzneimittel, die Gewebe im Sinne von § 1a Nummer 4 TPG sind oder aus solchen Geweben hergestellt worden sind. Hämatopoetische Stammzellen aus Knochenmark (KMSZ) werden als Gewbezubereitungen eingeordnet.

Hämatopoetische Stammzellen

Hämatopoetische Stammzellen weisen zwei wesentliche Merkmale auf: Zum einen können sie sich nach Zellteilung den Charakter einer Stammzelle beibehalten („Selbst-Erneuerung“), zum anderen können sie über das Stadium der Vorläuferzellen zu hochspezialisierten Zellen wie Erythrozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Monozyten/Makrophagen, Osteoklasten und Lymphozyten ausreifen.

Hämatopoetische Stammzellapherese

Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus dem zirkulierenden Blut mit Hilfe von Zellseparatoren (Apherese-geräten).

Hämatopoetische Stammzellen aus Knochenmark (KMSZ)

Untergruppe zu HSZZ: Aus dem Knochenmark gewonnene hämatopoetische Vorläuferzellen, die in ausreichender Menge in der Lage sind, beim Empfänger eine adäquate und dauerhafte Rekonstitution der Hämatopoese und des Immunsystems zu gewährleisten.

Hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut (NSBZ)

Untergruppe zu HSZZ: Aus dem Nabelschnurblut gewonnene hämatopoetische Vorläuferzellen, die in ausreichender Menge in der Lage sind, beim Empfänger eine adäquate und dauerhafte Rekonstitution der Hämatopoese und des Immunsystems zu gewährleisten. Durch diesen Begriff wird auch plazentares kindliches Restblut erfasst. Im englischen Sprachgebrauch als Cord-Blood (CB) bezeichnet.

Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut (Periphere Blutstammzellen, PBSZ)

Untergruppe zu HSZZ: Aus dem peripheren Blut gewonnene hämatopoetische Vorläuferzellen, die in ausreichender Menge in der Lage sind, beim Empfänger eine adäquate und dauerhafte Rekonstitution der Hämatopoese und des Immunsystems zu gewährleisten.

Hämatopoetische Stammzellzubereitungen (HSZZ)

Hämatopoetische Stammzellzubereitungen sind Arzneimittel, die aus peripherem Blut, Nabelschnurblut oder Knochenmark gewonnene Blutstammzellen zur hämatopoetischen Rekonstitution oder zur Immunrekonstitution enthalten oder aus solchen hergestellt worden sind (§ 4 Absatz 30 AMG).

Unter dem Begriff „Hämatopoetische Stammzellzubereitungen (HSZZ)“ werden die oben genannten medizinisch definierten Begriffe „Hämatopoetische Stammzellen“, „Hämatopoetische Stammzellen aus Knochenmark (KMSZ)“, „Hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut (NSBZ)“ und „Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut (PBSZ)“ zusammengefasst.

In dieser Richtlinie wird der Begriff „Hämatopoetische Stammzellzubereitungen (HSZZ)“ synonym für die oben genannten medizinisch definierten Begriffe verwendet.

Inverkehrbringen (gemäß § 4 Absatz 17 AMG)

Inverkehrbringen ist das Vorrätighalten zum Verkauf oder zu sonstiger Abgabe, das Feilhalten, das Feilbieten und die Abgabe eines Arzneimittels an andere.

Nachuntersuchungsprobe

Proben aus Spenderblut, bei NSBZ gegebenenfalls auch Proben aus dem mütterlichen Blut, für die Nachuntersuchung auf Infektionsparameter zu einem späteren Zeitpunkt, gegebenenfalls auch für die nachträgliche Blutgruppen- und HLA-Bestimmung.



Nebenwirkung (gemäß § 4 Absatz 13 Satz 1 AMG)

Nebenwirkungen sind bei Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel.

Präparateprobe

Proben des Präparates für Qualitätskontrollen des Herstellungsprozesses (auch Kryokonservierung) bzw. des Endproduktes.

Schwerwiegende unerwünschte Reaktion (gemäß § 63i Absatz 7 AMG)

Eine unbeabsichtigte Reaktion, einschließlich einer übertragbaren Krankheit, beim Spender oder Empfänger im Zusammenhang mit der Gewinnung von Gewebe oder Blut oder der Übertragung von Gewebe oder Blut oder der Übertragung von Gewebe- oder Blutzubereitungen, die tödlich oder lebensbedrohend verläuft, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust zur Folge hat oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert oder zu einer Erkrankung führt oder diese verlängert.

Schwerwiegender Zwischenfall (gemäß § 63i Absatz 6 AMG)

Jedes unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit der Gewinnung, Untersuchung, Aufbereitung, Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Aufbewahrung oder Abgabe von Geweben oder Blutzubereitungen, das die Übertragung einer ansteckenden Krankheit, den Tod oder einen lebensbedrohlichen Zustand, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust von Patienten zur Folge haben könnte oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen oder verlängern könnte oder zu einer Erkrankung führen oder diese verlängern könnte.

Spenderlymphozyten

Lymphozyten des Stammzellspenders, die als gerichtete zelluläre Therapie im Rahmen einer Blutstammzelltransplantation eingesetzt werden. Im englischen Sprachgebrauch als Donor Lymphocyte Infusion (DLI) bezeichnet.

Stammzelllabor

Eine Einrichtung zur Weiterverarbeitung von Stammzellpräparaten.

Validierung (gemäß § 2 Nummer 16 AMWHV)

Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Produkt hergestellt wird, das den vorher festgelegten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht.

9.2 Abkürzungsverzeichnis

ACD	Acid-Citrate-Dextrose
AMG	Arzneimittelgesetz
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
DLI	Donor Lymphocyte Infusion
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Deoxyribonucleic Acid, Desoxyribonukleinsäure
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor, Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GMP	Good Manufacturing Practice, Gute Herstellungspraxis
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSZZ	Hämatopoetische Stammzellzubereitungen
HTLV	Humanes T-Zell-Leukämievirus
KG	Körpergewicht
KM	Knochenmark
KMSZ	Hämatopoetische Stammzellen aus Knochenmark
KMSZZ	Zubereitungen hämatopoetischer Stammzellen aus Knochenmark
KMT	Knochenmark-Transplantation
MPG	Medizinproduktegesetz
NAT	Nukleinsäureamplifikationstest
NSB	Nabelschnurblut
NSBZ	Hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut
NSBZZ	Zubereitungen hämatopoetischer Stammzellen aus Nabelschnurblut
PBSZ	Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut
PBSZZ	Zubereitungen hämatopoetischer Stammzellen aus peripherem Blut



PEI	Paul-Ehrlich-Institut
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea)
TFG	Transfusionsgesetz
TPG	Transplantationsgesetz
TPG-GewV	TPG-Gewebeverordnung

9.3 Auszug aus Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

Nicht substanzielle Bearbeitungsverfahren nach Anhang I Verordnung (EG) Nr. 1394/2007:

- Schneiden
- Zerreiben
- Formen
- Zentrifugieren
- Einlegen in antibiotische oder antimikrobielle Lösungen
- Sterilisieren
- Bestrahlen
- Separieren, Konzentrieren oder Reinigen von Zellen
- Filtern
- Lyophilisieren
- Einfrieren
- Kryopräservieren
- Verglasen

9.4 Literaturverzeichnis

Wissenschaftliche Literatur (Auswahl)

Busca A, Aversa F: In-vivo or ex-vivo T cell depletion or both to prevent graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. Expert Opin Biol Ther 2017; 28:1-15

Cohen YC, Scaradavou A, Stevens CE et al.: Factors affecting mortality following myeloablative cord blood transplantation in adults: a pooled analysis of three international registries. Bone Marrow Transplant 2011; 46(1):70-6

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (DAG-KBT): Stellungnahme zur Einlagerung von Nabelschnur-Restblut zur eigenen Verwendung (initial erstellt von Prof. Dr. B. Kremens, aktualisiert 23.12.2016 Prof. Dr. W. Bethge): Kryokonservierung und Langzeitlagerung von Nabelschnurstammzellen Neugeborener zur späteren Eigennutzung. 2016, <https://www.dagkbt.de/StellungnahmeNabelschnurrestblut.html> (letzter Abruf 2. März 2018, 12.08h)

Eid AJ, Brown RA, Patel R, Razonable RR: Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases. Clin Infect Dis 2006; 43(1):40-8

Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“. Bundesgesundheitsbl 2010; 53:357-38

Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD et al.: Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. Lancet Oncol 2012; 13(4):366-74

Frasson F, Labopin M, Powles R et al.: Effect of centre on outcome of bone-marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lancet 2000; 355(9213):1393-8

Fürst D, Müller CR, Vucinic V, Bunjes D, Herr W, Gramatzki M et al.: High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. Blood 2013; 122(18):3220-9

Giebel S, Labopin M, Ibatani A et al.: Association of Macroeconomic Factors With Nonrelapse Mortality After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: An Analysis From the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Oncologist 2016; 21(3):377-3

Gratwohl A, Brand R, Mc Grath E et al.: Use of the quality management system “JACIE” and outcome after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 2014; 99(5):908-15

Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D, Baldomero H, Chabannon C, Cornelissen J, de Witte T, Ljungman P, McDonald F, McGrath E, Passweg J, Peters C, Rocha V, Slaper-Cortenbach I, Sureda A, Tichelli A, Apperley J: Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2011; 29(15):1980-6



Gratwohl A, Sureda A, Cornelissen J, Apperley J, Dreger P, Duarte R, Greinix HT, Mc Grath E, Kroeger N, Lanza F, Nagler A, Snowden JA, Niederwieser D, Brand R: Alloreactivity: the Janus-face of hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2017; 31(8):1752-9

Hölig K: G-CSF in Healthy Allogeneic Stem Cell Donors. *Transfus Med Hemother* 2013; 40(4):225-35

Karakukcu M, Unal E: Stem cell mobilization and collection from pediatric patients and healthy children. *Transfus Apher Sci* 2015; 53(1):17-22

Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, Locatelli F, Darbyshire P, Handgretinger R, Balduzzi A, Owoc-Lempach J, Fagioli F, Or R, Peters C, Aversa F, Polge E, Dini G, Rocha V: Pediatric Diseases and Acute Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood* 2010; 115(17):3437-46

Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hassebroek A, Anasetti C et al.: The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2016; 127(2):260-7

Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, van den Berg H, Dirksen U, Hjorth L, Michon J, Lewis I, Craft A, Jürgens H: Primary Disseminated Multifocal Ewing Sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 Trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(20):3284-91

Loberiza FR Jr, Zhang MJ, Lee SJ et al.: Association of transplant center and physician factors on mortality after hematopoietic stem cell transplantation in the United States. *Blood* 2005; 105(7):2979-87

Matsuo K, Hamajima N, Morishima Y, Harada M: Hospital capacity and post-transplant survival after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(10):1061-7

Müller CR, Mytilineos J, Ottinger H, Arnold R, Bader P et al.: Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. *Transfusionsmedizin* 2014; 4:190-6

Petersdorf EW, Malkki M, O'Huigin C, Carrington M, Gooley T, Haagenson MD, Horowitz MM, Spellman SR, Wang T, Stevenson P: High HLA-DP Expression and Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2015; 373(7):599-609

Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, Spellman S, Wang HL, Aljurf M, Askar M, Dehn J, Fernandez Viña M, Gratwohl A, Gupta V, Hanna R, Horowitz MM, Hurley CK, Inamoto Y, Kassim AA, Nishihori T, Mueller C, Oudshoorn M, Petersdorf EW, Prasad V, Robinson J, Saber W, Schultz KR, Shaw B, Storek J, Wood WA, Woolfrey AE, Anasetti C: Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2014; 124(16):2596-606

Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ, Chan KW, Anderson P, Duerst R, Osunkwo I, Fisher V, Horn B, Grupp SA: Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Experience (PBMT-C) 1996-2003. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(4):361-7

Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Herausgegeben von der Bundesärztekammer auf Empfehlung ihres Wissenschaftlichen Beirats, 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage, 2015

Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). Aufgestellt gemäß den §§ 12a und 18 des Transfusionsgesetzes von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, Gesamtnovelle 2017

Saad A, Lamb LS: Ex vivo T-cell depletion in allogeneic hematopoietic stem cell transplant: past, present and future. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52:1241-8

Shaw BE, Ball L, Beksac M, Bengtsson M, Confer D, Diler S et al.: Donor safety: the role of the WMDA in ensuring the safety of volunteer unrelated donors: Clinical and ethical considerations. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(5):832-8

Shouval R, Labopin M, Bondi O et al.: Prediction of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Mortality 100 Days After Transplantation Using a Machine Learning Algorithm: A European Group for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party Retrospective Data Mining Study. *J Clin Oncol* 2015; 33(28):3144-51

Singh AK, McGuirk JP: Allogeneic Stem Cell Transplantation. A Historical and Scientific Overview. *Cancer Res* 2016; 76(22):6445-51

Spellman SR, Eapen M, Logan BR, Mueller C, Rubinstein P, Setterholm MI et al.: A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. *Blood* 2012; 120(2):259-65

Wasak-Szulowska E, Grabarczyk P, Rzepecki P: Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 infection transmitted probably through hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2008; 10(3):201-5

Wiesneth M: Kennzeichnung hämatopoetischer Stammzellzubereitungen mit dem „Einheitlichen Europäischen Code“ (SEC) gemäß Richtlinie (EU) 2015/565. *Transfusionsmedizin* 2017; 7:173-80

Worel N, Buser A, Greinix TH, Häggglund H, Navarro W et al.: Suitability Criteria for Adult Related Donors: A Consensus statement from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT) Standing Committee on Donor Issues. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21:2052-60



9.5 Mitglieder und Berater des Arbeitskreises „Umschriebene Fortschreibung der Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen“ des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer

9.5.1 Mitglieder des Arbeitskreises

Prof. Dr. med. Gregor Bein

Direktor des Instituts für klinische Immunologie und Transfusionsmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Dr. jur. Albrecht W. Bender

Kaufmännischer Direktor des Universitätsklinikums Erlangen

Dr. med. Johannes Fischer

Leiter des Instituts für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika und der Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Direktor der Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln (Federführender)

Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger

Ärztlicher Direktor der Abteilung Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie und Geschäftsführender Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Prof. Dr. med. Wolfgang Herr

Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III – Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Regensburg

Dr. rer. nat. Reinhard Kasper

Leiter des Referats 225 im Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter des Landes Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf

Dr. med. Brigitte Keller-Stanislawski

Leiterin der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten, Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

Direktor der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation des Onkologischen Zentrums, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. med. Stefan Meuer

Direktor des Instituts für Immunologie am Universitätsklinikum Heidelberg

Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Carlheinz Müller

Ärztlicher Leiter des Zentralen Knochenmarkspender-Registers Deutschland, Ulm

PD Dr. rer. nat. Matthias Renner

Stellvertretender Leiter des Fachgebietes „Nicht-virale Gentransfer-Arzneimittel“, Abteilung Medizinische Biotechnologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Prof. Dr. med. Johannes Schetelig, M.Sc.

Leiter des Transplantationsbereiches der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Technische Universität Dresden und Leiter der Clinical Trials Unit, Deutsche Knochenmarkspenderdatei, Dresden

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Peter C. Scriba

em. Direktor der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

PD Dr. med. Dorothea Stahl

Leiterin des Fachgebietes Transfusionsmedizin, Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn

Ärztlicher Geschäftsführer des DRK-Blutspendedienstes Nord-Ost gemeinnützige GmbH, Dresden

Dr. med. Markus Wiesneth

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik (IKT Ulm),
Medizinisches Versorgungszentrum des DRK-Blutspendedienstes Ulm (MVZ Ulm)

9.5.2 Ständiger Gast

Dr. jur. Jana Straßburger

Referentin im Referat 113 – Blut, Blutprodukte, Sera, Impfstoffe und Gewebe,
Bundesministerium für Gesundheit, Bonn/Berlin



9.5.3 Beratend mitgewirkt haben

Dr. med. Oliver Boy

Referent im Dezernat 3 – Qualitätsmanagement, Qualitätssicherung und Patientensicherheit der Bundesärztekammer, Berlin

Dr. jur. Marlis Hübner

Leiterin des Dezernats Recht der Bundesärztekammer, Berlin

Ass. jur. Susanne Passow

Referentin im Dezernat Recht der Bundesärztekammer, Berlin

9.6 Angehörte Sachverständige zur umschriebenen Fortschreibung der Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen

Neben den Landesärztekammern wurden gemäß den §§ 12a und 18 TFG und § 18 TPG Sachverständige folgender Institutionen im Rahmen der schriftlichen Fachanhörung beteiligt:

Arbeitsgemeinschaft der Ärzte staatlicher und kommunaler Bluttransfusionsdienste e. V.

Arbeitsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste

Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.

Arbeitsgemeinschaft Plasmapherese e. V.

Arbeitsgemeinschaft Transfusionsmedizinisches Fachpersonal e. V. Deutschland

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Ärztekammer Berlin

Ärztekammer Bremen

Ärztekammer des Saarlandes

Ärztekammer Hamburg

Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern

Ärztekammer Niedersachsen

Ärztekammer Nordrhein

Ärztekammer Sachsen-Anhalt

Ärztekammer Schleswig-Holstein

Ärztekammer Westfalen-Lippe

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

Bayerische Landesärztekammer

Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie e. V.

Berufsverband der Deutschen Chirurgen e. V.

Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e. V.

Berufsverband der Frauenärzte e. V.

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V.

Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V.

Berufsverband Deutscher Anästhesisten e. V.

Berufsverband Deutscher Internisten e. V.

Berufsverband Deutscher Laborärzte e. V.

Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner e. V.

Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik e. V.

BundesArbeitsGemeinschaft der PatientInnenstellen und -Initiativen

Bundesarbeitsgemeinschaft SELBSTHILFE e. V.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Bundesministerium der Verteidigung

Bundesministerium für Gesundheit

Bundesverband der Belegärzte e. V.

Bundesverband der Organtransplantierten e. V.

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V.



Bundesverband klinik- und heimversorgender Apotheker e. V.
Bundesverband Medizintechnologie e. V.
Bundeszahnärztekammer
Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantationen e. V.
Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V.
Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation gGmbH
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Immunogenetik e. V.
Deutsche Gesellschaft für Immunologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V.
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e. V.
Deutsche Knochenmarkspenderdatei gGmbH
Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.
Deutsche Stiftung Organtransplantation
Deutsche Transplantationsgesellschaft
Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e. V.
Deutscher Behindertenrat
Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e. V.
Deutscher Paritätischer Wohlfahrtsverband e. V.
Deutscher Verband Technischer Assistentinnen/Assistenten in der Medizin e. V.
DRK-Generalsekretariat
EUROCODE BLS
Eurotransplant International Foundation
Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e. V.
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V.
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V.
Gesellschaft für Virologie e. V.



Gesundheitsministerkonferenz

GKV-Spitzenverband

Hochschullehrerkonferenz Transfusionsmedizin-Hämotherapie

INSTAND – Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung

Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft für Klinische Hämotherapie gemeinnütziger e. V.

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Landesärztekammer Baden-Württemberg

Landesärztekammer Brandenburg

Landesärztekammer Hessen

Landesärztekammer Rheinland-Pfalz

Landesärztekammer Thüringen

Paul-Ehrlich-Institut

Plasma Protein Therapeutics Association Deutschland e. V.

Robert Koch-Institut

Sächsische Landesärztekammer

Ständige Impfkommision

Ständige Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Stiftung Europäische Gewebebanken

Stiftung Knochenmark- & Stammzellspende Deutschland

Verband der Diagnostica-Industrie e. V.

Verband der Privaten Krankenversicherung e. V.

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Verband unabhängiger Blutspendedienste e. V.

Verbraucherzentrale Bundesverband e. V.

Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland gGmbH

Zentrum Zahnärztliche Qualität im Institut der Deutschen Zahnärzte

Korrespondenzanschrift

Bundesärztekammer

Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik

Herbert-Lewin-Platz 1

10623 Berlin

E-Mail: dezernat6@baek.de
